

Иерархия математических моделей динамики асептического воспаления.

II. Проблематика минимальной модели и мультистабильность

Воропаева О.Ф.

*Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных
технологий, Новосибирск, Россия*

Аннотация. Разработана иерархия нелинейных математических моделей биокинетики ответа врожденной иммунной реакции (палеоиммунитета) на повреждение любой этиологии. В результате редукции сформирована вложенная последовательность восьми моделей базового уровня полноты, которые характеризуются структурной, параметрической общностью, а также описывают наиболее существенные свойства воспаления, включая механизмы M1/M2 поляризации и перепрограммирования макрофагов. Идея редукции основана на соображениях, отражающих объективные данные о роли компонентов врожденной иммунной системы в функционировании защитно-приспособительного механизма воспаления. Каждая модель откалибрована на известных экспериментальных данных о динамике воспаления в кожной ране. Выполнена оценка робастности в достаточно широком диапазоне значений параметров. Показано, что все модели иерархии являются моделями триггерного типа, способными в зависимости от начальных условий описывать, как минимум, три состояния реальной биологической системы – состояние условной нормы, классический острый воспалительный ответ на повреждение и его переход в хроническую форму.

Ключевые слова: врожденный иммунный ответ, асептическое воспаление, биокинетика, иерархия математических моделей, редукция, минимальная модель, численный анализ, мультистабильность, хирургическая кожная рана, хронизация воспаления

ВВЕДЕНИЕ

При математическом моделировании сложных трудноформализуемых объектов выбор в пользу моделей достаточно высокого уровня полноты и сложности, соответствующего современному уровню знаний о природе объекта, сопряжен с а) трудностями усвоения выходной информации и управления модельной системой, б) сложностью теоретического и численного анализа полученных систем уравнений и их решений, в) неполнотой количественных экспериментальных измерений (например, из-за разного рода проблем с наблюдаемостью системы), г) слишком высоким риском накопления неустраняемых погрешностей разного происхождения. Выбирая путь разумного сокращения размерности фазового пространства системы (пространства состояний) до уровня, сообразного уровню полноты имеющихся экспериментальных измерений, исследователь может опираться, в частности, на опыт наиболее употребимых классических моделей механики или базовых моделей математической биологии, но более всего – на важный эмпирический факт: в реальных больших сложных системах, как правило, всё устроено так, что в процессе эволюции из множества параметров состояния в фазовом пространстве состояний системы

естественным образом выделяются несколько главных, к которым подстраиваются все остальные, и это дает исследователю шанс «описать сложную систему просто» [1].

К категории сложных трудноформализуемых объектов, безусловно, относятся иммунологические механизмы локального воспаления – генетически детерминированной программы клеточно-молекулярных реакций на повреждение тканей, которое может быть вызвано разного рода биологическими, физическими, химическими или другими агентами, в том числе неинфекционной природы. Широко известно, что воспаление является главным типовым процессом в рамках сложных механизмов патогенеза большинства заболеваний человека, включая ишемические инфаркты, нейродегенеративные и онкологические процессы, повреждения в результате механических и химических воздействий, а также хирургических вмешательств. Поэтому так высока потребность в разработке моделей базового уровня, представляющих собой математическую формализацию фундаментальных общебиологических представлений об участии компонентов врожденной иммунной системы в защитно-приспособительных реакциях в очаге воспаления (см., например, [2–6] и библиографию к ним).

В данной работе, посвященной созданию иерархии базовых математических моделей динамики асептического воспаления, предпринимается попытка, действуя в рамках процедуры редукции, пройти путь от достаточно полной модели [4, 5] до минимальной модели, наследующей фиксированные наиболее существенные свойства реального объекта и исходной модели. Идея редукции основана исключительно на общебиологических соображениях, отражающих объективные данные о роли компонентов врожденной иммунной системы в функционировании защитно-приспособительного механизма воспаления. Представляется, что эта стратегия является оптимальной в контексте получения биологически адекватной математической идеализации механизма воспаления (разумеется, при условии, что редуцируемая модель является моделью механизменного типа). Оценка качества полученных в ходе редукции моделей основана на проверке нижеследующих свойств решений, отражающих фундаментальные свойства воспаления: предполагается, что модель должна а) адекватно описывать комплекс экспериментальных данных, заданных в виде временных рядов; б) адекватно описывать динамику процесса M1/M2 поляризации макрофагов, определяющего не только течение воспалительной реакции, но и последующий ход восстановительного процесса; в) обладать свойством мультистабильности, благодаря которому в биологически значимом диапазоне значений параметров может быть воспроизведено переключение сценария воспаления с острого на хронический; г) быть робастной, т.е. на качественном и/или количественном уровне демонстрировать адекватные биологии воспаления реакции на варьирование параметров модели в малом (5–15%) или в достаточно широком, допускающем биологические интерпретации, диапазоне значений.

ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Основные идеи принятого подхода к моделированию излагаются в части I данной работы [3], поэтому здесь перечислим лишь общие моменты, раскрывающие суть принятой биологической [2, 6–20] и математической идеализации:

- начальное повреждение ассоциировано с активацией тромбоцитов. В течение первых нескольких минут раневого процесса тромбоциты, находящиеся непосредственно в зоне повреждения, активируются, стремительно высвобождая из своих гранул факторы роста (цитокины). Полное высвобождение факторов роста происходит в течение часа, но тромбоциты продолжают их синтезировать в течение еще нескольких дней, и затем сами погибают. Функция тромбоцитов, связанная с образованием сгустка, предотвращающего кровотечение, выводится за рамки модели, в том числе из-за дефицита надежных количественных данных;

- высвобождение цитокинов обеспечивает начало асептического воспаления – массивной реакции врожденной иммунной системы (ВИС) на повреждение. В зоне раневого повреждения факторы роста участвуют в модуляции воспаления, способствуя миграции лейкоцитов к очагам повреждения, усиливая секрецию цитокинов макрофагами и их фагоцитарную активность. Важнейшая функция факторов роста, связанная с регуляцией естественных процессов заживления, наиболее ярко проявляется во время более поздней пролиферативной фазы, рассмотрение которой выходит за рамки принятой модели;

- в течение воспалительной фазы, в первую очередь, происходит очищение раневой области от повреждённых и мёртвых клеток и их фрагментов через механизм фагоцитоза. Лейкоциты (преимущественно нейтрофилы и моноциты-макрофаги) поглощают и перерабатывают этот биологический мусор. Через тот же механизм происходит утилизация (эффероцитоз) выработавших свой ресурс и погибших путем апоптоза нейтрофилов. Это классическое представление о ходе реакции врожденной иммунной системы на локальное повреждение скорректировано современным представлением о двойственности воспаления, которая проявляется в единстве и противоборстве двух пулов факторов воспаления – провоспалительного (классического) и противовоспалительного, а также в пластичности макрофагов, способных функционально адаптироваться к микроокружению непосредственно в ходе воспаления, принимая провоспалительный (фагоцитарный) фенотип M1 или противовоспалительный (прорепаративный) фенотип M2. Цитокины во всех этих процессах выполняют важнейшую функцию медиаторов воспаления;

- при создании содержательной (биологической) модели биохимии воспаления в число значимых факторов включены основные субпопуляции клеток иммунной системы – активированные тромбоциты, нейтрофилы и макрофаги фенотипов M1 и M2. Медиаторы воспаления представлены фактором некроза опухолей TNF- α (одним из наиболее изученных провоспалительных факторов и хемокином), хемокином CXCL8, трансформирующим фактором роста TGF- β и фактором роста тромбоцитов PDGF, про- и противовоспалительными интерлейкинами IL-1 β , IL-6, IL-10 и IL-12, макрофагальным воспалительным белком MIP-1 α . Функции и взаимосвязи этих факторов более подробно обсуждаются в [3, 4]; общая схема состава и взаимосвязей перечисленных клеточных и молекулярных факторов воспаления, наиболее значимых для рассматриваемой системы, представлена на рисунке 1. Детальное описание биологии палеоиммунитета и методологии вычислительных экспериментов приведено в [3, 4].

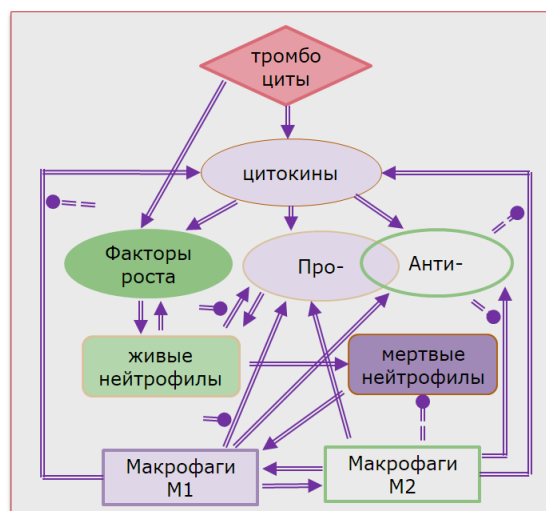


Рис. 1. Обобщающая схема принятой биологической идеализации асептического воспаления. Стрелки с острыми наконечниками символизируют положительное воздействие, стрелки с закругленными наконечниками – отрицательное (ингибирующее) воздействие.

Далее всюду набор параметров состояния моделируемой биологической системы, представленный вектором $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_m)$, включает плотности упомянутых выше субпопуляций клеток ВИС – активированных тромбоцитов, живых и апоптозных нейтрофилов, макрофагов фенотипов M1 и M2, а также концентрации TNF- α и CXCL8, факторов роста TGF- β и PDGF, про- и противовоспалительных интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-10 и IL-12, макрофагального воспалительного белка MIP-1 α . Список обозначений приведен в таблице 1.

Математическое моделирование основано на приближении локальной пространственной однородности биохимических процессов, происходящих в характерных точках области повреждения; предполагается также, что в неповрежденной зоне воспаление отсутствует.

Таблица 1. Список параметров состояния модельной биологической системы

x_1	плотность активных тромбоцитов	x_8	концентрация тромбоцитарного фактора роста PDGF
x_2	плотность функционально состоятельных нейтрофилов	x_9	концентрация интерлейкина IL-1 β
x_3	плотность нейтрофилов, умерших путем апоптоза	x_{10}	концентрация хемокина CXCL8
x_4	плотность макрофагов фенотипа M1	x_{11}	концентрация интерлейкина IL-6
x_5	плотность макрофагов фенотипа M2	x_{12}	концентрация интерлейкина IL-10
x_6	концентрация фактора некроза опухоли TNF- α	x_{13}	концентрация интерлейкина IL-12
x_7	концентрация трансформирующего фактора роста TGF- β	x_{14}	концентрация макрофагального воспалительного белка MIP-1 α

2. ИЕРАРХИЯ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ 1–4: НЕКОТОРЫЕ КАЧЕСТВЕННЫЕ СВОЙСТВА

Полученные на начальном этапе данного исследования [3] математические модели динамики асептического воспаления образуют вложенную последовательность нелинейных систем дифференциальных уравнений, описывающих универсальный механизм воспалительной реакции в рамках базовых постулатов биокинетики, теории динамических систем, теории подобию и размерностей.

