

УДК 519.6; 51-76

## ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ФАЗЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА

О. Ф. Воропаева\*, Ч. А. Цгоев\*,\*\*, Ю. И. Шокин\*

\* Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий,  
630090 Новосибирск, Россия

\*\* Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
630090 Новосибирск, Россия

E-mails: vorop@ict.nsc.ru, smotca1595@gmail.com, shokin@ict.nsc.ru

Выполнено численное исследование динамики гибели клеток сердечной мышцы при инфаркте миокарда в период острой фазы заболевания. Задача рассматривается в локальной и пространственно-распределенной постановках. Адекватность математической модели подтверждают количественно согласующиеся результаты численного решения задачи и экспериментальные данные. С использованием принятых моделей исследован триггерный механизм перехода от благоприятного сценария развития острого инфаркта миокарда к сценарию, характеризующемуся быстрым увеличением уровня повреждения миокарда на третьи — пятые сутки инфаркта. Для этих сценариев развития инфаркта исследован процесс формирования демаркационного воспаления. Показано, что результаты исследований, включая оценки эффективности цитокиновых противовоспалительных терапевтических стратегий, согласуются с известными данными лабораторных исследований.

Ключевые слова: математическая модель, инфаркт миокарда, демаркационное воспаление, триггерный механизм, задача Коши, уравнения реакции — диффузии, метод дробных шагов.

DOI: 10.15372/PMTF20210310

**Введение.** Инфаркт миокарда — вызванное недостаточностью кровоснабжения (ишемией) очаговое омертвление клеток мышечной ткани сердца. Причиной ишемии является блокировка кровотока в части миокарда вследствие непроходимости и длительного спазма коронарной артерии или функционального перенапряжения органа. Недостаточность кровоснабжения приводит к дефициту кислорода и питательных веществ, необходимых для жизнедеятельности кардиомиоцитов, которые выполняют сократительную работу сердца [1]. Прогрессирующая ишемия завершается развитием некроза: кардиомиоциты погибают, вызывая в миокарде каскад биохимических реакций, характерных для острого асептического воспаления. Понимание биохимии этого сложного многоуровневого многофакторного процесса позволяет формулировать, исследовать и внедрять в клиническую практику новые противовоспалительные терапевтические стратегии, способствующие уменьшению объема тканевых повреждений [2–4].

Основную роль в очаге некроза играют клетки иммунной системы, способные к фагоцитозу, т. е. к поглощению и перевариванию поврежденных кардиомиоцитов и их фрагментов. Наиболее крупные из лейкоцитов — моноциты — при попадании в зону повре-

ждения дифференцируются в макрофаги, которые после активации цитокинами обладают повышенной способностью к фагоцитозу. Цитокины — медиаторы воспаления — секретируются участвующими в воспалении клетками иммунной системы и поврежденными кардиомиоцитами. Цитокины включают несколько больших групп химически активных веществ, в том числе про- и противовоспалительные интерлейкины; регуляторы иммунитета интерфероны; факторы некроза опухолей, обладающие регуляторным и цитотоксическим действием; факторы роста, стимулирующие рост и активность клеток; хемокины, привлекающие лейкоциты в зону повреждения. Эти и другие клеточные и молекулярные факторы воспаления связаны между собой чрезвычайно сложной и поэтому слабо изученной системой прямых и обратных связей, обеспечивающих реализацию программы воспаления (см., например, работы [2–4] и библиографию к ним). Одним из фундаментальных свойств воспаления является его двойственность: факторы воспаления обеспечивают защиту и устойчивость органа к локальному повреждению, играют решающую роль в создании условий для восстановления органа, но в то же время часть этих факторов обладают провоспалительным цитотоксическим свойством, поэтому воспаление одновременно усиливает процесс гибели кардиомиоцитов. Поэтому дисбаланс про- и противовоспалительных факторов замедляет выздоровление или делает его невозможным. Считается также, что снижение сформировавшейся в ходе эволюции избыточно активной (для потребностей миокарда) воспалительной реакции может способствовать уменьшению степени повреждения. Таким образом, в современной клинической практике управление воспалительной реакцией рассматривается как одна из перспективных стратегий таргетного терапевтического воздействия при инфаркте миокарда (см., например, [3]).

Как известно, процессы, происходящие в живых системах, являются чрезвычайно сложными и трудноформализуемыми, их лабораторное исследование по многим причинам затруднено, а математические модели характеризуются крайне высоким уровнем неопределенностей. Обзор работ, в которых рассматриваются различные аспекты математического моделирования функционирования миокарда в норме и при наличии патологии, представлен в [5–7]. Анализ работ, посвященных математическому моделированию клеточно-молекулярных механизмов асептического воспаления при инфаркте миокарда, свидетельствует о неполноте и недостаточной обоснованности моделей. Особого внимания требует изучение пространственных эффектов. В частности, одна из основных проблем, возникающих при пространственном моделировании течения биохимических реакций, состоит в том, что для диффузионных процессов, описываемых в рамках приближения сплошной среды параболическими уравнениями, конечная скорость распространения возмущений является существенно нелинейным эффектом. Поэтому в некоторых математических моделях биомедицинских процессов используются варианты нелинейных коэффициентов диффузии (в виде степенной функции или функции Хилла). Однако общепринятым остается подход, связанный с использованием аналогов логистического уравнения Колмогорова — Пискунова — Фишера, что может препятствовать детальному описанию биохимических процессов, характеризующих течение заболевания на клеточно-молекулярном уровне.

В настоящей работе, являющейся продолжением работ [6, 7], представлена математическая модель и выполнен численный анализ наиболее общих закономерностей развития воспалительного процесса в зоне некротического повреждения миокарда. Задача решается в локальной и двумерной нестационарной постановках с использованием известных экспериментальных данных о динамике клеток иммунной системы и ряда цитокинов при классическом варианте заболевания — остром инфаркте в левом желудочке сердца мыши. Основное внимание уделяется исследованию зависимости решения от параметров модели, количественному и качественному сравнению полученных результатов с экспериментальными данными.

