

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ГИБЕЛИ КЛЕТОК В ЖИВОМ ОРГАНИЗМЕ

Н. Д. Плотников^{1,2}, Ч. А. Цгоев^{1,2}, О. Ф. Воропаева¹

¹Институт вычислительных технологий СО РАН, 630090, Новосибирск

²Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск

УДК 519-6; 51-76

Выполнено математическое моделирование динамики гибели клеток сердечной мышцы и головного мозга при инфарктах, вызванных ишемией. В основе разработанных численных алгоритмов лежит решение прямых и обратных коэффициентных задач для жестких нелинейных систем ОДУ и систем функционально-дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами. Разработаны новые математические модели, адекватность которых подтверждается качественным и количественным согласием с данными лабораторных экспериментов *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: математическое моделирование, прямые и обратные задачи, уравнения с запаздывающим аргументом, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, апоптоз, некроз, воспаление.

Введение

Инфаркт миокарда и инфаркт мозга (инсульт) — заболевания, которые характеризуются массовой гибелью клеток этих жизненно важных органов — занимают первые места в списке причин смерти человека. Одним из наиболее значимых факторов в зарождении и развитии инфаркта считаются ишемические повреждения клеток [1, 2]. Ишемия — это биологический процесс, который характеризуется дефицитом поступающих в клетку питательных веществ вследствие локального нарушения кровоснабжения и является причиной гибели клеток преимущественно двумя путями — апоптозным и некротическим. Апоптоз представляет собой безболезненную фрагментацию и удаление поврежденной клетки и, до определенной степени, может быть обратимым. Это означает, что клетки, вошедшие в стадию апоптоза, не обязательно его завершают: при незначительном повреждении возможна регенерация клеток и тканей. Некроз сопровождается мощной воспалительной реакцией, которая способствует токсическому отравлению окружающих клеток продуктами распада и, тем самым, усиливает некротическое повреждение. Некротическая гибель клеток, как правило, является следствием более сильного и непоправимого повреждения, сопровождающегося разрывом клеточной мембраны. Известно, что вероятность возникновения инфаркта и размер повреждения зависят, в первую очередь, от степени и длительности снижения кровообращения, а также от множества других факторов. Наиболее чувствительными к ишемии являются сердце и органы центральной нервной системы.

В докладе обсуждаются актуальные математические постановки задач и результаты численного моделирования. Разработана математическая модель ишемического инсульта, учитывающая в достаточно общем виде все основные механизмы развития инфаркта. Выполнено численное моделирование ишемического повреждения клеток головного мозга крысы. При численном исследовании гибели клеток при инфаркте миокарда ставилась задача более тщательного моделирования воспалительного процесса, который в случае острого варианта заболевания играет доминирующую роль. Разработан ряд новых математических моделей, которые достаточно хорошо описывают инфаркт в левом желудочке сердца лабораторной мыши.

1 Численное моделирование ишемического инсульта

Принятая в настоящей работе биологическая модель гибели клеток головного мозга (нейронов, а также астроцитов и других клеток глии) учитывает оба основных механизма клеточной смерти — апоптоз и некроз [3]. Дефицит питательных веществ способствует запуску программ клеточной смерти, если уровень повреждения достигает некоторого порогового значения D_0 . На настоящем этапе исследований предполагаем, что при сильном повреждении апоптотический или некротический варианты гибели клеток могут реализовываться с равной вероятностью.