2.1. Модель 1 – наиболее полная модель иерархии

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= -k_1 x_1, \\
 \frac{dx_2}{dt} &= \frac{k_2 x_7}{k_3 + x_7} + \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} + \frac{k_6 x_{10}}{k_7 + x_{10}} + \left(\frac{k_8 x_9}{k_9 + x_9} + \frac{k_{10} x_6}{k_{11} + x_6} \right) x_2 - \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 - k_{14} x_2, \\
 \frac{dx_3}{dt} &= \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 + k_{14} x_2 - \frac{k_{15} x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \\
 \frac{dx_4}{dt} &= \frac{k_{17} x_7^2 (t - \tau)}{k_{18} + x_7^2 (t - \tau)} + \frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21} x_6}{k_{22} + x_6} + \frac{k_{23} x_{14}^2}{k_{24} + x_{14}^2} + k_{25} x_3 - \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4, \\
 \frac{dx_5}{dt} &= \frac{k_{30} x_{12}}{k_{31} + x_{12}} x_5 + \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28} x_5 - k_{29} x_5,
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_6}{dt} &= \frac{k_{32}x_{13}}{k_{33}+x_{13}}x_6 + \frac{k_{34}k_{35}}{k_{35}+x_7} \frac{k_{36}}{k_{36}+x_{11}}x_2 + \frac{k_{37}k_{38}}{k_{38}+x_{12}} \frac{k_{39}}{k_{39}+x_7} \frac{k_{40}x_4}{k_{40}+x_{11}^\alpha} + k_{41}x_5 - k_{42}x_6, \\
 \frac{dx_7}{dt} &= k_{43}x_1 + k_{44}x_2 + (k_{45}x_4 + k_{46}x_5) \frac{x_7}{k_{47}+x_7} - k_{48}x_7, \\
 \frac{dx_8}{dt} &= \frac{k_{49}x_1^2}{k_{50}+x_1^2} + (k_{51}x_4 + k_{52}x_5) \frac{x_8}{k_{53}+x_8} - k_{54}x_8, \\
 \frac{dx_9}{dt} &= \frac{k_{55}k_{56}}{k_{56}+x_7} \frac{k_{57}}{k_{57}+x_{11}}x_2 + \frac{k_{58}k_{59}}{k_{59}+x_{12}} \frac{k_{60}}{k_{60}+x_7} \frac{k_{61}}{k_{61}+x_{11}^\sigma}x_4 + k_{62}x_5 - k_{63}x_9, \\
 \frac{dx_{10}}{dt} &= k_{64}x_4 + k_{65}x_5 + \left(\frac{k_{66}x_9}{k_{67}+x_9} + \frac{k_{68}x_6}{k_{69}+x_6} \right) x_{10} - k_{70}x_{10}, \\
 \frac{dx_{11}}{dt} &= \frac{k_{71}k_{72}}{k_{72}+x_7} \frac{k_{73}}{k_{73}+x_{11}}x_2 + \frac{k_{74}k_{75}}{k_{75}+x_{12}}x_4 + \frac{k_{76}k_{75}}{k_{75}+x_{12}} \frac{x_7}{k_{77}+x_7}x_4 + k_{78}x_5 - k_{79}x_{11}, \\
 \frac{dx_{12}}{dt} &= k_{80}x_4 + \frac{k_{81}x_7}{k_{82}+x_7}x_4 + \frac{k_{83}k_{84}}{k_{84}+x_{12}}x_5 - k_{85}x_{12}, \\
 \frac{dx_{13}}{dt} &= \frac{k_{86}x_6}{k_{87}+x_6}x_4 + \frac{k_{88}x_6}{k_{89}+x_6}x_2 - k_{90}x_{13}, \\
 \frac{dx_{14}}{dt} &= k_{91}x_4 + k_{92}x_5 - k_{93}x_{14}.
 \end{aligned}$$

Здесь обозначения параметров состояния – компонент вектора решения задачи x_q ($q=1,\dots,14$) – остаются такими, как они определены в таблице 1; k_p ($p=1,\dots,93$) – постоянные параметры модели. Далее всюду для наглядности эти обозначения и нумерация переменных и параметров моделей останутся неизменными.

2.2. Модели 2–4 и их качественные свойства

Модель 2 структурно наиболее близка к модели 1, включает 11 ОДУ. На этом этапе идея редукции состоит в том, чтобы влияние хемокина CXCL8 (x_{10}), интерлейкина IL-12 (x_{13}) и макрофагального воспалительного белка MIP-1 α (x_{14}) отнести в категорию неопределенностей, заменив явное выражение их роли на неявное. Модель 2 имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= -k_1x_1, \\
 \frac{dx_2}{dt} &= \frac{k_2x_7}{k_3+x_7} + \frac{k_4x_8}{k_5+x_8} + \left(\frac{k_8x_9}{k_9+x_9} + \frac{k_{10}x_6}{k_{11}+x_6} \right) x_2 - \frac{k_{12}x_{11}}{k_{13}+x_{11}}x_2 - k_{14}x_2, \\
 \frac{dx_3}{dt} &= \frac{k_{12}x_{11}}{k_{13}+x_{11}}x_2 + k_{14}x_2 - \frac{k_{15}x_3}{k_{16}+x_3}x_4, \\
 \frac{dx_4}{dt} &= \frac{k_{17}x_7^2(t-\tau)}{k_{18}+x_7^2(t-\tau)} + \frac{k_{19}x_8}{k_{20}+x_8} + \frac{k_{21}x_6}{k_{22}+x_6} + k_{25}x_3 - \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27}+x_3}x_4 + k_{28}x_5 - k_{29}x_4, \\
 \frac{dx_5}{dt} &= \frac{k_{30}x_{12}}{k_{31}+x_{12}}x_5 + \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27}+x_3}x_4 - k_{28}x_5 - k_{29}x_5, \\
 \frac{dx_6}{dt} &= \frac{k_{34}k_{35}}{k_{35}+x_7} \frac{k_{36}}{k_{36}+x_{11}}x_2 + \frac{k_{37}k_{38}}{k_{38}+x_{12}} \frac{k_{39}}{k_{39}+x_7} \frac{k_{40}}{k_{40}+x_{11}^\alpha}x_4 + k_{41}x_5 - k_{42}x_6,
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dx_7}{dt} &= k_{43}x_1 + k_{44}x_2 + (k_{45}x_4 + k_{46}x_5) \frac{x_7}{k_{47} + x_7} - k_{48}x_7, \\
\frac{dx_8}{dt} &= \frac{k_{49}x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51}x_4 + k_{52}x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54}x_8, \\
\frac{dx_9}{dt} &= \frac{k_{55}k_{56}}{k_{56} + x_7} \frac{k_{57}}{k_{57} + x_{11}} x_2 + \frac{k_{58}k_{59}}{k_{59} + x_{12}} \frac{k_{60}}{k_{60} + x_7} \frac{k_{61}}{k_{61} + x_{11}^\sigma} x_4 + k_{62}x_5 - k_{63}x_9, \\
\frac{dx_{11}}{dt} &= \frac{k_{71}k_{72}}{k_{72} + x_7} \frac{k_{73}}{k_{73} + x_{11}} x_2 + \frac{k_{74}k_{75}}{k_{75} + x_{12}} x_4 + \frac{k_{76}k_{75}}{k_{75} + x_{12}} \frac{x_7}{k_{77} + x_7} x_4 + k_{78}x_5 - k_{79}x_{11}, \\
\frac{dx_{12}}{dt} &= k_{80}x_4 + \frac{k_{81}x_7}{k_{82} + x_7} x_4 + \frac{k_{83}k_{84}}{k_{84} + x_{12}} x_5 - k_{85}x_{12}.
\end{aligned}$$

Модель 3, состоящая из 10-ти дифференциальных уравнений, получена исключением из списка параметров состояния концентрации противовоспалительного интерлейкина IL-10 (x_{12}) и «мягким» перераспределением его роли на другие учтенные в модели процессы, определяющие ход воспаления:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= -k_1x_1, \\
\frac{dx_2}{dt} &= \frac{k_2x_7}{k_3 + x_7} + \frac{k_4x_8}{k_5 + x_8} + \left(\frac{k_8x_9}{k_9 + x_9} + \frac{k_{10}x_6}{k_{11} + x_6} \right) x_2 - \frac{k_{12}x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 - k_{14}x_2, \\
\frac{dx_3}{dt} &= \frac{k_{12}x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 + k_{14}x_2 - \frac{k_{15}x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \\
\frac{dx_4}{dt} &= \frac{k_{17}x_7^2(t-\tau)}{k_{18} + x_7^2(t-\tau)} + \frac{k_{19}x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21}x_6}{k_{22} + x_6} + k_{25}x_3 - \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28}x_5 - k_{29}x_4, \\
\frac{dx_5}{dt} &= k_{26} \frac{k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28}x_5 - k_{29}x_5, \\
\frac{dx_6}{dt} &= \frac{k_{34}k_{35}}{k_{35} + x_7} \frac{k_{36}}{k_{36} + x_{11}} x_2 + k_{37} \frac{k_{39}}{k_{39} + x_7} \frac{k_{40}}{k_{40} + x_{11}^\alpha} x_4 + k_{41}x_5 - k_{42}x_6, \\
\frac{dx_7}{dt} &= k_{43}x_1 + k_{44}x_2 + (k_{45}x_4 + k_{46}x_5) \frac{x_7}{k_{47} + x_7} - k_{48}x_7, \\
\frac{dx_8}{dt} &= \frac{k_{49}x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51}x_4 + k_{52}x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54}x_8, \\
\frac{dx_9}{dt} &= \frac{k_{55}k_{56}}{k_{56} + x_7} \frac{k_{57}}{k_{57} + x_{11}} x_2 + k_{58} \frac{k_{60}}{k_{60} + x_7} \frac{k_{61}}{k_{61} + x_{11}^\sigma} x_4 + k_{62}x_5 - k_{63}x_9, \\
\frac{dx_{11}}{dt} &= \frac{k_{71}k_{72}}{k_{72} + x_7} \frac{k_{73}}{k_{73} + x_{11}} x_2 + k_{76} \frac{x_7}{k_{77} + x_7} x_4 + k_{78}x_5 - k_{79}x_{11}.
\end{aligned}$$

Модель 4 представляет собой нелинейную систему 8-ми ОДУ. На этом этапе редукции предпринимается попытка вывести из модели интерлейкины IL-1 β (x_9) и IL-6 (x_{11}). Тем самым принято, что воспалительный процесс характеризуется уровнями активных тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов-макрофагов, а также уровнем фактора некроза опухолей TNF- α и двух факторов роста TGF- β и PDGF:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1x_1,$$

$$\begin{aligned}\frac{dx_2}{dt} &= \frac{k_2 x_7}{k_3 + x_7} + \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} + \frac{k_{10} x_6}{k_{11} + x_6} x_2 - k_{14} x_2, \\ \frac{dx_3}{dt} &= k_{14} x_2 - \frac{k_{15} x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \\ \frac{dx_4}{dt} &= \frac{k_{17} x_7^2 (t - \tau)}{k_{18} + x_7^2 (t - \tau)} + \frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21} x_6}{k_{22} + x_6} + k_{25} x_3 - \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4, \\ \frac{dx_5}{dt} &= \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28} x_5 - k_{29} x_5, \\ \frac{dx_6}{dt} &= \frac{k_{34} k_{35}}{k_{35} + x_7} x_2 + k_{37} \frac{k_{39}}{k_{39} + x_7} x_4 + k_{41} x_5 - k_{42} x_6, \\ \frac{dx_7}{dt} &= k_{43} x_1 + k_{44} x_2 + (k_{45} x_4 + k_{46} x_5) \frac{x_7}{k_{47} + x_7} - k_{48} x_7, \\ \frac{dx_8}{dt} &= \frac{k_{49} x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51} x_4 + k_{52} x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54} x_8.\end{aligned}$$

При постановке начальной задачи для моделей 1–4 учитывалось, что для системы вида

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(t, \mathbf{x}, \mathbf{x}(t - \tau)) \quad (1)$$

начальные условия задаются в виде функций «истории» на интервале $[t_0 - \tau, t_0]$:

$$\mathbf{x}(\theta) = \boldsymbol{\varphi}_0(\theta) \equiv \mathbf{a}, \quad \theta \in [t_0 - \tau, t_0], \quad (2)$$

где $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_m)$ – вектор решения, $\mathbf{F} = (f_1, \dots, f_m)$, $\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_m)$, $a_i = \text{const} \geq 0$, $i = 1, \dots, m$. Процедура обезразмеривания описана в [3].

Практическая ценность этих моделей состоит в том [3], что они а) универсальны и, как представляется, достаточно полны для того, чтобы рассматриваться как полноценный исследовательский инструмент, особенно в тех случаях, когда в центре внимания находится функционирование клеточного пула врожденной иммунной системы и связанные фундаментальные процессы, например, их функциональная поляризация, б) откалиброваны на экспериментальных данных о динамике воспаления в центральной зоне асептической кожной раны, в) успешно прошли основные этапы проверки робастности, включая анализ чувствительности к малым вариациям значений параметров и «диагностические» проверки отклика системы на типичные патологические изменения фонового состояния врожденной иммунной системы, г) могут адекватно описывать динамику факторов воспаления при остром инфаркте в левом желудочке сердца мыши. Тем самым, выполнено одно из важных условий – сохранение в ходе редукции базового функционала системы и ее наиболее полной математической модели (из предложенной иерархии моделей). Наконец, любая из этих моделей может рассматриваться как базовая при разработке новых математических моделей, ориентированных на новые проблемы, цели и задачи.

