

Триггерная модель динамики острого и хронического асептического воспаления

Михаханова Т.С.^{*1,2}, Воропаева О.Ф.^{1}**

¹*Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный исследовательский университет, Новосибирск, Россия*

Аннотация. Работа посвящена исследованию качественных свойств известной математической модели динамики асептического воспаления и анализу ее практических приложений. Представлены данные, свидетельствующие о потенциальной возможности применения модели для описания широкого круга биологических процессов и заболеваний, в которых асептическое воспаление является фактором патогенеза. Обнаружена мультистабильность динамической системы в окрестности биологически значимых решений и соответствующего им диапазона значений параметров. Показано, что в зависимости от начальных условий модель описывает не только состояние условной нормы (при отсутствии раны) и классический острый воспалительный ответ на повреждение, но и его переход в хроническую форму. Исследован триггерный механизм переключения состояний системы. Показаны возможности модели как эффективного инструмента для изучения и раннего прогноза характера иммунного ответа, а также для анализа гипотетических терапевтических стратегий, предотвращающих прогрессирование острого воспаления в хроническое.

Ключевые слова: *асептическое воспаление, математическая модель, численный анализ, собственные числа, мультистабильность, хронизация воспаления, ранний прогноз, терапия.*

ВВЕДЕНИЕ

В ответ на тканевые повреждения, вызванные внешними воздействиями или внутренними факторами, организм формирует сложную защитно-приспособительную реакцию. Центральным звеном этой реакции является воспаление, определяющее весь ход восстановительного процесса.

Воспалительный ответ на повреждение сформировался в процессе эволюции и по своей сути универсален, т.е. протекает по единому сценарию в разных органах и при повреждениях различной этиологии. Он обеспечивается и регулируется, прежде всего, системой иммунитета через сложные механизмы взаимодействия между различными тканями, клетками иммунной системы и системами белковых молекул, играющих роль медиаторов воспаления. Наиболее важными факторами и биомаркерами воспаления считаются тромбоциты, нейтрофилы, моноциты-макрофаги, а также интерлейкины, хемокины, факторы роста и другие медиаторы воспаления. Понимание биохимии этого сложного многофакторного многоуровневого процесса, основанное на лабораторных и клинических исследованиях и математическом моделировании, позволяет формулировать, исследовать и внедрять в клиническую практику новые

*.t.mikhakhanova@g.nsu.ru

**vorop@ict.nsc.ru

противовоспалительные таргетные терапевтические стратегии, способствующие уменьшению негативных последствий тканевых повреждений и ускорению процесса выздоровления [1, 2].

В медицине различают острую и хроническую формы воспаления. Считается, что в клинической практике при широком круге заболеваний и при медицинских манипуляциях, в том числе инфарктах и инсультах, патологиях опорно-двигательного аппарата, при заживлении хирургических ран наиболее часто встречается острый асептический воспалительный процесс. Он характеризует быструю и интенсивную иммунную реакцию организма на локальное повреждение с невысокой степенью микробного загрязнения, когда микрофлора не оказывает существенного отрицательного влияния на общее течение процесса. Острое асептическое воспаление обычно продолжается от нескольких часов до нескольких дней в зависимости от локализации и этиологии повреждения и заканчивается полной гистологической ремиссией при отсутствии воспалительных изменений [1, 2].

Хронический асептический воспалительный процесс считается значимым фактором патогенеза диабета, атеросклероза, рака и нейродегенеративных заболеваний. Он характеризуется длительной избыточной инфильтрацией лейкоцитов и повышенным уровнем медиаторов воспаления, в том числе в результате их мобилизации из кровотока в локальный очаг воспаления. В подобных случаях в медицине говорят о сохранении (персистенции) патологического процесса, невозможности достижения полной ремиссии, развитии осложнений и т.д. В частности, целый ряд медиаторов воспаления (цитокины, хемокины) обладает способностью усиливать мобилизацию лейкоцитов, запуская тем самым сценарий персистенции воспалительной реакции.

Одной из центральных проблем, активно изучаемых в клинической и лабораторной практике, является прогрессирование острого асептического воспаления в хроническое. Этот патологический процесс, представляющий собой ключевой элемент патогенеза и/или отягощающий фактор многих заболеваний, обычно связывают с нарушениями, обусловленными излишней или неправильной активацией иммунной системы из-за индивидуальных физиологических особенностей организма или сопутствующих патологий. Появлению новых способов предотвращения хронизации воспаления в современной медицине способствуют, прежде всего, инструментальные исследования, приводящие к более глубокому пониманию воспаления как генетически детерминированной программы функционирования биологической системы с крайне сложной структурой и организацией. В связи с этими задачами возникает также потребность в создании достаточно полной математической модели динамики асептического воспаления, которая могла бы служить эффективным экономичным инструментом в подобного рода исследованиях.

К числу наиболее полных и обоснованных количественными сопоставлениями с экспериментальными временными рядами моделей динамики асептического воспаления можно отнести математическую модель, представленную в работе [3]. В рамках данной модели в ходе численных экспериментов [3] было показано, что интенсивность и характер иммунного ответа при асептическом раневом повреждении, в значительной мере, могут быть предсказаны детальным «дооперационным» исследованием клеточного состава крови, в том числе лейкоцитарной формулы пациента, уровня и функционального состояния тромбоцитов. Кроме того, было выяснено, что важную прогностическую роль играет своевременное удаление погибших нейтрофилов из зоны повреждения (эффероцитоз), поскольку эффективность и длительность этого процесса во многом определяют сценарий перехода иммунной системы в противовоспалительное и прорепаративное состояние. Следует отметить, что эти данные были получены в рамках численного анализа применимости модели к описанию реалистичных сценариев иммунного ответа, реализованных через варьирование параметров модели.

В настоящей работе, являющейся развитием и продолжением [3], в задачи исследования входит анализ способности модели описывать прогрессирование острого асептического воспаления в хроническое и быть инструментом для оценки возможных терапевтических воздействий и/или риска хронизации асептического воспаления на ранней стадии развития иммунного ответа. Решение этих проблем основывается на изучении качественных свойств решений математической модели динамики асептического воспаления в зависимости от начальных данных.

1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Математическая модель

Для количественного описания биокинетики асептического воспалительного ответа, в котором воспаление представлено тремя основными типами клеток – тромбоцитами, нейтрофилами и моноцитами-макрофагами, а также девятью основными медиаторами воспаления, привлекается следующая система функционально-дифференциальных уравнений [3]:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1, \quad (1)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{k_2 x_7}{k_3 + x_7} + \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} + \frac{k_6 x_{10}}{k_7 + x_{10}} + \left(\frac{k_8 x_9}{k_9 + x_9} + \frac{k_{10} x_6}{k_{11} + x_6} \right) x_2 - \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 - k_{14} x_2 \quad (2)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 + k_{14} x_2 - \frac{k_{15} x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \quad (3)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = \frac{k_{17} x_7^2 (t - \tau)}{k_{18} + x_7^2 (t - \tau)} + \frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21} x_6}{k_{22} + x_6} + \frac{k_{23} x_{14}^2}{k_{24} + x_{14}^2} + k_{25} x_3 - \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4, \quad (4)$$

$$\frac{dx_5}{dt} = \frac{k_{30} x_{12}}{k_{31} + x_{12}} x_5 + \frac{k_{26} k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28} x_5 - k_{29} x_5, \quad (5)$$

$$\frac{dx_6}{dt} = \frac{k_{32} x_{13}}{k_{33} + x_{13}} x_6 + \frac{k_{34} k_{35}}{k_{35} + x_7} \frac{k_{36}}{k_{36} + x_{11}} x_2 + \frac{k_{37} k_{38}}{k_{38} + x_{12}} \frac{k_{39}}{k_{39} + x_7} \frac{k_{40} x_4}{k_{40} + x_{11}^{0.2}} + k_{41} x_5 - k_{42} x_6, \quad (6)$$

$$\frac{dx_7}{dt} = k_{43} x_1 + k_{44} x_2 + (k_{45} x_4 + k_{46} x_5) \frac{x_7}{k_{47} + x_7} - k_{48} x_7, \quad (7)$$

$$\frac{dx_8}{dt} = \frac{k_{49} x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51} x_4 + k_{52} x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54} x_8, \quad (8)$$

$$\frac{dx_9}{dt} = \frac{k_{55} k_{56}}{k_{56} + x_7} \frac{k_{57}}{k_{57} + x_{11}} x_2 + \frac{k_{58} k_{59}}{k_{59} + x_{12}} \frac{k_{60}}{k_{60} + x_7} \frac{k_{61}}{k_{61} + x_{11}^{0.2}} x_4 + k_{62} x_5 - k_{63} x_9, \quad (9)$$

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

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

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

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

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

Здесь и ниже x_1 – плотность активных (в состоянии дегрануляции) тромбоцитов; x_2 – плотность активных нейтрофилов; x_3 – плотность нейтрофилов, умерших путем апоптоза; x_4 – плотность макрофагов фенотипа M1; x_5 – плотность макрофагов фенотипа M2; x_6 – концентрация фактора некроза опухоли TNF- α ; x_7 – концентрация трансформирующего фактора роста TGF- β ; x_8 – концентрация фактора роста тромбоцитов PDGF; x_9 – концентрация интерлейкина IL-1 β ; x_{10} – концентрация хемокина CXCL8; x_{11} – концентрация интерлейкина IL-6; x_{12} – концентрация интерлейкина IL-10; x_{13} – концентрация интерлейкина IL-12; x_{14} – концентрация макрофагального воспалительного белка MIP-1 α . Конкретный вид правых частей в модели (1)–(14) определяется в [3] на основе результатов лабораторного анализа сложного биологического механизма, обеспечивающего хорошо скоординированную реакцию иммунной системы на повреждение, с привлечением классического закона действующих масс, кинетических моделей Хилла и Михаэлиса – Ментен. Наличие в уравнении динамики плотности макрофагов фенотипа M1 (x_4) слагаемого в виде функции с запаздывающим аргументом ($t - \tau$) означает, что настоящее состояние системы находится в сложной нелинейной зависимости от ее предыстории. Более подробное описание биологических связей, лежащих в основе математической модели (1)–(14), можно найти в [3].