Погибшие вследствие ишемии и последующей интоксикации клетки инициируют ответ иммунной системы. В первую очередь активируются собственные защитники нервных клеток, дислоцированные в головном мозге — микроглии, которые обладают способностью к заглатыванию (фагоцитозу) продуктов распада, тем самым участвуя в удалении продуктов разрушения и препятствуя росту воспалительной реакции. Активация микроглии приводит их в состояние готовности к фагоцитозу и синтезу цитокинов — специфических белков, с помощью которых координируются действия клеток иммунной системы. Цитокины вызывают накопление в окрестности повреждения молекул адгезии, которые способствуют прикреплению (адгезии) лейкоцитов, курсирующих в кровеносном русле, к эндотелию кровеносного сосуда и их миграции через эндотелий к клеткам мозга. В результате лейкоциты преодолевают характерный для здорового организма гемато-энцефалический барьер — физиологический механизм, который призван регулировать проникновение в мозг различных веществ, вводимых извне или циркулирующих в крови, для сохранения постоянства физиологического и физико-химического состояния мозга. Таким образом, молекулы клеточной адгезии инициируют движение лейкоцитов в зону повреждения. Известно (см., например, [2]), что главную роль в фагоцитозе играют нейтрофилы — наиболее многочисленная группа мелких лейкоцитов, а также моноциты-макрофаги — самые крупные лейкоциты. Клетки микроглии, моноциты-макрофаги и нейтрофилы способствуют удалению из организма умерших апоптотических и некротических клеток мозга путем фагоцитоза. При этом активированные клетки микроглии, провоспалительные цитокины и нейтрофилы сами выделяют токсические вещества, оказывая негативное влияние на неповрежденные клетки и способствуя расширению зоны поражения мозга.

Следует отметить, что в распоряжении исследователей уже имеются достаточно полные математические модели развития ишемического повреждения мозга. Одной из наиболее интересных представляется модель работы [3], однако целый ряд используемых там ключевых аппроксимаций не соответствует требованиям теории размерностей, а проверка адекватности результатов моделирования ограничена лишь хронологией протекания заболевания. Поэтому в рамках настоящего исследования ставилась задача разработки новой более совершенной математической модели, удовлетворяющей этим требованиям.

1.1 Основные уравнения

Математическая модель динамики гибели клеток мозга включает в себя следующие уравнения:

$$\frac{dH}{dt} = -DH, \quad (1)$$

$$\frac{dN}{dt} = (1 - p_A) DH - \varepsilon N, \quad (2)$$

$$\frac{dA_s}{dt} = p_A DH - p_A D(\cdot - T_A) H(\cdot - T_A), \quad (3)$$

$$\frac{dA_e}{dt} = p_A D(\cdot - T_A) H(\cdot - T_A) - \varepsilon A_e, \quad (4)$$

$$\frac{dM_a}{dt} = p_{M_a} (c_A A_e + c_N N) M_i - c_{pro} \frac{M_a}{T_{M,1}}, \quad (5)$$

$$\frac{dM_i}{dt} = -p_{M_a} (c_A A_e + c_N N) M_i + c_{pro} \frac{M_a}{T_{M,1}} + (c_{M_{i,1}} M_i - c_{M_{i,2}} M_i^2) \mathbf{1}_{t > T_{M,2}} - \varepsilon M_i. \quad (6)$$

Здесь H — относительная плотность здоровых клеток мозга, N — относительная плотность некротических клеток, A_s и A_e — относительная плотность клеток мозга, начавших и закончивших апоптоз соответственно,

M_i и M_a — относительная плотность неактивированных и активных клеток микроглии; аргумент $(\cdot - T_A)$ символизирует запаздывание на время T_A , соответствующее характерной продолжительности процесса апоптоза клетки; знак $\mathbf{1}_{t > T_{M,2}}$ также указывает на запуск ряда важных процессов с запаздыванием, равным $T_{M,2}$.

В уравнениях математической модели (1)–(6) одну из ключевых ролей играют величины удельной скорости фагоцитоза ε и удельной скорости гибели клеток вследствие интоксикации продуктами распада (воспаления) D , причем последняя отлична от нуля, только если интоксикация достигла установленного предельного уровня D_0 :

$$D = \left[\left(p_{N,[cy]} C + p_{N,L_n} \frac{L_n}{c_{L_n} + L_n} (N + A_e) + p_{N,N} N \right) - p_0 D_0 \right]^+, \quad (7)$$

$$\varepsilon = e_{N,M_a} M_a + e_{N,L_m} L_m + e_{N,L_n} L_n + e_{N,M_i} M_i. \quad (8)$$