Представляется важным теперь обратить внимание на качественные свойства решений, которые имеют высокую значимость с точки зрения их соответствия свойствам реального асептического воспалительного процесса. Отметим особо, что достаточно детальный численный анализ свойств решений модели 1 был проведен в более ранних исследованиях [3–5, 19], где была обнаружена множественность стационарных состояний системы в пространстве параметров состояния моделируемой биологической системы, представленной вектором $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_{14})$, исследован

триггерный механизм переключения этих состояний и показаны возможности моделей иерархии как эффективного инструмента для изучения и раннего прогноза характера иммунного ответа, а также для анализа гипотетических терапевтических стратегий, предотвращающих прогрессирование острого воспаления в хроническое. В частности, в [19] в рамках принятых моделей 1–3 продемонстрирован важный эффект «насыщения» информацией: «дооперационный» анализ численности пула клеток иммунной системы, особенно с учетом M1/M2 поляризации макрофагов, оказался весьма эффективным в контексте предсказания риска хронизации воспаления, а привлечение (в дополнение к этому) информации о состоянии пула медиаторов воспаления оказалось существенно менее значимым.

Покажем, не претендуя на исчерпывающую полноту анализа качественных свойств, что иерархия моделей 2–4, полученных в результате последовательной редукции, наследует свойство мультистабильности модели 1. Важно отметить, что анализ проводился исключительно в окрестности биологически значимых решений, согласованных с калибровочными экспериментальными данными, когда в вычислительном эксперименте [4] был реализован сценарий острого воспалительного процесса при раневом повреждении, который представлен набором данных из лабораторных экспериментов [7–18]. Полученные в результате калибровки оптимальные значения параметров моделей 1–4 приведены в таблицах 2–5.

Таблица 2. Оптимальные значения обезразмеренных параметров модели 1 в задаче о динамике асептического воспаления в хирургической кожной ране

k_1	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	k_7	k_8	k_9	k_{10}
0.69	0.0137	1.4	0.13	0.766	$1.3 \cdot 10^{-9}$	0.0998	0.014	0.083	0.016
k_{11}	k_{12}	k_{13}	k_{14}	k_{15}	k_{16}	k_{17}	k_{18}	k_{19}	k_{20}
1.9	0.045	0.071	0.1	0.302	0.556	0.07	173650	0.21	9.19
k_{21}	k_{22}	k_{23}	k_{24}	k_{25}	k_{26}	k_{27}	k_{28}	k_{29}	k_{30}
0.14	104.3	0.28	446570	0.043	0.0425	0.0325	$4.95 \cdot 10^{-3}$	$8.3 \cdot 10^{-3}$	0.007
k_{31}	k_{32}	k_{33}	k_{34}	k_{35}	k_{36}	k_{37}	k_{38}	k_{39}	k_{40}
64.4	0.09	0.062	0.97	3.67	2.13	0.939	254.9	18.64	6.07
k_{41}	k_{42}	k_{43}	k_{44}	k_{45}	k_{46}	k_{47}	k_{48}	k_{49}	k_{50}
0.1164	1.066	1.55	0.0478	0.31	0.512	$4.66 \cdot 10^{-4}$	0.693	0.153	$8 \cdot 10^{-18}$
k_{51}	k_{52}	k_{53}	k_{54}	k_{55}	k_{56}	k_{57}	k_{58}	k_{59}	k_{60}
0.132	0.132	1.53	0.173	0.107	3.67	2.13	1.075	86.7	2.77
k_{61}	k_{62}	k_{63}	k_{64}	k_{65}	k_{66}	k_{67}	k_{68}	k_{69}	k_{70}
0.214	$5.8 \cdot 10^{-4}$	0.173	0.357	0.099	0.07	1.25	0.09	9.48	0.347
k_{71}	k_{72}	k_{73}	k_{74}	k_{75}	k_{76}	k_{77}	k_{78}	k_{79}	k_{80}
1.81	0.367	2.13	0.12	254.9	0.118	0.621	0.012	0.462	0.111
k_{81}	k_{82}	k_{83}	k_{84}	k_{85}	k_{86}	k_{87}	k_{88}	k_{89}	k_{90}
0.111	0.0226	$7.54 \cdot 10^{-3}$	305.9	0.193	0.185	1.9	2.86	66.38	0.058
k_{91}	k_{92}	k_{93}	τ	α	σ				
0.37	0.1	0.345	12	0.154	0.157				

Рисунки 2–4 демонстрируют типичное поведение решений в окрестности трех обнаруженных в расчетах стационарных состояний моделей 2–4; варьировались начальные условия (анализ поведения интегральных кривых в окрестности нулевого решения не производился ввиду относительно низкой биологической значимости). Расчеты выполнялись на последовательности сеток, как правило, на интервале времени [0, 160] дней с привлечением двух численных методов решения задачи Коши (описание алгоритма решения задачи вида (1)–(2) дано в [3–5]). Штриховые линии 1, 2, 3 соответствуют расчетам при начальных условиях (2), заданных вектором $\mathbf{a} = \mathbf{SS}^k$

($k = 1, 2, 3$), где SS^1 , SS^2 , SS^3 – найденные в ходе вычислительных экспериментов стационарные решения моделей 2–4; сплошные линии – при вариациях начальных условий в окрестности SS^k ; на каждом рисунке сплошными цветными линиями 4 отмечено согласованное с экспериментальными данными [7–18] калибровочное решение, полученное при $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$. Видно, что в зависимости от начальных условий решения асимптотически устремляются к состоянию SS^1 (линии 1), характеризующемуся относительно низким уровнем факторов воспаления – сценарий острого воспаления, или к SS^2 (линии 2) с весьма высоким уровнем воспалительных факторов – сценарий хронизации воспаления. При этом для каждой модели можно указать неустойчивое состояние SS^3 (линии 3), пребывание в котором ограничено из-за сверхчувствительности системы к малым возмущениям начальных значений переменных, в ответ на которые система устремляется в состояние SS^1 или SS^2 .

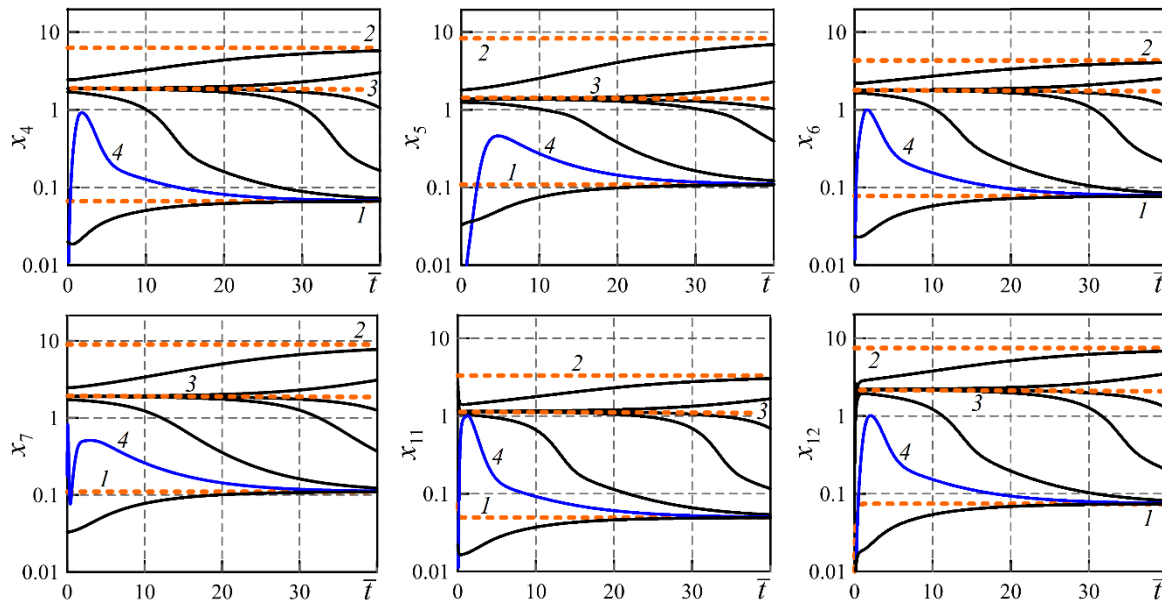


Рис. 2. Численные решения модели 2 в зависимости от начальных условий (2): штриховые оранжевые линии 1, 2, 3 – $\mathbf{a} = SS^k$ ($k = 1, 2, 3$ – стационарные решения); черные линии – $\mathbf{a} = SS^k \pm \delta$, $\delta \neq 0$; линии 4 – $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$ (решение, согласованное с экспериментальными данными); $\bar{t} = t/24$.

Таблица 3. Таблица параметров модели 2; остальные параметры такие, как в таблице 2

k_{11}	k_{22}	k_{34}	k_{37}	k_{41}
2.028	111.342	1.035	1.002	0.12425

Таблица 4. Таблица параметров модели 3; остальные параметры такие, как в таблице 2

k_{34}	k_{37}	k_{58}	k_{76}
0.97	1.002	1.2	0.5175

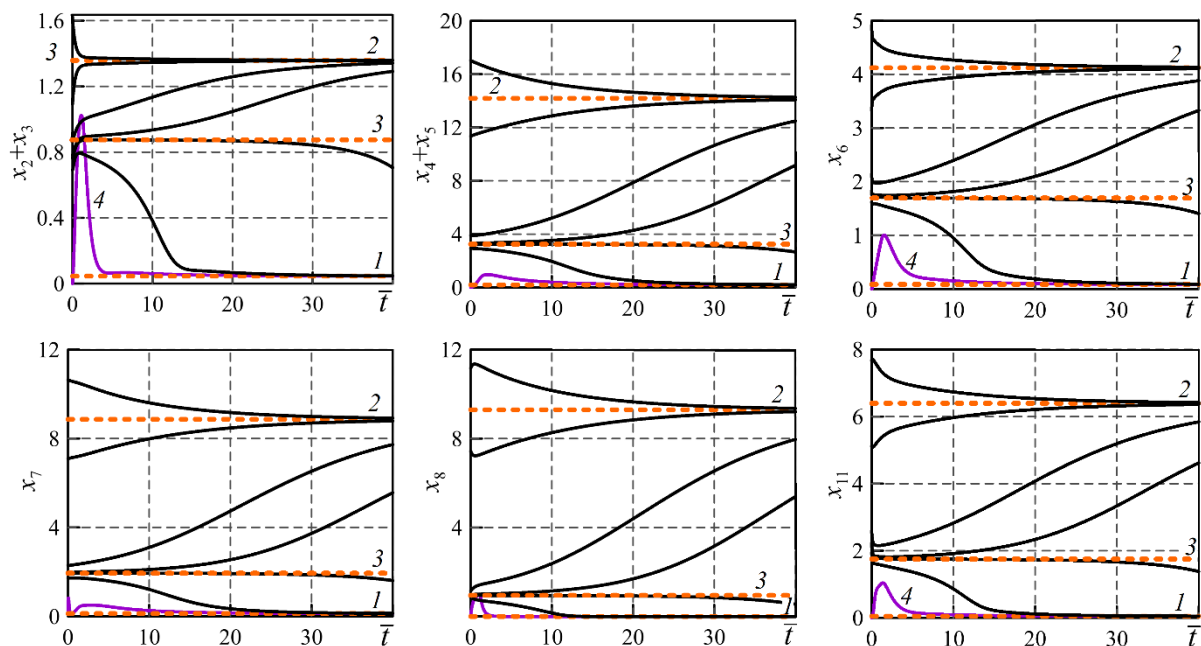


Рис. 3. Численные решения модели 3 в зависимости от начальных условий (2): штриховые оранжевые линии 1, 2, 3 – $\mathbf{a} = \mathbf{SS}^k$ ($k = 1, 2, 3$ – стационарные решения); черные линии – $\mathbf{a} = \mathbf{SS}^k \pm \delta$, $\delta \neq 0$; цветные линии 4 – $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$ (решение, согласованное с экспериментальными данными); $\bar{t} = t/24$.

