

Численное моделирование инфаркта миокарда.

I. Анализ пространственно-временных аспектов развития местной воспалительной реакции

Воропаева О.Ф.^{*1}, Цгоев Ч.А.^{**1,2}

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

²Новосибирский государственный исследовательский университет, Новосибирск, Россия

Аннотация. С применением минимальной математической модели динамики асептического воспаления выполнен цикл численных исследований процесса некротической гибели клеток при ишемическом инфаркте миокарда. Начальные условия полагались согласованными с результатами лабораторных экспериментов. Проанализирован характер пространственно-временного распространения веществ (клеточных популяций и медиаторов воспаления) и формирование нелинейных динамических структур в используемой реакционно-диффузионной системе уравнений при отсутствии конвективных слагаемых. Исследован типичный сценарий развития воспаления в крупном очаге повреждения, характеризующийся благоприятным исходом инфаркта. Проанализированы базовые механизмы воспалительной реакции, выполнена оценка роли основных медиаторов воспаления. Результаты моделирования качественно и количественно согласуются с экспериментальными данными.

Ключевые слова: математическая модель, уравнения реакции–диффузии, квазистационарные структуры, метод дробных шагов, инфаркт миокарда, локальное повреждение, биохимия, кардиомиоциты, цитокины, макрофаги, демаркационное воспаление.

ВВЕДЕНИЕ

Цепочка событий, приводящих к тяжелым повреждениям сердечной мышцы при ишемических инфарктах миокарда, установлена в клинических исследованиях и достаточно хорошо воспроизводится в лабораторных условиях [1]. Известно, что бесперебойная сократительная работа сердечной мышцы обеспечивается беспрецедентно высокой интенсивностью обменных процессов в ее клетках, что создает постоянную сверхпотребность в притоке кислорода. Капиллярная сеть миокарда, которая снабжает ткань сердца кровью и питательными веществами, наполняется благодаря левой и правой коронарным артериям и их наиболее крупным ответвлениям, огибающим снаружи левый и правый желудочки сердца. Даже кратковременные сбои в системе коронарного кровоснабжения приводят к тяжелым последствиям, демонстрируя сверхчувствительность миокарда к кислородному голоданию и нарушению обменных процессов: собственные запасы в кардиомиоцитах (основных клетках миокарда, выполняющих сократительную функцию) истощаются примерно за двадцать минут, и после этого обескровленные клетки погибают путем некроза. При этом они распадаются, некротизированная ткань теряет характерную

*vorop@ict.nsc.ru

**chermentsgoev@yandex.ru

структуру, участки некроза пропитываются кровью, происходит их инфильтрация лейкоцитами и макрофагами. Таким образом, возникает очаг необратимого некротического повреждения, внутри которого и в его окрестности разворачивается, с одной стороны – каскад патологических процессов, связанных с накоплением токсических продуктов обмена, а с другой – восстановительная ответная реакция организма на повреждение, центральным звеном которой является активация иммунного ответа в виде асептического воспаления. Наиболее важными факторами и биомаркерами воспаления считаются клетки иммунной системы, в первую очередь – лейкоциты (моноциты-макрофаги и др.), а также медиаторы воспаления – цитокины (среди них интерлейкины IL-1, IL-10, хемокин фактор некроза опухолей TNF- α) [2–7].

Реакция на некроз может быть как местной, так и системной. Факторы системной реакции достаточно быстро аккумулируются в некротических массах и способны существенно усиливать формирующуюся местную реакцию. Местная реакция состоит в активации тканевых макрофагов и системы комплемента, генерации погибающими клетками миокарда и клетками иммунной системы медиаторов воспаления, что приводит к разворачиванию мощной биохимической реакции острого воспаления в области наибольшего повреждения (ядре инфаркта), а также к формированию защитного демаркационного воспаления на границе очага некроза с неповрежденными участками ткани.