**1. Постановка задачи.** Сердечная мышечная ткань (миокард), заключенная в относительно тонкие прослойки внешней соединительной и внутренней эпителиальной тканей, состоит из множества прочно связанных между собой поперечно-полосатых мышечных клеток — кардиомиоцитов, масса которых составляет 70–90 % массы миокарда и которые образуют крайне сложно ориентированную и сложно функционирующую волоконную сетку “миофибрилл”. Трехмерная архитектура миокарда исследуется во многих работах [8–10]. В данной работе приняты следующие упрощения: 1) общее расположение миоцитов можно идентифицировать как обобщенную длинную ось, вдоль которой расположены “миофибриллы” миокардиальных клеток, обнаруживаемые на любом срезе стенки желудочка; 2) структура ткани стенки желудочка однородна, несмотря на то что любая локальная область стенки имеет уникальную морфологию. Также принимается во внимание, что несмотря на трехмерность архитектуры сердца, большинство измеряемых в экспериментах характеристик (от структуры миокарда до характеристик происходящих в нем процессов) получены на двумерных гистологических срезах или диссоциированных клетках (см., например, [8]). С учетом этих упрощений будем представлять расчетную область как локальный участок стенки миокарда (сплошную среду), особенностями структуры и кривизной которого можно пренебречь. Таким образом, на данном этапе моделирования задача будет рассматриваться в упрощенной двумерной нестационарной постановке, причем система координат должна быть связана с главным направлением “миофибрилл” в зоне повреждения.

Лежащая в основе математической модели биологическая модель воспалительного процесса, учитывающая наиболее существенные с точки зрения современных биомедицинских представлений факторы воспаления, состоит в следующем [1–4, 7, 11, 12]. Из поврежденных кардиомиоцитов высвобождаются провоспалительные цитокины ИЛ-1 и фактор некроза опухолей TNF- $\alpha$ , способствующие активации воспаления. Предполагаем, что динамика асептического воспаления определяется, прежде всего, моноцитами, которые, дислоцируясь в зоне повреждения, дифференцируются в неактивированные макрофаги. Под влиянием цитокинов макрофаги активируются. При этом выделяются два основных фенотипа активированных макрофагов: провоспалительный фенотип M1 (классически активированные макрофаги) и противовоспалительный фенотип M2 (альтернативно активированные макрофаги). Макрофаги фенотипа M1 продуцируют преимущественно провоспалительные цитокины, которые вызывают усиление воспалительной реакции и, кроме того, могут способствовать гибели кардиомиоцитов. Макрофаги фенотипа M2 регулируют активность воспалительной реакции, действуя, в частности, через условно противовоспалительный интерлейкин ИЛ-10. Отметим, что часть макрофагов фенотипа M1 постепенно активируются альтернативно, т. е. становятся макрофагами фенотипа M2, в то время как некоторая часть макрофагов фенотипа M2 могут стать макрофагами фенотипа M1. Эти превращения отражают в достаточной мере общеизвестные факты: макрофаги обладают свойством пластичности фенотипов, т. е. способны изменять свое состояние в пределах континуума возможных функциональных состояний в зависимости от изменений их микроокружения. Активация макрофагов приводит к увеличению концентрации цитокинов уже в первые часы заболевания, а активация цитокинов, в свою очередь, способствует активации макрофагов обоих фенотипов. Это может приводить к гиперактивации воспаления, однако противовоспалительный эффект обеспечивает интерлейкин ИЛ-10, который секретируется макрофагами, но способен подавлять их активность и секрецию провоспалительных цитокинов. Как и в [12], предполагаем, что моноциты и макрофаги элиминируются через систему лимфатических узлов.

В математической модели, соответствующей данной биологической модели, биохимические реакции определяются на основе закона действующих масс, функций Михаэлиса —

Ментен и Хилла, принятых в биокинетике сложных ферментативных реакций. Влияние пространственных факторов на этот процесс моделируется диффузионными слагаемыми, входящими в уравнения динамики концентраций цитокинов, а хемотаксис клеток иммунной системы под влиянием IL-1 и TNF- $\alpha$  описывается неявным образом. Таким образом, математическая модель представляет собой систему нелинейных дифференциальных уравнений

$$\frac{\partial M_C}{\partial t} = \left( -\frac{q_1 I_1}{I_1 + q_5} - \frac{q_2 T_\alpha^5}{T_\alpha^5 + q_6} \right) \frac{q_3 M_C}{I_{10} + q_7} - q_4 M_1 M_C; \quad (1)$$

$$\frac{\partial L_m}{\partial t} = \frac{w_1 I_1^3}{I_1^3 + w_5} L_m + \frac{w_2 T_\alpha^{0,5}}{T_\alpha^{0,5} + w_6} M_C - \frac{w_3 I_{10}^{1,4}}{I_{10}^{1,4} + w_7} L_m - w_4 L_m; \quad (2)$$

$$\frac{\partial M_{un}}{\partial t} = k_1 L_m - \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} + \frac{k_4 I_{10}^{0,5}}{I_{10}^{0,5} + c_4} \right) M_{un} - d_1 M_{un}; \quad (3)$$

$$\frac{\partial M_1}{\partial t} = \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1; \quad (4)$$

$$\frac{\partial M_2}{\partial t} = \frac{k_4 I_{10}^{0,5}}{I_{10}^{0,5} + c_4} M_{un} - k_5 M_2 + k_6 M_1 - d_1 M_2; \quad (5)$$

$$\frac{\partial T_\alpha}{\partial t} = D^{(1)} \frac{\partial^2 T_\alpha}{\partial x^2} + D^{(1)} \frac{\partial^2 T_\alpha}{\partial y^2} + (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{C_0} - M_C)) \frac{c_5}{I_{10} + c_5} - d_3 T_\alpha; \quad (6)$$

$$\frac{\partial I_1}{\partial t} = D^{(2)} \frac{\partial^2 I_1}{\partial x^2} + D^{(2)} \frac{\partial^2 I_1}{\partial y^2} + (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{C_0} - M_C)) \frac{c_5}{I_{10} + c_5} - d_4 I_1; \quad (7)$$

$$\frac{\partial I_{10}}{\partial t} = D^{(3)} \frac{\partial^2 I_{10}}{\partial x^2} + D^{(3)} \frac{\partial^2 I_{10}}{\partial y^2} + \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{I_{10} + c_1} - d_2 I_{10}, \quad (8)$$