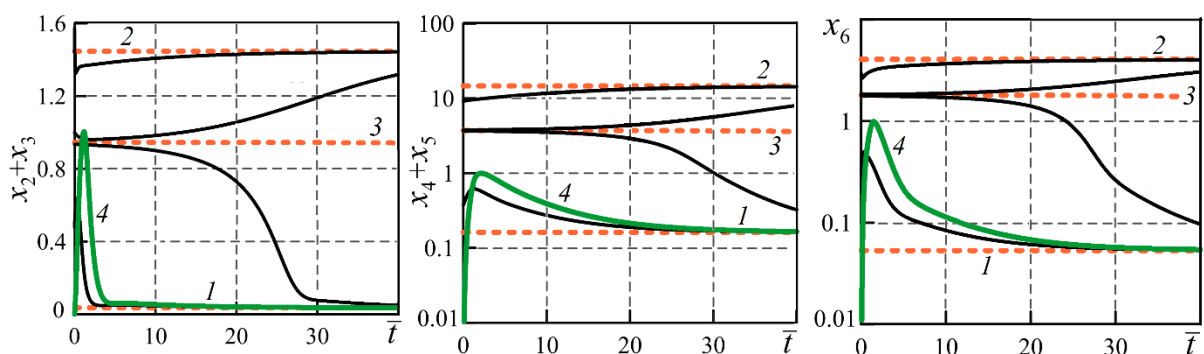


Рис. 4. Численные решения модели 4 в зависимости от начальных условий (2): штриховые оранжевые линии 1, 2, 3 – $\mathbf{a} = \mathbf{SS}^k$ ($k = 1, 2, 3$ – стационарные решения); черные линии – $\mathbf{a} = \mathbf{SS}^k \pm \delta$, $\delta \neq 0$; линии 4 – $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$ (решение, согласованное с экспериментальными данными); $\bar{t} = t/24$.

В ходе анализа результатов вычислительных экспериментов было замечено, что используемые при калибровке моделей 1–4 экспериментальные временные ряды и соответствующая им большая часть компонент вектора решения (линии 4 на рисунках 2–4) характеризуются тем, что они не достигают уровня, отмеченного как состояние $\mathbf{SS}^3$, что соответствует наблюдаемому в лабораторных экспериментах [7–18] острому сценарию воспаления. Это указывает на биологическую значимость полученных стационарных состояний и правомерность основанных на их анализе выводов о терапевтическом потенциале управления воспалением. Дело в том, что при определенных условиях динамическая система может находиться в неустойчивом промежуточном состоянии $\mathbf{SS}^3$ в течение длительного времени, которое превышает значения, отмеченные в вычислительных и лабораторных экспериментах, а также и в клинических условиях. И тогда это состояние, по-видимому, можно рассматривать как достаточно «мягкий» вариант хронического течения воспалительного процесса, который при неблагоприятных условиях легко переходит в более тяжелую хроническую форму. Однако возможно и благоприятное разрешение воспаления,

вероятность которого может возрастать, если неустойчивое положение равновесия, подобное SS^3 , рассматривать как «терапевтическое окно» для регуляторного воздействия (выборочно, в зависимости от установленной функции) на один из факторов воспаления – тромбоциты, лейкоциты или медиаторы воспаления.

Таблица 5. Таблица параметров моделей 4, 5, 6; остальные параметры такие, как в таблице 2

k_2	k_4	k_{15}	k_{16}	k_{17}	k_{18}	k_{19}	k_{21}
0.013047	0.1238	0.2718	0.5295	0.0778	173600	0.2334	0.1556
k_{22}	k_{25}	k_{27}	k_{34}	k_{37}	k_{39}	k_{41}	k_{43}
85.4918	0.04514	0.03095	0.83483	0.6927	22.6	0.08586	1.88
k_{44}	k_{45}	k_{46}	k_{50}	k_{51}	k_{52}		
0.0609	0.279	0.4608	10^{-17}	0.1188	0.1188		

3. ПРОБЛЕМАТИКА МИНИМАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИЕРАРХИИ

Тема минимальной модели представляет интерес, прежде всего, в контексте определения системы уравнений минимальной размерности, которая составляет конструктивное ядро всех моделей иерархии, обеспечивающее сохранение наиболее значимых свойств объекта и модели 1.

Ранее отмечалось, что фундаментальная цель редукции – сделать сложную модель трудноформализуемого объекта, насколько это возможно, более понятной, наблюдаемой, управляемой и вычислительно эффективной, но все еще содержательной. Предлагаемые в данном разделе модели, претендующие на роль минимальных, реализуют два подхода к характеристике пула нейтрофилов и выбору соответствующих параметров состояния системы: модели 5 и 6 рассматривают две субпопуляции – функционально состоятельные нейтрофилы (x_2) и нейтрофилы, умершие путем апоптоза после выполнения основных функций фагоцитоза и дегрануляции (x_3), а модели 7 и 8 – только первую из них (x_2). Оба подхода можно отнести к разряду общепринятых. При этом предполагается, что минимальная модель в рамках наиболее лаконичного представления реальной системы должна по-прежнему: а) давать адекватное описание экспериментальных данных (в соответствии с полнотой принятой в модели биологической идеализации) и динамики M1/M2 поляризации макрофагов, б) быть робастной, как модели 1–4 в [3], в) обладать свойством мультистабильности в биологически значимом диапазоне значений, чтобы описывать, по крайней мере, два основных сценария – острое воспаление и его переход в хроническое воспаление в зависимости от начальных условий.

3.1 Минимальные модели 5 и 6

Модель 5 получена в [3] как результат редукции модели 4 и характеризуется тем, что из списка важнейших параметров состояния исключена концентрация трансформирующего фактора роста TGF- β (x_7). Тем самым предполагается, что пул клеток ВИС должен быть представлен активированными тромбоцитами и двумя группами лейкоцитов с учетом состояний жизни–смерти, цитокин-зависимой активации, поляризации и перепрограммирования, а также то, что, в первом приближении, основную роль в регуляции иммунного ответа на повреждение гипотетически способны выполнять фактор некроза опухолей TNF- α и фактор роста тромбоцитов PDGF. Модель 5 имеет следующий вид:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1, \quad (3)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} + \frac{k_{10} x_6}{k_{11} + x_6} x_2 - k_{14} x_2, \quad (4)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = k_{14} x_2 - \frac{k_{15} x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \quad (5)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = \frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21} x_6}{k_{22} + x_6} + k_{25} x_3 - \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4, \quad (6)$$

$$\frac{dx_5}{dt} = \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28} x_5 - k_{29} x_5, \quad (7)$$

$$\frac{dx_6}{dt} = k_{34} x_2 + k_{37} x_4 + k_{41} x_5 - k_{42} x_6, \quad (8)$$

$$\frac{dx_8}{dt} = \frac{k_{49} x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51} x_4 + k_{52} x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54} x_8. \quad (9)$$

Модель 6 отличается от модели 5 лишь тем, что из списка параметров состояния дополнительно исключена концентрация TNF- α (x_6), а из модели 5 – уравнение (8) и связанные с x_6 слагаемые. Таким образом, модель 6 имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_1 x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} - k_{14} x_2, \\ \frac{dx_3}{dt} &= k_{14} x_2 - \frac{k_{15} x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \\ \frac{dx_4}{dt} &= \underbrace{\frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} + k_{25} x_3}_{\text{хемотаксис, классическая активация}} - \underbrace{k_{26} \frac{k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4}_{\text{перепрограммирование макрофагов}}, \\ \frac{dx_5}{dt} &= k_{26} \underbrace{\frac{k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4}_{\text{перепрограммирование макрофагов}} - k_{28} x_5 - k_{29} x_5, \\ \frac{dx_8}{dt} &= \frac{k_{49} x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51} x_4 + k_{52} x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54} x_8. \end{aligned}$$

Заметим, что с точки зрения биологии воспалительной реакции, особенно в контексте ее двойственности, исключение из рассмотрения вклада важнейшего провоспалительного цитокина TNF- α представляется весьма противоречивым. Однако последующий анализ работоспособности такой математической идеализации подтвердил ее адекватность как в части, касающейся обеспечения наблюдаемого в лабораторных экспериментах динамического баланса про- и противовоспалительного пулов клеток иммунной системы нейтрофилов и макрофагов, так и в части динамики остальных (разумеется, кроме x_1) параметров состояния этой модельной системы. Можно предположить, что здесь сыграла свою «заместительную» роль принятая гипотеза о важности учета вклада субпопуляции нейтрофилов, умерших путем апоптоза (x_3), в регуляцию процессов M1/M2 поляризации и перепрограммирования макрофагов (качественная оценка этой гипотезы будет дана на уровне моделей 7 и 8). К тому же следует признать, что попытка исключения из модели 5 переменной x_8 – концентрации фактора роста тромбоцитов PDGF – в контексте принятой здесь концепции редукции и поиска минимальной модели иерархии не увенчалась успехом.

3.2. Минимальные модели 7 и 8

Следующие две модели представляют собой, в определенной мере, альтернативу моделям 1–6 в части, касающейся попытки балансировки вклада про- и противовоспалительных факторов в M1/M2 поляризацию макрофагов. Исходя из анализа общей концепции, альтернативой следует считать исключение из системы параметра состояния x_3 (плотности субпопуляции нейтрофилов, умерших путем апоптоза, которой в моделях 1–6 фактически отведена роль важного провоспалительного фактора), заменив при этом аппроксимацию вклада перепрограммирования макрофагов фенотипа M1 под контролем фактора x_3 более простой аппроксимацией – линейным законом действующих масс.

Модель 7 получена из модели 5, и это, помимо исключения уравнения (5), повлекло за собой изменения системы уравнений (3)–(9), связанные с модификацией уравнений (6), (7) и перераспределением бюджета ряда уравнений. Модель 7 имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= -k_1 x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} + \frac{k_{10} x_6}{k_{11} + x_6} x_2 - k_{14} x_2, \\ \frac{dx_4}{dt} &= \frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21} x_6}{k_{22} + x_6} - k_{26} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4, \\ \frac{dx_5}{dt} &= k_{26} x_4 - k_{28} x_5 - k_{29} x_5, \\ \frac{dx_6}{dt} &= k_{34} x_2 + k_{37} x_4 + k_{41} x_5 - k_{42} x_6, \\ \frac{dx_8}{dt} &= \frac{k_{49} x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51} x_4 + k_{52} x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54} x_8.\end{aligned}$$

Модель 8 следует из модели 7 при исключении из системы концентрации фактора некроза опухоли TNF- α (x_6). Действуя по аналогии со случаем перехода от модели 5 к модели 6, получаем модель 8 следующего вида:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= -k_1 x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} - k_{14} x_2, \\ \frac{dx_4}{dt} &= \frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} - k_{26} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4, \\ \frac{dx_5}{dt} &= k_{26} x_4 - k_{28} x_5 - k_{29} x_5, \\ \frac{dx_8}{dt} &= \frac{k_{49} x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51} x_4 + k_{52} x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54} x_8.\end{aligned}$$

Ввиду относительно невысокой размерности фазового пространства, по сути, все модели 5–8 могут претендовать на роль минимальной модели в иерархии, основой которой является модель 1. При решении вопроса о предпочтительности одной из этих четырех моделей важное место отводится результатам методологических процедур, предусмотренных технологией идентификации систем, а также анализу свойств решений этих систем дифференциальных уравнений.

3.3. Биокинетика асептического воспаления в кожной ране

Редукция моделей предполагает не полный пересмотр структуры правых частей уравнений, а лишь, по возможности, «мягкое» перераспределение вклада исключаемых параметров состояния и процессов в рамках установленного бюджета правых частей уравнений редуцируемых моделей. Это означает, что на каждом этапе создания иерархии моделей должна быть решена задача идентификации той или иной степени сложности, которая подразумевает, прежде всего, одновременный поиск оптимальной структуры правых частей уравнений и оптимального набора параметров модели. Все модели настоящего цикла исследований прошли идентификацию с привлечением одного кортежа экспериментальных временных рядов, представляющих конкретный биологический процесс. Условие «мягкого» редуцирования сильно упрощает задачу идентификации, которая в некоторых случаях может быть даже отнесена к разряду рутинных. Конечный вид уравнений моделей 1–8 является результатом реализации этой процедуры. Вновь отметим, что начальный этап данного вычислительного эксперимента, захватывающий только модели 1–5, представлен в [3, 4], где, в частности, приведены основные данные об адекватности и работоспособности минимальной модели 5, а также показана ее умеренная чувствительность к малым вариациям параметров в окрестности биологически значимых решений, соответствующих условиям асептического воспаления в хирургической кожной ране. Результаты параметрической идентификации модели 5 приведены в таблице 5.

