

Математическое моделирование динамики врожденного иммунного ответа при инфаркте миокарда. Часть 1. Иерархия математических моделей

Воропаева О.Ф.

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

Аннотация. Для описания событий в ядре повреждения миокарда при инфаркте привлекается иерархия математических моделей механизменного типа. Модели данной иерархии имеют в своей основе одну и ту же базовую модель, характеризуются различной полнотой описания биологии иммунного ответа при сохранении структурной и параметрической общности уравнений, наследуют одни и те же качественные свойства решений в биологически значимом диапазоне параметров. Реализованы две взаимосогласованные стратегии калибровки моделей по данным о динамике воспаления в ядре некротического повреждения миокарда, вызванного лигированием левой коронарной артерии у мышей. В первой стратегии для каждой модели определен оптимальный набор параметров, во второй – найден общий для всех моделей иерархии набор значений параметров. Исследован вопрос о зависимости решения начальной задачи от параметров и начальных условий, даны биологические интерпретации полученных результатов в контексте инфаркта. Представлены данные, подтверждающие, что наблюдаемый *in vivo* и в вычислительном эксперименте сценарий представляет собой один из типовых сценариев врожденного иммунного ответа на локальное повреждение ткани, реализующийся при инфаркте миокарда и в хирургической кожной ране.

Ключевые слова: *инфаркт миокарда, хирургическая рана, врожденная иммунная реакция, типовой сценарий воспаления, нейтрофилы, макрофаги, цитокины, факторы роста, иерархия математических моделей, численный анализ, мультистабильность, чувствительность*

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) – это тяжелая форма ишемической болезни сердца, опасное для жизни состояние, которое характеризуется прогрессирующими некротическими изменениями одного или нескольких участков миокарда, обусловленными дефицитом кровенаполнения коронарных артерий и/или их ветвей, и иммунным ответом на это повреждение. В клинической практике наиболее вероятной причиной дефицита кровоснабжения считается закупорка или окклюзия коронарной артерии или ее ветвей, частично или полностью блокирующая кровоток и вызывающая ишемию нижележащих тканей миокарда. Поэтому общепризнанной лабораторной моделью инфаркта является перекрытие кровотока в коронарной артерии животного посредством хирургической операции лигирования крупных сосудов, преимущественно левой коронарной артерии у мышей. Во всех случаях миокард реагирует на ишемическую нагрузку серией сложных изменений во вне- и внутриклеточных компонентах. Недостаток кислорода приводит к некрозу сердечных миоцитов, который стимулирует каскад комплемента и инициирует воспалительную реакцию. Воспалительный компонент, в основном, состоит из

нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации. Время и скорость инфильтрации иммунных клеток, а также их функциональная направленность в зоне повреждения регулируются широким спектром цитокинов и хемокинов. Биологический механизм воспалительного ответа на такого рода (стерильные) повреждения классифицируется в современной биомедицинской литературе как эволюционно сформировавшийся базовый механизм защиты и жизнеобеспечения организма, избыточность которого сопряжена, тем не менее, с высоким риском тяжелых последствий и даже терминального сценария [1–9]. Из-за отсутствия патогенных микроорганизмов процесс заживления начинается при доминирующем участии компонент врожденной иммунной системы.

Настоящая работа представляет собой продолжение и развитие цикла исследований [10–16] (в этих работах можно найти также обзор идейно наиболее близких моделей других авторов). В [10–16] представлены две реализации иерархического подхода к математическому моделированию врожденного иммунного ответа на стерильные локальные повреждения на примере инфаркта миокарда и хирургической кожной раны соответственно. Так, предложенная в [10–12] модель динамики воспалительной фазы инфаркта может быть классифицирована как перспективный работоспособный и практически важный пример минимальной базовой модели кинетики асептического воспаления, ассоциированного с врожденным иммунным ответом на некроз сократительных клеток миокарда. Центральное место в модели отводится математическому представлению процессов цитокин-зависимой активации моноцитов-макрофагов фенотипа M0, их дифференцировке в M1 и M2 макрофаги и перепрограммированию под влиянием микроокружения, представленного всего тремя наиболее изученными цитокинами – TNF- α , IL-1 и IL-10. В [12] (см. также библиографию к ней) применительно к проблематике поляризации макрофагов сопоставляются пространственно-однородное (точечный подход) и реакционно-диффузионное приближения, реализованные в рамках единой иерархии моделей.

В то же время, в [13, 14] была разработана и детально исследована существенно более полная математическая модель биологической системы, центральным звеном которой, как и в случае ИМ, является M1/M2 поляризация макрофагов, а микросреда представлена несколькими функционально различными группами цитокинов, включая хемокины, про- и противовоспалительные интерлейкины, фактор некроза опухолей и факторы роста. Было показано, что модель адекватно описывает значительный комплекс экспериментальных данных [17–29] о динамике воспалительного процесса в кожной хирургической (стерильной) ране, а ее решения обладают свойством мультистабильности, благодаря чему в биологически значимом диапазоне значений параметров и времени протекания процесса может быть воспроизведено, в частности, переключение сценария воспаления с острого на хронический.

Важный в контексте настоящего исследования этап моделирования представлен в [15, 16], где в результате редукции модели [13, 14] сформирована вложенная последовательность непрерывных детерминированных моделей разной полноты, которые, тем не менее, описывают наиболее существенные свойства воспаления, включая механизмы M1/M2 поляризации и перепрограммирования макрофагов под влиянием микроокружения (медиаторов воспаления). Каждая из моделей иерархии 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 [17–29]. В вычислительных экспериментах показана робастность моделей и их мультистабильность в биологически значимом диапазоне значений параметров.

Широко известно, что воспаление, составляющее суть врожденного иммунного ответа на локальное повреждение ткани разных органов при пренебрежимо малом влиянии внешних источников «загрязнения», 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 или хирургических вмешательств [2, 3]. Исходя из этого, идея создания в достаточной мере универсальных математических моделей врожденного иммунного ответа представляется вполне естественной и продуктивной, поскольку каждая такая модель может обладать чрезвычайно большой областью практических приложений. Принимается механизменный принцип описания наблюдаемых *in vivo* событий, в рамках которого математические модели объясняют явление через внутренние механизмы, из которых оно складывается, через положительные и отрицательные прямые и обратные связи компонентов системы, их регуляторные, аллостерические и иные взаимодействия, которые в комплексе приводят к выраженному эмерджентному эффекту.

В подтверждение этих идей в настоящей работе предпринята попытка переноса результатов предыдущих исследований иммунного ответа при раневом повреждении на соответствующие события при остром инфаркте миокарда. Рассматриваемые точечные математические модели ключевого механизма патогенеза инфаркта миокарда нацелены на математическую формализацию развития фундаментальной защитно-приспособительной реакции иммунной системы в зависимости от условий ее инициации ишемическим повреждением клеток миокарда. Центральной темой работы является не только воспроизведение с помощью иерархии математических моделей динамики врожденного иммунного ответа при инфаркте миокарда, но и его представление как типового сценария острого асептического воспаления, общего для раневого процесса и для ИМ (с учетом масштабирования, принятого в процедуре обезразмеривания переменных и параметров моделей).

1. ОБЩАЯ ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ, АЛГОРИТМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ

1.1. Содержательная модель врожденного иммунного ответа

По данным современных исследований, в организации врожденного иммунного ответа на асептическое локальное повреждение участвует множество взаимосвязанных клеточных и молекулярно-генетических факторов с самым широким спектром жизнеобеспечивающих функций и свойств. В рамках подхода, принятого в настоящей работе и в цикле предыдущих исследований [13–16], формирование модельного взгляда на эти процессы осуществляется на основе известных качественных оценок роли и характера связей наиболее изученных факторов иммунного ответа, и на этом фоне решающее значение приобретают детальные лабораторные динамические измерения факторов в патогенезе моделируемого заболевания. Учитывая это, при моделировании инфаркта, как и в [13–16] в контексте хирургической кожной раны, предполагается, что (ввиду скоротечности фазы гемостаза) а) инициация иммунного ответа может быть ассоциирована с появлением в зоне некротического повреждения пула тромбоцитов, активированных вследствие нарушений микроциркуляции, повреждения эндотелия воспалением или спазмом сосудов, в том числе их искусственным пережатием, б) тромбоциты играют важную роль в высвобождении биологически активных белковых молекул, обеспечивающих необходимую экзогенную и эндогенную защиту места повреждения от нежелательных патологических воздействий. При этом считается целесообразным пренебречь ролью тромбоцитов как источника большинства цитокинов, высвобождаемых при их дегрануляции, за исключением трансформирующего фактора роста TGF- β и фактора роста тромбоцитов PDGF, которые (в согласии с известными общебиологическими данными) в рамках принятой идеализации механизма воспаления превращают тромбоциты из пассивных участников гемостаза в активных медиаторов иммунного ответа.

Предполагается, что TGF- β и PDGF, а также фактор некроза опухолей TNF- α и интерлейкин IL-1 β (играющие роль DAMPs), хемокины CXCL8 и MIP-1 α , интерлейкины

IL-6, IL-12, IL-10 являются посредниками в массовом рекрутировании из кровеносного русла к месту повреждения иммунных клеток; PDGF и IL-6 способствуют воспалению, а позже – развитию фиброзного ответа. С другой стороны, пул иммунных клеток, представленный нейтрофилами и моноцитами-макрофагами, функционально ориентирован на очищение зоны повреждения от продуктов распада, а также на синтез и секрецию основного пула медиаторов воспаления цитокинов и факторов роста. Цитокины в иммунном ответе, по сути, являются центральными регулярами очистительного и последующего восстановительного процессов, контролируя межмолекулярные, межклеточные и межсистемные взаимодействия.

Фундаментальная роль цитокинов определяется их участием в формировании микросреды для еще одного фундаментального биологического процесса – поляризации макрофагов, определяющей общий ход, интенсивность и продолжительность воспаления, и, как следствие, исход основного заболевания. Поляризация сводится, прежде всего, к функциональной дифференцировке моноцитов-макрофагов в классически активированные (провоспалительные) макрофаги фенотипа M1 и альтернативно активированные (противовоспалительные) макрофаги фенотипа M2 с возможностью перепрограммирования из фенотипа M1 в M2 и наоборот в зависимости от микроокружения макрофагов. Отметим, что в настоящее время управление поляризацией рассматривается как одна из многообещающих терапевтических стратегий (см., например, [7–9]), идея которых, среди прочего, состоит в «перевоспитании» иммунных клеток через смену микроокружения на желаемое, «дружественное» организму.

Исходя из изложенного, набор наиболее значимых параметров состояния моделируемой биологической системы, представленный вектором $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_m)$, включает плотности активированных тромбоцитов, живых и апоптозных нейтрофилов, макрофагов фенотипов M1 и M2, а также концентрации TNF- α , хемокина 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 . Система обозначений параметров состояния, принятая для всех моделей иерархии, определена в таблице 1.

Таблица 1. Список параметров состояния модельной биологической системы и их обозначения

x_1	плотность активных тромбоцитов	x_8	концентрация фактора роста тромбоцитов PDGF
x_2	плотность живых 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 1 (MIP-1 α)

1.2. Математическая постановка задачи и методы решения задач

Принятые в работе математические модели используют приближение локальной пространственной однородности параметров состояния системы и соответствующих законов эволюции динамических систем, что предоставляет возможность описывать

биологию воспаления при инфаркте, ограничиваясь точечным контролем событий, например, в характерной точке области наибольшего повреждения (ядре инфаркта) миокарда. При этом законы эволюции динамических систем, соответствующих разным моделям иерархии [15, 16], можно рассматривать через решение начальных задач для нелинейных систем дифференциальных уравнений следующего общего вида:

$$\frac{dx}{d\tau} = F(\tau, x, x(\tau - T), k), \quad x(\theta) = \varphi_0(\theta), \quad \theta \in [-T, 0], \quad (1)$$

где $x = (x_1, \dots, x_m)$ – вектор параметров состояния биологической системы, $F = (f_1, \dots, f_m)$ – непрерывная вектор-функция, $k = (k_1, \dots, k_n)$ – вектор постоянных параметров моделей; $\tau \geq 0$. В большинстве моделируемых ситуаций и сценариев компоненты вектор-функции «истории» $\varphi_0(\theta) = (\varphi_1(\theta), \dots, \varphi_m(\theta))$ целесообразно принять независимыми от времени:

$$x(\theta) = \varphi_0(\theta) \equiv a, \quad \theta \in [-T, 0], \quad a = (a_1, \dots, a_m), \quad a_i = \text{const} \geq 0, \quad i = 1, \dots, m. \quad (2)$$

В ряде моделей функции с запаздывающим аргументом отсутствуют, вследствие чего ставится задача Коши для нелинейной системы ОДУ:

$$\frac{dx}{d\tau} = F(\tau, x, k), \quad x(0) = a. \quad (3)$$

При идентификации систем вида (1) и (3) предполагается, что реальные механизмы иммунного ответа, существенные для понимания патогенеза инфаркта, могут быть описаны в рамках классического детерминированного подхода с привлечением закона действующих масс и биокинетических моделей Михаэлиса – Ментен и Хилла. Для удобства сравнения результатов моделирования всюду в работе полагаем $m = 14$ и $n = 93$, а принятые в таблице 1 обозначения остаются неизменными независимо от полноты модели.