Система (1)–(6) дополняется уравнениями, описывающими динамику факторов воспаления:

$$\frac{dL_m}{dt} = c_{L_m} M_{adh}(\cdot - T_{L_m,in}) - p_{dL_m} \frac{L_m}{T_{L_m}}, \quad (9)$$

$$\frac{dL_n}{dt} = c_{L_n} M_{adh}(\cdot - T_{L_n,in}) - p_{dL_n} \frac{L_n}{T_{L_n}}, \quad (10)$$

$$\frac{dC}{dt} = \left(p_{M_a,c} \frac{M_a}{M_a + c_{M_a}} + p_{L_m,c} \frac{L_m}{L_m + c_{L_m}} \right) (N + A_e) - e_{cy} C, \quad (11)$$

$$\frac{dM_{adh}}{dt} = [p_{M_{adh},1} C - p_{M_{adh},2} C M_{adh} - e_{M_{adh}} M_{adh}] \mathbf{1}_{vessel}. \quad (12)$$

Здесь L_m и L_n — относительная концентрация лейкоцитов двух видов — моноцитов-макрофагов и нейтрофилов соответственно, C — относительная концентрация цитокинов, M_{adh} — относительная плотность молекул адгезии. Уравнение (12) описывает динамику молекул клеточной адгезии в зависимости от перечисленных в его правой части факторов, только если ядро инсульта располагается в окрестности кровеносного сосуда, а в противном случае плотность молекул адгезии остается постоянной, соответствующей начальному условию.

Особенностью системы (1)–(12) является наличие функций с запаздывающими аргументами в правых частях уравнений, где запаздывание $T_{L_m,in}$ и $T_{L_n,in}$, так же как и T_A , обусловлено биомедицинскими соображениями. Начальные данные для компонент решения задачи на интервале времени $t \in [-\tau, 0]$ (где $\tau = \max(T_A, T_{L_m,in}, T_{L_n,in})$), предшествующем началу заболевания, задаются соответствующими здоровому состоянию: относительная плотность здоровых клеток $H(t) = 1$ и неактивных микроглий $M_i(t) = 1$, значения остальных переменных задачи полагаются нулевыми; для моделирования инсульта при $t = 0$ заданная часть здоровых клеток (до 40%) переходит в некротические и/или в клетки, вступившие в апоптоз. Значения параметров модели выбирались согласованными с наблюдаемыми при ишемическом повреждении мозга лабораторных крыс [4], которое имеет достаточно много общих черт с течением заболевания у человека [2]. Большая часть значений оказалась весьма близкой к принятым в [3], где рассматривалась аналогичная модель заболевания, учитывающая, помимо прочего, хемотаксис клеток иммунной системы в зоне некротического повреждения. Следует отметить, что основное отличие математической модели настоящей работы от принятой в [3] состоит в выборе более корректных (как с точки соображений размерности, так и с точки зрения соответствия биомедицинским реалиям) аппроксимаций в уравнениях (5)–(12). В частности, наиболее существенному изменению подверглись не только ключевая для моделируемого процесса аппроксимация величины D , но и правые части уравнений динамики M_{adh} , L_m и L_n . Кроме того, в отличие от [3], на данном этапе исследований была принята гипотеза о том, что пространственные эффекты, обусловленные хемотаксисом факторов воспаления в область ишемического повреждения, вносят менее значимый вклад в сравнении с вышеупомянутыми процессами и поэтому могут не учитываться.

1.2 Численный метод

Численный алгоритм решения начальной задачи для системы функционально-дифференциальных уравнений (1)–(12) основан на методе шагов, в рамках которого временная ось разбивается на достаточно большие временные интервалы, равные τ , и расчет проводится последовательно на каждом из этих интервалов. При этом функции с запаздыванием известны либо из постановки задачи, либо из численного решения, полученного на предыдущем этапе метода шагов. Это позволяет привлекать для вычисления решения широко известные методы решения задачи Коши для ОДУ. Следует отметить, что характерной особенностью решений

уравнений с запаздыванием является нарушение гладкости при $t = 0$ и в каждый момент времени, кратный величине запаздывания. Хотя с ростом времени происходит постепенное сглаживание разрыва, это приводит к потере порядка точности практически для всех численных методов. На каждом шаге по времени для численного интегрирования уравнений (1)–(6), (9)–(12) использовался метод Адамса–Бэшфорта–Моултона, который при решении данной системы уравнений фактически обеспечивает третий порядок точности. Выбор метода основан на численном анализе результатов решения серии модельных задач и методических расчетов для системы уравнений принятой математической модели.