Отметим, что во время более поздней стадии заболевания в зоне демаркационного воспаления появляется молодая соединительная (грануляционная) ткань, которая постепенно замещает некротизированные клетки и, созревая, приводит к образованию на месте инфаркта рубца. Однако поскольку некоторая часть факторов воспаления обладает цитотоксическим свойством, воспалительная реакция сама способна вызвать дополнительные повреждения сохраненных клеток и тканей как в ядре повреждения, так и в зоне демаркационного воспаления. При этом повреждение клеток в зоне демаркационного воспаления может быть обусловлено действием различных факторов, в том числе клеток воспалительного инфильтрата, прежде всего лейкоцитов (см., например, [6, 7]). Тогда некроз клеток сердечной мышцы обнаруживается не только в зоне ишемии, но и в «серой» зоне воспаления, что значительно увеличивает тяжесть инфаркта миокарда. Все это указывает на важность изучения процесса формирования демаркационного воспаления и поиска путей управления этим процессом.

Безусловно, существует и еще целый ряд факторов, которые, как и универсальная воспалительная реакция, могут оказывать решающее влияние на течение и исход инфаркта. Как показывают многочисленные данные коронароангиографии, во всех случаях инфаркта миокарда в остром периоде выявляется окклюзия (частичное или полное перекрытие) магистральных коронарных артерий сердца. Размер и тяжесть некротического повреждения зависят от степени окклюзии, уровня сосудистой системы (крупной или мелкой сосудистой ветви), на котором происходит перекрытие сосуда, скорости наступления ишемии (при постепенном прекращении подачи крови возможна частичная адаптация). В частности, острый инфаркт миокарда с некрозом сердечной мышцы, имеющий тяжелое течение, развивается при длительном перекрытии кровообращения в крупной ветви коронарного сосуда. Очаг некроза миокарда локализуется, как правило, в бассейне той ветви артерии, которая имеет максимальное сужение. Отсюда следует также, что особенности топологии сети коронарных сосудов в окрестности окклюзии играют важную роль в формировании очага инфаркта.

На практике детальное изучение морфогенеза и клеточно-молекулярных механизмов патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, включая инфаркт миокарда, в их пространственно-временной динамике возможно только в лабораторном эксперименте, поскольку при анализе тканей сердца человека возникает ряд ограничений и объективных трудностей (см., например, [1–5, 8]), которые наряду с разнообразными индивидуальными физиологическими факторами и погрешностями

лабораторных исследований еще больше усложняют процесс изучения и моделирования инфаркта. В этих условиях математическое моделирование и вычислительный эксперимент становятся важным инструментом для проведения фундаментальных исследований в этой области биомедицины.

Общая картина исследований в области моделирования физиологических и патофизиологических процессов, связанных с системой коронарного кровообращения, представлена в обзоре [9], где подробно обсуждаются подходы к моделированию кровотока. Обзор работ, сосредоточенных на разных аспектах математического моделирования функционирования миокарда в норме и патологии, представлен в [10, 11]. Предшественниками настоящей работы являются [10–14], где предложена иерархия минимальных математических моделей развития воспалительного процесса в зоне некротического повреждения миокарда. В [11] с привлечением известного экспериментально-вычислительного подхода [12, 13] разработана оригинальная математическая модель гибели кардиомиоцитов под влиянием факторов воспаления, которая в приближении локальной однородности процессов дает адекватное описание их течения как в ядре острого инфаркта миокарда, так и на периферии этой зоны, включая области, где повреждение отсутствует. В [14] осуществлен переход в модели [11] к нелокальной (двумерной нестационарной) постановке задачи и рассмотрен ряд методических вопросов, раскрывающих качественные свойства решений реакционно–диффузионной модели. В этой работе с использованием локальной и нелокальной моделей исследован триггерный механизм переключения острого инфаркта миокарда с благоприятного сценария развития на терминальный, характеризующийся стремительным увеличением уровня повреждения миокарда на третьи–пятые сутки инфаркта. Здесь же показано, что результаты исследований, включая оценки эффективности цитокиновых противовоспалительных терапевтических стратегий, согласуются с известными данными лабораторных исследований. Отметим также работу [15] как одну из наиболее интересных работ последнего времени. В ней предложена достаточно полная пространственно-распределенная математическая модель инфаркта, которая применяется для локальной оценки эффективности некоторых лекарственных препаратов противовоспалительного спектра, предназначенных для снижения повреждения миокарда.