Численное решение начальных задач вида (1)–(2) проводится методом шагов (последовательного интегрирования), который позволяет свести эту задачу к решению задач Коши на интервалах времени, равных T . Чтобы исключить накопление дополнительных погрешностей, обусловленных интерполяцией функции с запаздывающим аргументом в точках, не являющихся узлами расчетной сетки, шаг сетки выбирался достаточно малым и кратным величине запаздывания T . Алгоритм решения задач Коши заключается в привлечении хорошо апробированных методов из семейства Адамса, реализованных с привлечением идей метода предиктор-корректор и блочного аналога метода Зейделя. Выбор в пользу классических методов 1–4 порядков и безытерационного алгоритма с постоянным шагом, обусловлен, в первую очередь, тем, что в них улучшенные свойства в контексте вычислительной устойчивости сочетаются с высокой надежностью, простотой численной реализации и предсказуемостью решения задачи на каждом шаге: они идеально подходят для широкого круга относительно простых задач в достаточно широком диапазоне чисел жесткости, не затрачивая ресурсы на оценку погрешностей и пересчеты для изменения величины шага сетки, характеризуются экономичностью вычислений на шаге, не требуют избыточного объема памяти, предсказуемы в отношении количества необходимой памяти, времени расчета и количества шагов до завершения процесса и ряда других не менее важных показателей. Справедливость такой оценки подтверждается, в частности, многочисленными вычислительными экспериментами в ходе решения широкого круга задач математической иммунологии (см., например, [10–16]), где есть возможность ограничивать временной интервал соображениями биологической целесообразности, а наличие слишком большого числа источников погрешностей различной природы

допускает или даже требует сдержанного подхода к выбору метода по его порядку точности.

2. ИЕРАРХИЯ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДИНАМИКИ ЛОКАЛЬНОГО АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ

Для изучения воспаления в зоне некротического повреждения при инфаркте миокарда привлекается иерархия биокинетических моделей механизменного типа [15, 16], которая предназначалась для описания динамики асептического воспалительного ответа на раневое повреждение кожи в рамках базовых постулатов биокинетики, теории динамических систем, теории подобия и размерностей. Детальное описание логики и процедуры получения моделей иерархии можно найти в [15, 16].

2.1. Модель 1

В рамках этой модели описание характерных состояний биологической системы при инфаркте миокарда учитывает все перечисленные в таблице 1 факторы $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_{14})$ и их взаимосвязи. Предполагается, что такая модель способна достаточно эффективно и полно описать наблюдаемый на лабораторных живых моделях механизм развития воспаления, в том числе составляющие его базовые клеточно-молекулярные процессы и динамику конкретных факторов, задействованных во множестве возможных сценариев развития реальных асептических процессов. Для инициации иммунной реакции вводится простейшее уравнение динамики плотности активных тромбоцитов (x_1), которое в наиболее упрощенной форме отражает точку зрения, что начало иммунной реакции на повреждение может отождествляться с активацией тромбоцитов, но ввиду быстротечности этой фазы обратным влиянием факторов воспаления на активацию тромбоцитов можно пренебречь:

$$\frac{dx_1}{d\tau} = -k_1 x_1. \quad (4)$$

Центральным звеном модели является блок уравнений динамики плотностей клеток иммунной системы – нейтрофилов живых в состоянии активации (x_2) и умерших по генетической программе апоптоза (x_3) и макрофагов фенотипов M1 (x_4) и M2 (x_5):

$$\frac{dx_2}{d\tau} = \frac{k_2 x_7}{k_3 + x_7} + \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} + \frac{k_6 x_{10}}{k_7 + x_{10}} + \left(\frac{k_8 x_9}{k_9 + x_9} + \frac{k_{10} x_6}{k_{11} + x_6} \right) x_2 - \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 - k_{14} x_2, \quad (5)$$

$$\frac{dx_3}{d\tau} = \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 + k_{14} x_2 - \frac{k_{15} x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \quad (6)$$

$$\frac{dx_4}{d\tau} = \frac{k_{17} x_7^2 (\tau - T)}{k_{18} + x_7^2 (\tau - T)} + \frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21} x_6}{k_{22} + x_6} + \frac{k_{23} x_{14}^2}{k_{24} + x_{14}^2} + k_{25} x_3 - \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4; \quad (7)$$

$$\frac{dx_5}{d\tau} = \frac{k_{30} x_{12}}{k_{31} + x_{12}} x_5 + \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28} x_5 - k_{29} x_5. \quad (8)$$

Логика принятой здесь биологической идеализации и соответствующая ей структура уравнений предполагает (более детальное описание можно найти в [13–16]), что

а) экстренное привлечение в некротизированную часть миокарда клеток врожденного иммунитета – сначала нейтрофилов, а затем (с запаздыванием T) моноцитов-макрофагов – опосредуют активированные тромбоциты, которые высвобождают факторы роста TGF- β и PDGF;

б) инфильтрации нейтрофилов в очаг повреждения способствует повышенная активность интерлейкина IL-1 β , хемокина CXCL8 и фактора некроза опухоли TNF- α ;

в) ключевым элементом системы, индуцирующим апоптоз нейтрофилов, завершивших свою жизненную миссию в очаге некроза, является интерлейкин IL-6;

г) TNF- α и MIP-1 α способствуют привлечению моноцитов из кровеносного русла в зону повреждения, где эти и ряд других цитокинов формируют микросреду, активирующую моноциты-макрофаги для их функциональной M1/M2 поляризации. Предполагается, что классический провоспалительный фенотип M1 приобретается при участии TNF- α , TGF- β , PDGF, MIP-1 α , а также вследствие избыточного накопления в зоне повреждения погибших нейтрофилов. Пополнению субпопуляции макрофагов противовоспалительного фенотипа M2, главным образом, способствует накопление в микроокружении интерлейкина IL-10;

д) в ходе развития иммунной реакции активированные макрофаги могут изменять свой фенотип на противоположный (этот процесс известен как перепрограммирование макрофагов), при этом явным образом учитывается лишь один из множества возможных стимулов – находящиеся в зоне повреждения погибшие нейтрофилы могут влиять на процесс перепрограммирования из M1- в M2-фенотип; умершие путем апоптоза нейтрофилы фагоцитируются, преимущественно, макрофагами фенотипа M1.

Замыкание системы уравнений (4)–(8) уравнениями динамики концентраций цитокинов завершает математическую идеализацию самонастраивающегося механизма формирования микросреды, которая, как будет показано далее, позволяет объяснить ключевой механизм самонастройки врожденного иммунного ответа – наблюдаемое в живом организме противоборство про- и противовоспалительного пулов факторов воспаления и способность иммунных клеток к функциональной адаптации к изменениям микроокружения:

$$\frac{dx_6}{d\tau} = \frac{k_{32}x_{13}}{k_{33} + x_{13}}x_6 + \frac{k_{34}k_{35}}{k_{35} + x_7} \frac{k_{36}}{k_{36} + x_{11}}x_2 + \frac{k_{37}k_{38}}{k_{38} + x_{12}} \frac{k_{39}}{k_{39} + x_7} \frac{k_{40}x_4}{k_{40} + x_{11}^\alpha} + k_{41}x_5 - k_{42}x_6, \quad (9)$$

$$\frac{dx_7}{d\tau} = k_{43}x_1 + k_{44}x_2 + (k_{45}x_4 + k_{46}x_5) \frac{x_7}{k_{47} + x_7} - k_{48}x_7, \quad (10)$$

$$\frac{dx_8}{d\tau} = \frac{k_{49}x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51}x_4 + k_{52}x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54}x_8, \quad (11)$$

$$\frac{dx_9}{d\tau} = \frac{k_{55}k_{56}}{k_{56} + x_7} \frac{k_{57}}{k_{57} + x_{11}}x_2 + \frac{k_{58}k_{59}}{k_{59} + x_{12}} \frac{k_{60}}{k_{60} + x_7} \frac{k_{61}}{k_{61} + x_{11}^\sigma}x_4 + k_{62}x_5 - k_{63}x_9, \quad (12)$$

$$\frac{dx_{10}}{d\tau} = k_{64}x_4 + k_{65}x_5 + \left(\frac{k_{66}x_9}{k_{67} + x_9} + \frac{k_{68}x_6}{k_{69} + x_6} \right) x_{10} - k_{70}x_{10}, \quad (13)$$

$$\frac{dx_{11}}{d\tau} = \frac{k_{71}k_{72}}{k_{72} + x_7} \frac{k_{73}}{k_{73} + x_{11}}x_2 + \frac{k_{74}k_{75}}{k_{75} + x_{12}}x_4 + \frac{k_{76}k_{75}}{k_{75} + x_{12}} \frac{x_7}{k_{77} + x_7}x_4 + k_{78}x_5 - k_{79}x_{11}, \quad (14)$$

$$\frac{dx_{12}}{d\tau} = k_{80}x_4 + \frac{k_{81}x_7}{k_{82} + x_7}x_4 + \frac{k_{83}k_{84}}{k_{84} + x_{12}}x_5 - k_{85}x_{12}, \quad (15)$$

$$\frac{dx_{13}}{d\tau} = \frac{k_{86}x_6}{k_{87} + x_6}x_4 + \frac{k_{88}x_6}{k_{89} + x_6}x_2 - k_{90}x_{13}, \quad (16)$$

$$\frac{dx_{14}}{d\tau} = k_{91}x_4 + k_{92}x_5 - k_{93}x_{14}. \quad (17)$$

Постановка задачи для системы (4)–(17) завершается заданием начальных условий вида (2). При нулевых начальных условиях система имеет нулевое решение, которое соответствует идеализированному состоянию нормы (безынфарктному состоянию). Для инициации воспалительного процесса начальные условия должны быть заданы ненулевыми значениями компонент вектора $\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_{14})$, определяемыми из

общебиологических соображений, в том числе – согласованными с экспериментальными данными. Один из важных примеров – $\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_{14}) = (1, 0, \dots, 0)$ – имитирует приток в зону повреждения активированных тромбоцитов, тем самым обеспечивая запуск наблюдаемого *in vivo* сценария острого воспалительного процесса.

Остальные модели иерархии получены из модели 1 последовательным исключением одной или нескольких переменных из состава параметров состояния системы. Важно отметить, что исключение не означает нокаут в общебиологическом смысле – оно организовано по принципу вывода исключаемого элемента за пределы системы, но его влияние рассматривается теперь как еще один фактор внешней среды, который воздействует на систему усредненно через постоянные параметры модели. Очевидно, что упрощение модели обедняет общее модельное представление о биологии воспалительного ответа, но одновременно способствует более ясному пониманию фундамента, на котором выстаиваются математические модели, в том числе в перспективе – более полные, чем модель 1. Одним из решающих факторов при включении очередной упрощенной модели в иерархию является сохранение наиболее значимых свойств модели 1, в том числе свойство мультстабильности.