где  $M_C$  — плотность клеток сердечной мышцы (кардиомиоцитов);  $L_m$  — плотность моноцитов;  $M_{un}$  — плотность неактивированных макрофагов;  $M_1, M_2$  — плотность макрофагов фенотипов M1 и M2 соответственно;  $I_{10}, T_\alpha, I_1$  — концентрации цитокинов IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1 соответственно;  $M_{C_0}$  — характерное значение плотности кардиомиоцитов в неповрежденной ткани;  $D^{(i)}$  — коэффициенты диффузии;  $q_1, \dots, q_4, w_1, \dots, w_4, k_1, \dots, k_6, d_1, \dots, d_4, \lambda_1, \dots, \lambda_5$  — константы скоростей биохимических реакций;  $w_5, w_6, w_7, q_5, q_6, q_7, c_1, \dots, c_5$  — константы Михаэлиса; по повторяющимся индексам проводится суммирование. В данной модели дробные значения коэффициентов Хилла обусловлены принятыми биологическими и математическими идеализациями сложного реального процесса. Модель является обобщением локальной модели динамики гибели кардиомиоцитов при инфаркте [7], которую можно получить из системы (1)–(8), положив в ней  $D^{(k)} = 0$ .

Система координат выбирается таким образом, чтобы ось  $x$  совпадала с главным направлением “миофибрилл” в зоне повреждения. Следует отметить, что в сильно структурированных анизотропных биологических тканях коэффициенты диффузии также анизотропны и представляются тензором ранга 2. Однако во многих случаях эти различия не превышают 5–20 % или вообще не могут быть обнаружены вследствие наличия фоновых сигналов, обусловленных, например, движением основной массы ткани при пульсациях сердца или дыхании (см., например, результаты вычисления тензора диффузии миоглобина в сердечной мышце крысы [13]). Поэтому предполагаем изотропность тензора диффузии и полагаем, что коэффициенты диффузии цитокинов являются постоянными величинами.

При численном решении система уравнений (1)–(8) обезразмеривалась с помощью характерных масштабов длины  $X$ , скорости диффузии  $D_0$ , плотности клеток иммунной системы  $Q$  и концентраций цитокинов  $C_1, C_2, C_3$ . В качестве масштаба плотности кардиомиоцитов естественно принять величину  $M_{C_0}$ . При обезразмеривании используются следующие представления основных параметров и переменных задачи:

$$x = Xx^*, \quad y = Xy^*, \quad t = \frac{X^2}{D_0} t^*, \quad D^{(k)} = D_0 D^{*(k)}, \quad L_m = QL_m^*,$$

$$M_{un} = QM_{un}^*, \quad M_1 = QM_1^*, \quad M_2 = QM_2^*, \quad M_C = M_{C_0} M_C^*,$$

$$T_\alpha = C_1 T_\alpha^*, \quad I_1 = C_2 I_1^*, \quad I_{10} = C_3 I_{10}^*$$

(символ “\*” у безразмерных переменных далее будет опускаться).

Капиллярная сеть миокарда, снабжающая ткань сердца кровью и питательными веществами, наполняется через левую и правую коронарные артерии и их наиболее крупные ответвления, которые огибают левый и правый желудочки сердца снаружи. Многочисленные данные коронароангиографии показывают, что во всех случаях крупноочагового, захватывающего всю толщу стенки сердца, инфаркта миокарда в остром периоде происходит окклюзия — полное перекрытие магистральных коронарных артерий сердца. Очаг инфаркта миокарда локализуется, как правило, в бассейне ветви артерии, имеющей максимальное сужение. В лабораторных экспериментах инфаркт, как правило, моделируется полным перекрытием левой передней нисходящей артерии у лабораторных мышей, которое приводит к ишемии и последующей массовой гибели кардиомиоцитов в левом желудочке сердца (см., например, работы [11, 12, 14–16] и библиографию к ним). В настоящей работе в рамках модели (1)–(8) реализуется именно этот классический сценарий острого инфаркта миокарда. Размеры расчетной области выбираются с учетом геометрических ограничений, обусловленных линейными размерами левого желудочка сердца мыши (в среднем размер сердца вдоль главной оси составляет  $10 \div 15$  мм, в предполагаемой зоне инфаркта внутренний диаметр левого желудочка составляет  $3 \div 5$  мм, толщина его передней стенки —  $0,8 \div 1,5$  мм).

При решении начально-краевой задачи для системы (1)–(8) большое значение имеет проблема выбора масштаба скорости диффузии. В качестве  $D_0$  целесообразно принять коэффициент диффузии ADC (apparent diffusion coefficient) — характеристику скорости диффузии молекул воды или низкомолекулярного водного раствора в ткани миокарда, которая вычисляется в основном по показателям диффузии в направлении, перпендикулярном главному направлению “миофибрилл” в данной области миокарда (для уменьшения влияния фактора анизотропии диффузии). Значения ADC для сердца мыши, измеренные в различных экспериментах, составляют  $10^{-4} \div 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с (см., например, [9, 17, 18]). Значения масштабов длины и времени, обезразмеренных коэффициентов диффузии  $D^{(k)}$  согласовывались с измеренными в экспериментах значениями ADC в сердечной мышце мыши в норме и при ишемическом повреждении, а также с обобщенными оценками коэффициентов диффузии трех видов белковых молекул: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10 (молекулярная масса равна  $17 \div 26$  кДа, коэффициент диффузии —  $10^{-7} \div 10^{-4}$  мм<sup>2</sup>/с). При этом учитывались аллометрические (обусловленные различием пропорций у организмов с разными размерами) различия времени протекания основных процессов, различия физических свойств тканей конкретного организма, а также тот факт, что при инфаркте миокарда скорость диффузии в период острой фазы инфаркта может уменьшаться на 15–20 % (см., например, [8–10, 17, 18]). В зависимости от рассматриваемого сценария инфаркта масштаб длины принимался равным  $X = 1 \div 3$  мм и согласовывался со значением  $D_0$ , так чтобы значение масштаба времени  $\Theta = X^2/D_0$  было адекватно моделируемому процессу

(в случае локальной постановки задачи величина  $\Theta$  должна рассматриваться как основной масштаб времени, не зависящий от других масштабов). Масштабы  $C_k$  определялись как максимальные значения плотностей клеточных популяций и концентраций медиаторов воспаления, согласованные с экспериментальными данными.