Хорошо известно, что начальные условия для системы общего вида

$$\frac{dx}{dt} = F(x(t), x(t - \tau))$$

задаются в виде $x(\theta) = a(\theta)$, где $\theta \in [t_0 - \tau, t_0]$, $x = (x_1, \dots, x_{14})$ – вектор решения, $a(\theta) = (a_1(\theta), \dots, a_{14}(\theta))$ – непрерывная вектор-функция «истории». В настоящей работе для системы (1)–(14) компоненты вектор-функции «истории» при $\theta \in [t_0 - \tau, t_0]$ целесообразно принять не зависящими от времени: $a_i = \text{const}$, $i = 1, \dots, 14$. При этом, учитывая особенности системы (1)–(14), во всех численных экспериментах начальные условия задаются в виде

$$x_i(t_0) = a_i, \quad i = 1, \dots, 6, 8, \dots, 14; \quad x_7(\theta) = a_7, \quad \theta \in [t_0 - \tau, t_0]. \quad (15)$$

Система (1)–(15), так же как и в [3], обезразмеривалась с применением следующих представлений переменных задачи: $t = t'T$, $x_i = x'_i X_i$, где штрих – знак обезразмеривания, T – масштаб времени, $X_i = \max_t(x_i(t))$ – характерные масштабы плотностей клеточных популяций и концентраций медиаторов воспаления ($i = 1, \dots, 14$). Вид обезразмеренной системы совпадает с видом системы (1)–(15). В дальнейшем речь будет идти только об обезразмеренных значениях компонент вектора решения и параметров модели, если это не оговорено особо, а знак обезразмеривания будет

опущен. Обезразмеренные значения 94-х параметров модели представлены в таблице 1. Отметим, что значения разных групп параметров модели заимствовались из работ других авторов или обработки лабораторных данных, определялись в результате вычислительных экспериментов на основе анализа бюджета уравнений или через решение обратной коэффициентной задачи (см. [3, 4]).

Таблица 1. Обезразмеренные параметры модели (1)–(14)

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	$1.3 \cdot 10^{-9}$	0.0922	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	173600	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	0.00495	0.0083	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	0.06	0.97	3.67	2.13	0.939	254.9	22.6	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	1.88	0.058	0.31	0.512	$4.66 \cdot 10^{-4}$	0.693	0.153	10^{-17}
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	$5.355 \cdot 10^{-4}$	0.173	0.33	0.0914	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	0.00754	305.9	0.193	0.18	1.9	2.78	66.38	0.058
k_{91}	k_{92}	k_{93}	τ						
0.37	0.1	0.345	12						

Алгоритм решения начальной задачи

Численное решение системы (1)–(15) проводится методом шагов с привлечением методов Адамса и идеи метода Зейделя. Выбор методов решения задачи Коши из семейства Адамса обусловлен их улучшенными свойствами по устойчивости, а также высокой надежностью, которая подтвердилась при решении широкого круга задач, связанных с численным решением жестких нелинейных систем функционально–дифференциальных уравнений. Чтобы исключить накопление дополнительных погрешностей, обусловленных интерполяцией функции с запаздывающим аргументом в точках, не являющихся узлами расчетной сетки, шаг сетки выбирался кратным величине запаздывания.

В ходе численных экспериментов погрешность оценивалась в норме, являющейся дискретным аналогом нормы пространства непрерывных функций, с привлечением правила Рунге. Рисунок 1 иллюстрирует результаты анализа погрешности численного решения задачи (1)–(15) в зависимости от применяемого численного метода решения задачи Коши и шага расчетной сетки. Можно видеть, что метод Адамса и метод предиктор–корректор Адамса – Бэшфорда – Моултона (АБМ), хотя и имеют фактически сниженный порядок точности по сравнению с ожидаемым теоретически $O(h^4)$, при достаточно малых значениях шага сетки h дают существенные преимущества по точности в сравнении с методом предиктор–корректор, в котором роль корректора выполняет метод Адамса второго порядка точности. При этом оба метода высокого порядка дают весьма близкие значения погрешностей при одних и тех же значениях

шага сетки. Исходя из этого, при проведении больших серий расчетов в качестве основного рабочего метода решения задачи Коши принимался более экономичный метод Адамса, оптимальный шаг расчетной сетки полагался равным $h = 0.05$ ($\varepsilon \approx 0.005\%$). В расчетах, связанных с качественным анализом и переключением состояний динамической системы, дополнительно проводились вычисления на более подробных сетках.

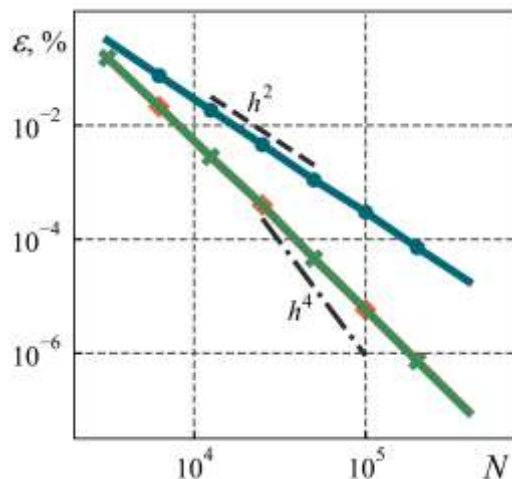


Рис. 1. Изменение погрешности численного решения задачи в зависимости от шага расчетной сетки. Сплошные маркированные линии: кружки – метод предиктор–корректор $O(h^2)$; ромбы – метод АБМ $O(h^4)$; крестики – метод Адамса $O(h^4)$; штриховые и штрих-пунктирные линии – теоретические степенные законы.

2. ОБ АДЕКВАТНОСТИ И ОБЛАСТИ ПРИМЕНИМОСТИ МОДЕЛИ

Адекватность модели (1)–(14) подтверждается качественным и количественным согласием с лабораторными данными. В [3] при идентификации параметров модели, определяющих течение острого асептического воспаления, использовался «обучающий» набор экспериментальных измерений динамики плотностей клеток иммунной системы и концентраций цитокинов во время острой фазы воспалительного процесса в хирургической эксцизионной кожной ране размером 4–8 мм² у лабораторных мышей из коллекции данных, собранных в [3, 4]. Далее этот сценарий будем упоминать как «базовый». Получено качественное и количественное согласие в динамике тринадцати из четырнадцати переменных задачи (1)–(15) (выбор уравнения (1) как упрощенного способа описания динамики x_1 обусловлен исключительно отсутствием необходимых лабораторных измерений, а также тем, что асимптотическое поведение этой переменной задачи не противоречит общепринятым представлениям о биологии процесса активации/деактивации тромбоцитов). Сопоставление решений модели с дополнительными «тестовыми» наборами данных [5–15] подтвердили адекватность разработанной модели. В [3] выполнен достаточно большой комплекс исследований решений модели (1)–(14), в том числе изучалась чувствительность модели к малым изменениям значений параметров. Показано, что модель способна адекватно описывать изменения в сценарии воспаления при наиболее распространенных нарушениях функций клеток крови или ее клеточного состава. При этом соответствующие условия реализации этих сценариев моделировались с помощью варьирования некоторых параметров из набора, принятого для описания «базового» сценария асептического воспаления (см. табл. 1). Отметим, что в настоящей работе, как и в [3], максимальные значения X_i компонент вектора решения, достигаемые во время

острой фазы воспаления в «базовом» сценарии, используются в качестве характерных масштабов, которые удобно привлекать как для обезразмеривания переменных задачи, так и для относительной оценки всех других состояний биологической системы и сценариев развития воспаления.

Численные эксперименты показывают, что достаточно интересной и практически важной областью приложения модели может стать асептическое воспаление в зоне некроза при ишемическом инфаркте миокарда и мозга (инсульте). На рисунке 2 представлены результаты сопоставления численного решения задачи (1)–(15) с экспериментальными данными о динамике концентраций IL-1 β , CXCL8 и IL-6 в ядре инфаркта миокарда при хирургическом перекрытии левой коронарной артерии [16] и в кожной хирургической ране [15, 17] у мышей (*in vivo*), в трехмерной органотипической полнослойной модели кожной раны на основе кератиноцитов и фибробластов человека [18] (*in vitro*) и при ишемическом инсульте у крыс [19] (*in vivo*). Согласованность этих данных (см. также [3, 10–16]), обезразмеренных с привлечением соответствующих каждому биологическому процессу масштабов, свидетельствует о потенциале математической модели (1)–(14) как модели динамики асептического воспаления достаточно общего вида: поскольку в рассматриваемую здесь модель заложены биологические связи, характерные для течения воспалительного процесса в широком круге физиологически нормальных и патологических процессов, модель и результаты настоящих исследований могут иметь весьма широкую область применения. Более детальный анализ этих возможностей представляет собой предмет дальнейших исследований.