Настоящая работа, являющаяся развитием и продолжением [14], содержит результаты вычислительных экспериментов, в которых в рамках принятой модели рассматриваются следующие актуальные аспекты математического моделирования воспалительного ответа и гибели клеток при остром инфаркте миокарда: а) численный анализ некоторых качественных свойств решений принятой в качестве модели нелинейной системы уравнений типа реакция–диффузия с постоянными коэффициентами диффузии; б) формирование представления о типичном сценарии инфаркта, который качественно и количественно согласуется с достаточно широким кругом экспериментальных измерений; в) численный анализ процесса формирования демаркационного воспаления при инфаркте, оценка роли медиаторов воспаления. Главной задачей является численный анализ наиболее общих закономерностей пространственно-временного развития воспаления и гибели кардиомиоцитов, а также трансформации этих закономерностей в зависимости от индивидуальных факторов, обусловленных топологией коронарных сосудов и ходом хирургической операции их лигирования у мышей. Теоретический и практический интерес представляет детальное изучение характера пространственно-временного распространения веществ (клеточных популяций и медиаторов воспаления), которое, согласно известным биомедицинским представлениям, должно сопровождаться формированием демаркационного воспаления, в значительной мере определяющего течение иммунной реакции, тяжесть и исход инфаркта.

1. ПОСТАНОВКА И АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ

Модельное представление миокарда

Сердечная мышечная ткань (миокард) на 80–90 % состоит из множества тесно связанных между собой кардиомиоцитов, образующих крайне сложно ориентированную и сложно функционирующую сетку волокон – миофибрилл. Вопрос о трехмерной архитектуре этой сетки до сих пор остается предметом острых дискуссий даже для специалистов в области хирургии (см., например, [16–19]). Поэтому при постановке вычислительных экспериментов, так же как в [14], принимается следующая упрощенная точка зрения: а) общее расположение кардиомиоцитов можно идентифицировать как обобщенную длинную ось миокардиальных клеток, обнаруживаемую на любом срезе стенки желудочка, б) внутренняя структура стенки желудочка однородна, хотя любая локальная область стенки имеет уникальный морфологический рисунок и выделенную гипотетическую главную ось расположения миофибрилл в области локализации, вдоль которой происходит более интенсивный, чем в других направлениях, перенос веществ в) архитектура сердца по своей природе трехмерна, но большинство измеряемых характеристик (от структуры миокарда до характеристик происходящих там процессов) получены на двумерных гистологических срезах или диссоциированных клетках (см., например, [2–5]), г) при крупноочаговом инфаркте повреждение, захватывающее всю толщу стенки желудочка, и происходящие там процессы можно считать однородными по данному направлению. Исходя из перечисленного, будем представлять расчетную область Ω как локальный участок стенки миокарда (сплошную среду), особенностями внутренней структуры и кривизной которого можно пренебречь. При этом система координат выбирается так, чтобы ось x совпадала с главным направлением миофибрилл в среднем слое миокарда в месте локализации повреждения. Таким образом, задача может рассматриваться в экономичной двумерной нестационарной постановке.

Математическая модель

Хорошо известно, что процессы в живых системах относятся к числу трудноформализуемых, а их содержательные и математические модели, несмотря на серьезные усилия исследователей, характеризуются крайне высоким уровнем неопределенностей. В частности, это относится к биохимическим процессам, определяющим течение инфаркта миокарда на клеточно-молекулярном уровне: перечисленные выше и многие другие факторы воспаления связаны между собой чрезвычайно сложной системой прямых и обратных связей, обеспечивающих защиту и устойчивость органа к локальному повреждению и играющих решающую роль в создании условий для восстановления органа. Однако усложнение биологической и соответствующей ей математической модели сопряжено с нарастанием неустранимых погрешностей, обусловленных, в первую очередь, неполнотой наших знаний, погрешностями инструментальных измерений и математических формализаций, вычислительными ошибками разного происхождения.