2.2. Упрощенные модели динамики асептического воспаления

Модель 2. В этой модели список значимых параметров состояния системы $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_{14})$ сокращается за счет исключения из явного рассмотрения хемокина CXCL8, интерлейкина IL-12 и макрофагального воспалительного белка MIP-1 α и переменных x_{10} , x_{13} и x_{14} соответственно. Тем самым из системы (4)–(17) исключены уравнения (13), (16) и (17), а влияние этих переменных на внутрисистемные процессы перераспределено посредством модификаций оставшихся уравнений модели 1 и корректировки значений ряда параметров. Отметим, что все остальные представленные в настоящей работе упрощенные модели сформированы по этому же принципу [15, 16]. Модель 2 имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{d\tau} &= -k_1 x_1, \\ \frac{dx_2}{d\tau} &= \frac{k_2 x_7}{k_3 + x_7} + \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} + \left(\frac{k_8 x_9}{k_9 + x_9} + \frac{k_{10} x_6}{k_{11} + x_6} \right) x_2 - \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 - k_{14} x_2, \\ \frac{dx_3}{d\tau} &= \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 + k_{14} x_2 - \frac{k_{15} x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \\ \frac{dx_4}{d\tau} &= \frac{k_{17} x_7^2 (\tau - T)}{k_{18} + x_7^2 (\tau - T)} + \frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21} x_6}{k_{22} + x_6} + k_{25} x_3 - \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4, \\ \frac{dx_5}{d\tau} &= \frac{k_{30} x_{12}}{k_{31} + x_{12}} x_5 + \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28} x_5 - k_{29} x_5, \\ \frac{dx_6}{d\tau} &= \frac{k_{34} k_{35}}{k_{35} + x_7} \frac{k_{36}}{k_{36} + x_{11}} x_2 + \frac{k_{37} k_{38}}{k_{38} + x_{12}} \frac{k_{39}}{k_{39} + x_7} \frac{k_{40}}{k_{40} + x_{11}^\alpha} x_4 + k_{41} x_5 - k_{42} x_6, \\ \frac{dx_7}{d\tau} &= k_{43} x_1 + k_{44} x_2 + (k_{45} x_4 + k_{46} x_5) \frac{x_7}{k_{47} + x_7} - k_{48} x_7, \\ \frac{dx_8}{d\tau} &= \frac{k_{49} x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51} x_4 + k_{52} x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54} x_8, \\ \frac{dx_9}{d\tau} &= \frac{k_{55} k_{56}}{k_{56} + x_7} \frac{k_{57}}{k_{57} + x_{11}} x_2 + \frac{k_{58} k_{59}}{k_{59} + x_{12}} \frac{k_{60}}{k_{60} + x_7} \frac{k_{61}}{k_{61} + x_{11}^\sigma} x_4 + k_{62} x_5 - k_{63} x_9, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dx_{11}}{d\tau} &= \frac{k_{71}k_{72}}{k_{72} + x_7} \frac{k_{73}}{k_{73} + x_{11}} x_2 + \frac{k_{74}k_{75}}{k_{75} + x_{12}} x_4 + \frac{k_{76}k_{75}}{k_{75} + x_{12}} \frac{x_7}{k_{77} + x_7} x_4 + k_{78}x_5 - k_{79}x_{11}, \\ \frac{dx_{12}}{d\tau} &= k_{80}x_4 + \frac{k_{81}x_7}{k_{82} + x_7} x_4 + \frac{k_{83}k_{84}}{k_{84} + x_{12}} x_5 - k_{85}x_{12}.\end{aligned}$$

Модель 3. Получена исключением из модели 2 уравнения динамики концентрации цитокина IL-10 (x_{12}), следствием чего стала модификация ряда уравнений в части, касающейся регуляторного противовоспалительного воздействия IL-10 на динамику плотности M2-макрофагов и концентраций TNF- α , IL-1 β и IL-6. Модель 3 имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{d\tau} &= -k_1x_1, \\ \frac{dx_2}{d\tau} &= \frac{k_2x_7}{k_3 + x_7} + \frac{k_4x_8}{k_5 + x_8} + \left(\frac{k_8x_9}{k_9 + x_9} + \frac{k_{10}x_6}{k_{11} + x_6} \right) x_2 - \frac{k_{12}x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 - k_{14}x_2, \\ \frac{dx_3}{d\tau} &= \frac{k_{12}x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 + k_{14}x_2 - \frac{k_{15}x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \\ \frac{dx_4}{d\tau} &= \frac{k_{17}x_7^2(\tau - T)}{k_{18} + x_7^2(\tau - T)} + \frac{k_{19}x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21}x_6}{k_{22} + x_6} + k_{25}x_3 - \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28}x_5 - k_{29}x_4, \\ \frac{dx_5}{d\tau} &= k_{26} \frac{k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28}x_5 - k_{29}x_5, \\ \frac{dx_6}{d\tau} &= \frac{k_{34}k_{35}}{k_{35} + x_7} \frac{k_{36}}{k_{36} + x_{11}} x_2 + k_{37} \frac{k_{39}}{k_{39} + x_7} \frac{k_{40}}{k_{40} + x_{11}^\alpha} x_4 + k_{41}x_5 - k_{42}x_6, \\ \frac{dx_7}{d\tau} &= k_{43}x_1 + k_{44}x_2 + (k_{45}x_4 + k_{46}x_5) \frac{x_7}{k_{47} + x_7} - k_{48}x_7, \\ \frac{dx_8}{d\tau} &= \frac{k_{49}x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51}x_4 + k_{52}x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54}x_8, \\ \frac{dx_9}{d\tau} &= k_{55} \frac{k_{56}}{k_{56} + x_7} \frac{k_{57}}{k_{57} + x_{11}} x_2 + k_{58} \frac{k_{60}}{k_{60} + x_7} \frac{k_{61}}{k_{61} + x_{11}^\sigma} x_4 + k_{62}x_5 - k_{63}x_9, \\ \frac{dx_{11}}{d\tau} &= \frac{k_{71}k_{72}}{k_{72} + x_7} \frac{k_{73}}{k_{73} + x_{11}} x_2 + k_{74}x_4 + k_{76} \frac{x_7}{k_{77} + x_7} x_4 + k_{78}x_5 - k_{79}x_{11}.\end{aligned}$$

Модель 4. Получена редукцией модели 3 в предположении, что IL1- β (x_9) и IL-6 (x_{11}) гипотетически могут оставаться за рамками системы, а их воздействия неявно могут быть учтены в соответствующих звеньях этой системы:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{d\tau} &= -k_1x_1, \\ \frac{dx_2}{d\tau} &= \frac{k_2x_7}{k_3 + x_7} + \frac{k_4x_8}{k_5 + x_8} + \frac{k_{10}x_6}{k_{11} + x_6} x_2 - k_{14}x_2, \\ \frac{dx_3}{d\tau} &= k_{14}x_2 - \frac{k_{15}x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \\ \frac{dx_4}{d\tau} &= \frac{k_{17}x_7^2(\tau - T)}{k_{18} + x_7^2(\tau - T)} + \frac{k_{19}x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21}x_6}{k_{22} + x_6} + k_{25}x_3 - \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28}x_5 - k_{29}x_4,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dx_5}{d\tau} &= \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28}x_5 - k_{29}x_5, \\ \frac{dx_6}{d\tau} &= \frac{k_{34}k_{35}}{k_{35} + x_7} x_2 + k_{37} \frac{k_{39}}{k_{39} + x_7} x_4 + k_{41}x_5 - k_{42}x_6, \\ \frac{dx_7}{d\tau} &= k_{43}x_1 + k_{44}x_2 + (k_{45}x_4 + k_{46}x_5) \frac{x_7}{k_{47} + x_7} - k_{48}x_7, \\ \frac{dx_8}{d\tau} &= \frac{k_{49}x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51}x_4 + k_{52}x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54}x_8.\end{aligned}$$

Модель 5. Из списка параметров состояния модели 4 исключается концентрация трансформирующего фактора роста TGF- β (x_7), что позволило упростить математическое описание целого ряда важных взаимодействий, механизмов и регуляторных функций. Модель 5 представляет собой систему ОДУ следующего вида:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{d\tau} &= -k_1x_1, \\ \frac{dx_2}{d\tau} &= \frac{k_4x_8}{k_5 + x_8} + \frac{k_{10}x_6}{k_{11} + x_6} x_2 - k_{14}x_2, \\ \frac{dx_3}{d\tau} &= k_{14}x_2 - \frac{k_{15}x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \\ \frac{dx_4}{d\tau} &= \frac{k_{19}x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21}x_6}{k_{22} + x_6} + k_{25}x_3 - \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28}x_5 - k_{29}x_4, \\ \frac{dx_5}{d\tau} &= \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28}x_5 - k_{29}x_5, \\ \frac{dx_6}{d\tau} &= k_{34}x_2 + k_{37}x_4 + k_{41}x_5 - k_{42}x_6, \\ \frac{dx_8}{d\tau} &= \frac{k_{49}x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51}x_4 + k_{52}x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54}x_8.\end{aligned}$$

Модель 6. Из списка параметров состояния модели 5 исключается концентрация TNF- α (x_6), что существенно упрощает математическую модель, но, тем не менее, сохраняет все базовые свойства моделей иерархии [16]. Модель 6 имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{d\tau} &= -k_1x_1, \\ \frac{dx_2}{d\tau} &= \frac{k_4x_8}{k_5 + x_8} - k_{14}x_2, \\ \frac{dx_3}{d\tau} &= k_{14}x_2 - \frac{k_{15}x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \\ \frac{dx_4}{d\tau} &= \frac{k_{19}x_8}{k_{20} + x_8} + k_{25}x_3 - \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28}x_5 - k_{29}x_4, \\ \frac{dx_5}{d\tau} &= \frac{k_{26}k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28}x_5 - k_{29}x_5, \\ \frac{dx_8}{d\tau} &= \frac{k_{49}x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51}x_4 + k_{52}x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54}x_8.\end{aligned}$$

2.3. Обезразмеривание

Переменные решаемых задач обезразмеривались с использованием следующих представлений: $\tau = \tau^* \Omega$, $x_q = x_q^* x_q^0$, где звездочкой помечены безразмерные переменные, Ω – характерный временной масштаб, x_q^0 – характерные масштабы плотностей клеточных субпопуляций и концентраций медиаторов воспаления, $q = 1, \dots, m$.

Учитывая природную разномасштабность переменных x_q , а также разнообразие подходов к обработке данных, производимой непосредственно в ходе лабораторных экспериментов, принимался следующий подход к обезразмериванию:

$$x_q^0 = \max_{i=0}^N (x_q(\tau_i)), \text{ кроме } x_2^0 = x_3^0 = \max_{i=0}^N (x_2(\tau_i) + x_3(\tau_i)), x_4^0 = x_5^0 = \max_{i=0}^N (x_4(\tau_i) + x_5(\tau_i)).$$

По этому же правилу производилась подготовка экспериментальных данных для калибровки моделей. В дальнейшем речь будет идти только о безразмерных значениях компонент вектора решения и параметров модели, если это не оговорено особо, а знак обезразмеривания * будет опущен.

Переменные соответствующих задач обезразмеривались с привлечением характерного масштаба времени $\Omega = 1$ час, принятого как время значимых количественных и качественных изменений в составе субпопуляций иммунных клеток в остром сценарии ответа на стерильное локальное повреждение ткани. Это хорошо согласуется с известными данными о биокинетике инфаркта миокарда.

3. ДИНАМИКА АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ЯДРЕ НЕКРОТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Как и в [10–12], основной сценарий иммунного ответа при инфаркте, на котором проверяется адекватность моделей 1–6, определяется экспериментальными данными, описывающими острое течение воспалительного процесса в левом желудочке сердца мыши [30–35] (см. также [36, 37]). В экспериментах реализуется утвержденный протокол хирургической окклюзии коронарной артерии у лабораторных животных [4–6]. Как правило, речь идет о хирургической перевязке (лигировании) левой коронарной артерии – главного кровеносного сосуда, обеспечивающего кровоснабжение большей части левого желудочка сердца. В частности, в экспериментах [30, 31] инфаркт миокарда индуцировали у мышей путем постоянной перевязки левой коронарной артерии и передней нисходящей артерии соответственно; например, в [30] в качестве моделей привлекались самцы и самки мышей дикого типа C57BL/6 в возрасте от 8 до 12 недель и массой тела 18–22 г, которые были предварительно анестезированы. Согласно протоколу, животных необходимо поддерживать в состоянии анестезии до конца хирургической процедуры, интубировать и вентилировать с помощью аппарата искусственной вентиляции легких для грызунов. В обоих экспериментах проводится хирургическая операция левой торакотомии. При этом через разрез между ребрами в сердечную ткань экспериментаторы проводят нить для перевязки сосудов (лигатуру) и затягивают свободную петлю в окрестности целевого достаточно крупного сосуда, препятствуя кровоснабжению нижележащих участков ткани миокарда. Наблюдения показывают, что лигирование коронарной артерии, которое может захватывать и некоторые ее ветви, и последующая ишемия вызывают омертвение (некроз) лишенных питания кардиомиоцитов, формируя локальное очаговое повреждение миокарда, в котором развивается асептическое воспаление как защитная реакция врожденного иммунитета.