Значения биокинетических параметров модели (1)–(8) принимались с учетом результатов решения серии обратных коэффициентных задач для локальной модели:  $q_1 = 1,032$ ,  $q_2 = 26,114$ ,  $q_3 = 0,192$ ,  $q_4 = 0,010$ ,  $q_5 = 10,067$ ,  $q_6 = 0,057$ ,  $q_7 = 7,551$ ,  $k_1 = 0,88$ ,  $k_2 = 80,815$ ,  $k_3 = 80,188$ ,  $k_4 = 44,344$ ,  $k_5 = 0,65$ ,  $k_6 = 1,025$ ,  $d_1 = 0,950$ ,  $d_2 = 2,416$ ,  $d_3 = 0,33$ ,  $d_4 = 0,481$ ,  $c_1 = 39,685$ ,  $c_2 = 0,016$ ,  $c_3 = 6,914$ ,  $c_4 = 10,853$ ,  $c_5 = 19,308$ ,  $\lambda_1 = 0,073$ ,  $\lambda_2 = 0,0149$ ,  $\lambda_3 = 0,034$ ,  $\lambda_4 = 0,030$ ,  $\lambda_5 = 5,313$ ,  $w_1 = 0,469$ ,  $w_2 = 41,592$ ,  $w_3 = 0,318$ ,  $w_4 = 0,219$ ,  $w_5 = 0,006$ ,  $w_6 = 94,075$ ,  $w_7 = 6,572$ . Эти данные, как и сама локальная модель, получены в работе [7] с помощью основанной на идее метода динамического программирования экономичной вычислительной технологии структурной и параметрической идентификации модели. При решении оптимизационных задач использовались данные лабораторных экспериментов [11, 12, 14–16], моделирующих инфаркт в левом желудочке сердца мыши.

**2. Численный алгоритм.** Для численного решения задачи Коши для нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка использовался метод предиктор-корректор второго порядка точности (метод 1), в котором роль предиктора выполнял явный метод Эйлера, а роль корректора — модифицированный полуявный метод Эйлера. Дополнительно использовались многошаговые методы четвертого порядка точности: предиктор-корректор Адамса — Бэшфорта — Моултона (метод 2) и Гира (метод 3). Численные эксперименты показали, что метод 1 является наиболее удобным и надежным и по точности значительно превосходит метод Эйлера первого порядка. Наиболее эффективным (в том числе при решении жестких задач) оказался метод 2, обеспечивающий четвертый порядок точности, если решение в первых точках расчетного интервала осуществляется методом Рунге — Кутты четвертого порядка. Поэтому основные расчеты задачи Коши проводились с использованием метода 2 Адамса — Бэшфорта — Моултона, их погрешность оказалась в два раза меньше, чем в случае применения методов 1 и 3. Алгоритм численного решения жесткой нелинейной системы обыкновенных дифференциальных уравнений (локальной модели) сводится к последовательному определению на каждом шаге по времени компонент вектора решения системы с использованием идеи метода Зейделя: компоненты вектора решения, вычисленные на новом слое по времени, используются для расчета остальных компонент на этом временном слое. Большие серии расчетов выполнялись на сетке с шагом  $h_t = 0,003$ . При этом относительная погрешность, вычисленная по правилу Рунге, не превышала 0,2 % по норме, являющейся сеточным аналогом нормы пространства непрерывных функций.

Конечно-разностный алгоритм численного решения начально-краевой задачи для системы уравнений (1)–(8) основан на применении метода расщепления по пространственным переменным [19] и идее метода Зейделя. Для решения дифференциальных уравнений типа реакция — диффузия применяется классическая схема расщепления, при этом на каждом дробном шаге решение вычисляется методом скалярной прогонки. Для численного решения биокинетических уравнений этой модели используется метод предиктор-корректор второго порядка точности (метод 1). Тестовые расчеты, выполненные на последовательности сеток, показали, что алгоритм обеспечивает решение с порядком точности  $O(h_t + h_x^2 + h_y^2)$ . Большинство расчетов проводилось на сетке с шагами  $h_t = 0,006$ ,  $h_x = h_y = 0,0025$ , при этом погрешность решения составляла приблизительно 1 % по норме, являющейся сеточным аналогом нормы пространства непрерывных функций.

**3. Численное моделирование динамики повреждения в центральной зоне инфаркта миокарда.** Анализ подходов к экспериментальному исследованию механизмов гибели клеток миокарда показывает, что в лабораторных и клинических условиях измерения исследуемых величин проводятся преимущественно в ядре (центральной зоне) повреждения. Это обстоятельство позволяет при математическом моделировании принять предположение о пространственной однородности процессов, происходящих в ядре повреждения. В этом случае решение задачи сводится к численному решению задачи Коши для системы нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, которая следует из (1)–(8) при  $D^{(k)} = 0$ ,  $k = 1, 2, 3$ , с начальными условиями, согласующимися с данными лабораторных экспериментов.

В [7] для оценки адекватности модели использовались известные экспериментальные данные о динамике острого инфаркта в левом желудочке сердца мыши [11, 12]. Показано, что расчетные и экспериментальные данные о динамике плотностей кардиомиоцитов, моноцитов-макрофагов и концентраций цитокинов хорошо согласуются (далее этот вариант сценария острого инфаркта называется “стандартным”, с достаточно большой вероятностью он не приводит к летальному исходу у мышей). В [7] проведен анализ чувствительности модели к малым (5–15 %) возмущениям параметров и шуму в лабораторных данных. Показано, что модель обладает умеренной чувствительностью, достаточной для того, чтобы использовать ее для анализа основных закономерностей воспаления при различных сценариях инфаркта.