Идентификация новых минимальных моделей 6–8 осуществлялась с привлечением экспериментальных временных рядов, представленных в известных работах [6–18], в соответствии с экономичной вычислительной технологией, описанной в [21, 22], и генетического алгоритма BGA [23]. Во всех сериях расчетов показатели Хилла α и σ в уравнениях динамики концентраций фактора некроза опухоли $\text{TNF}\alpha$ (x_6) и интерлейкина $\text{IL-1}\beta$ (x_9) устанавливались для модели 1 в ходе решения задачи идентификации и далее оставались неизменными во всех разработанных моделях в предположении, что дробные значения этих параметров отражают высокий уровень неопределенности, сложный и запутанный характер моделируемых взаимодействий, в том числе неучтенных явно.

В связи с тем, что модели 5–8 – это нелинейные системы ОДУ, начальные условия в соответствующей задаче Коши удобно определять как $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{a}$, где компоненты вектора $\mathbf{a}$ – неотрицательные константы. Алгоритм решения этой (прямой) задачи заключается в привлечении хорошо апробированных методов из семейства Адамса и идеи блочного аналога метода Зейделя, позволяющего сделать шаг от чисто явных схем расчетов к полунявным. Эффективность алгоритма и некоторые результаты методических расчетов, обосновывающих выбор методов решения прямой и обратной коэффициентной задач, обсуждаются в [3–5].

Для демонстрации работоспособности минимальных моделей 6–8 в вычислительном эксперименте реализован тот же сценарий острого воспалительного процесса при раневом повреждении, что и в [3, 4] для моделей 1–5 (рис. 5): с привлечением лабораторных данных анализировался процесс в наиболее поврежденной области эксцизионной кожной раны диаметром 4–8 мм. Дополнительно, как и в [3–6], привлекались данные *in vivo* и *in vitro*, относящиеся к бактериальной инфекции у мышей [12], ранам у крысы [13] и свиньи [14], к ране и клеточным культурам у человека [15, 16], к инфаркту в левом желудочке сердца мыши [20]. Результаты параметрической идентификации моделей 6–8 приведены в таблицах 2, 5, 6.

Таблица 6. Таблица параметров моделей 7 и 8, остальные параметры такие, как в таблице 2. Жирным шрифтом выделены значения, совпадающие с заданными для моделей 4–6

k_4	k_{19}	k_{21}	k_{22}	k_{25}	k_{26}	k_{27}
0.1733	0.3925	0.4668	85.4918	0.04514	0.0142	0.03095
k_{34}	k_{37}	k_{41}	k_{50}	k_{51}	k_{52}	
0.5556	0.6927	0.08586	10^{-17}	0.1188	0.1188	

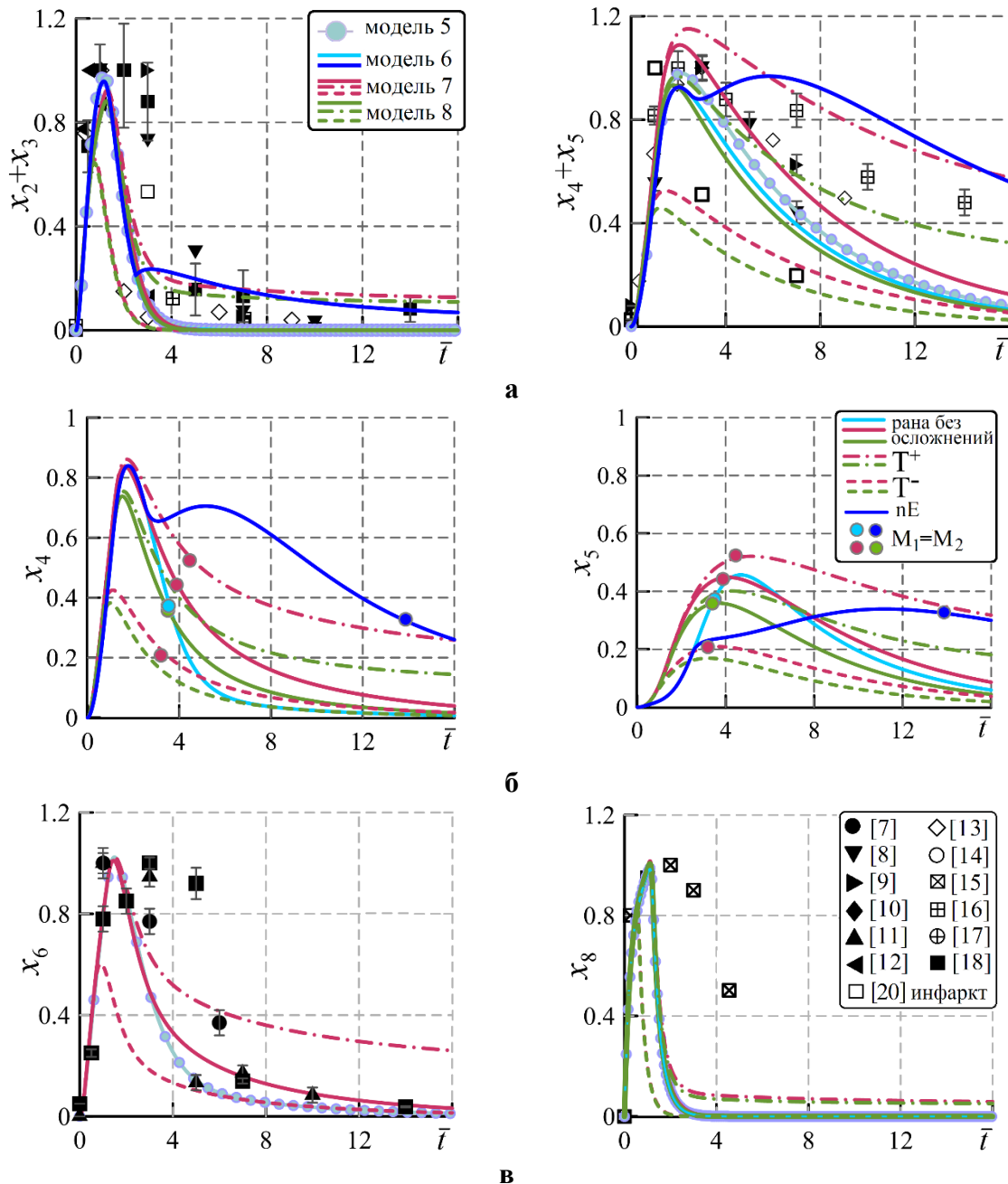


Рис. 5. Динамика характеристик асептического воспаления в условиях, имитирующих тромбоцитопению (T^-), тромбоцитемию (T^+) и неэффективный эффероцитоз (nE); сплошные линии – «базовый» сценарий (воспаление без осложнений), согласованный с экспериментальными данными [7–18, 20]; модели 5–8; $\bar{t} = t/24$.

Здесь начальные условия соответствуют принятой в настоящей работе биологической идеализации: предполагается, что в течение первых нескольких минут после повреждения тромбоциты, находящиеся непосредственно в зоне повреждения, активируются и подают химические сигналы, в том числе те, которые запускают каскад воспалительной реакции. Тогда в начальных условиях полагаем $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$.

На рисунке 5 показано, что полученные в расчетах соответствующие компоненты векторов решения моделей 5–8 близки между собой и согласуются с данными экспериментальных временных рядов, на которых идентифицировались модели. Все разработанные модели адекватно описывают биокинетику врожденной иммунной реакции на асептическое локальное повреждение (в рамках принятого для каждой модели набора параметров состояния биологической системы с единым для всех ключевым звеном этой системы – набором «главных степеней свободы» в пространстве состояний).

Важно также, что каждая из моделей 5–8 дает реалистичное представление о процессе активации и динамике функциональной M1/M2-поляризации макрофагов (рис. 5,б): в первые дни раневого процесса доминирует субпопуляция макрофагов фагоцитарного фенотипа M1, но постепенно начинает преобладать противовоспалительный M2-фенотип макрофагов. Локальное равновесие $M_1 = M_2$, которое наблюдается *in vivo* и в расчетах (кружки на рисунке 5,б) примерно на 3–4-й день раневого процесса, свидетельствует о скором затухании острого воспаления и его переходе в финальную фазу с перспективой благоприятного исхода; в противном случае (случай пЕ – синие линии и кружки на рисунке 5,б) возникает ситуация высокого риска затяжного течения воспаления.

Наряду с явно выраженной близостью результатов, полученных с привлечением моделей 5–8, следует отметить определенные отличия в динамике плотности M2-макрофагов в первые 2–4 дня. На рисунке 5 видно, что модель 6 имеет определенные преимущества в описании динамики факторов воспаления на интервале времени до 4-го дня: как и в лабораторных наблюдениях, на начальном этапе инфаркта M1 фенотип макрофагов является доминирующим, в то время как фенотип M2 приобретает макрофагами с временным лагом, который отражен в поведении переменной x_5 . Отсутствие этого временного лага в более простых моделях 7 и 8 объясняется, по-видимому, чрезмерной простотой принятых в этих моделях аппроксимаций внутрисистемных связей, формирующих микросреду. Тем не менее, далее будет показано, что данный недостаток не оказывает критического влияния на другие существенные свойства, наследуемые моделями 7 и 8.

3.4. О робастности минимальных моделей 5–8

«Диагностические» проверки. Выполнен численный анализ адекватности откликов модели на значимые изменения параметров, которые имитируют наличиеотягощающих факторов – тромбоцитопении (сниженного синтеза тромбоцитов, на рисунке 5 обозначено как T^-), тромбоцитемии (увеличенного синтеза тромбоцитов, T^+) или неэффективного эффероцитоза (замедления процесса очищения зоны повреждения от погибших нейтрофилов, пЕ). Достаточно подробное описание условий и результатов подобных вычислительных экспериментов для моделей 1–5 приведено в [3]: а) в вычислительных экспериментах, связанных с патологией тромбоцитов, для простоты принималось, что уровень активных тромбоцитов в зоне раны пропорционален общему уровню тромбоцитов, которые продуцируются костным мозгом; б) тромбоцитопения имитировалась двукратным увеличением значения параметра k_1 , что привело к выраженному снижению интенсивности воспаления; в) тромбоцитемия моделировалась в предположении, что синтез тромбоцитов подчинен закону действующих масс, а конкретно – скорость этого процесса может быть константой $k_0 = 8.2 \cdot 10^{-10}$, которая

вводилась в правую часть уравнения динамики x_1 ; г) для имитации неэффективного эффероцитоза скорость фагоцитоза погибших нейтрофилов M1-макрофагами регулировалась через параметр k_{15} и предполагалось, что эффективность эффероцитоза снижается частично или полностью, начиная с некоторого момента времени $t = \Theta$. На рисунке 5 представлены некоторые данные, иллюстрирующие работоспособность моделей 6–8 в условиях, имитирующих тромбоцитопению или тромбоцитемию, начиная с $t = 0$, или неэффективного эффероцитоза. Заметим, что представленный на примере модели 6 вариант эффероцитоза, начало проявления которого совпадает со временем $t = \Theta = 2.5$ суток, интересен тем, что в нем вслед за индексным событием острого воспаления можно обнаружить признаки повторного события (рецидива воспаления) с исходом в виде длительно незатухающего острого воспаления. Ранее подобный результат неэффективного эффероцитоза был получен в рамках модели 5, биологическая модель которой, как и в случае моделей 1–4, специально настроена на явный учет вклада эффероцитоза.

Следует отметить, что, как и в [3], в вычислительных экспериментах этого ряда речь идет не о количественном согласии, а о качественной оценке изменений в сценарии острой воспалительной реакции на асептическое раневое повреждение кожи, согласованном с экспериментальными данными [7–18]. Данные на рисунке 5 подтверждают соответствие реакции модельных систем известным медико-биологическим представлениям.