В соответствующем вычислительном эксперименте, как и в целом ряде лабораторных исследований, центром внимания является именно врожденный иммунный ответ на гибель клеток миокарда. Как известно (см., например, [2, 3]), сценарий острого воспалительного ответа врожденной иммунной системы характерен для множества

локальных стерильных повреждений различной этиологии. Поэтому естественно предположить, что модели 1–6 с наборами значений параметров из [15, 16], настроенными с помощью данных [17–29] на стерильный раневой процесс в разных методических реализациях лабораторного эксперимента, могут быть использованы и для описания подобных событий в зоне инфаркта. Отметим, что этот факт не является очевидным ввиду существенных различий в условиях и методологии проведения лабораторных исследований инфаркта и раневого процесса, крайне высокой чувствительности живых моделей к этим условиям, которые становятся причиной чрезвычайного разнообразия сценариев развития исследуемых процессов, а также абсолютной автономности всех этих исследований и множества других факторов.

Таблица 2. Оптимальные значения обезразмеренных параметров модели 1, полученные в задаче о динамике асептического воспаления в хирургической кожной ране [15, 16]

Модель 1									
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}	T	α	σ				
0.37	0.1	0.345	12	0.154	0.157				

Пусть для описания кинетики воспаления привлекаются модели 1–6, а экспериментальные временные ряды [17–30] будем рассматривать как обучающий набор данных: измерения [17–21, 28, 29] соответствуют кинетике острого воспаления в эксцизионных кожных ранах небольшого (диаметром до 1 см) размера у мышей; дополнительно привлекаются данные *in vivo* и *in vitro*, относящиеся к бактериальной инфекции у мышей [22], ранам у крысы [23] и свиньи [24], к ране и клеточным культурам у человека [25, 26], и, наконец, к инфаркту миокарда у мышей [30]. Начальные условия задаются вектором $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$, что имитирует приток в зону инфаркта активированных тромбоцитов (такие же начальные условия использовались при моделировании биокинетики иммунного ответа в кожной ране в [13–16]). Процедура и результаты калибровки моделей 1–6 по этим (обучающим) данным описана в [13–16]. Для удобства читателя эти оптимальные наборы параметров представлены для каждой модели в таблицах 2 и 3. Обратим внимание на то, что они имеют значительную общую часть для всех моделей иерархии, а их отличия, по сути, связаны с попыткой нивелировать неопределенности в регуляторной части моделей биологической системы.

Таблица 3. Оптимальные значения обезразмеренных параметров моделей 2–6 [15, 16]. Значения остальных параметров те же, что в таблице 2

Модель 2					Модель 3		
k_{11}	k_{22}	k_{34}	k_{37}	k_{41}	k_{37}	k_{58}	k_{76}
2.028	111.342	1.035	1.002	0.12425	1.002	1.2	0.5175
Модели 4–6							
k_2	k_4	k_{15}	k_{16}	k_{17}	k_{18}	k_{19}	k_{21}
0.01305	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}
85.492	0.0452	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		

Кортеж экспериментальных измерений биокинетики иммунного ответа на вызванное ишемией некротическое повреждение ткани миокарда в левом желудочке сердца мыши из [31–35] привлекается в настоящей работе исключительно как независимый тестовый набор данных. Отметим, что временные ряды [31, 32] используются также в [10–12, 36] при разработке минимальных математических моделей воспалительной фазы инфаркта; данные [33–35] были представлены в работе [37], в которой они привлекались для создания достаточно полной биокинетической модели инфаркта (см. также [38], где впервые представлены результаты калибровки на данных [33–35] новой версии подобной математической модели, но лишенной критических недостатков биологической и математической идеализаций [37]).

На рисунке 1 приведены некоторые данные вычислительного эксперимента, нацеленного на сравнение результатов расчетов с привлечением моделей 1–6 между собой и с экспериментальными измерениями (в связи с труднодоступностью некоторых данных из наборов [30–35] здесь и далее будет также уместно ссылаться на [36, 37]). Показано, что тестовый набор экспериментальных данных подтверждает способность моделей 1–6 предсказывать биокинетику инфаркта, а также и то, что в зависимости от целеполагания для исследования иммунного ответа при инфаркте может привлекаться любая из представленных моделей данной иерархии. Вновь отметим, что для получения данного результата не потребовалась какая-либо корректировка решения, полученного на обучающем наборе данных [17–30]. Обратим также внимание на результат моделирования фундаментального механизма поляризации макрофагов: для всех моделей получено согласование с экспериментальной динамикой плотностей M1 и M2 макрофагов, хотя в обучающий набор соответствующие экспериментальные временные ряды не были включены. Здесь же на качественное согласие решений с наблюдениями [27, 28, 39, 40] указывают результаты вычислительных экспериментов, имитирующих асептическое воспаление при инфаркте, отягощенном неэффективным эффероцитозом, тромбоцитемией или апластической анемией. Все это подтверждает адекватность стратегии и результатов моделирования, а также справедливость идеи о возможности переноса на инфаркт миокарда содержательных результатов об основных механизмах развития асептического воспаления, полученных в ходе исследований раневого повреждения кожи в [13–16].

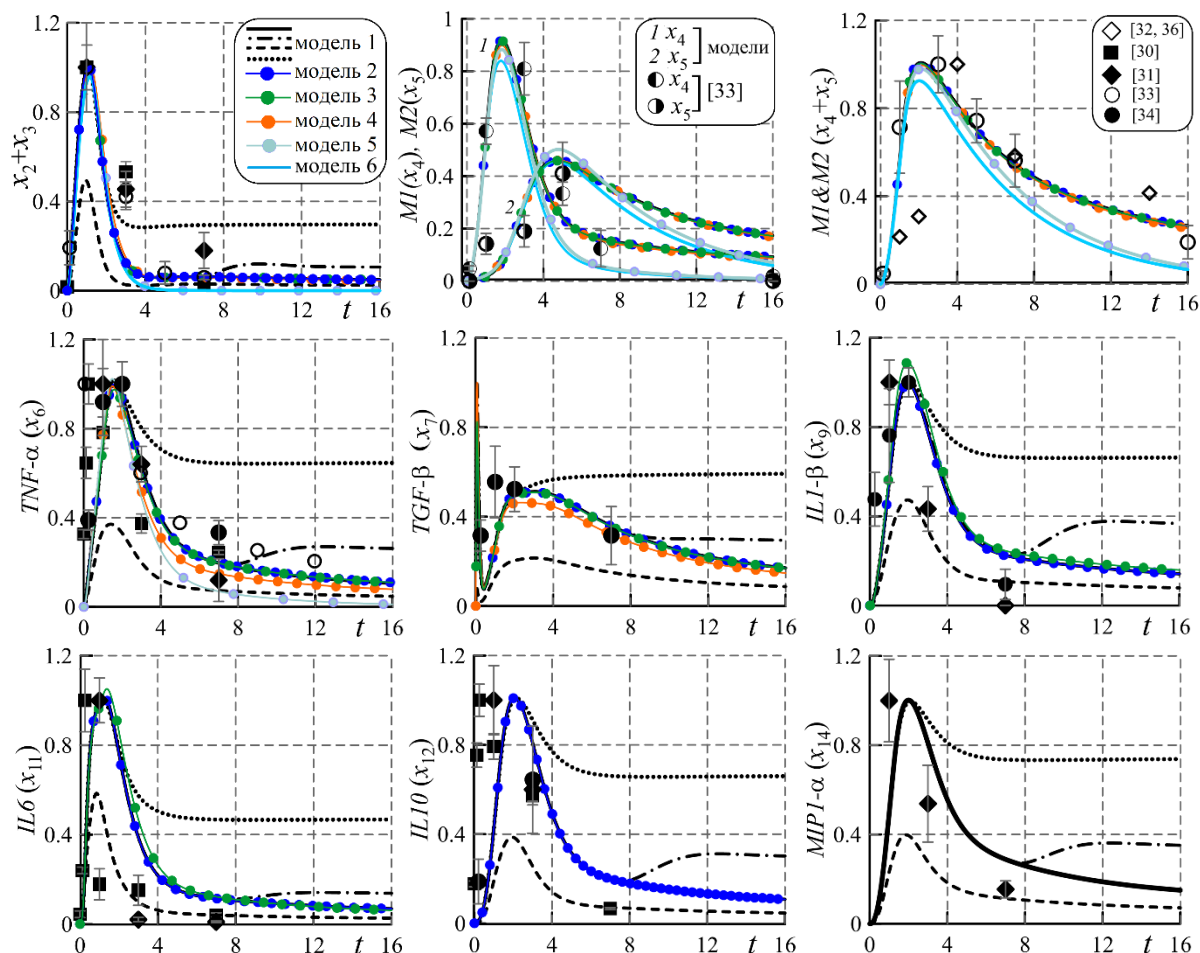


Рис. 1. Динамика факторов врожденного иммунного ответа в ядре инфаркта в левом желудочке сердца мыши. Модели – сплошные маркированные и немаркированные линии; экспериментальные данные [30–34, 36] – маркеры. Инфаркт на фоне осложнений (модель 1): *штрих-пунктирные* линии – неэффективный эфферцитоз, *пунктирные* – тромбоцитозия, *штриховые* – апластическая анемия. Время $t = \tau/24$

4. СЦЕНАРИЙ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ КАК ТИПОВОЙ ОТВЕТ ВРОЖДЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ЛОКАЛЬНОЕ АСЕПТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

4.1. «Универсальный» набор значений параметров моделей 1–6

Тема иерархического подхода к описанию асептического воспаления и его обобщения на случай локального стерильного повреждения любой этиологии представляется незавершенной, если она не рассмотрена в контексте единого набора параметров для иерархии моделей разной степени полноты, устроенной по принципу «от сложного к простому» или «от частного к общему». Представляется, что это один из важных этапов анализа данных о функционировании многоуровневой сложной биологической системы и ее моделей, который позволяет оценить параметры отдельных моделей иерархии, опираясь не только на их собственные все более и более ограниченные данные, заключенные в каждой модели, но и на общую совокупность данных о системе в ее наиболее содержательном виде. Причем гипотетически здесь можно провести некоторые отдаленные аналогии со статистическим моделированием или машинным обучением в части, касающейся структурирования данных по нескольким уровням иерархии.

Одна из важных целей данного исследования состоит в том, чтобы под несколькими иными углами зрения представить результаты предыдущего раздела, в котором

поставленная задача уже частично решена, т. к. значительная часть значений параметров одинакова для всех моделей. Вместе с тем, по мере упрощения моделей эта общность закономерно нивелируется накоплением неопределенностей и связанных с ними различий по сравнению с наиболее полной моделью. Поэтому на данном этапе исследований необходимо показать, что изменения параметров при переходе в моделях иерархии на новый более упрощенный уровень идеализации следует рассматривать не как случайные вариации, а как принадлежащие некоторому единому «глобальному» распределению данных, объединяющему информацию обо всех моделях иерархии и, тем самым, позволяющему заимствовать «информационную глубину» у более полных моделей, «сжимая» количественные оценки каждого параметра к некоторому значению из общего распределения. Если это так, то, очевидно, «сжатие» тем сильнее, чем меньше данных учтено в конкретной идеализации (модели).