В настоящей работе в качестве основного рабочего инструмента используется достаточно лаконичная, обоснованная количественными сопоставлениями с экспериментальными данными математическая модель [11, 14]. В модели центральное место отводится формальному описанию следующих процессов: а) мобилизации моноцитов-макрофагов в зону повреждения и их поляризации под контролем цитокинов, б) развитию некротического повреждения миокарда при участии лейкоцитов и медиаторов воспаления. При этом принимается, что течение сложных биохимических реакций в зоне повреждения определяется законом действующих масс и вытекающими из него кинетическими моделями Михаэлиса – Ментен и Хилла, диффузией цитокинов, а также хемотаксисом клеток иммунной системы под влиянием

IL-1 и TNF- α , который описывается неявным образом. Математическая модель [14] представляет собой следующую систему дифференциальных уравнений:

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

$$\frac{\partial L_m}{\partial t} = \frac{w_1 I_1^3}{I_1^3 + w_5} L_m + \frac{w_2 T_\alpha^{0.5}}{T_\alpha^{0.5} + w_6} M_c - \frac{w_3 I_{10}^{1.4}}{I_{10}^{1.4} + w_7} L_m - w_4 L_m, \quad (2)$$

$$\frac{\partial M_{un}}{\partial t} = k_1 L_m - \left(\frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} + \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} \right) M_{un} - d_1 M_{un}, \quad (3)$$

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

$$\frac{\partial M_2}{\partial t} = \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2, \quad (5)$$

$$\frac{\partial T_\alpha}{\partial t} = D_x^{(1)} \frac{\partial^2 T_\alpha}{\partial x^2} + D_y^{(1)} \frac{\partial^2 T_\alpha}{\partial y^2} + (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{c0} - M_c)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha, \quad (6)$$

$$\frac{\partial I_1}{\partial t} = D_x^{(2)} \frac{\partial^2 I_1}{\partial x^2} + D_y^{(2)} \frac{\partial^2 I_1}{\partial y^2} + (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{c0} - M_c)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1, \quad (7)$$

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

где M_c – плотность живых клеток сердечной мышцы (кардиомиоцитов); L_m – плотность моноцитов; M_{un} – плотность (неактивированных) макрофагов фенотипа M0, M_1 и M_2 – плотность макрофагов фенотипов M1 и M2 соответственно; I_{10} , I_1 и T_α – концентрации цитокинов IL-10, IL-1 и TNF- α ; M_{c0} – характерное значение плотности кардиомиоцитов в неповрежденной ткани. Параметры $q_1, \dots, q_4$, $w_1, \dots, w_4$, $k_1, \dots, k_6$, $d_1, \dots, d_4$, $\lambda_1, \dots, \lambda_5$ – константы скоростей прироста и убыли количественных характеристик участников процесса воспаления; w_5 , w_6 , w_7 , q_5 , q_6 , q_7 , $c_1, \dots, c_5$ – константы Михаэлиса; $D_x^{(k)}$ и $D_y^{(k)}$ – коэффициенты диффузии цитокинов в направлениях x и y соответственно ($k=1,2,3$). Дробные значения коэффициентов Хилла здесь следует расценивать, прежде всего, как следствие принятых биологических и математических идеализаций сложного реального процесса.

Параметрическая настройка модели

В лабораторных экспериментах инфаркт наиболее часто инициируется искусственно блокировкой кровоснабжения клеток миокарда через левую коронарную артерию у лабораторных мышей, которая приводит к ишемии и последующей массовой гибели кардиомиоцитов в левом желудочке (см., например, работы [2–5, 16–24] и

библиографию к ним). Модель (1)–(8) структурно отражает универсальный механизм асептического воспалительного ответа на клеточное повреждение, а параметрически она настроена на описание острой фазы воспалительного процесса в ядре инфаркта в левом желудочке сердца мыши [14].