В настоящей работе проведена серия численных экспериментов, в которых варьировались параметры модели, обеспечивающие гиперпродукцию или дефицит цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10 или лейкоцитов. Эти изменения имитируют известные в лабораторной и клинической практике воздействия, от которых зависят течение и исход основного заболевания (инфаркта). Так, повышенный уровень лейкоцитов, не связанный с воспалительным процессом при инфаркте (лейкоцитоз), моделируется введением в правую часть уравнения (2) дополнительного источникового члена  $k_0 L_m$ , где  $k_0$  — константа скорости увеличения количества лейкоцитов под влиянием не учтенных в модели процессов. На рис. 1 показано изменение во времени плотности кардиомиоцитов и макрофагов фенотипов M1 и M2, а также концентраций цитокинов IL-10, IL-1, TNF- $\alpha$  в зависимости от значений параметра  $k_0 \in [0; 0,75]$ . Штриховые линии на рис. 1 соответствуют “стандартному” сценарию [7, 11, 12, 14–16]. Видно, что на начальном этапе развития инфаркта динамика основных переменных задачи слабо зависит от значения  $k_0$ . Однако с ростом  $k_0$  уже через 3 ÷ 5 сут после начала заболевания нормальное течение острого инфаркта может прекратиться: наблюдается резкий рост уровней цитокинов и макрофагов, что приводит к быстрому уменьшению концентрации кардиомиоцитов. Таким образом, численные эксперименты выявляют триггерный механизм перехода от благоприятного сценария инфаркта к сценарию со слабо контролируемым непредсказуемым неблагоприятным исходом, обусловленным не столько избытком макрофагов, сколько гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Реалистичность такого изменения сценариев подтверждается результатами многочисленных наблюдений за течением заболеваний, сопровождающихся воспалительной реакцией на местное повреждение жизнеобеспечивающих органов и тканей (см., например, [1, 4, 20]). Следует отметить, что триггерный механизм изменения сценариев инфаркта обнаружен также при варьировании параметров модели, обеспечивающих гиперпродукцию цитокинов IL-1 и TNF- $\alpha$ .

Управление процессом производства цитокинов представляет интерес в первую очередь как возможный вариант терапии. Расчеты показали, что снижение уровня TNF- $\alpha$  приводит к существенному замедлению процесса вымирания кардиомиоцитов (доля выживших клеток на 50–60 % больше, чем при “стандартном” сценарии инфаркта). Искус-

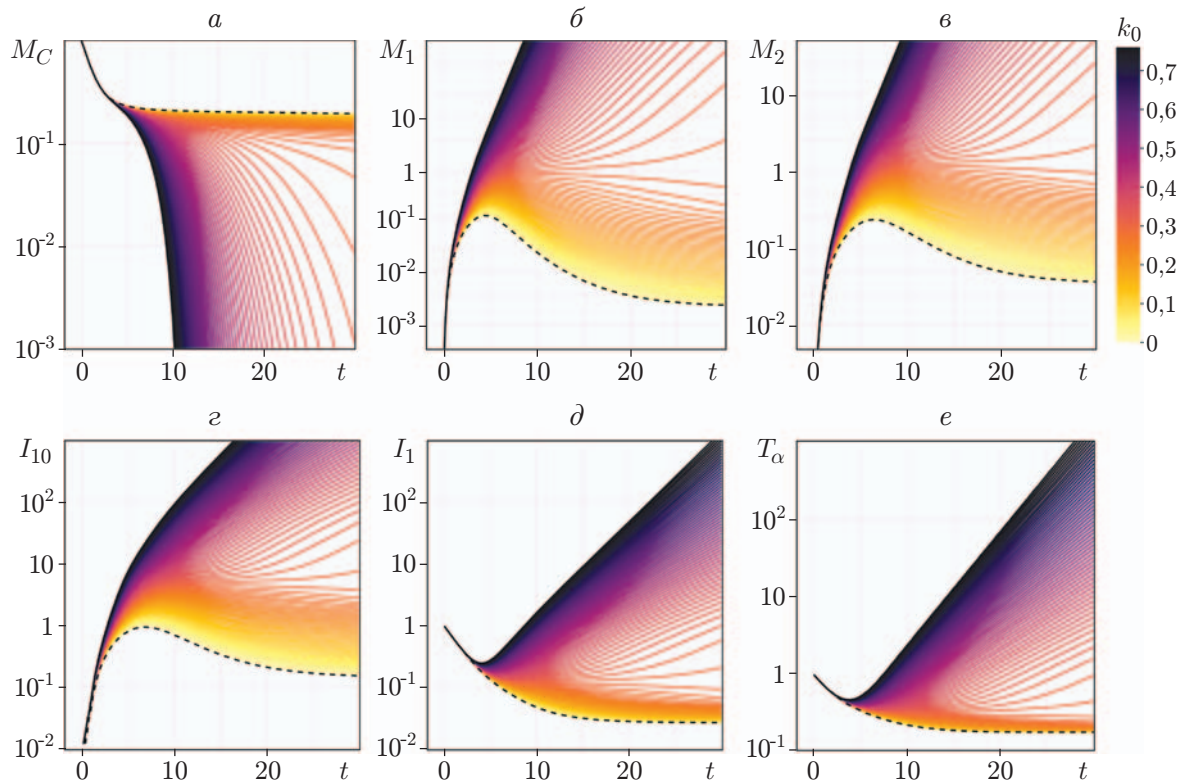


Рис. 1. Зависимости плотностей кардиомиоцитов (а), макрофагов фенотипов М1 (б) и М2 (в) и концентраций цитокинов ИЛ-10 (г), ИЛ-1 (д), TNF- $\alpha$  (е) в ядре инфаркта от времени и параметра  $k_0$ , определяющего уровень лейкоцитоза:

штриховые линии — “стандартный” сценарий острого инфаркта в левом желудочке сердца мыши ( $k_0 = 0$ ) [7, 11, 12, 14–16]

ственное уменьшение уровня цитокина ИЛ-1 снижает воспаление, однако доля выживших кардиомиоцитов лишь на 3 % больше, чем при “стандартном” сценарии. Низкая эффективность данного терапевтического воздействия, по-видимому, обусловлена влиянием провоспалительного TNF- $\alpha$ . Наконец, стимуляция продукции противовоспалительного ИЛ-10 может приводить к более быстрому завершению острой фазы воспаления, но, как и в случае ИЛ-1-терапии, это оказывает незначительное влияние на уровень повреждения миокарда. Отметим, что эти оценки терапевтического эффекта согласуются с данными ряда лабораторных исследований (подробнее об этом см. в [7]).