Добавим, что в статистике и машинном обучении распространена точка зрения, что переход к единому набору параметров – это а) выигрышная стратегия в случае малых объемов данных, например, при небольших, как в данной работе, масштабах испытаний, и б) регуляризация, которая позволяет рассчитывать на определенное снижение ошибки для всей системы в целом. А в настоящей работе, прежде всего, это попытка пренебречь различиями между моделями, представляющими разные иерархические уровни, и, в конечном счете – попытка игнорировать иерархическую структуру данных в части, касающейся постоянных параметров моделей, которые объединяются в единый массив для оценки одного общего вектора параметров состояния биологической системы и вклада каждого из них в функционирование этой системы. Отметим также, что сам по себе эффект «сжатия» информации часто рассматривается как способ «заимствования» не только информации, но и статистической достоверности у всех остальных данных (моделей и/или их параметров), однако все попытки аналогий со статистическим подходом в нашем случае правомерны, по-видимому, лишь в контексте связи разработанных математических моделей с реальным объектом исследования как биологической системой, обладающей крайне высокой неопределенностью и сложностью.

Решение задачи объединения информации о характерных параметрах (преимущественно, константах скоростей) биохимических реакций, которые остаются постоянными и неизменными независимо от уровня сложности идеализации самой реакции и вовлеченных в нее компонент иммунного ответа, уместно начать с конкретизации проблемы. Отметим вновь, что модели иерархии 1–6 имеют общую структурную основу, поскольку их связывает процедура редукции модели 1 – от более полной и сложной к более лаконичной и простой [15, 16]. К тому же в таблицах 2, 3 наглядно продемонстрировано, что представленные в [13–16] оптимальные наборы параметров моделей 1–6 оказались весьма близкими друг к другу, причем для значимой части параметров принимались те же значения, что и для модели 1, а другая часть (25 из 93-х) параметров модели 1, как наиболее затронутая редукцией, подлежала переопределению, но важно отметить, что для моделей 4–6 и эта часть значений оказалась одинаковой. Поэтому вполне естественной представляется идея определения на этой основе одного «универсального» набора значений параметров для моделей 1–6 при условии сохранения общности размерности и биологического смысла каждого из них независимо от модели.

В вычислительных экспериментах этой серии из 93-х параметров закономерно сохранились неизменными значения 70-ти, принятых для модели 1 (см. табл. 2). Для остальных параметров, как и в [15, 16], потребовался запуск процедуры оптимального поиска с использованием генетического алгоритма BGA и вычислительной технологии [11]. Начальные интервалы для поиска новых значений параметров, подлежащих идентификации, задавались с учетом 50-ти процентного отклонения в сторону роста или убывания относительно границ интервалов изменения оптимальных значений или

точечных оценок из таблиц 2, 3 (см. также [15, 16]). Новые оптимальные значения таких параметров выбирались достаточно близкими к медианным в выборке из 10 независимых запусков BGA, где каждый запуск предполагал перебор и среднеквадратичную оценку 35 поколений, в каждом по 150 индивидуумов. Единственность решения обратной коэффициентной задачи обеспечивалась привлечением дополнительного комплекса биологически обусловленных критериев [11], затрагивающих не только воспроизведение комплекса экспериментальных данных, но и M1/M2 поляризацию, адекватное биологии асимптотическое поведение и ряд других факторов. Набор параметров для моделей 1–6, удовлетворяющий перечисленным требованиям по 86 из 93 параметров, представлен в таблице 4. Согласно результату вычислительного эксперимента: а) изменения, не превышающие 3–7 % относительно значений из таблицы 3, но в своей совокупности позволившие повысить точность воспроизведения экспериментально наблюдаемого поведения соответствующих переменных задачи, оказались достаточными для 14-ти параметров; б) отклонения от точечных (одинаковых для всех моделей 1–6) оценок 6-ти параметров составили от 6 до 21.5 %; в) наибольшие отклонения, определившие выход за установленные данными из таблиц 2, 3 границ распределений табличных оптимальных значений, получены лишь для 3-х параметров – они составили от 3 до 16 %.

Таблица 4. Значения безразмерных параметров моделей 1–6

Модели 1–6									
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	0.27	0.53	0.08	$1.736 \cdot 10^5$	0.23	9.19
k_{21}	k_{22}	k_{23}	k_{24}	k_{25}	k_{26}	k_{27}	k_{28}	k_{29}	k_{30}
0.16	85.5	0.28	446570	0.045	0.0425	0.031	$4.95 \cdot 10^{-3}$	$8.3 \cdot 10^{-3}$	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	0.7	3.67	2.45	0.8	254.9	18.64	6.4
k_{41}	k_{42}	k_{43}	k_{44}	k_{45}	k_{46}	k_{47}	k_{48}	k_{49}	k_{50}
0.09	0.99	1.88	0.06	0.28	0.46	$4.66 \cdot 10^{-4}$	0.693	0.12	$9 \cdot 10^{-18}$
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	0.143	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	0.37
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}	T	α	σ				
0.37	0.1	0.345	12	0.154	0.157				

4.2. Реализация типового сценария острого асептического воспаления

На рисунке 2 представлены результаты решения прямой задачи для моделей 1–6 при значениях параметров из таблицы 4 и начальных условиях, заданных вектором $\mathbf{a} = (1., 0., \dots, 0.)$. Видно, что «универсальный» набор параметров при использовании любой из моделей 1–6 позволяет дать адекватное лабораторным измерениям описание динамики воспаления в двух биологических процессах – при инфаркте миокарда и при раневом повреждении [17–28, 30–36].

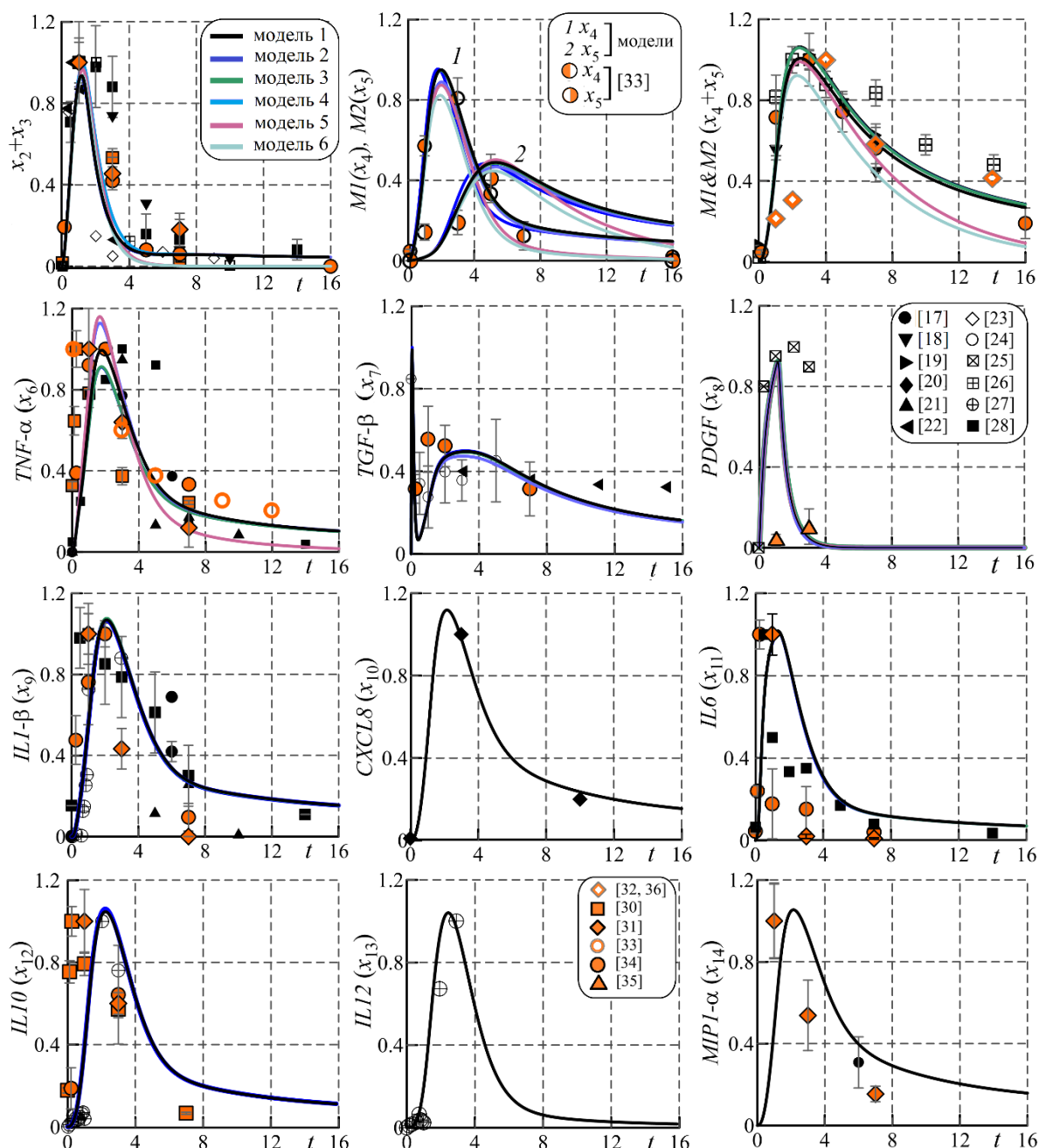


Рис. 2. Динамика факторов врожденного иммунитета в типовом сценарии острого асептического воспаления. Линии – модели 1–6 с «универсальным» набором параметров. Экспериментальные данные: черно-белые маркеры – кожная хирургическая рана [17–28]; оранжевые маркеры – инфаркт миокарда в левом желудочке сердца мыши [30–36]; $t = \tau/24$

Очевидно, что «универсальный» подход к параметризации моделей 1–6 приводит к большим погрешностям в описании экспериментальной динамики инфаркта, чем при более тонкой индивидуальной настройке моделей, результаты которой показаны на рисунке 1. Наиболее «капризными» оказались параметры уравнения динамики x_6 . При этом особо отметим, что а) остальные переменные задачи продемонстрировали весьма умеренную чувствительность к полученным вариациям x_6 , б) ни один из этих наборов параметров не приводит к таким отклонениям в динамике решений каждой модели, которые бы превышали разброс экспериментальных измерений. Представляется, что имеющиеся количественные различия в динамике и даже в асимптотическом поведении решений разных моделей с «универсальным» набором параметров не следует

рассматривать как критичные по целому ряду причин, включая то, что а) они не превышают разброса в экспериментальных данных, б) полученные численные решения адекватно воспроизводят все основные тренды в динамике плотностей иммунных клеток и концентраций медиаторов воспаления и факторов роста, которые наблюдаются в значительной части лабораторных экспериментов. В первую очередь, речь идет о длительности острой воспалительной реакции в зоне локальных повреждений, которая ограничена 6–10-ю днями. При этом в первые два дня воспаление нарастает преимущественно за счет активных тромбоцитов и иммунных клеток – нейтрофилов и моноцитов-макрофагов. На этом этапе особую доминирующую роль выполняют активированные макрофаги провоспалительного фенотипа M1, которые, помимо фагоцитоза продуктов распада и эффероцитоза погибших нейтрофилов, секретируют значительное число цитокинов, чем вносят свой решающий вклад в формирование в зоне повреждения микросреды, нацеленной на обострение воспаления. Однако, среди прочего, M1-макрофаги секретируют цитокин IL-10, что способствует запуску процесса альтернативной (противовоспалительной) активации моноцитов-макрофагов и их дифференцировки в M2-макрофаги, которые сдерживают воспаление. Два функционально противоположных пула макрофагов достигают равновесия $x_4 = x_5$ только к концу четвертого дня, как и в соответствующем лабораторном эксперименте [33], но в дальнейшем микросреда способствует достаточно интенсивному запуску процесса перепрограммирования макрофагов из фенотипа M1 в M2. Наступает переломный момент в развитии иммунной реакции, который характеризуется ярко выраженной тенденцией к снижению уровня провоспалительных факторов.

Таким образом, с точностью до принятых в ходе процедуры обезразмеривания (нормировки) характерных масштабов времени и количественных характеристик клеточных и молекулярных субпопуляций факторов воспаления в хирургической кожной ране и при окклюзии левой коронарной артерии у мышей может наблюдаться один и тот же типовой сценарий острого воспаления, который вполне адекватно описывают модели 1–6 с принятым «универсальным» набором значений параметров.