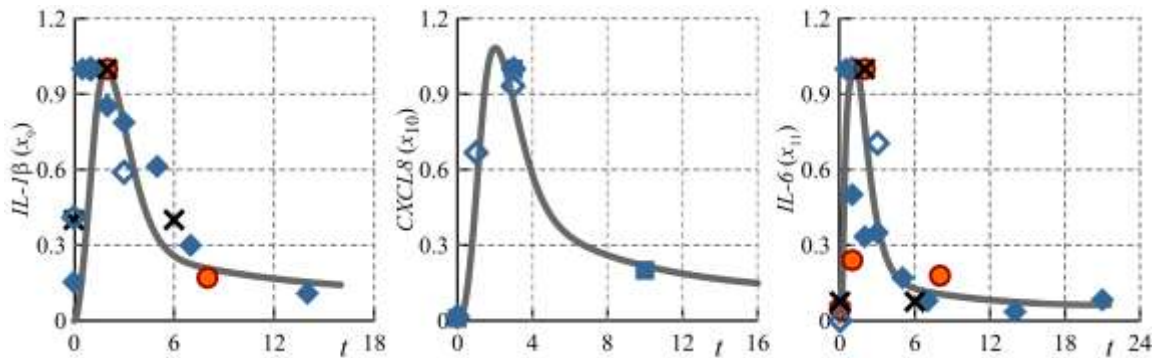


Рис. 2. Динамика обезразмеренных концентраций IL-1 β , CXCL8 и IL-6 при асептическом воспалении. Сплошные линии – модель; маркеры – экспериментальные данные: инфаркт миокарда [16] – кружки; кожная рана [15] – квадраты, [17] – ромбы, [18] – полые ромбы; ишемический инсульт [19] – крестики; переменная t – обезразмеренное время, прошедшее после инициации повреждения.

3. МУЛЬТИСТАБИЛЬНОСТЬ ДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Поиск положений равновесия представляет собой весьма нетривиальную задачу из-за существенной нелинейности и высокой размерности системы (1)–(14). В связи с этим основным инструментом исследования асимптотического поведения решения начальной задачи (1)–(15) стал численный анализ. Расчеты показали, что при фиксированных значениях параметров при $t \rightarrow \infty$ задача имеет четыре стационарных решения, обладающих достаточно ясным биологическим смыслом.

Одно из основных положений равновесия – нулевое $SS^0 = (0, \dots, 0)$ – имеет высокую важность с точки зрения оценки адекватности математической модели динамики асептического воспаления, т.к. описывает идеализированное состояние здоровья (отсутствие воспаления). В численных экспериментах найдены также три

ненулевых стационарных состояния $SS^1 = (s_1^1, \dots, s_{14}^1)$, $SS^2 = (s_1^2, \dots, s_{14}^2)$, $SS^3 = (s_1^3, \dots, s_{14}^3)$, которые имеют решающее значение с точки зрения описания исхода воспалительной реакции. Во всех случаях, согласно принятой модели, $x_i(t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$.

Для характеристики состояний SS^1 , SS^2 , SS^3 на рисунке 3 представлены соответствующие им значения компонент вектора решения, а на рисунке 4 – примеры интегральных кривых. Особо выделим решение, соответствующее «базовому» сценарию развития острого асептического воспаления – оно получено при начальных условиях, заданных вектором $a = (1, 0, \dots, 0)$, согласуется с достаточно большим набором данных лабораторных экспериментов [5–19], и поэтому его удобно использовать в качестве эталонного (линии 1 на рис. 4). В этих экспериментах «базовый» сценарий предполагает первоначальное стремительное нарастание и столь же быстрое разрешение острого воспаления в течение вполне определенного конечного периода времени. При этом благоприятный для организма финал острого воспаления обеспечивается наличием макрофагов (с доминированием макрофагов противовоспалительного фенотипа M2) и трансформирующего фактора роста, которые необходимы для инициации и полного завершения сложнейших репаративных процессов. Асимптотически решение данной задачи приходит в стационарное состояние SS^1 , которое характеризуется снижением плотностей нейтрофилов и макрофагов и концентраций медиаторов воспаления не менее чем на порядок по сравнению с X_i ; плотность активированных тромбоцитов и концентрация тромбоцитарного фактора роста PDGF стремятся к нулю.

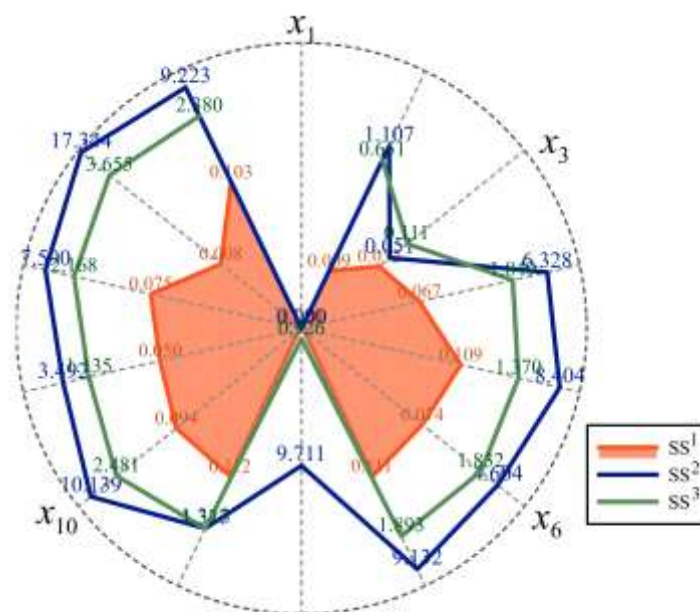


Рис. 3. Круговая диаграмма, представляющая значения компонент вектора решений задачи (1)–(15) в стационарных состояниях SS^1 , SS^2 , SS^3 . Для осей координат x_1 , x_8 принята линейная шкала, для остальных – логарифмическая.

Можно представить еще ряд примеров начальных условий, которые гарантированно приводят систему уравнений (1)–(14) в состояние SS^1 . Так, на рисунке 4 при начальных условиях (15), в которых $a = (0, 0, 0, 0.24, 0, \dots, 0)$ или $a = (0, 0.65115, 0.110617, 1.845776, 1.37181995, 1.81557838917, 1.89, 0.929, 1.34223, 2.6885, 1.137, 2.169, 3.75, 2.38)$, решения асимптотически приходят в стационарное состояние SS^1 , однако при этом возможно существенное отклонение от «базового» сценария – в сторону угасания (линии 5) или, наоборот, резкого повышения (линии 2) интенсивности воспаления во

время острой фазы этого процесса (как правило, при $t < 10$). Согласно лабораторным и клиническим данным, снижение интенсивности и продолжительности острой фазы воспаления вызывает дефицит целого ряда веществ, обеспечивающих нормальное течение восстановительного процесса. И, напротив, гиперактивация воспаления и резкое увеличение длительности острой фазы приводит к эффекту, напоминающему «цитокиновый шторм», с которым связано резкое усиление процессов гибели клеток органа-мишени.

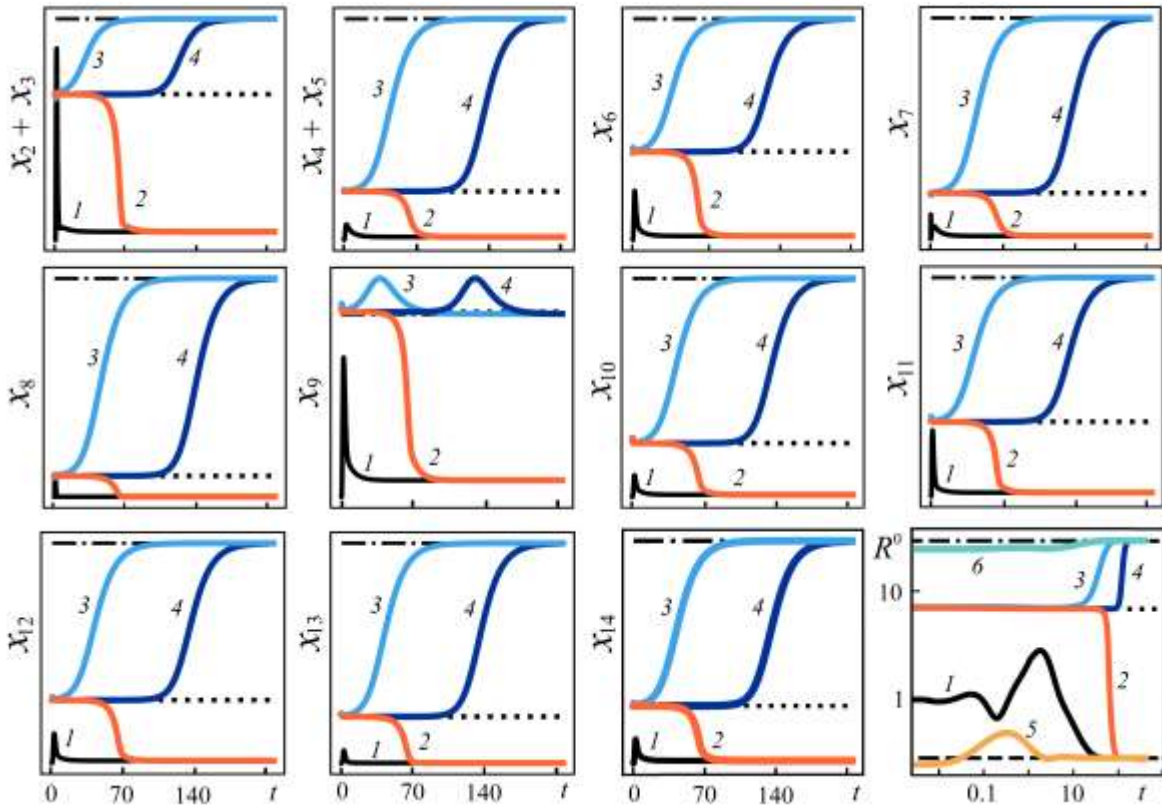


Рис. 4. Динамика компонент x_i вектора решения задачи (1)–(15) и соответствующей скалярной величины R^0 в зависимости от начальных условий a . Штриховые линии – $a = SS^1$, штрих-пунктир – $a = SS^2$, пунктир – $a = SS^3$; сплошные линии: 1 – «базовый» сценарий, 2 – $a = (0, 0.65115, 0.110617, 1.845776, 1.37182, 1.81558, 1.89, 0.929, 1.34223, 2.6885, 1.137, 2.169, 3.75, 2.38)$, 3 – $a = (0, 0.64, 0.104, 1.99, 1.3, 1.92, 1.82, 0.86, 1.38, 2.72, 1.21, 2.21, 3.9, 2.41)$, 4 – $a = (0, 0.6562, 0.1106, 1.8458, 1.3718, 1.8156, 1.89, 0.929, 1.34223, 2.6885, 1.137, 2.169, 3.75, 2.38)$, 5 – $a = (0, 0, 0, 0.24, 0, 0, 0)$, 6 – $a = (0, 1.1, 0, 6.3, 5, 4, 7.5, 8.6, 1.2, 4, 3.49, 7.59, 15, 9.22)$.