**4. Численное исследование особенностей пространственного развития крупноочагового инфаркта миокарда.** Для описания развития некротического процесса используется модель (1)–(8). При решении задачи в случае крупноочагового инфаркта масштаб длины  $X = 3$  мм выбирался равным диаметру начального очага; предполагалось также, что  $D_0 = 10^{-4}$  мм<sup>2</sup>/с. При проведении расчетов безразмерные коэффициенты диффузии выбирались из диапазона значений  $3 \cdot 10^{-4} \div 8 \cdot 10^{-3}$ , что согласуется с известными представлениями. В основных расчетах для безразмерных коэффициентов диффузии принималось  $D^{(1)} = D^{(2)} = 4 \cdot 10^{-3}$ ,  $D^{(3)} = 8 \cdot 10^{-3}$ . Следует отметить, что определенный произвол в выборе этих параметров обусловлен, в первую очередь, особенностями принятой модели, в которой некоторая часть пространственных эффектов учитывается неявно. В начальный момент времени очаг инфаркта определяется как плоская локаль-



ная область округлой или близкой к ней формы, внутри которой задано начальное повреждение: уменьшена (не более чем на 1–3 %) плотность кардиомиоцитов, распределения остальных компонент вектора решения задачи (факторов воспаления) задаются в соответствии с экспериментальными данными [11, 12]. Вне этой области повреждение отсутствует:  $M_C(0, x, y) = 1$ , остальные компоненты вектора решения системы (1)–(8) полагаются нулевыми.

В качестве граничных условий используются условия Неймана с учетом того, что на рассмотренном интервале времени вблизи границ факторы воспаления практически отсутствуют и  $M_C = M_{C_0}$ . При выборе граничных условий принимались во внимание результаты численных экспериментов, которые показали, что разработанная пространственно-распределенная модель инфаркта характеризуется слабовыраженным (при значениях коэффициента диффузии, выбранных в соответствии с экспериментальными данными [11, 12]) расширением области локализации клеток иммунной системы и концентраций цитокинов. Это обеспечивает стабильную локализацию зоны повреждения кардиомиоцитов и биохимического процесса, эволюционирующего внутри пространственной области, размеры которой практически неизменны. Следует отметить, что решения подобного типа достаточно хорошо известны как один из наиболее интересных вариантов решений нелинейных уравнений параболического типа. Полученный эффект “самоизоляции” означает, что в принятой модели механизмы биохимических реакций в значительной степени сдерживают процесс расширения зоны некротического повреждения. При этом в центре зоны повреждения динамика плотностей кардиомиоцитов  $M_C$ , моноцитов  $L_m$  и активированных макрофагов  $M = M_1 + M_2$ , а также концентраций трех изучаемых цитокинов  $T_\alpha$ ,  $I_1$  и  $I_{10}$  соответствует экспериментальным данным [11, 12, 14–16] (рис. 2). Это подтверждает адекватность пространственно-распределенной модели при выбранных параметрах.

Анализ процесса, происходящего в зоне повреждения, показывает, что начальная фаза острого инфаркта миокарда (эскалация воспалительного процесса) характеризуется быстрым ростом популяции моноцитов, их дифференцировкой преимущественно в клас-

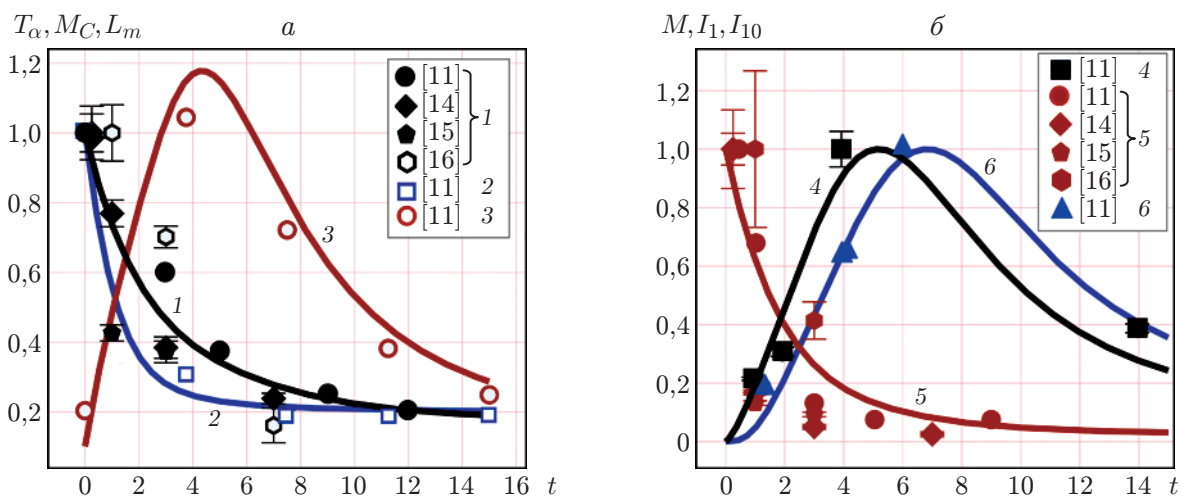


Рис. 2. Зависимости от времени концентрации TNF- $\alpha$  (1), плотностей кардиомиоцитов (2), моноцитов (3) (а), плотностей макрофагов фенотипов M1 и M2 (4), концентраций цитокинов IL-1 (5), IL-10 (6) в ядре инфаркта в левом желудочке сердца мыши:

линии — результаты расчетов по предложенной модели, точки — экспериментальные данные [11, 14–16]