4.3. Анализ чувствительности

В методических целях выполнен анализ чувствительности численных решений моделей 1–6 к малым вариациям параметров относительно «универсальных» значений из таблицы 4. Привлекался хорошо апробированный локальный метод (см., например, [10, 13–16]).

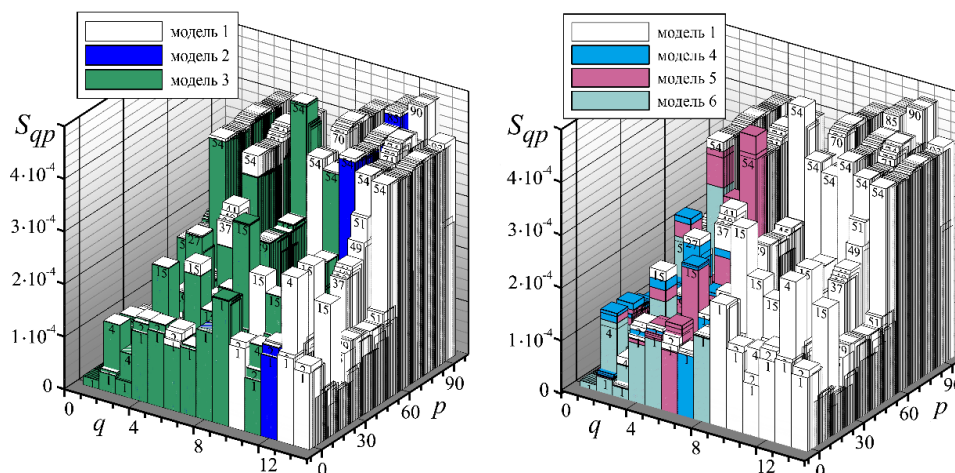


Рис. 3. Гистограмма матрицы коэффициентов чувствительности S_{qp} переменной x_q к 15-процентным вариациям параметров k_p относительно значений из таблицы 4 в моделях 1–6

На рисунке 3 представлены гистограммы элементов матрицы относительной чувствительности S . Можно видеть, что результаты численного анализа демонстрируют умеренную чувствительность моделей в биологически значимом диапазоне значений параметров и соответствующих им решений. Отметим, однако, что в данном диапазоне значений параметров чувствительность более простых моделей оказалась ближе к показателям модели 1, чем для тех же моделей с параметрами из работы [16]. Результаты анализа чувствительности не выявили сверхчувствительности моделей 1–6 к какому-либо параметру, которая бы выходила за рамки биологически значимых результатов.

4.4. О мультистабильности

Одним из практически важных преимуществ иерархии моделей 1–6 является мультистабильность в зависимости от начальных условий, которая существенно расширяет область применимости этих моделей. Детальное исследование данного свойства выполнено в работах [15, 16] с привлечением оптимальных наборов параметров, найденных для каждой модели 1–6 (табл. 2, 3). Предполагается, что вопрос о сохранении свойств при переходе к новому «универсальному» набору параметров не требует тотальной проверки в связи с тем, что этот переход не только не предполагает кардинального изменения диапазонов значений ключевых параметров моделей, но оставляет неизменной весьма значительную «ядерную» часть значений (в их число входят, в частности, параметры $k_1 - k_{14}$, $k_{55} - k_{69}$, $k_{71} - k_{93}$). Поэтому на настоящем этапе работы будут даны лишь сравнительные оценки поведения решений моделей с новым набором значений параметров в окрестности стационарных точек, полученных в [15, 16] с привлечением параметров из таблиц 2, 3.

В качестве примера на рисунке 4 продемонстрирована мультистабильность модели 1 с «универсальным» набором параметров. В вычислительном эксперименте варьируются начальные условия, заданные вектором $\mathbf{a}$ в формуле (2). Можно видеть, что, как и в [15, 16], в зависимости от начальных условий в биологически значимом диапазоне решений, ассоциированных с наличием локального повреждения и воспалительного ответа, система имеет два устойчивых стационарных состояния NS^1 и NS^2 , а также неустойчивое стационарное состояние NS^3 . Важно отметить, что эти стационарные состояния допускают вполне определенную биологическую интерпретацию в контексте реалистичности полученных в расчетах сценариев развития инфаркта (нулевое стационарное решение S^0 здесь не обсуждается как безынфарктное состояние, при котором повреждение и воспаление отсутствуют), поскольку, как показано на рисунке 4, система способна переходить в стационарный режим уже на достаточно ранней стадии воспалительного процесса, т. е. в первые дни инфаркта. Так, при $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$ динамика системы хорошо согласуется с динамикой острого воспаления в ядре повреждения миокарда при лигировании левой коронарной артерии у мышей [30–35] (оранжевые линии на рисунке 4, см. также рисунок 2): уже после 3–4-х дней инфаркта система устремляется в устойчивое состояние NS^1 , что свидетельствует о затухании врожденной иммунной реакции на ишемию и, предположительно, о переходе к восстановительной фазе заболевания, когда в идеале некоторая часть иммунных факторов должна остаться ненулевой, чтобы быть задействованной в восстановительном процессе. С приближением начальных условий к неустойчивому состоянию NS^3 возрастает риск терминального сценария, ассоциированного с чрезмерно затянувшимся острым воспалением, когда асимптотически достаточно медленно система переходит в состояние NS^1 , или хронизацией воспаления при стремительном переходе к устойчивому состоянию NS^2 . Это поведение системы может служить важным аргументом в прогнозе исхода инфаркта по текущим показателям состояния пациента при оценке риска возможной сердечно-сосудистой катастрофы.

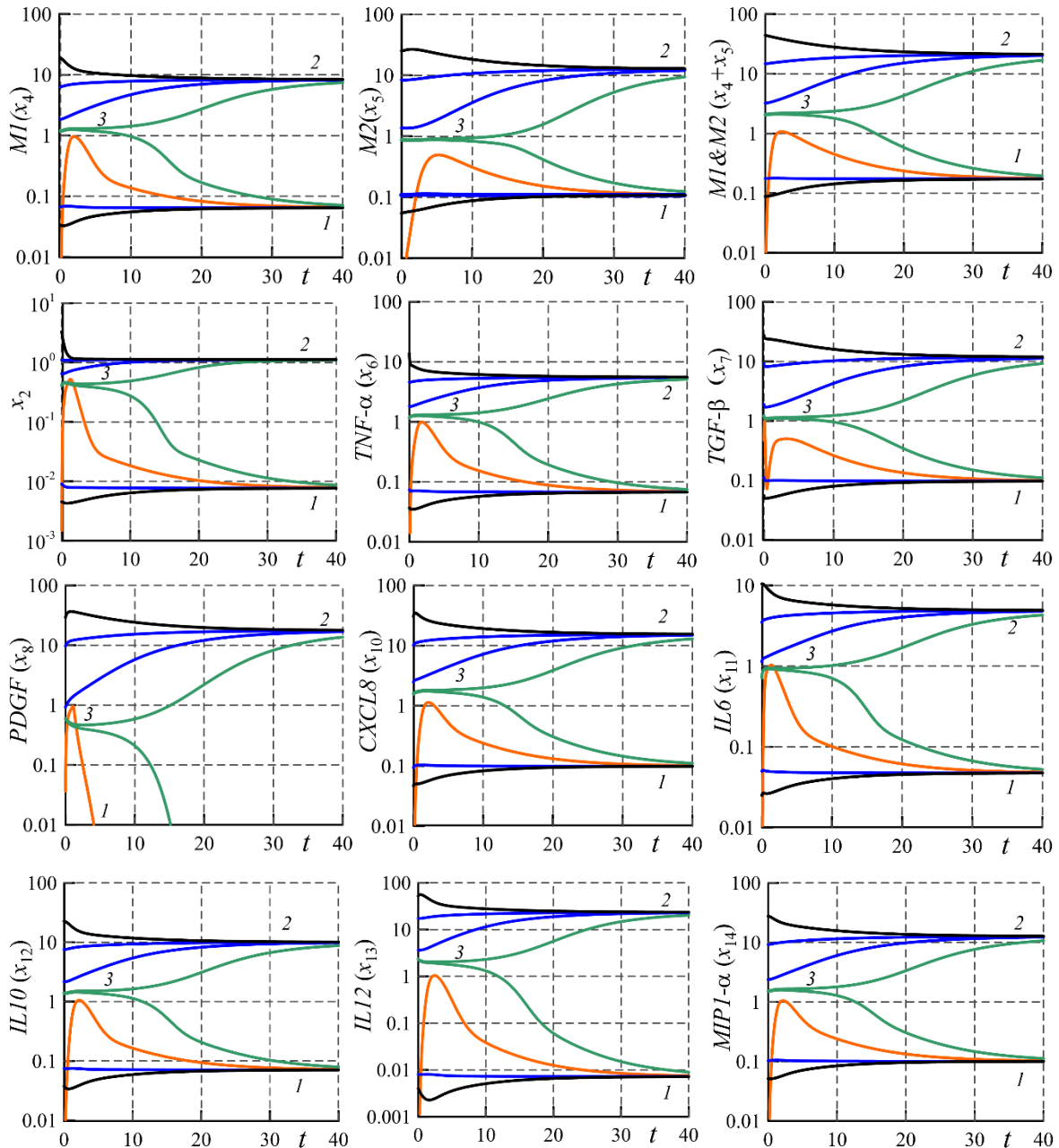


Рис. 4. Мультистабильность модели 1 с «универсальными» значениями параметров. Знаками 1, 2 и 3 отмечены устойчивые стационарные состояния NS^1 , NS^2 и неустойчивое состояние NS^3 , соответственно. Оранжевые линии – $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$, динамика воспаления в ядре повреждения миокарда, согласованная с экспериментальными данными при лигировании левой коронарной артерии у мышей [30–35]; зеленые – кинетика в окрестности NS^3 , синие линии – $\mathbf{a}^{(k)} = \mathbf{OS}^k$, $k = 1, 2, 3$; черные – $\mathbf{a}^{(1)} = 0.5\mathbf{OS}^1$, $\mathbf{a}^{(2)} = 3\mathbf{OS}^2$. Время $t = \tau/24$

Сравнение стационарных решений одной и той же модели в зависимости от используемого набора значений параметров и начальных условий (рис. 4, 5) проводилось при следующих условиях: пусть для модели принят «универсальный» набор параметров из таблицы 4, а в качестве начальных условий используются $\mathbf{OS}^k$ – стационарные решения этой же модели при оптимальных значениях параметров из таблиц 2, 3 [14–16]. Тогда, очевидно, полученные в расчетах интегральные кривые дают вполне наглядную картину близости стационарных состояний NS^k и $\mathbf{OS}^k$ соответственно.

На рисунке 4 можно заметить, что интегральные кривые, полученные в расчетах с начальными условиями, соответствующими устойчивым стационарным состояниям $\mathbf{a}^{(k)} = \mathbf{OS}^k$ (синие линии), указывают на достаточную близость к постоянным значениям

переменных задачи, так что можно заключить: $NS^1 \approx OS^1$ и $NS^2 \approx OS^2$. При этом следует обратить внимание на то обстоятельство, что в стационарном состоянии NS^1 переменная x_8 стремительно уходит в нуль (в дополнение к этому вспомним очевидное: все стационарные решения моделей 1–6 характеризуются нулевой компонентой x_1). *Черные* интегральные кривые, полученные при начальных условиях $a^{(k)} = \delta^k OS^k$, $\delta^k = \{0.5, 3\}$ ($k = 1, 2$), показывают, как интегральные кривые из « δ -окрестности» значений OS^1 и OS^2 «притягиваются» к неподвижным точкам NS^1 или NS^2 фазового пространства состояний. *Зеленые* интегральные линии демонстрируют, насколько система высокочувствительна в окрестности неустойчивого состояния NS^3 , которое достаточно близко, но не тождественно OS^3 .