Стационарное состояние $SS^2 = (s_1^2, \dots, s_{14}^2)$ характеризуется превышением значений большей части компонент s_i^2 в 3.5–17 раз в сравнении с X_i , исключение составляют значения $x_2 = s_2^2$, $x_3 = s_3^2$ (плотности активированных и мертвых нейтрофилов) и $x_9 = s_9^2$ (концентрации провоспалительного цитокина IL-1 β), изменения которых оказались не столь выраженными, но не менее значимыми. Отметим, что повышенные показатели уровней основных участников воспалительной реакции позволяют классифицировать SS^2 как вариант хронизации воспалительного процесса. Так, хорошо известно, что при диабете вызванные нарушением обмена веществ воспалительные изменения обычно характеризуются хронической активацией провоспалительных цитокинов (в том числе IL-1, IL-4, TNF- α , IL-6), которые высвобождаются из иммунных и других видов клеток и участвуют в развитии этой патологии (см., например, обзор в [20]). Хроническое воспаление сопровождается также ассоциированное с диабетом затяжное течение

процесса заживления ран (так называемые диабетические раны), прогрессирующую ишемическую болезнь сердца, хроническое поражение нейронов и сосудов головного мозга, которое обычно связывают с развитием когнитивных нарушений. В качестве примеров решений системы (1)–(14), асимптотически выходящих на стационар SS^2 , на рисунке 4 приведены полученные при начальных данных (15), в которых вектор-функция «истории» полагалась равной $a = (0, 0.64, 0.104, 1.99, 1.3, 1.92, 1.82, 0.86, 1.38, 2.72, 1.21, 2.21, 3.9, 2.41)$ (линии 3), $a = (0, 0.6562, 0.1106, 1.8458, 1.3718, 1.8156, 1.89, 0.929, 1.34223, 2.6885, 1.137, 2.169, 3.75, 2.38)$ (линии 4) и $a = (0, 1.1, 0, 6.3, 5, 4, 7.5, 8.6, 1.2, 4, 3.49, 7.59, 15, 9.22)$ (линии 6). В этих примерах представляет особый интерес динамика обезразмеренной концентрации интерлейкина $IL-1\beta (x_9)$: установлению x_9 предшествует появление второго максимума, который, вполне возможно, следует рассматривать как маркер или своего рода сигнал о второй «волне» воспаления, приводящей к его хронизации.

Стационарное состояние SS^3 (пунктирные линии на рис. 4) является промежуточным между SS^1 (штриховые линии на рис. 4) и SS^2 (штрих-пунктирные линии на рис. 4). На диаграмме рисунка 3 можно видеть, что одиннадцать из четырнадцати значений компонент вектора решения задачи (1)–(15) находятся в диапазоне значений $s_i^1 < s_i^3 < s_i^2$, причем значение $x_9 = s_9^3$ весьма близко к полученному в SS^2 ; наиболее интересен при этом повышенный стационарный уровень $x_3 = s_3^3$ (плотности мертвых нейтрофилов, избежавших утилизации путем фагоцитоза), который превышает соответствующее стационарное значение не только в состоянии SS^1 , но и в состоянии SS^2 . Этот результат можно интерпретировать, в согласии с уже устоявшимся в биомедицине представлением, следующим образом: одним из базовых механизмов перехода от острого к хронической форме воспаления может оказаться неэффективный эффероцитоз, т.е. несвоевременное или неэффективное уничтожение макрофагами погибших нейтрофилов, которые могут стать дополнительным стимулом к развитию воспаления. На рисунке 4 решения, полученные при начальных условиях, близких к координатам SS^3 , изображены линиями 2–4. Видно, что начальные условия для интегральных кривых 2 и 4 различаются лишь в компонентах a_2, \dots, a_6 , причем весьма незначительно – в 3–5-м знаках после запятой. Однако эти различия выводят систему из неустойчивого состояния и приводят ее в асимптотически устойчивые состояния SS^1 или SS^2 .

Таким образом, система (1)–(14) при значениях параметров из таблицы 1 способна изменять свое состояние в пределах континуума биологически значимых состояний равновесия $\{SS^0, SS^1, SS^2, SS^3\}$ вследствие изменения начальных условий. Решения на рисунке 4 отображают два наиболее важных для практики стационарных состояния – SS^1 соответствует благоприятному исходу воспаления, SS^2 – хроническому. При этом показано, что в зависимости от начальных условий система перед выходом на SS^1 или на SS^2 может какое-то время находиться в неустойчивом состоянии SS^3 . На рисунке 4 для более наглядного, но упрощенного представления этих результатов траектории системы в фазовом пространстве (x_1, \dots, x_{14}) заменяются на R^0 – евклидово расстояние

до невозмущенного состояния SS^0 : $R^0(t_j) = \left(\sum_{i=1}^{14} (x_i(t_j))^2 \right)^{1/2}$, где $j = 1, 2, 3, \dots$. Видно, что

величина $R^0(t)$, вычисленная по значениям решений задачи (1)–(15), демонстрирует то же асимптотическое поведение, что и каждая из компонент этих решений. При этом достаточно ясно определены не только нулевое состояние, но и все три ненулевые состояния этой динамической системы.

4. АНАЛИЗ ПОЛОЖЕНИЙ РАВНОВЕСИЯ

Ввиду высокой размерности, нелинейности, а также бесконечномерной природы системы (1)–(14) (из-за входящего в нее дифференциального уравнения с запаздыванием) аналитическое изучение устойчивости ее состояний равновесия представляет собой весьма нетривиальную задачу (см., например, [21–31]). Особые трудности связаны с тем, что частные производные по ряду переменных задачи в нуле терпят разрыв. Поэтому предпочтение отдается вычислительному эксперименту.

Об устойчивости состояния SS^0

В численном эксперименте производилось поочередное варьирование компонент вектора $\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_{14})$ в начальных условиях (15) в окрестности нулевых значений, определяющих состояние равновесия SS^0 . Анализ решений показал, что SS^0 устойчиво по отношению к вариациям a_i , где $i = 9, \dots, 14$, а при ненулевых значениях хотя бы одной из констант a_i , где $i = 1, \dots, 8$, система переходит в одно из нетривиальных состояний равновесия SS^1 , SS^2 или SS^3 (более детально этот вопрос будет проанализирован ниже). Этот результат, иллюстрирующий зарождение и развитие воспалительного ответа, в своей основе соответствует биологии моделируемого процесса, поскольку в рамках принятой модели факторами, инициирующими реакцию на повреждение, являются клетки иммунной системы, в первую очередь – тромбоциты, а позже – нейтрофилы и макрофаги и продуцируемый ими провоспалительный цитокин TNF- α .

Об устойчивости состояний SS^1, SS^2, SS^3

Рассмотрим сначала систему (1)–(14) при нулевом значении параметра запаздывания $\tau = 0$. Для численного анализа устойчивости положений равновесия $SS^1 = (s_1^1, \dots, s_{14}^1)$, $SS^2 = (s_1^2, \dots, s_{14}^2)$, $SS^3 = (s_1^3, \dots, s_{14}^3)$ вычислялись собственные числа матрицы линеаризации в окрестности этих точек [31]. Расчеты проводились с привлечением двух методов – собственного программного инструментария Python (с помощью встроенной функции `linalg.eig` из библиотеки `numpy`) и реализованной на базе Python и C/C++ системы компьютерной алгебры Sage [32] (<http://sagemath.org>, создана как открытая и свободно распространяемая альтернатива для систем Magma, Maple, Mathematica и MATLAB). Получено, что все собственные числа имеют ненулевую вещественную часть $\operatorname{Re} \lambda_i$, $i = 1, \dots, 14$. В точке SS^1 корни характеристического многочлена имеют отрицательную вещественную часть, причем два корня – комплексно-сопряженные. В точке SS^2 собственные числа вещественные отрицательные. Эти результаты свидетельствуют об устойчивости стационарных состояний SS^1 и SS^2 системы (1)–(14) при $\tau = 0$. Наибольший интерес представляет точка SS^3 . В ней характеристический многочлен имеет тринадцать корней с отрицательными вещественными частями, из них два комплексно-сопряженных корня, а также один вещественный положительный корень, не имеющий мнимой части. Последнее, согласно теории Ляпунова, указывает на то, что точка SS^3 неустойчива. Это согласуется с результатами вычислительных экспериментов, в том числе демонстрируемыми на рисунке 4. Данные, полученные с помощью пакета Sage, количественно и качественно подтвердили выводы об устойчивости/неустойчивости положений равновесия, полученные с помощью функции `linalg.eig`.

Дополнительно отметим, что эти исследования показали существенный разброс в значениях абсолютной величины вещественной части собственных чисел $\operatorname{Re} \lambda_i$, так что соотношение $\max_{1 \leq i \leq 14} |\operatorname{Re} \lambda_i| / \min_{1 \leq i \leq 14} |\operatorname{Re} \lambda_i|$, определяющее число жесткости, составило для

$SS^1 - 111.17$, для $SS^2 - 894.78$, для $SS^3 - 214.15$. Очевидно, что это обстоятельство, накладывающее дополнительные весьма жесткие требования по устойчивости, должно учитываться при постановке вычислительных экспериментов с моделью (1)–(15), в том числе при выборе численного метода решения задачи и шага расчетной сетки.