Переменные задачи обезразмеривались с применением характерных масштабов длины X , скорости диффузии D_0 , плотности клеток иммунной системы Q , концентраций цитокинов C_{I1} , C_{I10} , $C_{T\alpha}$ и плотности кардиомиоцитов M_{C0} . Так же как и в [14], здесь значения масштабов длины и времени, обезразмеренных коэффициентов диффузии согласовывались с экспериментальными измерениями ADC (apparent diffusion coefficient) в сердечной мышце в норме и при ишемическом повреждении, а также с обобщенными оценками коэффициентов диффузии трех видов крупных белковых молекул TNF- α , IL-1, IL-10. При этом принимались во внимание аллометрические (связанные с вариативностью пропорций у организмов с разными размерами) различия времени протекания основных процессов, различия физических свойств тканей конкретного организма, а также сведения о том, что диффузия во время острой фазы инфаркта может замедляться на 15–20 % (см., например, [18, 19, 23, 24]). Значения остальных масштабов определялись максимальными значениями плотностей клеточных популяций и концентраций медиаторов воспаления, согласованными с экспериментальными данными. В дальнейшем, если не оговорено другое, речь пойдет только об обезразмеренных переменных; обезразмеренные значения параметров представлены в таблице 1. При решении задачи в случае крупноочагового инфаркта масштаб длины выбирался равным некоторому усредненному линейному размеру начального очага.

Значения биокинетических параметров модели (1)–(8) принимались такими же, как в [14], где при решении обратных задач, связанных со структурной и параметрической идентификацией соответствующей локальной модели, использовался набор данных из лабораторных экспериментов [12, 13, 20–22]. Вопрос о выборе значений коэффициентов диффузии в модели (1)–(8) подробно обсуждался авторами в [14]. Отличие настоящего подхода к решению этой проблемы состоит в том, что принимаются во внимание известные данные об анизотропии диффузии в сильно структурированных анизотропных биологических тканях, к которым относятся и мышечные клетки миокарда. Согласно многим известным исследованиям, уровень анизотропии диффузии жидкостей в направлении главной оси кардиомиоцита по сравнению с диффузией в поперечном сечении достигает примерно 10–20 % (см., например, [23, 24]). Принимая это различие, полагаем, тем не менее, что коэффициенты диффузии цитокинов постоянны в каждом пространственном направлении.

Таблица 1. Обезразмеренные значения параметров системы уравнений (1)–(8)

q_1	q_2	q_3	q_4	q_5	q_6	q_7	k_1
1.032	26.114	0.192	0.010	10.067	0.057	7.551	0.88
k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	d_1	d_2	d_3
80.815	80.188	44.344	0.65	1.025	0.950	2.416	0.33
d_4	c_1	c_2	c_3	c_4	c_5	λ_1	λ_2
0.481	39.685	0.016	6.914	10.853	19.308	0.073	0.0149
λ_3	λ_4	λ_5	w_1	w_2	w_3	w_4	w_5
0.034	0.030	5.313	0.469	41.592	0.318	0.219	0.006
w_6	w_7	$D_x^{(1)}$	$D_x^{(2)}$	$D_x^{(3)}$	$D_y^{(1)}$	$D_y^{(2)}$	$D_y^{(3)}$
94.075	6.572	$4.4 \cdot 10^{-3}$	$4.4 \cdot 10^{-3}$	$8.8 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-3}$	$8 \cdot 10^{-3}$

Начальные и граничные условия

Известно, что развитие инфаркта в первые минуты и часы с момента острого нарушения кровообращения происходит по относительно быстрым механизмам некротической смерти клеток с формированием ядра повреждения. При этом процессы, начавшиеся в первые часы заболевания, имеют высокую значимость, индуцируя и поддерживая отдаленные последствия ишемии, среди которых наиболее важным считается развитие иммунных изменений и локального воспаления в очаге ишемии.