Проверка чувствительности к 5–15-процентным вариациям параметров. Для анализа чувствительности к малым изменениям значений параметров из таблиц 2, 5, 6 привлекался хорошо апробированный локальный метод, детально описанный в [3, 21, 22]. На рисунке 6 показано, что результаты вычислительных экспериментов не выявили сверхчувствительности моделей к какому-либо параметру, которая бы выходила за рамки биологически значимых результатов. При этом сравнительный анализ чувствительности моделей 5–8 на рисунке 6 указывает на модель 7 как на наиболее чувствительную из представленного списка моделей. Очевидно, что это может быть обусловлено кардинальными изменениями в концепции компартментов, затрагивающей субпопуляции нейтрофилов и макрофагов. При этом также следует обратить внимание на более высокую чувствительность модели 8 в сравнении с моделью 6 и на значимое снижение чувствительности модели 8 по сравнению с моделью 7 того же ряда при исключении влияния $TNF-\alpha$ (отметим, что для моделей 5 и 6 эта мера оказалась не столь значимой).

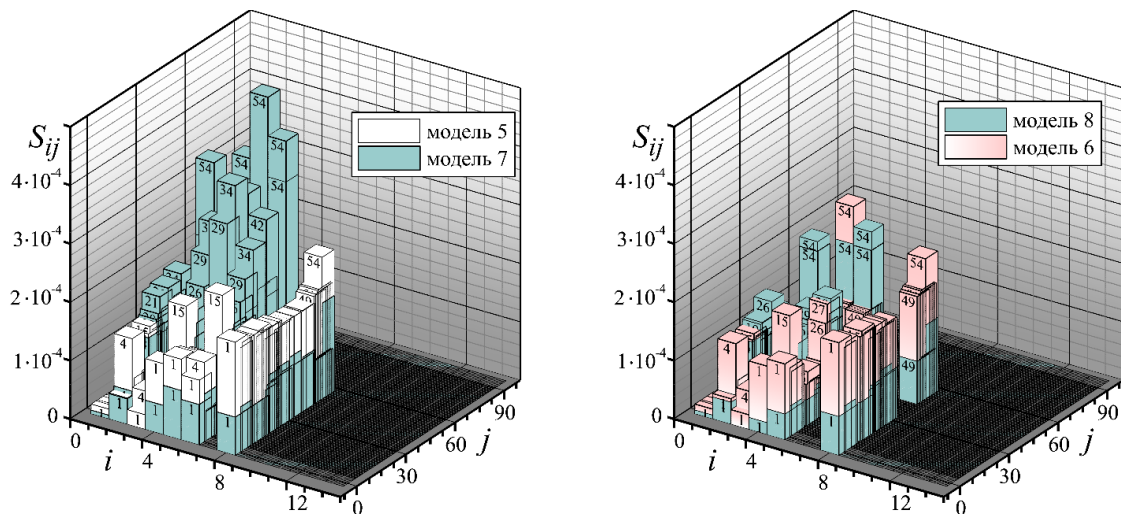


Рис. 6. Чувствительность решений моделей 5–8 к малым вариациям параметров k_j ; i – порядковый номер параметра состояния $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_{14})$; цифры на столбцах гистограмм – номер параметра j (табл. 2, 5, 6).

3.5. Мультистабильность

Результаты вычислительных экспериментов, представленные на рисунке 7, свидетельствуют о сложности качественных свойств моделей 5 и 6, которые в биологически значимом диапазоне значений параметров и решений задачи Коши имеют, по крайней мере, 4 нетривиальных стационарных решения.

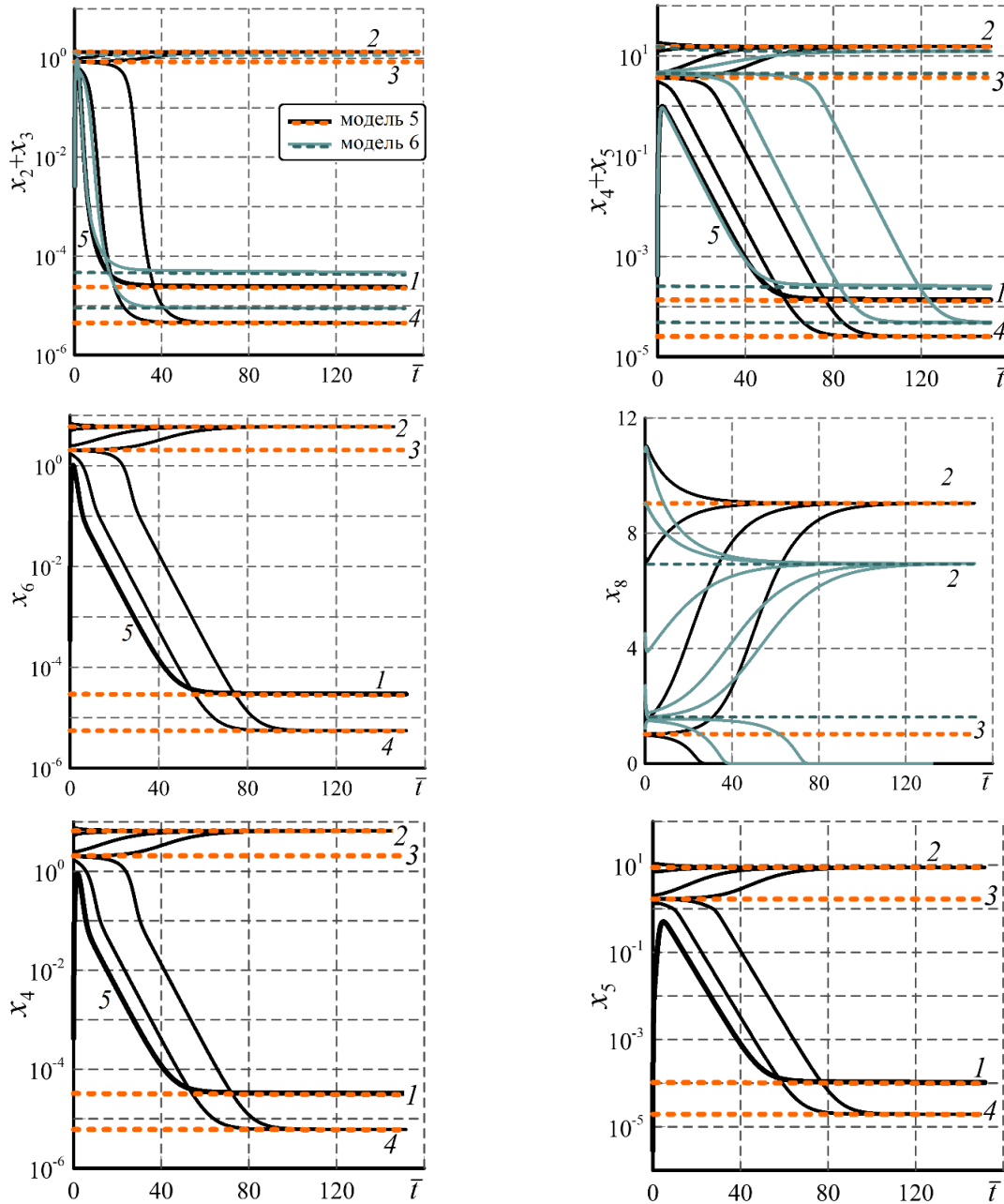


Рис. 7. Мультистабильность моделей 5 и 6. Штриховые линии: 1 – SS^1 , 2 – SS^2 , 3 – SS^3 , 4 – SS^4 (расчеты задачи Коши при $\mathbf{a} = SS^k$); сплошные – $\mathbf{a} = SS^k \pm \delta$ и соответствующие стационарные состояния, 5 – «базовое» решение при $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$, согласованное с экспериментальными данными; $\bar{t} = t/24$.

На рисунке 7 показано, что, как и в случае моделей 1–4, состояние SS^1 соответствует условиям острого воспаления, в том числе и тем, которые согласованы с экспериментальными данными [7–18]. А также возможен переход через неустойчивое состояние SS^3 на сценарий хронического воспаления с повышенным уровнем факторов воспаления в стационарном состоянии SS^2 или при достаточно высоком, близком к SS^3

начальном уровне воспалительных факторов система может устремиться и в новое состояние SS^4 , которое обнаружено только для моделей 5 и 6 и характеризуется еще более низким уровнем факторов воспаления, чем SS^1 (следует также отметить, что оба решения SS^1 и SS^4 имеют нулевые значения компоненты x_8). На рисунке 7 показано, что решения модели 6 лишь незначительно отличаются по динамике и асимптотическому поведению от решений, полученных с привлечением модели 5.

Биомедицинская интерпретация условий и поведения системы, необходимых для достижения нового состояния SS^4 , может состоять в следующем: принудительное некритическое усиление иммунной реакции еще до начала хирургической операции гипотетически со временем может привести к более благоприятному разрешению воспаления. Хотя это поведение не было обнаружено для более полных моделей иерархии, сам эффект представляется интересным в контексте ставшей классической идеи [24] о механизме, помогающем организму выйти из хронического течения болезни через обострение, вызывающее всплеск активности иммунной системы.

На рисунках 8–11 представлены результаты, полученные с привлечением моделей 7 и 8. Можно видеть, что динамическое поведение решений различается лишь незначительно количественно, но не качественно: обе модели являются моделями триггерного типа, как и другие модели иерархии. Важным является также то, что модели 7 и 8, в отличие от моделей 5 и 6, в рассматриваемом биологически значимом диапазоне решений и значений параметров обладают только двумя нетривиальными нестационарными решениями, имеющими тот же биологический смысл, что SS^2 и SS^3 в более полных моделях.

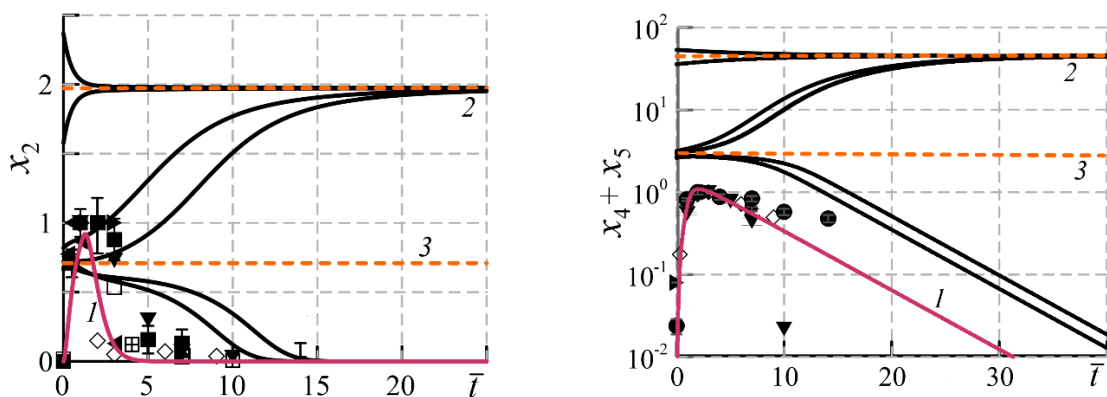


Рис. 8. Численные решения модели 7 в зависимости от начальных условий: штриховые линии 2 – SS^2 , 3 – SS^3 (расчеты задачи Коши при $\mathbf{a} = SS^k$); сплошные – расчеты задачи Коши при $\mathbf{a} = SS^k \pm \delta$, 1 – «базовое» решение при $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$; $\bar{t} = t/24$.