Пусть теперь в системе (1)–(14) параметр запаздывания $\tau \neq 0$. Известно, что при изменении параметра запаздывания решение функционально–дифференциальных уравнений асимптотически выходит на тот же стационар, что и при нулевом запаздывании, либо это решение теряет устойчивость, и в системе возникают колебательные режимы (другие более сложные варианты выходят за рамки данной работы и поэтому не упоминаются). Далее будут приведены результаты вычислительного эксперимента.

Прежде всего, представляет интерес поведение системы в малой окрестности стационарных точек SS^1 , SS^2 и SS^3 . В численных экспериментах значения компонент вектора $\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_{14})$, определяющего начальные условия (15) в состояниях SS^k ($k = 1, 2, 3$), задавались в виде

$$a_i = s_i^k + \delta, \quad i = 1, \dots, 14, \quad (16)$$

где значения δ варьировались в достаточно широком диапазоне положительных и отрицательных значений, начиная от $\pm 10^{-10}$. Расчеты показали, что все траектории, имеющие начало в δ -окрестности неподвижных точек (состояний равновесия) SS^1 и SS^2 , притягиваются к этим точкам. В частности, при поочередном возмущении компонент $a_i = s_i^1 + \delta \geq 0$ при $\delta \in [10^{-10}, 0.1]$ приближенное решение задачи асимптотически выходило на стационар SS^1 . Аналогичный результат был получен и для окрестности точки SS^2 , при этом значения δ выбирались из более широкого диапазона. Для анализа влияния запаздывания на асимптотическое поведение решения задачи в численных экспериментах полагалось $\tau \in (0, 100]$. Оказалось, что эта мера не повлияла на результат исследования: состояния равновесия SS^1 и SS^2 сохраняли свою устойчивость (дальнейшее увеличение запаздывания выходило за рамки биологически обоснованных значений и поэтому не рассматривалось).

Что касается состояния SS^3 , то численные эксперименты показали следующее: при начальных условиях (15), где $\mathbf{a} = (s_1^3, \dots, s_{14}^3)$, система может пребывать в этом (невозмущенном) состоянии в течение значительного интервала времени, в частности, в пересчете на реальное время в процессе заживления кожной раны – до нескольких месяцев. Вместе с тем, в состоянии SS^3 система (1)–(14) продемонстрировала сверхчувствительность к малым вариациям начальных условий: приблизившись к SS^3 , система стремится перейти в состояние SS^1 или SS^2 .

5. ТРИГГЕРНЫЙ МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

В контексте прогноза исхода воспаления и изучения гипотетических терапевтических стратегий, предотвращающих хронизацию воспаления, наибольший интерес представляет анализ а) поведения динамической системы в окрестности неустойчивого состояния SS^3 и б) механизмов, обеспечивающих ее резкий переход из одного функционального (асимптотически устойчивого) состояния в другое в зависимости от «микроокружения».

При численном анализе асимптотического поведения системы в малой окрестности стационарной точки SS^3 начальные условия задавались в виде $\mathbf{a} = (s_1^3, \dots, s_{14}^3)$, и поочередно в каждую из компонент этого вектора вносилось малое возмущение δ по правилу (16): $a_i = s_i^3 + \delta \geq 0$ ($i = 1, \dots, 14$). Результаты эксперимента представлены на

рисунке 5. Можно видеть, что возмущения выводят систему из неустойчивого состояния в одно из двух устойчивых в соответствии со следующей основной тенденцией: увеличение начального условия на величину $|\delta|$ приводит, как правило, к SS^2 , а уменьшение – к SS^1 . Такая тенденция наблюдается, в частности, для плотностей тромбоцитов (x_1) и лейкоцитов (x_2, \dots, x_5), концентраций фактора некроза опухолей TNF- α (x_6), тромбоцитарного фактора роста PDGF (x_8), интерлейкина IL-1 β (x_9), интерлейкина IL-10 (x_{12}), интерлейкина IL-12 (x_{13}), макрофагального воспалительного белка MIP-1 α (x_{14}). Эти данные не только позволяют дать вполне определенное предварительное заключение о будущем сценарии развития воспаления, но и дают ключ к пониманию терапевтических стратегий, препятствующих прогрессированию острого воспаления в хроническое.

Отметим, что в определенном смысле обратным стал результат возмущения a_7 (начальной концентрации TGF- β) и a_{11} (начальной концентрации IL-6). Переменные x_7 и x_{11} в окрестности SS^3 демонстрируют весьма сложную динамику, так что на рисунке 5 для них отмечается следующая тенденция: увеличение начального условия $a_i = s_i^3$ на величину $|\delta|$ приводит к SS^1 , а уменьшение – к SS^2 . По-видимому, это обусловлено той сложной биологической ролью регуляторов целого ряда биохимических процессов, которую выполняют трансформирующий фактор роста TGF- β и особенно интерлейкин IL-6 в моделируемом процессе. Представляется, что для окончательного суждения о роли этих факторов в определении сценария воспаления необходимы дополнительные исследования, в том числе – позволяющие учесть новые биологические связи. Заметим также, что система сверхчувствительна к малым ($|\delta| < 10^{-10}$) отклонениям от SS^3 начальных значений переменных x_1, \dots, x_9, x_{11} , чуть менее чувствительна – к малым вариациям a_{12}, \dots, a_{14} . Наименее чувствительна система к возмущению начального условия для x_{10} (концентрации хемокина CXCL8): неустойчивое состояние SS^3 сохраняется вплоть до возмущения, равного $|\delta| = 10^{-3}$, и только при $|\delta| \in [0.01, 0.1]$ система устремляется к устойчивому состоянию SS^1 .

δ	0	$+10^{-10}$	$+10^{-9}$	$+10^{-8}$	$+10^{-7}$	$+10^{-6}$	$+10^{-2}$	$+10^{-1}$	-10^{-10}	-10^{-9}	-10^{-8}	-10^{-7}	-10^{-3}	-10^{-2}
a_1	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	-	-	-	-	-	-
a_2	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1
a_3	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1
a_4	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1
a_5	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1
a_6	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1
a_7	SS^3	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^3	SS^1	SS^1	SS^2	SS^2	SS^2
a_8	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1
a_9	SS^3	SS^1	SS^1	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1
a_{10}	SS^3	SS^3	SS^3	SS^3	SS^3	SS^3	SS^3	SS^1	SS^3	SS^3	SS^3	SS^3	SS^3	SS^1
a_{11}	SS^3	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2
a_{12}	SS^3	SS^3	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1
a_{13}	SS^3	SS^3	SS^3	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^2	SS^3	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1
a_{14}	SS^3	SS^3	SS^3	SS^3	SS^3	SS^2	SS^2	SS^2	SS^3	SS^3	SS^1	SS^1	SS^1	SS^1

Рис. 5. Анализ асимптотической устойчивости решения SS^3 при поочередном ($i = 1, \dots, 14$) отклонении компонент вектора \mathbf{a} , определяющего начальные условия, от стационарного состояния на величину $\delta: a_i = s_i^3 + \delta \geq 0$.

Результаты анализа представляется целесообразным рассмотреть и с точки зрения гипотетических терапевтических воздействий на систему. Цель подобных воздействий – искусственный перевод системы из состояния с высоким риском хронизации в состояние, которое характеризуется затуханием воспаления и поэтому определяется здесь как более благоприятный исход воспаления. Вновь отметим следующее обстоятельство. Полученные данные отражают два наиболее значимых для практики исхода воспалительной реакции – затухание острого воспаления или его хронизацию. Им соответствуют два стационарных состояния SS^1 и SS^2 . При достаточно точном задании начальных значений динамическая система может находиться в неустойчивом промежуточном состоянии SS^3 в течение длительного времени, которое многократно превосходит длительность воспаления в «базовом» сценарии острого воспаления. Хотя на практике реализация именно такого сценария маловероятна из-за неустойчивости SS^3 , все же представляется, что его можно рассматривать как достаточно «мягкий» вариант хронического течения воспалительного процесса, который при неблагоприятных условиях легко переходит в более тяжелую хроническую форму. Тем не менее, в этом случае остается высокой вероятность благоприятного разрешения воспаления (с переходом на стационар SS^1), причем этому могут способствовать терапевтические стратегии, сдерживающие провоспалительные факторы. Иными словами, в рамках принятой математической модели показано, что неустойчивое положение равновесия, подобное SS^3 , можно рассматривать как «терапевтическое окно», в рамках которого малое терапевтическое воздействие на один из факторов воспаления – тромбоциты, лейкоциты или медиаторы воспаления TNF- α , PDGF, IL-1 β , IL-10, IL-12, MIP-1 α – позволяет снизить риск хронизации воспалительной реакции.

6. О ПРОГНОЗЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО СЦЕНАРИЕВ ВОСПАЛЕНИЯ ПО НАЧАЛЬНЫМ ДАННЫМ

Более детальное исследование асимптотического поведения решений в зависимости от начальных условий может представлять значительный практический интерес с точки зрения использования математической модели (1)–(14) как инструмента для формирования новых стратегий уточнения раннего прогноза сценария воспалительного процесса. В рамках следующего вычислительного эксперимента предпринимается попытка оценить гипотетическую возможность предсказать будущее (асимптотическое) стационарное состояние мультистабильной системы по заданному набору ненулевых начальных значений компонент вектора ее решения. При этом предполагается, что, как и в клинических условиях, повышенные или, наоборот, заниженные начальные уровни лейкоцитов, тромбоцитов или некоторых медиаторов воспаления могут быть признаком сопутствующих патологий, в том числе и не связанных с основным заболеванием. В то же время, нулевые значения начальных условий для некоторых факторов воспалительной реакции могут означать в действительности всего лишь отсутствие более точной информации.