Для уточнения выводов, сделанных на основе анализа качественных свойств модели 1 в зависимости от значений параметров и начальных условий, выполнена серия вычислительных экспериментов, нацеленных на изучение мультистабильности на примере упрощенных моделей 3 и 5 (рис. 5, 6). Получено, что в биологически значимом диапазоне решений и параметров модель 3 характеризуется двумя устойчивыми состояниями равновесия NS^1 и NS^2 , а модель 5 – тремя, включая NS^4 (см. также [16]). Данные на рисунке 5 демонстрируют тот факт, что, как и в случае модели 1, при начальных условиях $a^{(k)} = OS^k$ системы, соответствующие моделям 3 и 5, весьма близки к устойчивым состояниям равновесия, так что $NS^k \approx OS^k$ ($k = 1, 2, 4$). Исключение составляет x_8 , которая демонстрирует чуть более значимое различие состояний NS^2 и OS^2 при достаточной близости остальных компонент вектора решения моделей 3 и 5. Что касается неустойчивого состояния NS^3 , то, как и ожидалось, обе модели продемонстрировали достаточно высокую чувствительность при приближении к этому состоянию, о чем сигнализирует динамика пунктирных линий на рисунке 5.

Таким образом, результаты вычислительных экспериментов свидетельствуют в пользу того факта, что использование «универсального» набора значений параметров не приводит к значимому изменению свойств решений моделей, которые были установлены в [15, 16] с привлечением оптимальных наборов параметров.

Интересен биологический контекст наблюдаемых в расчетах бифуркаций решения между устойчивыми состояниями NS^1 и NS^2 . На рисунке 6 представлен в динамике процесс M1/M2 поляризации макрофагов. Легко заметить, что «судьба» системы в окрестности неустойчивого состояния NS^3 может быть ассоциирована со временем (от начала инфаркта) и возможностью достижения в моделируемой системе равновесия плотностей макрофагов фенотипов M1 (x_4 – *сплошные* линии) и M2 (x_5 – *штрих-пунктирные* линии). Так, на рисунке 6 переход на сценарий острого воспаления (к асимптотически устойчивому состоянию NS^1 с завершением воспалительного процесса за конечный промежуток времени) связан с относительно быстрым – от 4-х до 20-ти дней – накоплением M2-макрофагов и их количественным преобладанием в популяции моноцитов-макрофагов. Это указывает на важность и перспективность управления поляризацией макрофагов в терапевтических целях. Однако интересно, что, по крайней мере в вычислительном эксперименте, этот нестандартный маркер исхода воспаления не всегда хорошо определяется, например, он не работает в тех случаях, когда иммунная реакция выражена слишком слабо, как при $a = OS^1$ (рис. 6, *черные* линии), или, наоборот, когда в зоне повреждения накапливается слишком много моноцитов-макрофагов, как при $a = OS^2$ (рис. 6, *коричневые* линии).

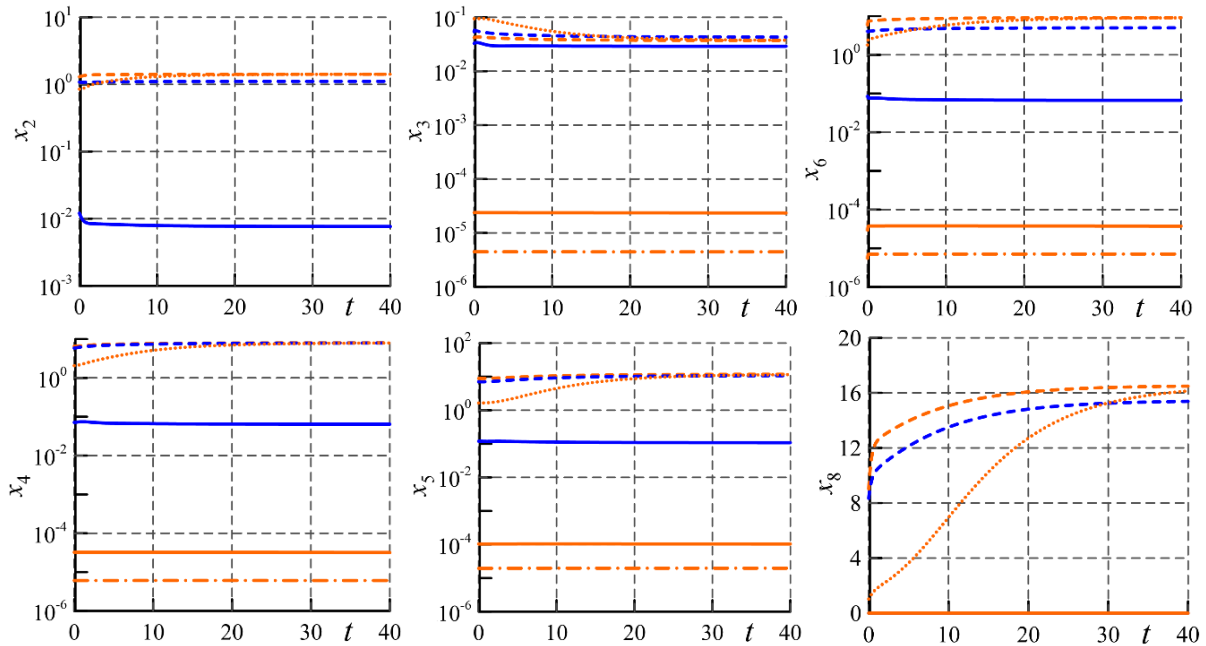


Рис. 5. Мультистабильность моделей 3 и 5 с «универсальными» значениями параметров. Синие линии – модель 3, оранжевые – модель 5; сплошные линии – $\mathbf{a} = \mathbf{OS}^1$, штриховые – $\mathbf{a} = \mathbf{OS}^2$, пунктирные – $\mathbf{a} = \mathbf{OS}^3$, штрих-пунктирные – $\mathbf{a} = \mathbf{OS}^4$. Время $t = \tau/24$

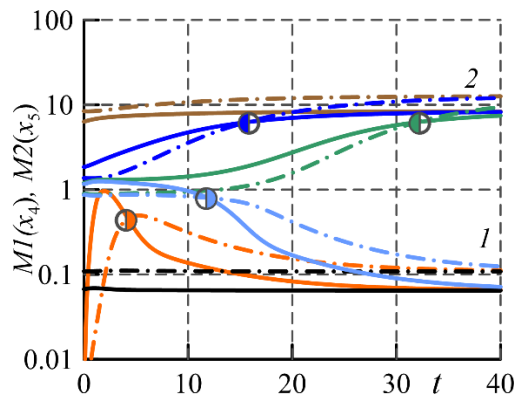


Рис. 6. Модель 1. Изменчивость состояний динамической системы и баланс плотностей макрофагов фенотипов M1 (x_4 – сплошные линии) и M2 (x_5 – штрих-пунктирные линии). Оранжевые линии – $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$, черные – $\mathbf{a} = \mathbf{OS}^1$, коричневые – $\mathbf{a} = \mathbf{OS}^2$, синие – $\mathbf{a} = \mathbf{OS}^3$. Стационарные состояния: 1 – $\mathbf{NS}^1$, 2 – $\mathbf{NS}^2$; зеленые и голубые линии – кинетика в окрестности $\mathbf{NS}^3$. Кругами помечены точки локального равновесия $x_4 = x_5$; $t = \tau/24$

4.5. Проверка робастности моделей

Ввиду обнаруженной близости динамики факторов воспаления все ранее полученные в [13–16] при моделировании иммунной реакции в хирургической кожной ране результаты могут быть перенесены практически без изменений на инфаркт миокарда (с точностью до принятых в ходе процедуры обезразмеривания (нормировки) характерных масштабов времени и количественных характеристик клеточных и молекулярных субпопуляций факторов воспаления). В частности, в рамках этой так называемой «диагностической» проверки ранее были реализованы гипотетические сценарии воспалительного процесса в условиях, приближенных к пяти известным из клинической практики патологическим состояниям (см., например, [27, 28, 39]), в том числе неэффективный эффероцитоз, тромбоцитемия и апластическая анемия. Перечисленные патологии в биомедицине рассматриваются как самостоятельные весьма значимые

процессы, возникающие из-за генетических особенностей пациента, в результате химиотерапии, в ходе хирургических операций, лекарственной терапии или из-за некоторых других причин. Но задача их детальной реализации в настоящей работе не ставится, прежде всего из-за отсутствия достаточно подробных динамических лабораторных измерений. Однако, что также немаловажно, может быть поставлена задача определения адекватности поведения численных решений качественным данным известных лабораторных исследований (см., например, [30–37, 39, 40] о возможных трансформациях типового сценария острой воспалительной реакции под влиянием перечисленных патологий, сопутствующих инфаркту.

В ходе вычислительных экспериментов получено, что при замедлении процесса очищения зоны повреждения от погибших нейтрофилов (т. е. при неэффективном эффероцитозе) и в случае увеличенного синтеза тромбоцитов (тромбоцитемии) модели 1–6 описывают переход воспалительного процесса в хроническую форму, а при недостаточности лейкоцитов (апластической анемии) демонстрируют снижение интенсивности и длительности острой воспалительной реакции на локальное повреждение миокарда. В частности, на рисунке 1 показаны результаты, соответствующие модели 1. Корректность откликов модельных биологических систем на гипотетические фоновые нарушения функций клеток крови и ее клеточного состава подтверждается соответствием известным биомедицинским представлениям (см., например, [27, 28, 39, 40]). Аналогичные результаты были получены и при использовании «универсального» набора значений параметров.

5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

В данной работе впервые рассматривается иерархия точечных математических моделей механизменного типа применительно к описанию динамики ответа врожденной иммунной системы на локальное некротическое повреждение миокарда при инфаркте. Модели иерархии характеризуются структурной и параметрической общностью, которая распространяется, прежде всего, на математическое представление динамики клеточных субпопуляций асептического воспаления. Тем самым предполагается, что содержательная биологическая и математическая идеализации механизма формирования микросреды в функционировании клеточной компоненты иммунного ответа могут быть достаточно лаконичными, но содержательными. Это особенно важно в контексте понимания принципов самонастройки врожденного иммунного ответа на фоне крайнего дефицита количественных данных и невероятного многообразия и сложности организации молекулярного пула факторов воспаления. Принятый иерархический подход, реализованный как процесс редукции наиболее полной модели иерархии, отражает стратегию моделирования системы (объекта) с высокой степенью неопределенностей, когда некоторая часть весьма важных параметров состояния системы могут быть выведены за рамки системы, а их воздействие рассматривается как внешнее по отношению к системе (моделирование «от сложного к простому» или «от частного к общему»).

Центральное место отводится созданию надежной и адекватной известным лабораторным данным и биомедицинским представлениям математической формализации врожденного иммунного ответа на локальное ишемическое повреждение миокарда, которое основано на системном подходе. Но не менее важным представляется рассмотрение этого процесса в контексте типового ответа врожденной иммунной системы на локальное асептическое повреждение любой этиологии. С этой целью продемонстрировано единство (близость с точностью до характерных масштабов изменения основных переменных решаемых задач) сценариев развития острого воспаления в хирургической эксцизионной кожной ране и при инфаркте миокарда, которое, как показано в работе, хорошо согласуется с экспериментальными данными для этих двух стерильных локальных повреждений.

Действуя в рамках общепринятых стандартов методологии идентификации объектов (систем) с высоким уровнем неопределенностей по данным, имеющим вложенную или групповую структуру, в работе рассмотрены две взаимосвязанные стратегии параметрической настройки математических моделей с привлечением широкого набора экспериментальных временных рядов. В рамках первой стратегии для каждой модели иерархии используется индивидуальный оптимальный набор параметров при сохранении общности значений «ядерной» части этих наборов, которая уменьшается по мере упрощения моделей. Кorteж экспериментальных данных разделен на обучающий и независимый тестовый наборы данных. В обучающий включены данные *in vivo* и *in vitro* о кинетике острого воспаления в стерильных ранах у мышей, крыс и свиней, в ранах и клеточных культурах у человека, при бактериальной инфекции у мышей и достаточно полный набор измерений динамики факторов воспаления при инфаркте миокарда у мышей. Тестовый набор представлен только данными ряда известных лабораторных экспериментов по лигированию крупных коронарных сосудов у мышей, приводящему к инфаркту в левом желудочке.