Пусть $U = (u_1, \dots, u_8) = (M_c, L_m, M_{un}, M_1, M_2, T_a, I_1, I_{10})$ – вектор решения системы (1)–(8). Начальные условия для безразмерной системы уравнений задаются в виде положительных колоколообразных функций, качественно и/или количественно согласованных с экспериментальными данными [2, 12, 13, 20–22]:

$$u_1(0, x, y) = 1 - u_1^0 \exp(-R^\sigma), \quad u_q(0, x, y) = u_q^0 \exp(-R^\sigma),$$

$$R = \left((x - x_0)/r_x \right)^2 + \left((y - y_0)/r_y \right)^2, \quad q = 2, \dots, 8. \quad (9)$$

В (9) x_0, y_0 – координаты условного центра ядра зоны повреждения; параметры r_x, r_y и σ позволяют варьировать начальную форму, общую площадь поврежденного участка и размер ядра инфаркта; из биологических соображений требуется, чтобы $0 \leq u_1^0 \leq 1$, $u_q^0 \geq 0$ ($q = 2, \dots, 8$), так что в основном сценарии острого инфаркта полагаем:

$$u_1^0 = 0.03, \quad u_2^0 = 0, \quad u_3^0 = 0.1, \quad u_4^0 = 0, \quad u_5^0 = 0, \quad u_6^0 = 1, \quad u_7^0 = 1, \quad u_8^0 = 0.05. \quad (10)$$

На границах расчетной области, захватывающей достаточно большой (в сравнении с общей площадью начального повреждения) участок миокарда, задаются условия Неймана. При этом учитывается тот важнейший факт [14], что решение начально–краевой задачи (1)–(10) характеризуется ярко выраженной стабильной локализацией возмущения в области конечных размеров, весьма близких к заданным при $t = 0$. Моделирование проводилось на интервале времени $t \in [0, 15]$ дней (в некоторых сценариях – до 30 дней), что соответствует известным представлениям о длительности биологического процесса в лабораторных условиях.

Численный алгоритм

Конечно-разностный алгоритм численного решения начально–краевой задачи (1)–(10) основан на применении метода расщепления по пространственным переменным [25]. Для решения дифференциальных уравнений типа реакция–диффузия применяется классическая неявная схема расщепления, в рамках которой на каждом дробном шаге решение вычисляется методом скалярной прогонки. Для численного решения уравнений (1)–(5) привлекается метод типа предиктор–корректор второго порядка точности. Алгоритм решения задачи (1)–(10) сводится к последовательному определению на каждом шаге по времени компонент вектора решения с использованием идеи метода Зейделя: переменные, вычисленные на новом слое по времени, используются для расчета остальных переменных задачи на этом временном слое. Численный анализ показал, что алгоритм обеспечивает численное решение с порядком точности $O(h_t + h_x^2 + h_y^2)$. Основные серии расчетов проводились на сетке с шагами $h_t = 0.006$, $h_x = h_y = 0.0025$, при этом погрешность решения составляет около 1 % в норме, являющейся сеточным аналогом нормы пространства непрерывных функций.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Адаптация модели к экспериментальным данным: общая картина зоны повреждения миокарда у мышей

Выше отмечалось, что мыши являются наиболее популярной лабораторной моделью для исследований инфаркта миокарда у человека (см., например, [2–5]). В лабораторных условиях ишемическое повреждение миокарда инициируется разными способами, чаще всего – перевязкой с помощью специальной нити (лигатуры, отсюда термин «лигирование») кровеносных сосудов с целью регуляции или полной остановки кровотока в ходе хирургической операции.