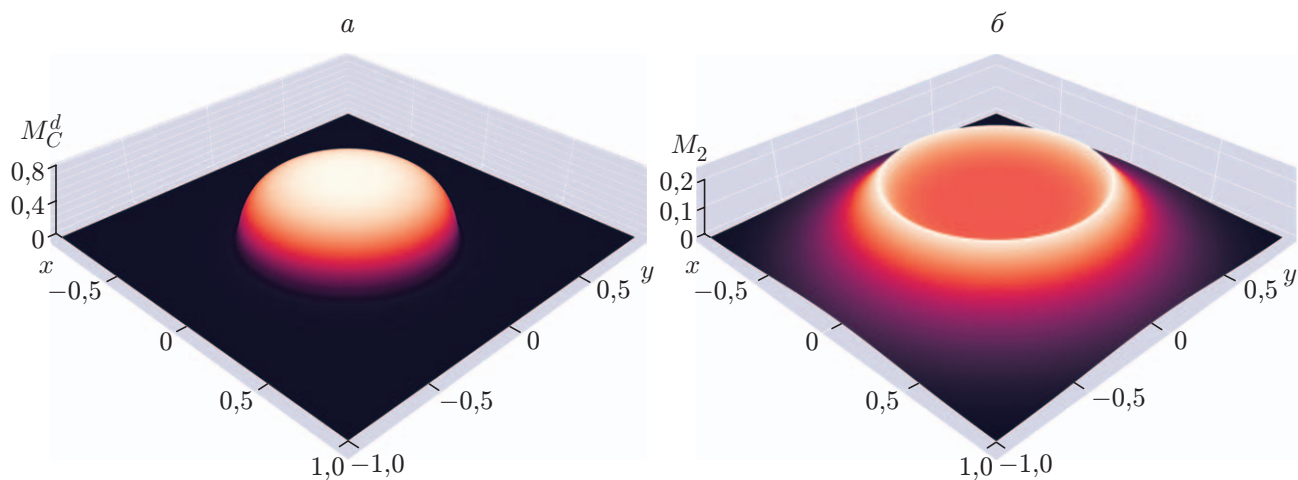


Рис. 3. Распределение в плоскости  $(x, y)$  дефекта плотности кардиомиоцитов  $M_C^d = M_{C_0} - M_C$  (а) и плотности макрофагов фенотипа M2 (б) на 15-е сутки острого инфаркта миокарда в левом желудочке сердца мыши

сически активированные (провоспалительные) макрофаги фенотипа M1, а также относительно высокой концентрацией провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 по сравнению с концентрацией противовоспалительного интерлейкина IL-10 (см. рис. 2). Благоприятный (“стандартный”) сценарий инфаркта обеспечивается постепенным накоплением противовоспалительного интерлейкина IL-10, который способен ограничивать влияние провоспалительных факторов и дальнейшее развитие повреждения миокарда: приблизительно на седьмой день инфаркта в левом желудочке сердца мыши концентрация IL-10 достигает максимума, а плотности макрофагов фенотипов M1 и M2 становятся приблизительно равными. Дальнейшее развитие процесса характеризуется высоким уровнем макрофагов фенотипа M2: воспалительный процесс затухает, создавая согласно известным биомедицинским представлениям благоприятные условия для выздоровления. Следует отметить, что эти свойства решения хорошо согласуются с данными экспериментальных наблюдений (см., например, [3, 15]), а также с результатами, полученными с использованием локальной модели [7].

Еще одной важной особенностью решения модели (1)–(8), соответствующего “стандартному” сценарию инфаркта, является образование со временем на периферии зоны повреждения “валика” так называемого демаркационного воспаления (рис. 3). В рамках принятой модели демаркационное воспаление представляет собой область с повышенной плотностью макрофагов (преимущественно фенотипа M2) и концентрацией противовоспалительного цитокина IL-10). “Валик” окружает зону некротического повреждения и тем самым препятствует распространению очага некроза. Согласно известным биомедицинским представлениям демаркационное воспаление создает благоприятные условия как для рассасывания некротических масс, так и для последующего восстановления сердечной мышцы.

Дополнительно в рамках модели (1)–(8) анализировался отклик системы на изменения параметров, имитирующие лейкоцитоз, который моделировался аналогично тому, как это сделано при использовании локальной модели. Численные эксперименты показали, что пространственная модель не только сохраняет способность локальной модели описывать триггерный механизм функционирования биологической системы, но и позволяет выявить особенности пространственно-временной локализации факторов воспаления при переходе от “стандартного” сценария инфаркта к неблагоприятному. Так, при неблаго-

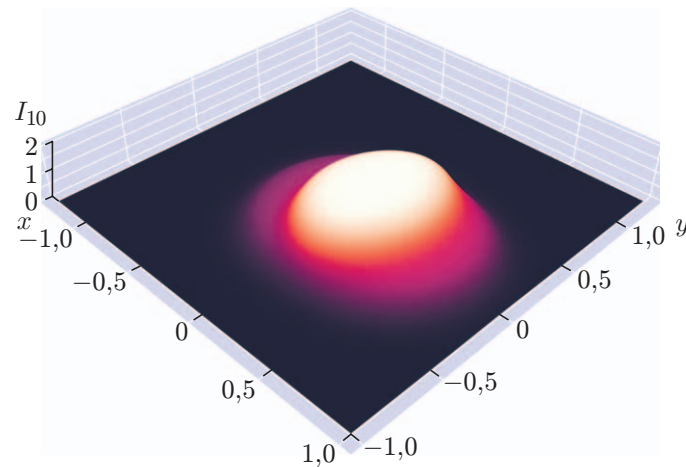


Рис. 4. Распределение в плоскости  $(x, y)$  концентрации цитокина IL-10 на 10-е сутки острого инфаркта миокарда в левом желудочке сердца мыши

приятном сценарии наблюдается более существенное повреждение сердечной мышцы в основной зоне повреждения, кроме того, сама зона медленно увеличивается за счет наличия так называемой серой зоны инфаркта, в которой имеется начальное повреждение. Согласно результатам численного анализа причина этого эффекта заключается в том, что провоспалительные макрофаги фенотипа M1 и провоспалительные цитокины IL-1 и TNF- $\alpha$  перемещаются со временем из зоны повреждения к здоровым клеткам миокарда, заполняя “валик” демаркационного воспаления. Следует отметить, что этот механизм хорошо известен в клинической практике и выявлен в результате проведения посмертных патоморфологических исследований (см., например, [4]). Известно также, что инфаркты миокарда, вызванные ишемией, достаточно часто сопровождаются летальным исходом, который трудно предсказать [1]. Исследования пространственно-временных аспектов реализации основных механизмов некротического повреждения позволяют в рамках принятой математической модели описать оба сценария, а также установить их связь с нарушениями в лейкоцитарной формуле, в том числе обусловленными избыточностью иммунного ответа на ишемическое повреждение, сопутствующими заболеваниями или побочным эффектом приема некоторых лекарств.