1.3 Результаты

На первом этапе исследований в рамках принятого подхода выполнено численное моделирование состояния здорового мозга. В этом случае при $t = 0$, как и на всем предыдущем интервале времени $t \in [-\tau, 0)$, все клетки остаются здоровыми, т.е. $N = 0$ и $A_s = A_e = 0$. Численный эксперимент показал, что математическая модель адекватно описывает состояние здорового мозга, сохраняя концентрации всех факторов воспаления, плотности клеток иммунной системы, некротизированных и апоптозных клеток мозга нулевыми.

Выполнен численный анализ динамики гибели клеток в ядре инсульта, где наблюдается максимальное повреждение. Рассматривались два варианта развития процесса — при наличии в окрестности ядра кровеносного сосуда и без него. Выше отмечалось, что адгезия лейкоцитов способствует их проникновению из кровеносного русла в зону поражения. Согласно результатам расчетов, близость кровеносного сосуда способствует более интенсивному фагоцитозу поврежденных клеток и, как следствие — делает воспалительный процесс более острым, но скоротечным. Численный анализ показывает, что разработанная математическая модель достаточно хорошо воспроизводит хронологию ишемического инсульта, которая известна из клинических наблюдений (см., например, [2]): пик апоптозного процесса приходится на первые 24 часа после начала инсульта, а период максимальной активации микроглии отмечается на временном интервале от 6 до 72 часов. Напротив, если очаг инсульта находится достаточно далеко от кровеносного сосуда, то, согласно начальному условию, относительная плотность молекул адгезии принимается тождественно равной нулю. Это приводит (в рамках принятой модели) к менее острой, но существенно более длительной воспалительной реакции и даже к повторной активации микроглии после 60–70 часов от начала инсульта.

Выполнено сопоставление результатов расчетов с данными экспериментов *in vitro* [4], в которых при изучении жизнеспособности клеток мозга крысы ишемический стресс создавался лишением клеточных популяций питания в виде глюкозы, кислорода и сыворотки. В ходе численных экспериментов получено согласие с экспериментом по динамике относительных плотностей нейронов, астроцитов и микроглии, что свидетельствует об адекватности биологической и численной моделей ишемического инсульта.

2 Математическое моделирование инфаркта миокарда

Мышечная ткань сердца (myocardium) представлена особыми клетками — кардиомиоцитами. Одна из основных функций кардиомиоцитов состоит в выполнении сократительной работы сердца. При ишемии лишённые кислорода кардиомиоциты погибают, что вызывает ряд клеточных и молекулярных реакций в миокарде. В медико-биологических исследованиях в качестве одного из ведущих механизмов патогенеза, течения и прогноза острого инфаркта миокарда рассматривается некроз клеток сердечной мышцы, сопровождающийся реакцией иммунной системы в виде воспаления. Основные механизмы, задействованные во время воспалительной реакции на ишемическое повреждение клеток миокарда, являются в достаточной мере универсальными, аналогичными изложенным при описании ишемического инсульта. Отличие (в рамках принятой модели) состоит, в частности, в специфичности клеток, из которых состоит подверженный инфаркту орган, а также в том, что сердечная мышца имеет собственные макрофаги-резиденты, число которых весьма невелико в сравнении с мигрирующими моноцитами-макрофагами. Рассматривается классический модельный вариант некротического процесса — при инфаркте миокарда в левом желудочке мыши, который реализуется в значительной части лабораторных исследований этого заболевания.

Принятая в настоящей работе биологическая модель сосредоточена на уточнении механизма активации макрофагов в ответ на повреждение клеток миокарда. Неактивированные макрофаги дифференцируются из моноцитов, прибывающих в зону ишемического поражения из кровотока. Рассматриваются две основные модели активации макрофагов: классические M1 макрофаги способствуют обострению воспаления, а альтернативные M2 макрофаги, напротив, выполняют противовоспалительную функцию, способствуя заживлению раны. Активация макрофагов приводит к увеличению цитокинов уже в первые часы (и сутки)

заболевания. Цитокиновый профиль представлен провоспалительными факторами — интерлейкином IL1 и фактором некроза опухоли TNF- α , а также противовоспалительным интерлейкином IL1.