Конкретная задача состоит в том, чтобы определить начальные условия, при которых система (1)–(14), отклоняясь от условного состояния «здоровья» SS^0 , устремляется вместо «благоприятного» устойчивого состояния SS^1 в SS^2 . В рамках решения этой задачи компоненты вектора $\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_{14})$ в начальных условиях (15) варьировались поочередно или одновременно в достаточно широком диапазоне значений. Условимся далее обозначать ненулевые компоненты вектора-функции «истории» как $a_q = A_q > 0$, $q = 1, \dots, 14$. Для интерпретации результатов расчетов важно напомнить, что здесь и далее обезразмеренное значение компонент вектора решения задачи $x_i = 1$ указывает на близость соответствующего размерного значения к

принятому для каждой из переменных характерному масштабу X_i , согласованному с экспериментальными данными в «базовом» сценарии. Ниже будут представлены результаты анализа нескольких серий расчетов, в которых принимались разные сценарии отклонений начальных условий от нулевого решения.

В рамках серии I исходным будем полагать стационарное состояние SS^0 , отклонение от которого моделирует инициацию асептического воспаления. Пусть начальные условия задаются в виде $\mathbf{a} = (0, \dots, 0, A_q, 0, \dots, 0)$, т.е. определяются только одной ненулевой компонентой вектора решения. Сначала полагалось, что $A_q \in (0, 1]$. Анализ результатов расчетов показал, что при этих условиях тривиальное решение теряет устойчивость при отклонении от нуля $a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6, a_7$ или a_8 , и динамическая система переходит в устойчивое состояние SS^1 . Среди этих решений – «базовый» сценарий [3], когда в согласии с известными биомедицинскими представлениями о течении воспалительного процесса в кожной ране начальные условия полагаются следующими: $\mathbf{a} = (1, 0, \dots, 0)$. Если положить ненулевой только одну из переменных a_2, \dots, a_8 , то решение характеризуется снижением уровней факторов воспаления по сравнению с «базовым», а в остальных вариантах начальных условий воспалительный ответ не будет запущен. Интересна биологическая интерпретация этого результата: тромбоциты являются мощным источником медиаторов воспаления, а при дефиците или полном отсутствии тромбоцитов наблюдаемый сценарий характеризуется ослабленным воспалительным ответом. Согласно известным биомедицинским представлениям, это может осложнить процесс заживления раны.

На следующем этапе начальные значения изменялись для каждой компоненты решения поочередно в существенно более широком диапазоне: $A_q \in (1, 10]$. Можно отметить, что, как и прежде, на качественном уровне динамика большинства полученных решений сходна с «базовым» сценарием острой воспалительной реакции: сначала уровни факторов воспаления нарастают, затем происходит спад и выход в стационарное состояние SS^1 . Это означает, что при высоком (выше, чем X_i) начальном уровне (плотности или концентрации) одного из факторов воспаления – активных тромбоцитов, активных нейтрофилов или нейтрофилов, погибших путем апоптоза, макрофагов фенотипов M1 или M2 – может существенно увеличиваться острота воспалительной реакции и ее длительность при сохранении основных особенностей динамики системы, т.е. возникает риск состояний, сходных с известным «цитокиновым штормом».

Описанное поведение системы, в значительной мере, согласуется с наблюдаемыми в лабораторных и клинических условиях механизмами активации иммунного ответа на местное повреждение, одним из важных звеньев которого является процесс дегрануляции тромбоцитов и нейтрофилов. Однако важно отметить, что среди выявленных вариантов динамического поведения системы нет одного из возможных – с риском хронизации. В контексте прогноза острого или хронического сценариев воспаления, очевидно, это можно интерпретировать как недостаточную прогностическую способность модели, обусловленную крайне ограниченной информацией о начальном состоянии системы. Таким образом, в рамках принятой математической модели по предварительному анализу только одного фактора иммунного ответа можно оценить степень остроты воспалительной реакции и даже ее длительность, но нельзя гарантировать достаточно точного предсказания исхода воспалительной реакции и сценария заживления.

Численные эксперименты подтверждают тот очевидный факт, что более адекватный прогноз может быть получен лишь при использовании более полного набора

ненулевых начальных данных. Чтобы показать это, выполнен ряд серий расчетов, в которых количество ненулевых компонент $A_q > 0$ вектора $\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_{14})$ наращивалось последовательно от двух до четырнадцати. Далее будут подробно обсуждаться некоторые характерные варианты начальных условий.

Анализ результатов показал, что динамическая система может переходить из начального состояния в состояние SS^2 , только если ненулевые начальные значения A_q задаются не менее чем для двух компонент вектора \mathbf{a} , однако в этих случаях система может также достигать и состояния равновесия SS^1 , т.е. существуют пары, тройки и т.п. бифуркационных значений, каждое из которых далее будем обозначать A_q^* . При этом в разных сериях численных экспериментов в зависимости от начального условия, как правило, при превышении бифуркационного значения $a_i = A_i^*$ решение выходит на стационар SS^2 , в противном случае – на SS^1 . Так, в рамках серии II анализировались решения, полученные при начальных условиях с парой ненулевых компонент $\mathbf{a} = (0, \dots, 0, A_p, 0, \dots, 0, A_q, 0, \dots, 0)$, $A_q > 0$, $A_p > 0$, $q \neq p$. Рассмотрим некоторые примеры. Пусть, в частности, начальные условия определяются двумя ненулевыми компонентами, из которых одна фиксирована, а вторая $a_q = A_q$, где $q = \{2, 3, 4, 5\}$, изменяется в некотором биологически значимом диапазоне положительных значений. Тогда бифуркационными оказались следующие пары значений:

$$\begin{aligned} (A_1^*, A_2^*) &= (0.1, 6.947), (A_1^*, A_3^*) = (0.1, 6.652), (A_1^*, A_4^*) = (0.1, 2.783), (A_1^*, A_5^*) = (0.1, 2.523), \\ (A_1^*, A_2^*) &= (0.5, 6.765), (A_1^*, A_3^*) = (0.5, 6.493), (A_1^*, A_4^*) = (0.5, 2.724), (A_1^*, A_5^*) = (0.5, 2.461), \\ (A_1^*, A_2^*) &= (1, 6.684), (A_1^*, A_3^*) = (1, 6.422), (A_1^*, A_4^*) = (1, 2.699), (A_1^*, A_5^*) = (1, 2.433), \\ (A_8^*, A_2^*) &= (0.1, 10.495), (A_8^*, A_3^*) = (0.1, 9.643), (A_8^*, A_4^*) = (0.1, 3.753), (A_8^*, A_5^*) = (0.1, 3.566), \\ (A_8^*, A_2^*) &= (0.5, 9.538), (A_8^*, A_3^*) = (0.5, 8.769), (A_8^*, A_4^*) = (0.5, 3.439), (A_8^*, A_5^*) = (0.5, 3.194), \\ (A_8^*, A_2^*) &= (1, 9.037), (A_8^*, A_3^*) = (1, 8.312), (A_8^*, A_4^*) = (1, 3.272), (A_8^*, A_5^*) = (1, 3.016). \end{aligned}$$

Если $A_q < A_q^*$, то система асимптотически уходит в точку равновесия SS^1 , в противном случае – в SS^2 . Интересно то, что в этой серии численных экспериментов подтверждается ранее отмечавшийся результат о более высокой чувствительности решения системы (1)–(14) к вариациям начальных данных для x_1 (плотности активированных тромбоцитов) по сравнению с x_8 (концентрации тромбоцитарного фактора роста PDGF). Это согласуется с общими представлениями о роли этих факторов в воспалительной реакции.

Дополнительно в качестве примера на рисунке 6 приведены фазовые портреты решений в трехмерном пространстве состояний $(x_2 + x_3, x_6, x_9)$ и (x_5, x_4, x_3) . В этих расчетах полагалось $A_1 = 1$, и далее изучалась зависимость асимптотического поведения решения от начального значения A_5 или A_3 . На рисунке 6 показано, что при $A_3 \leq 6.42$ или $A_5 \leq 2.4$ решение выходит на стационар SS^1 , а при $A_3 \geq 6.43$ или $A_5 \geq 2.5$ – на стационар SS^2 . Таким образом, система функционирует, как триггер. Отметим, что подобные результаты были получены и в расчетах, когда в начальном условии три (серия III) и более компонент решения полагались отличными от нуля.

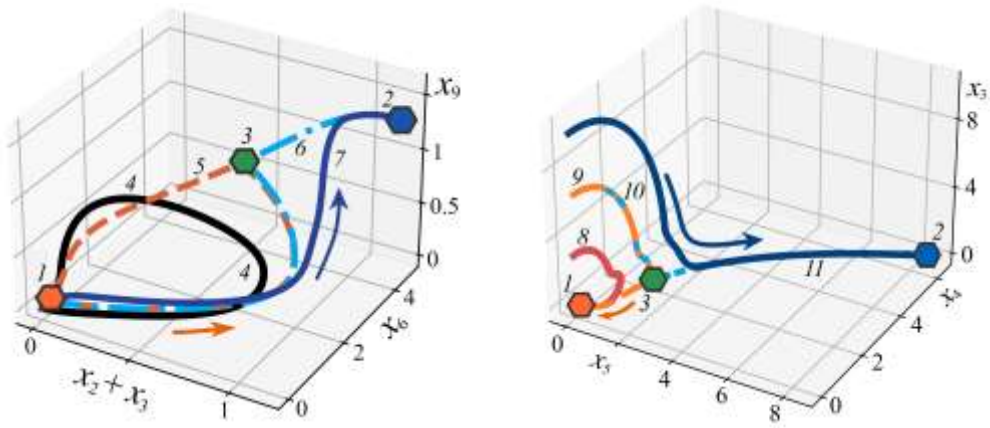


Рис. 6. Траектории в фазовом пространстве $(x_2 + x_3, x_6, x_9)$ и (x_5, x_4, x_3) . Точки: 1 – SS^1 ; 2 – SS^2 ; 3 – SS^3 . Линии: 4 – «базовый» сценарий острого воспаления; 5 – $a = (1, 0, 0, 0, 2.4, 0, \dots, 0)$; 6 – $a = (1, 0, 0, 0, 2.5, 0, \dots, 0)$; 7 – $a = (1, 0, 0, 0, 5.5, 0, \dots, 0)$; 8 – $a = (1, 0, 3, 0, \dots, 0)$; 9 – $a = (1, 0, 6.42, 0, \dots, 0)$; 10 – $a = (1, 0, 6.43, 0, \dots, 0)$; 11 – $a = (1, 0, 10, 0, \dots, 0)$.