С помощью математической модели (1)–(8) выполнено также численное моделирование развития повреждения миокарда, при котором в течение 3–7 сут после инфаркта вблизи первого очага развивается новый очаг некроза. Этот сценарий известен как рецидивирующий инфаркт миокарда. Наибольший интерес представляет изучение вариантов, в которых новый очаг развивается внутри уже имеющейся зоны повреждения, захватывая “серую” зону инфаркта. Рис. 4 соответствует случаю, когда очаг повторного инфаркта возникает на четвертые сутки с начала заболевания. Видно, что этот сценарий может приводить к относительно быстрому выравниванию уровней факторов воспаления в периферической части и возникновению в центральной зоне инфаркта нового локализованного очага существенно более интенсивного воспалительного процесса. Численный анализ показывает, что главную роль в этом процессе играют моноциты-макрофаги, которые распространяются внутри объединенной зоны повреждения крайне неравномерно, создавая достаточно сложную систему локальных разноуровневых очагов воспаления, окруженных демаркационными воспалительными “валиками”.

**Заключение.** В работе представлены результаты математического и численного моделирования пространственно-временного развития некротического повреждения клеток

сердечной мышцы при инфаркте. Задача решалась в локальной и двумерной нестационарной постановках с использованием известных экспериментальных данных о динамике классического варианта заболевания — острого инфаркта в левом желудочке сердца мыши. Результаты численного анализа позволяют сделать вывод, что разработанные модели могут использоваться в качестве базовых моделей для описания достаточно широкого класса биологических процессов, для которых асептическое воспаление является одним из основных механизмов гибели клеток. Преимущество предложенной пространственно-распределенной модели определяется ее простотой, а также тем, что она дает представление об основных закономерностях молекулярно-клеточных механизмов воспалительного процесса при инфаркте миокарда. Полученные данные согласуются с известными биомедицинскими представлениями [20]: воспаление является саморазвивающимся процессом и основной движущей силой патогенеза критических осложнений, в том числе таких, которые становятся главными причинами летальных исходов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., et al.** Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *Circulation*. 2018. V. 138, N 20. P. e618–e651.
2. **Ярилин А. А.** Иммунология: Учеб. М.: Геотар-Медиа, 2010.
3. **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, N 1. P. 152–166.
4. **Непомнящих Л. М.** Регенеративно-пластическая недостаточность сердца: Морфологические основы и молекулярные механизмы / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семенов. М.: Изд-во РАМН, 2003.
5. **Воропаева О. Ф., Шокин Ю. И.** Численное моделирование в медицине: Некоторые постановки задач и результаты расчетов // *Вычисл. технологии*. 2012. Т. 17, № 4. С. 29–55.
6. **Voropaeva O. F., Tsgoev C. A.** A numerical model of inflammation dynamics in the core of myocardial infarction // *J. Appl. Industr. Math.* 2019. V. 13, N 2. P. 372–383.
7. **Tsgoev C. A., Voropaeva O. F., Shokin Yu. I.** Mathematical modelling of acute phase of myocardial infarction // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*. 2020. V. 35, N 2. P. 111–126.
8. **Anderson R. H., Ho S. Y., Redmann K., et al.** The anatomical arrangement of the myocardial cells making up the ventricular mass // *Europ. J. Cardio-Thoracic Surgery*. 2005. V. 28. P. 517–525.
9. **Gouda Z. A., Elewa Y. H. A., Selim A. O.** Histological architecture of cardiac myofibers composing the left ventricle of murine heart // *J. Histology Histopathology*. 2015. V. 2. Article 2.
10. **Strijkers G. J., Bouts A., Blankesteijn W. M., et al.** Diffusion tensor imaging of left ventricular remodeling in response to myocardial infarction in the mouse // *NMR Biomedicine*. 2009. V. 22. P. 182–190.
11. **Jin Y.-F., Han H.-C., Berger J., et al.** Combining experimental and mathematical modeling to reveal mechanisms of macrophage-dependent left ventricular remodeling // *BMC Systems Biology*. 2011. V. 5. 60.
12. **Wang Y., Yang T., Ma Y., et al.** Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling post-myocardial infarction // *BMC Genomics*. 2012. V. 13. S21.
13. **Lin P.-C., Kreutzer U., Jue T.** Anisotropy and temperature dependence of myoglobin translational diffusion in myocardium: implication for oxygen transport and cellular architecture // *Biophys. J.* 2007. V. 92. P. 2608–2620.

14. **Saxena A., Bujak M., Frunza O., et al.** CXCR3-independent actions of the CXC chemokine CXCL10 in the infarcted myocardium and in isolated cardiac fibroblasts are mediated through proteoglycans // *Cardiovascular Res.* 2014. V. 103. P. 217–227.
15. **Bujak M., Dobaczewski M., Chatila K., et al.** Interleukin-1 receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling // *Amer. J. Pathol.* 2008. V. 173. P. 57–67.
16. **Zuynen V.-L., Haan M., Roelofs H., et al.** Myocardial infarction models in NOD/Scid mice for cell therapy research: permanent ischemia vs ischemia — reperfusion // *SpringerPlus.* 2015. V. 4. 336.
17. **Hsu E. W., Xue R., Holmes A., Forder J. R.** Delayed reduction of tissue water diffusion after myocardial ischemia // *Amer. J. Physiol.* 1998. V. 275. P. H697–H702.
18. **Beyhoff N., Lohr D., Foryst-Ludwig A., et al.** Characterization of myocardial microstructure and function in an experimental model of isolated subendocardial damage // *Hypertension.* 2019. V. 74. P. 295–304.
19. **Яненко Н. Н.** Метод дробных шагов решения многомерных задач математической физики. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1967.
20. **Черешнев В. А., Гусев Е. Ю.** Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Мед. иммунология.* 2012. Т. 14, № 1/2. С. 9–20.

*Поступила в редакцию 15/III 2021 г.,  
после доработки — 15/III 2021 г.  
Принята к публикации 29/III 2021 г.*

---