2.1 Основные уравнения

Математическая модель некротического процесса при инфаркте миокарда представляет собой жесткую нелинейную систему ОДУ, в которой основные взаимодействия описаны на основе подхода Михаэлиса — Ментена:

$$\frac{dM_{un}}{dt} = k_0M - k_2M_{un}\frac{IL_1^8}{IL_1^8 + c_{IL1}} - k_3M_{un}\frac{T_\alpha^8}{T_\alpha^8 + c_{T\alpha}} - k_4M_{un}\frac{IL_{10}}{IL_{10} + c_{IL10}} - \mu M_{un}, \quad (13)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = k_2M_{un}\frac{IL_1^8}{IL_1^8 + c_{IL1}} + k_3M_{un}\frac{T_\alpha^8}{T_\alpha^8 + c_{T\alpha}} + k'_1M_2 - k_1M_1 - \mu M_1, \quad (14)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_4M_{un}\frac{IL_{10}}{IL_{10} + c_{IL10}} + k_1M_1 - k'_1M_2 - \mu M_2, \quad (15)$$

$$\frac{dT_\alpha}{dt} = (k_6M_1 + \lambda M_c) \frac{c}{c + IL_{10}} - d_{T\alpha}T_\alpha, \quad (16)$$

$$\frac{dIL_1}{dt} = (k_7M_1 + \lambda M_c) \frac{c}{c + IL_{10}} - d_{IL1}IL_1, \quad (17)$$

$$\frac{dIL_{10}}{dt} = k_5M_2 \frac{c_1}{c_1 + IL_{10}} - d_{IL10}IL_{10}. \quad (18)$$

В системе (13)–(18) приняты следующие обозначения: M_c — плотность кардиомиоцитов; M — плотность моноцитов; M_{un} — плотность неактивированных макрофагов; IL_{10} , T_α , IL_1 — концентрации интерлейкина IL10, фактора некроза опухоли TNF- α и интерлейкина IL1; M_1 , M_2 — плотности классически активированных M1 и альтернативно активированных M2 макрофагов соответственно. Начальные условия полагаются согласованными с условиями известных лабораторных экспериментов, представленных в [5].

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что ключевую роль в описываемом динамическом процессе играют величины M_c и M . При этом особенность модели (13)–(18) состоит в том, что M_c и M , определяющие уровень повреждения миокарда и уровень реакции иммунной системы, не вычисляются в результате решения ОДУ, а заданы как динамические параметры. Их значения в каждый момент времени определяются лабораторными измерениями, выполненными в ходе экспериментального инфаркта миокарда в левом желудочке мыши [5]. Данный подход реализован впервые в математической модели инфаркта [5], развитием которой является система (13)–(18). Отметим также, что в [6] можно найти результаты решения обратной задачи для модели [5].

2.2 Численный метод

Для идентификации параметров разработанной модели и последующих исследований используется оптимизационный подход, который сводится к поиску минимума функционала, построенного на основе сопоставления решений прямых задач с экспериментальными данными в фиксированные моменты времени. Привлекались методы оптимизации двух типов — генетический и градиентный. Численные эксперименты показали достаточно высокую надежность стохастического генетического алгоритма [7], ранее широко применявшегося при оптимизации сложных гидродинамических систем. Градиентный метод работы [8], нацеленный на поиск локального минимума, показал свою эффективность, в первую очередь, как инструмент для "тонкой" коррекции решения обратной задачи, полученного генетическим алгоритмом. Для решения задачи Коши для нелинейной жесткой системы ОДУ использовался метод Адамса-Бэшфорда-Моултона, выбор которого основывался на результатах методических расчетов.