Наиболее интересные с точки зрения практических рекомендаций результаты получены при начальных условиях, заданных вектором $a = (A_1, \dots, A_q, 0, \dots, 0)$ с несколькими ненулевыми первыми компонентами ($q = 2, \dots, 14$), безразмерные значения которых равны между собой: $A_j = \alpha = \text{const}$, $j = 1, \dots, q$ (серия расчетов IV). На рисунке 7 в виде гистограммы представлены некоторые оценки бифуркационных значений α^* , полученные при разных значениях q . При этом рисунок 7 также можно рассматривать таким образом, что плоскость параметров (q, α) условно разделена на две области – с решениями, сходящимися в точку равновесия SS^1 или в точку равновесия SS^2 . В частности, при начальных условиях, заданных вектором $a = (\alpha, \dots, \alpha)$, при $\alpha \in (0, 1.07]$ система переходит в устойчивое стационарное состояние SS^1 , а при $\alpha \in [1.08, 10]$ – в SS^2 ; безразмерное бифуркационное значение $\alpha^* \approx 1.078$.

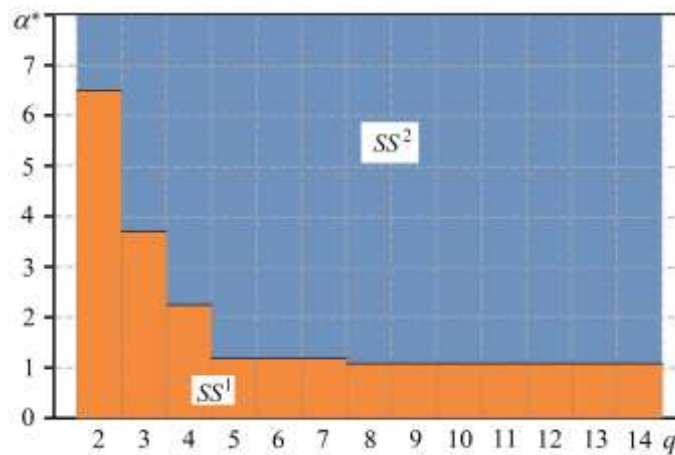


Рис. 7. Гистограмма бифуркационных значений $A_j = \alpha^*$ ($j = 1, \dots, q$; $q = 1, \dots, 14$) компонент вектора начальных условий $a = (A_1, \dots, A_q, 0, \dots, 0)$, обеспечивающих переход динамической системы в состояния SS^1 или SS^2 . Серия расчетов IV.

В серии расчетов IV получено, что о риске хронизации воспаления может сигнализировать резко повышенный начальный уровень плотности тромбоцитов и нейтрофилов: в пересчете на размерные величины это означает превышение характерных для острой фазы воспаления значений X_1 , X_2 , X_3 в 4–7 раз и более.

Интересно, что чувствительность модели к изменению начальных условий резко возрастает с ростом q – количества заданных (или измеренных в базальных условиях) ненулевых компонент вектора решения задачи. Так, существенно более чувствительным сигналом о риске хронизации воспаления могут оказаться начальные данные сразу о четырех факторах воспаления – плотности тромбоцитов, живых и мертвых нейтрофилов, макрофагов фенотипа М1, если их показатели еще до начала острой фазы воспаления (например, до начала хирургической операции) всего лишь в два раза превышают принятые характерные значения X_1, \dots, X_4 . Если к списку из A_1, \dots, A_4 добавляется еще одна ненулевая компонента A_5 – плотность макрофагов фенотипа М2, и каждое из этих значений превышает соответствующие им значения принятых масштабов X_1, \dots, X_5 хотя бы на 20 % ($\alpha \geq 1.18$), то этой информации достаточно, чтобы прогнозировать (в рамках принятой модели) риск перехода воспаления в хроническую форму. Дальнейшее расширение информации за счет количественных показателей уровней цитокинов способно «облегчить» прогноз не более чем на 10 %: при $q \geq 8$ риск хронизации воспаления можно прогнозировать уже при $\alpha \approx 1.08$ (см. рис. 7).

Таким образом, в рамках принятой математической модели по предварительному анализу не менее двух факторов иммунного ответа (в первую очередь, тромбоцитов и лейкоцитов) можно оценить степень остроты воспалительной реакции и риск ее прогрессирования в хронический сценарий. Как и в клинической практике, при недостатке предварительной информации прогноз дальнейшего сценария воспалительного ответа возможен лишь в случае чрезмерно выраженных отклонений показателей. Согласно полученным данным, достаточно полный анализ лейкоцитарной формулы показывает весьма высокую чувствительность, позволяя предупредить переход воспаления в хроническую форму уже при относительно небольшом отклонении количественных показателей от принятых критических значений. Тем не менее, чрезмерное наращивание предварительных данных о «дооперационном» состоянии пациента не гарантирует повышение точности прогноза.

Поскольку список важных факторов воспалительной реакции в рамках принятой модели достаточно широк, то представляет интерес анализ возможности использования простейшего скалярного критерия для прогноза сценария воспалительной реакции по начальным данным. В качестве такого критерия здесь принимается величина евклидова расстояния

$$R^k(t_j) = \left(\sum_{i=1}^{14} [(x_i(t_j) - s_i^k)]^2 \right)^{1/2}, \quad (17)$$

где, как и ранее, $x_i(t_j)$ – текущие координаты системы в момент времени t_j ($j = 0, 1, 2, 3, \dots$) и s_i^k ($k = 0, 1, 2, 3$) – координаты неподвижных точек $SS^1 = (s_1^1, \dots, s_{14}^1)$, $SS^2 = (s_1^2, \dots, s_{14}^2)$, $SS^3 = (s_1^3, \dots, s_{14}^3)$ в фазовом пространстве переменных (x_1, \dots, x_{14}) , обезразмеренные с привлечением согласованных с экспериментальными данными характерных масштабов X_i . На рисунке 8 представлены некоторые результаты численных экспериментов – наиболее важные состояния и характерные траектории движения динамической системы в пространстве скалярных функций (R^1, R^2) в серии расчетов I–IV. Особо выделены координаты стационарных состояний SS^1 , SS^2 и SS^3 (маркеры 1–3 соответственно), к которым притягиваются траектории, исходящие из заданных в достаточно широком диапазоне начальных точек (они показаны непрономерованными маркерами). Чтобы установить связь начальных и конечных состояний, на рисунке 8 начальные состояния помечены треугольниками, если

динамическая система асимптотически приходит к состоянию SS^1 , и *квадратами* – если конечным состоянием является SS^2 . Можно видеть, что только достаточная близость в смысле (17) начального состояния динамической системы к одному из устойчивых состояний SS^1 или SS^2 позволяет сделать адекватное заключение о будущем стационарном состоянии этой системы. В этой связи следует обратить внимание на крестообразный маркер – он указывает начальные координаты системы, соответствующие $\mathbf{a} = (\alpha^*, \dots, \alpha^*)$, где $\alpha^* \approx 1.078$ – обезразмеренное бифуркационное значение в серии расчетов IV при $q = 14$. Анализ этих и других полученных в серии IV результатов показал, что с точки зрения скалярного критерия (17) бифуркационные значения имеют определенную прогностическую значимость при наличии наиболее полного набора ненулевых компонент вектора $\mathbf{a} = (A_1, \dots, A_{14})$: если эти компоненты достигают характерных (критических) значения X_i (для обезразмеренных величин – 1), то это может быть сигналом о приближении системы к неустойчивому состоянию SS^3 и риску хронизации воспаления (см. рис. 8). Это хорошо коррелирует с современными тенденциями к проведению как можно более полного контроля базального состояния пациента, включая достаточно полное доклиническое исследование уровней значимых факторов иммунной системы.

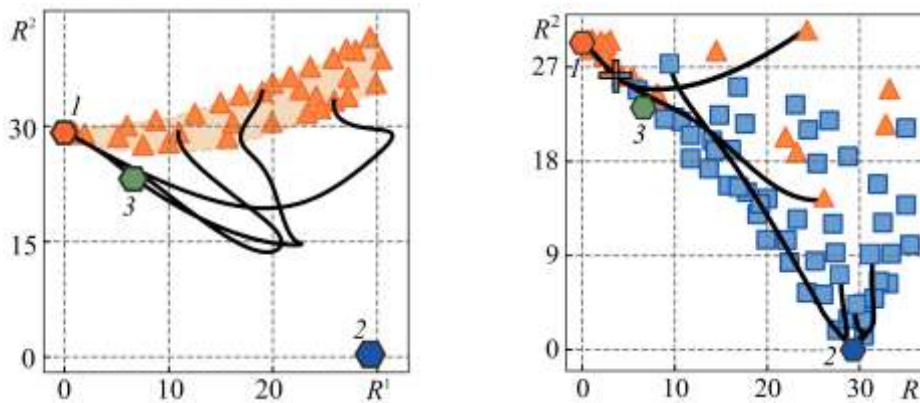


Рис. 8. Состояния и траектории движения динамической системы в пространстве скалярных функций (R^1, R^2) в серии расчетов I (слева) и сериях II–IV (справа). Координаты стационарных состояний: 1 – SS^1 , 2 – SS^2 , 3 – SS^3 ; треугольники – начальные состояния системы с конечным состоянием в SS^1 , квадраты – начальные состояния системы с конечным состоянием в SS^2 ; линии – соответствующие траектории; крест – начальное состояние системы при $\mathbf{a} = (\alpha^*, \dots, \alpha^*)$, где бифуркационное значение $\alpha^* \approx 1.078$ в серии расчетов IV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общий итог работы состоит в следующем. Основные задачи настоящего исследования – анализ способности принятой математической модели быть инструментом для изучения и раннего прогноза характера иммунного ответа, а также для анализа гипотетических терапевтических стратегий, предотвращающих прогрессирование острого воспаления в хроническое – рассматриваются с точки зрения асимптотической устойчивости решений по начальным данным. Для качественного анализа свойств решений жесткой нелинейной системы функционально-дифференциальных уравнений, представляющей собой математическую модель динамики асептического воспаления, привлекаются известные теоретические подходы и численные методы.