Не только вычислительные эксперименты, но также и результаты символьных вычислений стационарного решения с помощью пакета SageMathCell показали, что модель 8 имеет три стационарных решения – тривиальное SS^0 и два ненулевых SS^2 и SS^3 . К тривиальному решению асимптотически приводит множество начальных состояний этой системы, одно из которых $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$, в частности, позволяет воспроизвести наблюдаемую в лабораторных экспериментах [7–18] динамику плотностей нейтрофилов, моноцитов-макрофагов и концентрации фактора роста тромбоцитов PDGF в рамках сценария острого воспаления. На рисунках 9–11 показано, что, пребывая в окрестности неустойчивого состояния SS^3 , система (модели 7 или 8) способна переходить как в состояние SS^0 (полное затухание острого воспаления), так и в режим хронического воспаления с соответствующим (нетривиальным) стационарным состоянием SS^2 , которое характеризуется значимым повышением уровня всех факторов воспаления. Очевидно, что все стационарные решения характеризуются нулевым

значением x_1 – плотности активных тромбоцитов. Согласно SageMathCell, в состоянии SS^2 компоненты вектора решения модели 8 принимают значения $x_2 = 1.67225$, $x_4 = 15.8978$, $x_5 = 17.0376$, $x_8 = 21.0869$; в состоянии SS^3 – $x_2 = 0.806506$, $x_4 = 1.54416$, $x_5 = 1.65488$, $x_8 = 0.666797$. На рисунках 9–11 видно, что эти результаты хорошо согласуются с результатами численного решения задачи Коши для той же системы ОДУ (модели 8) и вполне адекватно воспроизводят упрощенное представление об остром и хроническом сценариях воспаления.

Следует отметить следующее: при анализе динамики плотности нейтрофилов учитывалось, что на результат лабораторных измерений могут влиять нейтрофилы в разных состояниях, включая некоторую часть погибших апоптозных, но еще не фагоцитированных макрофагами. Это соответствовало гипотезам моделей 1–6, а в моделях 7 и 8 субпопуляция погибших нейтрофилов не рассматривалась, в связи с чем на рисунках 8, 9 можно наблюдать небольшое занижение уровня $x_2(t)$ в сравнении с экспериментальными данными и данными моделей 5, 6. На рисунке 10 (см. также рис. 5,6) показано, что в сценариях острого воспаления, когда состояние системы далеко от SS^3 , динамика макрофагов характеризуется сначала доминированием провоспалительных M1-макрофагов (см. x_4 на рисунке 10), а на четвертые сутки в результате перепрограммирования в центральной зоне раны начинают преобладать противовоспалительные M2-макрофаги (x_5 на рисунке 10). Это соответствует общепринятым представлениям о двойственности воспаления как реакции врожденной иммунной системы на локальное повреждение любой этиологии, включая зоны инфаркта и инсульта. Напротив, при переходе системы из SS^3 в режим хронизации воспаления со стационарным состоянием SS^2 доминирование провоспалительных M1 макрофагов сохраняется во все время наблюдений (всегда x_4 превышает x_5).

Наконец, на рисунке 11 представлены в динамике концентрации PDGF (x_8), полученные с привлечением моделей 7 и 8. Как и ранее, сплошными линиями обозначены численные решения задачи Коши при начальных условиях, заданных в биологически значимом диапазоне значений. Штриховыми линиями отмечены уровни x_8 , соответствующие стационарному устойчивому SS^2 и неустойчивому SS^3 состояниям, полученным в вычислительном эксперименте или с помощью SageMathCell (только для модели 8). Эти данные указывают на близость свойств решений моделей 7 и 8.

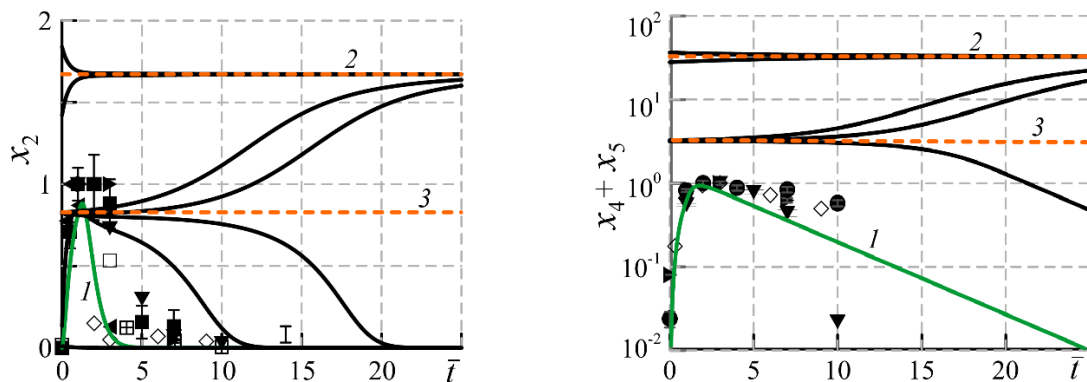


Рис. 9. Численные решения модели 8 в зависимости от начальных условий: линии 1 – $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$; черные линии – $\mathbf{a} = SS^k \pm \delta$, $\delta \neq 0$; штриховые линии – стационарные решения SS^2 (2) и SS^3 (3), вычисленные с привлечением SageMathCell. Маркеры – экспериментальные данные. $\bar{t} = t/24$.

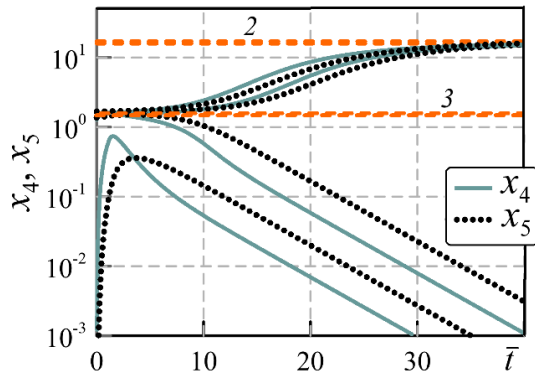


Рис. 10. Динамика плотности макрофагов фенотипов M1 (x_4) и M2 (x_5) в зависимости от начальных условий. Модель 8; $\bar{t} = t/24$.

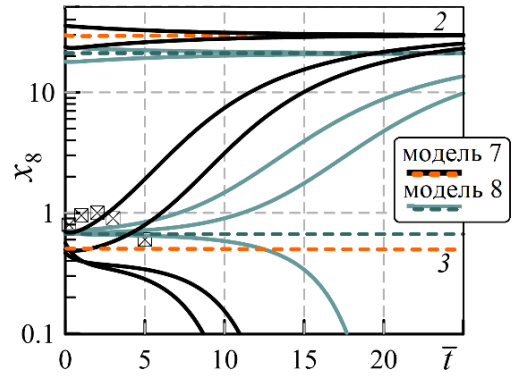


Рис. 11. Численные решения моделей 7, 8 в зависимости от начальных условий. Обозначения те же, что на рис. 8, 9.

4. АНАЛИЗ СТРАТЕГИИ РЕДУКЦИИ МОДЕЛИ 1

Подведем итог. Достаточно ясную картину, определяющую стратегию построения иерархии моделей 1–8, может дать анализ принятых в модели 1 биологических связей и их исключений в ходе редукции (см. данные в таблице 7).

Таблица 7. Схематизированное представление процесса редукции моделей. Функции $\Phi_k(\mathbf{x})$ ($k = 1, \dots, m$). Окрашенные ячейки символизируют наличие зависимости $\Phi_k(\mathbf{x})$ от конкретного параметра состояния x_q ; темно-красные – связи, общие для всех моделей 1–8; цифры в окрашенных ячейках – порядковый номер моделей, в которых исключен данный параметр состояния и соответствующая биологическая связь (светло-красным цветом выделены связи, исключенные только для модели 6 или 7)

	I					II								
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}	x_{14}
$\Phi_1(\mathbf{x})$														
$\Phi_2(\mathbf{x})$						6, 8	5–8		4–8	2–8	4–8			
$\Phi_3(\mathbf{x})$		7, 8	7, 8	7, 8							4–8			
$\Phi_4(\mathbf{x})$			7, 8			6, 8	5–8							2–8
$\Phi_5(\mathbf{x})$			7, 8									3–8		
$\Phi_6(\mathbf{x})$		6, 8		6, 8	6, 8	6, 8	5–8				4–8	3–8	2–8	
$\Phi_7(\mathbf{x})$	5–8	5–8		5–8	5–8		5–8							
$\Phi_8(\mathbf{x})$														
$\Phi_9(\mathbf{x})$		4–8		4–8	4–8		4–8		4–8		4–8	3–8		
$\Phi_{10}(\mathbf{x})$				2–8	2–8	2–8			2–8	2–8				
$\Phi_{11}(\mathbf{x})$		4–8		4–8	4–8		4–8				4–8	3–8		
$\Phi_{12}(\mathbf{x})$				3–8	3–8		3–8					3–8		
$\Phi_{13}(\mathbf{x})$		2–8		2–8		2–8							2–8	
$\Phi_{14}(\mathbf{x})$				2–8	2–8									2–8
	III					IV								

В данной таблице все учтенные связи, регуляторные воздействия и конститутивные процессы представлены в самом общем виде функциями $\Phi_1(\mathbf{x}), \dots, \Phi_m(\mathbf{x})$ для каждого из параметров состояния $x_1, \dots, x_m$ соответственно. Цветная разметка ячеек таблицы 7 конкретизирует $\Phi_k(\mathbf{x})$: неокрашенные ячейки символизируют отсутствие зависимости $\Phi_k(\mathbf{x})$ от конкретного параметра состояния x_q ($q = 1, \dots, 14$), окрашенные (независимо от цвета) – все связи модели 1; цифры в ячейках – это порядковые номера модели, в которых был исключен данный параметр состояния и соответствующая ему связь с

другими параметрами состояния. Для окрашенных ячеек условно принята следующая цветовая дифференциация: синие ячейки символизируют те связи, которые были исключены на начальных (1–5) этапах редукции; светло-красным цветом выделены связи, исключенные на этапе рассмотрения двух концепций минимальных моделей.

Соотношение общей суммы окрашенных и красных ячеек позволяет условно оценить степень различия между биологическими идеализациями наиболее полной модели 1 и моделей, претендующих на роль минимальных в данной иерархии. Особое место отводится тем связям (соответствующие ячейки таблицы 7 выделены темно-красным цветом), которые вообще не затронуты редукцией, т. е. они являются общими для всех моделей 1–8. Это означает, что в результате редукции удастся выделить «ключевое звено» разработанной иерархии моделей: его образуют дифференциальные уравнения, описывающие биокинетику активированных тромбоцитов, нейтрофилов, макрофагов про- и противовоспалительного фенотипов при решающем участии фактора роста тромбоцитов PDGF, выступающего в роли модулятора воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа является частью цикла исследований [3–5], посвященных созданию иерархии базовых точечных моделей биокинетики асептического воспаления, которые представляют собой математическую формализацию фундаментальных общебиологических представлений об участии компонентов врожденной иммунной системы в защитно-приспособительных реакциях в очаге воспаления. Формирование иерархии моделей производится на основе подхода, имитирующего моделирование «снизу вверх», которое позволяет сначала сосредоточиться на множестве известных деталей, а в последующем перейти к представлению системы в наиболее общем виде, т. е. на уровне «главных степеней свободы». Идея редукции основана исключительно на общебиологических соображениях, отражающих объективные данные о роли и взаимосвязях компонентов врожденной иммунной системы в функционировании механизма воспаления.

Результатом последовательной редукции стали восемь базовых математических моделей биокинетики воспаления, каждая из которых успешно прошла процедуру валидации с привлечением экспериментальных временных рядов, характеризующих динамику воспаления *in vivo* в эксцизионной кожной ране у мышей и ряда других живых моделей. Показано также, что предложенная структура уравнений каждой из 8-ми моделей позволяет адекватно воспроизвести функционирование фундаментального механизма M1/M2 поляризации и перепрограммирования макрофагов. Робастность моделей подтверждена анализом чувствительности к малым возмущениям параметров и циклом «диагностических» проверок, которые заключаются в качественной оценке возможных изменений в основном сценарии острой воспалительной реакции при наиболее распространенных нарушениях лейкоцитарной формулы или функций клеток крови. Исследование зависимости от начальных условий показало, что все модели обладают свойством мультистабильности в биологически значимом диапазоне значений параметров и решений полученных систем дифференциальных уравнений, благодаря чему может быть математически воспроизведено или даже предсказано переключение сценария воспаления с острого на хронический.