2.3 Результаты

На первом этапе исследований решалась обратная коэффициентная задача для математической модели (13)–(18) воспалительного процесса в ядре инфаркта миокарда, что позволило аккуратно описать наблюдаемую в лабораторных экспериментах динамику основных факторов воспаления при остром инфаркте миокарда

в левом желудочке сердца мыши. В качестве рабочего инструмента использовался генетический алгоритм, обеспечивший решение задачи минимизации функционала с привлечением не более 700–2000 индивидуумов и 6–10 поколений (на данном классе задач). Часть полученных параметров системы (13)–(18), как и решение прямой задачи, согласуется с экспериментальными данными, что свидетельствует, в первую очередь, об удовлетворительном качестве используемой биологической модели. Следует отметить, что в работе [5] собрана коллекция экспериментальных данных из разных литературных источников и собственных измерений этих авторов. Полнота этого набора измерений позволила посредством решения обратной коэффициентной задачи адекватно воспроизвести динамику практически каждой компоненты вектора решения системы (13)–(18). Исключение составляют величины плотностей классически и альтернативно активированных макрофагов: количественные экспериментальные измерения представлены в [5] лишь для их суммы. При этом динамика каждой группы макрофагов M1 и M2 на качественном уровне описана в целом ряде экспериментальных работ (см., например, [9]). Известно, в частности, что острая фаза инфаркта миокарда характеризуется доминированием провоспалительных (классически активированных) макрофагов M1, однако часть из них постепенно активируются альтернативно, т.е. пополняет ряды противовоспалительных макрофагов M2. Численные эксперименты показывают, что существенную роль в установлении необходимого баланса макрофагов играют и провоспалительные TNF- α и IL1, участвующие в активации моноцитов-макрофагов. В результате уже на седьмые сутки инфаркта плотность противовоспалительных макрофагов M2 превышает плотность провоспалительных M1 макрофагов, что способствует выходу заболевания из острой стадии. Именно это обстоятельство послужило основной причиной отказа от математической модели работы [5], в рамках которой не удалось корректно описать взаимную динамику этих двух групп макрофагов. Переход к более совершенной модели (13)–(18) позволил решить эту проблему.

Выше отмечалось, что система (13)–(18) из-за наличия в ней двух динамических параметров представляет собой математическую модель совершенно определенного сценария биологического процесса (конкретного варианта течения заболевания у лабораторных мышей), что существенно ограничивает область ее применения. Для устранения этого недостатка ставилась задача замены экспериментальных данных о динамике кардиомиоцитов и моноцитов численными решениями нелинейных ОДУ. В результате серии численных экспериментов найдена структура уравнений, описывающих наблюдаемую *in vivo* динамику плотности моноцитов и клеток миокарда при инфаркте в левом желудочке мыши [5]. При этом предполагалось, что структура правой части новых уравнений определяется исключительно про- и противовоспалительными факторами, которые учтены в модели (13)–(18):

$$\frac{dM_c}{dt} = \left(-q_1 \frac{IL_1}{IL_1 + q_{10}} - q_2 \frac{T_\alpha}{T_\alpha + q_{20}} + q_3 \frac{IL_{10}}{IL_{10} + q_{30}} + q_4 \frac{M_2^{2.2}}{M_2^{2.2} + q_{40}^{2.2}} \right) M_c - q_5 M_c, \quad (19)$$

$$\frac{dM}{dt} = d_1 \frac{IL_1^7}{IL_1^7 + d_{10}^7} M + d_2 \frac{T_\alpha^{0.5}}{T_\alpha^{0.5} + d_{20}^{0.5}} M_c + d_3 \frac{IL_{10}^{1.2}}{IL_{10}^{1.2} + d_{30}^{1.2}} M - d_4 M. \quad (20)$$

Одновременно ставилась задача параметрической идентификации для каждого из уравнений (19) и (20). При этом решалась серия обратных коэффициентных задач, связывающих решения задачи Коши для уравнений (19) или (20) с экспериментальными динамическими профилями [5], в которых использовалось полученное в расчетах решение задачи Коши для системы (13)–(18). Отметим, что для решения задачи структурно-параметрической идентификации уравнений потребовалась разработка вычислительной технологии, основанной на комбинировании генетического и градиентного методов поиска минимума функционала. В рамках этой технологии после нахождения глобального минимума генетическим алгоритмом выполняется уточнение положения минимума градиентным методом. Более тщательное решение задачи минимизации функционала позволяет достичь, прежде всего, более точного описания экспериментальных данных, в особенности при больших значениях времени (т.е. после острой фазы инфаркта), где компоненты решения должны выходить на стационарный уровень.