В рамках второй стратегии калибровки моделей на данных из тестового набора получен общий для всех моделей иерархии набор значений параметров, который исключительно из соображений простоты изложения упоминается в работе как «универсальный». Получено, что изменения параметров при переходе на новый более упрощенный уровень идеализации, к которым привела реализация первой стратегии калибровки моделей иерархии, следует рассматривать не как случайные вариации, а как принадлежащие единому распределению данных, объединяющих информацию обо всех моделях иерархии. Для «универсального» набора параметров проведены дополнительные вычислительные эксперименты, подтверждающие корректность реализованной процедуры параметрической идентификации моделей и близость качественных свойств решений, полученных с привлечением двух стратегий идентификации параметров: а) показана умеренная чувствительность к малым вариациям «универсальных» значений параметров; б) представлены сравнительные оценки мультистабильности системы при параметризации каждой модели и при использовании «универсального» набора параметров.

Исследован вопрос о зависимости решения начальной задачи от параметров моделей и начальных условий, даны биологические интерпретации полученных результатов в контексте инфаркта и динамики процесса M1/M2 поляризации моноцитов-макрофагов. Продемонстрирован один из биологических механизмов, связанный с хронизацией воспаления, определяющий тяжелое течение инфаркта или высокий риск терминального сценария. Определены некоторые варианты управления воспалением для снижения тяжести инфаркта. Более детальное изучение закономерностей развития иммунной реакции при инфаркте на фоне сопутствующих патологий, включая наиболее распространенные дисфункции клеток крови или нарушения ее клеточного состава, представляет собой предмет ближайших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для описания событий в ядре повреждения миокарда при инфаркте впервые привлекается иерархия шести математических моделей механизменного типа, ранее ориентированная на описание асептического воспаления в хирургической кожной ране. Модели данной иерархии имеют в своей основе одну и ту же базовую модель, характеризуются различной полнотой описания биологии иммунного ответа при сохранении структурной и параметрической общности уравнений, наследуют одни и те же качественные свойства решений в биологически значимом диапазоне параметров. Реализованы две стратегии калибровки моделей по данным о динамике воспаления в ядре некротического повреждения миокарда, вызванного лигированием левой коронарной артерии у мышей, и показана связь полученных наборов параметров.

Исследован вопрос о зависимости решения начальной задачи от параметров и начальных условий, даны биологические интерпретации полученных результатов в контексте инфаркта. Представлены данные, подтверждающие, что наблюдаемый *in vivo* и в вычислительном эксперименте сценарий представляет собой один из типовых сценариев врожденного иммунного ответа на локальное повреждение ткани, реализующийся в лабораторных условиях при инфаркте миокарда и в хирургической кожной ране у мышей, и все результаты численного моделирования, полученные с привлечением данной иерархии моделей для асептического воспаления при хирургическом раневом повреждении, справедливы и в случае инфаркта миокарда.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D., The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2018. V. 138. P. e618–e651. doi: [10.1161/CIR.0000000000000617](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617)
2. Ярилин А.А. *Иммунология*: учебник. М.: ГЭОТАРМедиа, 2010. 752 с.
3. 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)
4. Matter M.A., Paneni F., Libby P., Frantz S., Stähli B.E., Templin C., Mengozzi A., Wang Y.-J., Kündig T.M., Räber L., Ruschitzka F., Matter C.M. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *European Heart Journal*. 2024. V. 45. No. 2. P. 89–103. doi: [10.1093/eurheartj/ehad486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad486)
5. Martin T.P., MacDonald E.A., Elbassioni A.A.M., O'Toole D., Zaeri A.I., Nicklin S.A., Gray G.A., Loughrey C.M. Preclinical models of myocardial infarction: from mechanism to translation. *British J. Pharmacol.* 2022. V. 179. P. 770–791.
6. Lindsey M.L., Bolli R., Canty J.M. Jr., Du X.J., Frangogiannis N.G., Frantz S., Gourdie R.G., Holmes J.W., Jones S.P., Kloner R.A., Lefer D.J., Liao R., Murphy E., Ping P., Przyklenk K., Recchia F.A., Schwartz Longacre L., Ripplinger C.M., VanEyck J.E., Heusch G. Guidelines for experimental models of myocardial ischemia and infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. V. 314. P. H812–H838.
7. Zeng Q., Xu T., Luo Z., Zhou H., Duan Z., Xiong X., Huang M., Li W. Effect of inflammatory factors on myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2024. V. 24. Article No. 538. doi: [10.1186/s12872-024-04122-4](https://doi.org/10.1186/s12872-024-04122-4)
8. Saxena A., Russo I., Frangogiannis N.G. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: learning from past failures to meet future challenges. *Translat. Res.* 2016. V. 167. P. 152–166. doi: [10.1016/j.trsl.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.07.002)
9. Gusliakova O.I., Mikhailova L.V., Inozemtseva O.A., Pidenko P., Presnyakov K., Shushunova N.A., Gulinyan V., Mayorova O.A., Sindeeva O.A., Khlebtsov B.N., Durymanov M.O., Zyuzin M.V., Sukhorukov G.B. Light-directed reprogramming of tumor-associated macrophages via STING agonist delivery. *Biomaterials Advances*. 2026. V. 181. Article No. 214632. doi: [10.1016/j.bioadv.2025.214632](https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2025.214632)
10. 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)

11. 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. doi: [10.1515/rnam-2020-0009](https://doi.org/10.1515/rnam-2020-0009)
12. Воропаева О.Ф., Цгоев Ч.А. Численное моделирование инфаркта миокарда. II. Анализ механизма поляризации макрофагов как терапевтической мишени. *Математическая биология и биоинформатика*. 2023. Т. 18. № 2. С. 367–404. doi: [10.17537/2023.18.367](https://doi.org/10.17537/2023.18.367)
13. Воропаева О.Ф., Баядилов Т.В. Математическая модель динамики асептического воспаления. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2020. Т. 23. № 4. С. 30–47.
14. Мухаханова 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)
15. 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)
16. Воропаева О.Ф. Иерархия математических моделей динамики асептического воспаления. II. Проблематика минимальной модели и мультистабильность. *Математическая биология и биоинформатика*. 2025. Т. 20. № 2. С. 712–737. doi: [10.17537/2025.20.712](https://doi.org/10.17537/2025.20.712)
17. 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)
18. 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. No. 6. P. 2454–2462. doi: [10.2353/ajpath.2009.090248](https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090248)
19. 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. No. 12. Article No. e115564. doi: [10.1371/journal.pone.0115564](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115564)
20. 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. doi: [10.1038/s41598-018-23697-5](https://doi.org/10.1038/s41598-018-23697-5)
21. 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)
22. 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)
23. 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.
24. Antoniadou 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)
25. 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)

26. Kum W.W.S., Cameron S.B., Hung R.W.Y., 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)
27. Canesso M.C.C., Vieira A.T., Castro T.B.R., Schirmer B.G.A., Cisalpino D., Martins F.S., Rachid M.A., Nicoli J.R., Teixeira M.M., Barcelos L.S. Skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal microbiota. *J. Immunol.* 2014. V. 193. P. 5171–5180. doi: [10.4049/jimmunol.1400625](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400625)
28. 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). PMID: 12787144.
29. 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)
30. 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)
31. van Zuylen V.L., den Haan M.C., Roelofs H., Fibbe W.E., Schalijs M.J., Atsma D.E. Myocardial infarction models in NOD/Scid mice for cell therapy research: permanent ischemia vs ischemia-reperfusion. *Springerplus.* 2015. V. 4. Article No. 336. doi: [10.1186/s40064-015-1128-y](https://doi.org/10.1186/s40064-015-1128-y)
32. Jin Y.-F., Han H.-C., Berger J., Dai Q., Lindsey M.L. Combining experimental and mathematical modeling to reveal mechanisms of macrophage-dependent left ventricular remodeling. *BMC Systems Biology.* 2011. V. 5. No. 60. doi: [10.1186/1752-0509-5-60](https://doi.org/10.1186/1752-0509-5-60)
33. Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J.-L., Libby P., Weissleder R., Pittet M.J. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J. Exp. Med.* 2007. V. 204. No. 12. P. 3037–3047. doi: [10.1084/jem.20070885](https://doi.org/10.1084/jem.20070885)
34. Vandervelde S., van Luyn M.J.A., Rozenbaum M.H., Petersen A.H., Tio R.A., Harmsen M.C. Stem cell-related cardiac gene expression early after murine myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2007. V. 73. No. 4. P. 783–793. doi: [10.1016/j.cardiores.2006.11.030](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.11.030)
35. Zhao W., Zhao T., Huang V., Chen Y., Ahokas R.A., Sun Y. Platelet-derived growth factor involvement in myocardial remodeling following infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011. V. 51. No. 5. P. 830–838. doi: [10.1016/j.yjmcc.2011.06.023](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.06.023)
36. Wang Y., Yang T., Ma Y., Halade G.V., Zhang J., Lindsey M.L., Jin Y.-F. Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling postmyocardial infarction. *BMC Genomics.* 2012. V. 13. No. 6. Article No. S21. doi: [10.1186/1471-2164-13-S6-S21](https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-S6-S21)
37. Moise N., Friedman A. A mathematical model of immunomodulatory treatment in myocardial infarction. *J. Theoretical Biology.* 2022. V. 544. Article No. 111122. doi: [10.1016/j.jtbi.2022.111122](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2022.111122)
38. Воропаева О.Ф. Математическое моделирование инфаркта миокарда, вызванного окклюзией коронарной артерии. В: *Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики: сборник материалов Международной научной конференции «Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики»* (г. Воронеж, 1–3 декабря 2025 г.). Воронеж: Изд-во «Прометей», 2026. С. 565–572.

39. Elliott M.R., Koster K.M., Murphy P.S. Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses. *J. Immunology*. 2017. V. 198. P. 1387–1394. doi: [10.4049/jimmunol.1601520](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601520)
40. Li H., Zhang M., Zhao Q. et al. Self-recruited neutrophils trigger over-activated innate immune response and phenotypic change of cardiomyocytes in fulminant viral myocarditis. *Cell Discov*. 2023. V. 9. No. 103. doi: [10.1038/s41421-023-00593-5](https://doi.org/10.1038/s41421-023-00593-5)

Рукопись поступила в редакцию 29.06.2026, переработанный вариант поступил 16.08.2026.
Дата опубликования 24.09.2026.

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

Mathematical Modeling of the Innate Immune Response Dynamics in Myocardial Infarction. Part I. Hierarchy of Mathematical Models

Voropaeva O.F.

*Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk,
630090, Russia*

Abstract. In this work, a hierarchy of six mathematical models of a mechanistic type, previously focused on the description of aseptic inflammation in a surgical skin wound, is used for the first time to describe events in the core of ischemic injury in myocardial infarction. Computational experiments have shown that all simplified models of this hierarchy, obtained in the process of reducing one of the most complete models, inherit its qualitative properties in a biologically significant range of parameters. Two strategies for calibrating models based on data on the dynamics of inflammation in the infarct nucleus caused by ligation of the left coronary artery in mice are considered. In the first strategy, the optimal set of parameters is defined for each model, and in the second strategy, «universal» set of parameter values is found, common to all models of the hierarchy. It is shown that the changes in parameters during the transition to a new, more simplified level of idealization, which resulted from the implementation of the first calibration strategy, should be considered not as random variations, but as belonging to a single «global» distribution of data combining information about all models of the hierarchy.

The dependence of the solution of the initial problem on the parameters and initial conditions is investigated, biological interpretations of the results obtained in the context of a heart attack are given. The presented data demonstrate that the scenario observed both in vivo and in a computational experiment is one of the typical scenarios of an innate immune response to local tissue damage, realized in myocardial infarction and in a surgical skin wound, and all the results of numerical modeling obtained using this hierarchy of models for aseptic inflammation in surgical wound injury are valid and in case of myocardial infarction.

One of the biological mechanisms associated with the chronicity of inflammation, which determines the severe course of a heart attack or a high risk of a terminal scenario, has been demonstrated. Some options for managing inflammation to reduce the severity of a heart attack have been identified. A more detailed study of the patterns of development of the immune response in heart attack against the background of concomitant pathologies, including the most common

dysfunctions of blood cells or disorders of its cellular composition, is the subject of upcoming research.

Key words: *myocardial infarction, surgical wound, innate immune reaction, typical scenario of inflammation, neutrophils, macrophages, cytokines, growth factors, hierarchy of mathematical models, numerical analysis, multistability, sensitivity*