Выполнен ряд вычислительных экспериментов, в которых начальные условия варьировались в широком диапазоне значений, поставляющих биологически значимые решения задачи. Показано, что при фиксированных значениях параметров,

обеспечивающих на тестовых примерах хорошее согласование с экспериментальными данными о динамике ключевых факторов воспалительной реакции на повреждение, рассматриваемая система уравнений обладает четырьмя состояниями равновесия в зависимости от начальных условий. Выполнен численный анализ устойчивости этих состояний, который включает анализ собственных чисел и приближенных решений задачи. Исследовано поведение системы в окрестности состояний равновесия.

Одно из основных – нулевое состояние равновесия – имеет высокую важность с точки зрения оценки адекватности математической модели, т.к. описывает идеализированное состояние здоровья: при отсутствии повреждения воспалительная реакция не возникает. Этот факт имеет важное значение с точки зрения биологии моделируемого процесса и анализа адекватности модели. Два ненулевых состояния равновесия устойчивы и гипотетически определяют острый или хронический сценарий развития асептического воспаления. Эта бистабильность системы существенно расширяет сложившиеся в ходе предыдущих исследований представления о способности принятой математической модели описывать механизм воспалительного ответа на повреждение.

Как и для многих моделей медико-биологических систем, важным является вопрос о возможном переключении системы из одного устойчивого стационарного состояния в другое. Наличие неустойчивого промежуточного состояния SS^3 обеспечивает функционирование системы как триггера, который способен переключаться из одного устойчивого состояния в другое в зависимости от начальных условий. Оказалось, что систему можно «перебросить» через неустойчивое стационарное состояние SS^3 в устойчивое состояние SS^1 , «убавив» некоторое количество факторов воспаления (лейкоцитов или медиаторов воспаления), которые в первоначальном (неблагоприятном) состоянии SS^2 находились в относительном максимуме. Очевидно, что этот механизм может быть использован для предотвращения хронизации воспаления в рамках формирования гипотетических тепапевтических противовоспалительных стратегий. Таким образом, результаты численных экспериментов имеют вполне ясный биологический смысл. Они также показывают, что модель может быть использована как инструмент для предсказания острого или хронического сценария воспалительного процесса по достаточно полному набору начальных условий. При этом чрезмерное наращивание предварительных данных о «дооперационном» состоянии пациента не гарантирует повышение точности прогноза.

Авторы благодарят А. С. Воропаева за участие в исследованиях и полезные обсуждения.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Воспаление. Руководство для врачей.* Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995.
2. Ярилин А.А. *Основы иммунологии: Учебник.* М.: Медицина, 1999.
3. Воропаева О.Ф., Баядилов Т.В. Математическая модель динамики асептического воспаления. *Сибирский журнал индустриальной математики.* 2020. Т. 23. № 4. С. 30–47.
4. Nagaraja S., Wallqvist A., Reifman J., Mitrophanov A.Y. Computational approach to characterize causative factors and molecular indicators of chronic wound inflammation. *Journal of Immunology.* 2014. V. 192. P. 1824–1834. doi: [10.4049/jimmunol.1302481](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302481)
5. 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.

6. 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.
7. Mukai K., Komatsu E., Nakajima Y., Urai T., Nasruddin J. Sugama, 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.
8. 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.
9. Deng Z., Yin J., Wei L., Kotian R.N., Gao S., Yi Z., Xiao W., Li W., Li Y. The effect of earthworm extract on promoting skin wound healing. *Biosci. Reports*. 2018. V. 38. Article No. BSR20171366.
10. 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.
11. 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.
12. Antoniadis 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.
13. 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.
14. Kum W.W., Cameron S.B., Hung R.W., Kalyan S., Chow A.W. Temporal sequence and kinetics of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine secretion induced by toxic shock syndrome toxin-1 in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect. Immunol.* 2001. V. 69. P. 7544–7549.
15. Leal E.C., Carvalho E., Tellechea A., Kafanas A., Tecilazich F., Kearney C., Kuchibhotla S., Auster M.E., Kokkotou E., Mooney D.J., LoGerfo F.W., Pradhan-Nabzdyk L., Veves A. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype. *American Journal of Pathology*. 2015. V. 185. No. 6. P. 1638–1648. doi: [10.1016/j.ajpath.2015.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.02.011)
16. 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)
17. 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. *Journal of Immunology*. 2017. V. 198. P. 832–841. doi: [10.4049/jimmunol.1601273](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601273)
18. Safferling K., Sütterlin T., Westphal K., Ernst C., Breuhahn K., James M., Jäger D., Halama N., Grabe N. Wound healing revised: A novel reepithelialization mechanism revealed by in vitro and in silico models. *Cell Biol.* 2013. V. 203. No. 4. P. 691–709. doi: [10.1083/jcb.201212020](https://doi.org/10.1083/jcb.201212020)
19. Fouda A.Y., Kozak A., Alhusban A., Switzer J.A., Fagan S.C. Anti-inflammatory IL-10 is upregulated in both hemispheres after experimental ischemic stroke: Hypertension

- blunts the response. *Experimental and Translational Stroke Medicine*. 2013. V. 5. No. 12. doi: [10.1186/2040-7378-5-12](https://doi.org/10.1186/2040-7378-5-12)
20. Pradhan L., Nabzdyk C., Andersen N.D., LoGerfo F.W., Veves A. Inflammation and neuropeptides: The connection in diabetic wound healing. *Expert. Rev. Mol. Med.* 2013. V. 11. Article No. e2. doi: [10.1017/S1462399409000945](https://doi.org/10.1017/S1462399409000945)
 21. Зверкин А.М., Каменский Г.А., Норкин С.Б., Эльсгольц Л.Э. Дифференциальные уравнения с отклоняющимся аргументом. *Успехи математических наук*. 1962. Т. 17. № 2(104). С. 61–164.
 22. Мышкис А.Д., Эльсгольц Л.Э. Состояние и проблемы теории дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. *Успехи математических наук*. 1967. Т. 22. № 2(134). С. 21–57.
 23. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. *Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом*. М.: Наука, 1971. 296 с.
 24. Ахмеров Р.Р., Каменский М.И., Потапов А.С., Родкина А.Е., Садовский Б.Н. Теория уравнений нейтрального типа. *Итоги науки и техн. Сер. Мат. анализ*. 1982. Т. 19. С. 55–126.
 25. Красовский Н.Н., Котельникова А.Н. Судьба одного подхода к изучению наследственных систем. *Известия УРГУ*. 2004. № 32. С. 12–24.
 26. Водопьянов Е.С., Демиденко Г.В. Асимптотическая устойчивость решений линейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом при возмущении коэффициентов. *Математические заметки ЯГУ*. 2011. Т. 18. № 2. С. 32–40.
 27. Фадеев С.И., Когай В.В., Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. О численном исследовании периодических решений уравнения с запаздывающим аргументом в биологических моделях. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2016. Т. 19. № 1. С. 94–105.
 28. Luzyanina T., Sieber J., Engelborghs K., Samaey G., Roose D. Numerical bifurcation analysis of mathematical models with time delays with the package DDE-BIFTOOL. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2017. V. 12. No. 2. P. 496–520. doi: [10.17537/2017.12.496](https://doi.org/10.17537/2017.12.496)
 29. Перцев Н.В., Пичугин Б.Ю., Пичугина А.Н. Применение М-матриц для исследования математических моделей живых систем. *Математическая биология и биоинформатика*. 2018. Т. 13. № 1. С. 208–237. doi: [10.17537/2018.13.208](https://doi.org/10.17537/2018.13.208)
 30. Голубятников В.П., Кириллова Н.Е. О циклах в моделях функционирования кольцевых генных сетей. *Сибирский журнал чистой и прикладной математики*. 2018. Т. 18. № 1. С. 54–63.
 31. Холоднюк М., Клич А., Кубичек М., Марек М. *Методы анализа нелинейных динамических моделей*. М.: Мир, 1991. 365 с.
 32. Зобнин А.И., Соколова О.В. *Компьютерная алгебра в системе Sage. Учебное пособие*. Москва: Издательство МГТУ им. Баумана, 2011.

Рукопись поступила в редакцию 16.08.2022, переработанный вариант поступил 09.10.2022.
Дата опубликования 15.11.2022.

The Trigger Model of the Dynamics of Acute and Chronic Aseptic Inflammation

Mikhakhanova T.S.^{1,2}, Voropaeva O.F.¹

¹*Federal Research Center for Information and Computational Technologies,
Novosibirsk, Russia*

²*Novosibirsk State Research University, Novosibirsk, Russia*

Abstract. The work is devoted to the study of the qualitative properties of solutions of the mathematical model of the dynamics of aseptic inflammation and the issues of their practical application. Data are presented that indicate the potential use of the model to describe a wide range of biological processes and diseases in which aseptic inflammation is a pathogenic factor. The multistability of the dynamic system in the vicinity of biologically significant solutions and the corresponding range of parameter values is found. It is shown that, depending on the initial conditions, the model describes not only the conditional norm state (in the absence of a wound) and the classical acute inflammatory reaction to damage, but also its transition to a chronic form. The trigger mechanism of switching states of the system is investigated. The possibilities of the model as an effective tool for studying and early predicting the nature of the immune response, as well as for analyzing hypothetical therapeutic strategies that prevent the progression of acute inflammation into chronic inflammation are shown.

Key words: *aseptic inflammation, mathematical model, numerical analysis, eigenvalues, multistability, chronization of inflammation, early prognosis, therapy.*