На последнем этапе исследований уравнения (19) и (20) встраивались в систему (13)–(18), далее производилось уточнение параметров объединенной системы. Таким образом, на основе модели (13)–(18) и уравнений (19)–(20) разработана новая математическая модель динамики гибели клеток миокарда под влиянием факторов воспаления в ядре некротического повреждения, адекватно описывающая классический вариант заболевания — инфаркт миокарда в левом желудочке сердца мыши. В отличие от исходной модели (13)–(18), новая модель может быть использована как инструмент для изучения влияния дисбаланса про- и противовоспалительных факторов на исход заболевания.

С применением разработанной модели (13)–(20) выполнены численные эксперименты, направленные на решение актуальной для клинической практики задачи поиска оптимального варианта терапевтического

воздействия. Для выяснения условий, способствующих снижению негативных последствий массовой некротической гибели кардиомиоцитов, рассмотрены два варианта противовоспалительной цитокиновой терапии — посредством снижения уровня провоспалительного $\text{TNF-}\alpha$, а также через стимулирование противовоспалительного цитокина IL10. Результаты расчетов показали, что оба варианта терапии дают выраженный положительный эффект, способствуя "сглаживанию" острой фазы процесса и замедлению гибели кардиомиоцитов. Однако, в рамках принятой модели управление с помощью IL10 представляется более эффективным.

Заключение

В настоящей работе представлены новые математические модели и результаты численного моделирования динамики гибели клеток мозга и миокарда. В ходе исследований на примере ишемического повреждения клеток головного мозга крысы продемонстрирована адекватность математической модели, учитывающей в достаточно общем виде все основные механизмы развития инфаркта — апоптоз и некроз клеток, динамику цитокинов, адгезию лейкоцитов и фагоцитоз продуктов распада в ядре инсульта.

При изучении гибели клеток миокарда ставилась задача более тщательного моделирования некротического процесса, который в случае острого варианта заболевания играет доминирующую роль. Главное внимание уделялось моделированию баланса про- и противовоспалительных факторов, влияющих на течение и исход заболевания. Предложены новые математические модели, решен ряд важных для построения математических моделей инфаркта задач, связанных с разработкой вычислительной технологии структурной и параметрической идентификации новых уравнений и их систем на основе качественного и количественного согласия с экспериментальными данными.

Список литературы

- [1] Thygesen K. et al. Третье универсальное определение инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. 2013. Т. 2, № 100, приложение 1, 16с.
- [2] Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина, 2001.
- [3] Di Russo C. et al. A mathematical model of inflammation during ischemic stroke // ESAIM. EDP Sciences. 2010. V. 30, P. 15–33.
- [4] Lu Y. et al. Molecular mechanisms responsible for microglia-derived protection of Sprague–Dawley rat brain cells during in vitro ischemia // Neuroscience Letters. 2005. V. 373, P. 159–164.
- [5] Wang Y. et al. Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling post-myocardial infarction // BMC Genomics. 2012. V. 13, S. 21. 8p.
- [6] Воропаева О.Ф., Плотников Н.Д., Цгоев Ч.А. Численное моделирование гибели клеток вследствие ишемии // Сб. трудов Международной конференции "Актуальные проблемы математики, информатики и механики". Воронеж, 12–15 сентября 2016г. Воронеж: Научно-исследовательские публикации. 2016. С. 221–223.
- [7] Черный С.Г. и др. Численное моделирование течений в турбомашинах. Новосибирск: Наука, 2006.
- [8] Кабанихин С.И., Ильин А.И., Криворотыко О.И. Об определении параметров моделей, описываемых системами нелинейных дифференциальных уравнений // Сиб. электрон. матем. изв. 2014. Т. 11, С. 62–76.
- [9] Troidl C. et al. Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction // J. Cell. Mol. Med. 2009. V. 13, iss. 9B, P. 3485–3496.

*Плотников Никита Дмитриевич — студент Новосибирского государственного университета;
e-mail: plotnikov-nikita@yandex.ru;*

*Цгоев Чермен Аланович — студент Новосибирского государственного университета;
e-mail: smotca1595@gmail.com;*

Воропаева Ольга Фалалеевна — д.ф.-м.н., ст. науч. сотр.

Института вычислительных технологий СО РАН;

e-mail: vorop@ict.nsc.ru.

Дата поступления — 31 мая 2017 г.