Важное место отводится анализу результатов финального этапа редукции, ориентированного на определение минимальной модели как ключевого конструктивного элемента, который является общим для всех математических моделей иерархии «носителем» свойства мультистабильности. Показано, как из множества степеней свободы (в фазовом пространстве состояний), характерных для реального объекта и его наиболее полной модели 1, можно выделить всего нескольких «главных», так что окончательным результатом редукции стало понижение размерности фазового пространства состояний более чем вдвое при сохранении наиболее значимых свойств

модели 1 и реального объекта. В контексте асептического воспаления к «главным степеням свободы» как априори, так и по данным математического моделирования можно отнести количественные характеристики субпопуляций клеток крови (активных тромбоцитов) и врожденной иммунной системы (нейтрофилов и макрофагов), которые являются основными источниками медиаторов воспаления. В рамках принятой модели изучены два варианта минимальных моделей – с выделением в качестве значимого параметра состояния системы субпопуляции апоптозных нейтрофилов или без их учета. Независимо от этого выбора результаты процесса редукции свидетельствуют в пользу того, что принятая в данной иерархии моделей математическая идеализация поддерживает следующий фундаментальный биологический факт: самоорганизация иммунных клеток в рамках генетически детерминированной программы воспаления, их адаптация в микросреде не могут эффективно реализовываться без участия цитокинов.

Практическая ценность предложенных моделей состоит в том, что все они предназначены для использования в качестве самостоятельного рабочего инструмента изучения функционирования генетически детерминированной программы клеточно-молекулярной иммунной реакции на повреждение любой этиологии, а также в качестве составного элемента сложных многоуровневых мульти-физических моделей механизмов патогенеза большинства заболеваний человека. Таким образом, областью приложений разработанных математических моделей могут стать ишемические инфаркты, нейродегенеративные и онкологические процессы, повреждения в результате механических и химических воздействий, хирургических вмешательств, т. е. самый широкий круг общепатологических процессов, важным фактором патогенеза которых является врожденный иммунный ответ.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капица С.П., Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г. *Синергетика и прогнозы будущего*. М.: Едиториал УРСС, 2003. 288 с.
2. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления. *Медицинская иммунология*. 2011. Т. 13. № 6. С. 557–568. doi: [10.15789/1563-0625-2011-6-557-568](https://doi.org/10.15789/1563-0625-2011-6-557-568)
3. Воропаева О.Ф. Иерархия математических моделей динамики асептического воспаления. I. Идентификация моделей. *Математическая биология и биоинформатика*. 2025. Т. 20. № 2. С. 467–493. doi: [10.17537/2025.20.467](https://doi.org/10.17537/2025.20.467)
4. Воропаева О.Ф., Баядилов Т.В. Математическая модель динамики асептического воспаления. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2020. Т. 23. № 4. С. 30–47.
5. Мухоманова Т.С., Воропаева О.Ф. Триггерная модель динамики острого и хронического асептического воспаления. *Математическая биология и биоинформатика*. 2022. Т. 17. № 2. С. 266–288. doi: [10.17537/2022.17.266](https://doi.org/10.17537/2022.17.266)
6. Nagaraja S., Wallqvist A., Reifman J., Mitrophanov A.Y. Computational approach to characterize causative factors and molecular indicators of chronic wound inflammation. *Journal of Immunology*. 2014. V. 192. P. 1824–1834. doi: [10.4049/jimmunol.1302481](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302481)
7. Mori R., Kondo T., Ohshima T., Ishida Y., Mukaida N. Accelerated wound healing in tumor necrosis factor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration. *FASEB J*. 2002. V. 16. P. 963–974. doi: [10.1096/fj.01-0776com](https://doi.org/10.1096/fj.01-0776com)
8. Mirza R., DiPietro L.A., Koh T.J. Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice. *Amer. J. Pathology*. 2009. V. 175. № 6. P. 2454–2462. doi: [10.2353/ajpath.2009.090248](https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090248)

9. Mukai K., Komatsu E., Nakajima Y., Urai T., Nasruddin, Sugama J., Nakatani T. The effect of 17 β -estradiol on cutaneous wound healing in protein-malnourished ovariectomized female mouse model. *PLoS ONE*. 2014. V. 9. № 12. Article No. e115564. doi: [10.1371/journal.pone.0115564](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115564)
10. Pan S.-C., Li C.-Y., Kuo C.-Y., Kuo Y.-Z., Fang W.-Y., Huang Y.-H., Hsieh T.-C., Kao H.-Y., Kuo Y., Kang Y.-R., et al. The p53-S100 A2 positive feedback loop negatively regulates epithelialization in cutaneous wound healing. *Sci. Reports*. 2018. V. 8. P. 963–974.
11. Deng Z.-H., Yin J.-J., Luo W., Kotian R.N., Gao S.-S., Yi Z.-Q., Xiao W.-F., Li W.-P., Li Y.-S. The effect of earthworm extract on promoting skin wound healing. *Biosci. Reports*. 2018. V. 38. P. BSR20171366. doi: [10.1042/BSR20171366](https://doi.org/10.1042/BSR20171366)
12. Bystrom J., Evans I., Newson J., Stables M., Toor I., van Rooijen N., Crawford M., Colville-Nash P., Farrow S., Gilroy D.W. Resolution phase macrophages possess a unique inflammatory phenotype that is controlled by cAMP. *Blood*. 2008. V. 112. P. 4117–4127. doi: [10.1182/blood-2007-12-129767](https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-129767)
13. Yang L., Qiu C.X., Ludlow A., Ferguson M.W., Brunner G. Active transforming growth factor- β in wound repair: determination using a new assay. *Amer. J. Pathology*. 1999. V. 154. P. 105–111. doi: [10.1016/s0002-9440\(10\)65256-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65256-x)
14. Antoniades H.N., Galanopoulos T., Neville-Golden J., Kiritsy C.P., Lynch S.E. p53 expression during normal tissue regeneration in response to acute cutaneous injury in swine. *J. Clin. Invest*. 1994. V. 93. P. 2206–2214. doi: [10.1172/JCI117217](https://doi.org/10.1172/JCI117217)
15. Engelhardt E., Toksoy A., Goebeler M., Debus S., Bröcker E.B., Gillitzer R. Chemokines IL-8, GRO α , MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing. *Amer. J. Pathology*. 1998. V. 153. P. 1849–1860. doi: [10.1016/s0002-9440\(10\)65699-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65699-4)
16. Kum W.W., Cameron S.B., Hung R.W., Kalyan S., Chow A.W. Temporal sequence and kinetics of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine secretion induced by toxic shock syndrome toxin-1 in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect. Immunol*. 2001. V. 69. P. 7544–7549. doi: [10.1128/IAI.69.12.7544-7549.2001](https://doi.org/10.1128/IAI.69.12.7544-7549.2001)
17. Szpaderska A.M., Egozi E.I., Gamelli R.L., DiPietro L.A. The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing. *J. Invest. Dermatol*. 2003. V. 120. P. 1130–1137. doi: [10.1046/j.1523-1747.2003.12253.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12253.x)
18. Nagaraja S., Chen L., Zhou J., Zhao Y., Fine D., DiPietro L.A., Reifman J., Mitrophanov A.Y. Predictive Analysis of Mechanistic Triggers and Mitigation Strategies for Pathological Scarring in Skin Wounds. *The Journal of Immunology*. 2017. V. 198. P. 832–841. doi: [10.4049/jimmunol.1601273](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601273)
19. Воропаева О.Ф. Иерархический подход в математическом моделировании динамики иммунной и болевой реакции на асептическое повреждение. *Доклады Международной конференции “Математическая биология и биоинформатика”*. Под ред. В.Д. Лахно. Том 10. Пущино: ИМПБ РАН, 2024. Статья № e17. doi: [10.17537/icmbb24.25](https://doi.org/10.17537/icmbb24.25)
20. Dewald O., Ren G., Duerr G.D., Zoerlein M., Klemm C., Gersch C., Tincey S., Michael L.H., Entman M.L., Frangogiannis N.G. Of mice and dogs: Species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction. *Am. J. Pathol*. 2004. V. 164. P. 665–677. doi: [10.1016/S0002-9440\(10\)63154-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63154-9)
21. Воропаева О.Ф., Цгоев Ч.А. Численная модель динамики факторов воспаления в ядре инфаркта миокарда. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2019. Т. 22. № 2(78). С. 13–26. doi: [10.33048/sibjim.2019.22.202](https://doi.org/10.33048/sibjim.2019.22.202)
22. Tsgoev C.A., Voropaeva O.F., Shokin Y.I. Mathematical modelling of acute phase of myocardial infarction. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*. 2020. V. 35. № 2. P. 111–126. [10.1515/rnam-2020-0009](https://doi.org/10.1515/rnam-2020-0009)

23. Muhlenbein H., Schlierkamp-Voosen D. Predictive Models for the Breeder Genetic Algorithm. *Evolutionary Computation*. 1993. V. 1. P. 25–49.
24. Марчук Г. И. *Математические модели в иммунологии*. М.: Наука, 1985. 239 с.

Рукопись поступила в редакцию 09.11.2025, переработанный вариант поступил 23.12.2025.
Дата опубликования 30.12.2025.

===== MATHEMATICAL MODELING =====

The Hierarchy of the Mathematical Models of Aseptic Inflammation Dynamics. Part II. The problems of minimal models and multistability

Voropaeva O.F.

*Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk,
Russia*

Abstract. This work is the final part of a series of studies devoted to the creation of a hierarchy of basic models of the biokinetics of aseptic inflammation, which represents a mathematical formalization of fundamental general biological concepts about the participation of components of the innate immune system in protective and adaptive reactions in the focus of inflammation. The idea of local spatial uniformity of the modelled process is accepted. The formation of a hierarchy of models is based on the bottom-up principle, which allows you to first focus on a variety of details, and then move on to representing the system in its most general form, i.e. at the level of «major degrees of freedom». The idea of reduction is based solely on general biological considerations reflecting objective data on the role of components of the innate immune system in the functioning of the protective and adaptive mechanism of inflammation.

The sequential reduction resulted in eight basic mathematical models of the biokinetics of inflammation. Each of them has successfully passed the validation procedure using experimental time series that characterize the dynamics of in vivo inflammation in excisional skin wounds in mice and several other living models. It is also shown that the proposed structure of the equations of all models makes it possible to adequately reproduce the functioning of the fundamental mechanism of M1/M2 polarization and reprogramming of macrophages. The robustness of each model is confirmed by an analysis of sensitivity to small perturbations of parameters and a cycle of «diagnostic» checks, which consist in a qualitative assessment of possible changes in the main scenario of an acute inflammatory reaction in the well-known disorders of the leukocyte formula or functions of blood cells.

The study of the dependence on the initial conditions showed that all models have the property of multistability in a biologically significant range of parameter values and solutions of the obtained systems of differential equations, due to which the switching of the inflammation scenario from acute to chronic can be mathematically reproduced.

An important place is assigned to the final stage of reduction, focused on defining the minimal model as a key constructive element, which is common to all

mathematical models of the hierarchy and the «carrier» of the multistability property. It is shown how only a few «main» ones can be distinguished from the set of degrees of freedom (in the phase space of states), so that the final result was a biologically justified reduction in the dimension of the phase space of states by more than half while preserving the most significant properties of the most complete model and the real object. In the context of aseptic inflammation, the «main degrees of freedom» can be attributed both a priori and according to mathematical modelling to the quantitative characteristics of subpopulations of blood cells (active platelets) and the innate immune system (neutrophils, macrophages). The results of the reduction procedure indicate that the mathematical idealization adopted in the hierarchy of models supports the following fundamental biological fact: the self-organization of immune cells within the framework of a genetically determined inflammatory program, their adaptation in the microenvironment cannot effectively occur without the cytokine involvement.

The practical significance of the proposed models lies in the fact that they are an effective self-sufficient tool for studying a genetically determined program of cellular and molecular immune response to damage of any etiology, and can also be used as a subsystem in complex multilevel multiphysical models of pathogenesis mechanisms of most human diseases. Applications of the developed mathematical models can include ischemic heart attacks, neurodegenerative and oncological processes, damage caused by mechanical or chemical factors, surgical interventions, i.e. the widest range of general pathological processes, in which the innate immune response is an important pathogenesis factor.

Key words: *innate immune response, aseptic inflammation, biokinetics, hierarchy of mathematical models, reduction, minimal model, numerical analysis, multistability, surgical skin wound, chronization of inflammation*