Архитектура коронарных артерий у мышей достаточно проста. Левая коронарная артерия (ЛКА), как правило, состоит из основного ствола и двух или трех вторичных ветвей. Однако коронарная анатомия, определяемая длиной ствола коронарной артерии, уровнем бифуркации, количеством ветвей и снабжаемой этими ветвями территорией, уникальна у каждого животного. Так, разветвления ЛКА происходят на разных расстояниях от предсердий – в пределах от 1.5 до 5 мм (см., например, данные анализа топологии коронарных сосудов [2] у 168 лабораторных мышей). Как правило, к инфаркту с очагом повреждения достаточно большого размера приводит лигирование основного ствола коронарной артерии. Но если перевязывается одна ветвь артериального дерева, тогда размер зоны инфаркта и тяжесть повреждения меняются в зависимости от уровня перевязки кровеносного сосуда (определяемого расстоянием от предсердия до места перевязки), количества ветвлений и площади миокарда, охватываемой этими ветвями и обеспечиваемой питательными веществами за счет кровотока. Эта вариабельность приводит к сопутствующему изменению сердечной функции и, как следствие – общего сценария инфаркта.

Все перечисленное создает определенные проблемы как при хирургическом перевязывании сосудов, т.е. при осуществлении лабораторного эксперимента, так и при постановке соответствующего вычислительного эксперимента. В расчетах в качестве «эталонных» общих картин зоны инфаркта, в частности, удобно использовать результаты лабораторных экспериментов [2], направленных на детальный анализ хирургической операции лигирования сосудов ЛКА у мышей и качественную оценку влияния индивидуальных физиологических факторов и изменчивости условий проведения операции на исход инфаркта. Основной темой экспериментов [2] являлись именно трудности и неустранимые погрешности проведения хирургической операции лигирования крупных и мелких коронарных сосудов. Поэтому в каждом эксперименте [2] оценивалась фракция выброса левого желудочка (далее – EF от *ejection fraction*, в норме EF = 100 %), снижение уровня которой свидетельствует об усилении ишемии и сердечной недостаточности; особое внимание уделялось контролю результата операций лигирования с помощью сопоставления фотографий и флуоресцентных изображений сердца, при этом область инфаркта визуализировалась с помощью эхо-сигнала. Отметим, что измерения параметров биохимического процесса в [2], как и в подавляющем большинстве подобных исследований, не производились; в то же время, в работах, связанных с анализом молекулярно-клеточных аспектов развития некроза, отсутствуют необходимые для математического моделирования данные о картине зоны повреждения.

Данные лабораторных экспериментов [2] свидетельствуют о том, что при крупноочаговом инфаркте некротизированная область визуализируется всеми указанными методами как область конечных размеров, окруженная полосой относительно слабо поврежденной ткани (рис. 1), что соответствует известным в медицине и биологии представлениям. Области некроза стенки левого желудочка часто приобретают достаточно сложную форму, но с той же вероятностью они могут иметь и

правильную или слегка вытянутую вдоль одной из осей округлую форму (последнее особенно характерно для крупных очагов повреждения). Все это позволяет (на определенном этапе моделирования) сосредоточиться на выявлении общих закономерностей развития иммунной реакции при инфаркте без рассмотрения особенностей формирования очага повреждения реалистичной формы. Одновременно это показывает, что вопрос об адекватном описании процесса, характеризующегося конечной скоростью распространения локального возмущения скалярного (плотностного, концентрационного) поля, является одним из ключевых для данной задачи. Проблема, как известно [26, 27], состоит в том, что с физической точки зрения конечной целью диффузионного переноса является «выравнивание» пространственных неоднородностей, а при использовании уравнений типа реакция–диффузия с постоянными коэффициентами диффузии и неудачном задании источников членов эта тенденция может оказаться доминирующей и приводить к биологически необоснованным результатам моделирования.

Учитывая специфику имеющихся лабораторных данных, полученных *in vivo*, и принятую в модели (1)–(8) идеализацию ишемического инфаркта, при математическом моделировании условия экспериментов воспроизводятся выбором согласованной с [2] конфигурации зоны повреждения (согласовывались форма и линейные размеры зоны повреждения, а также соотношение общей площади зоны повреждения S_Ω и площади ядра инфаркта S_c), при этом параметры начальной зоны повреждения варьировались в следующих диапазонах: $r_x, r_y \in [0.15, 0.6]$ и $\sigma = \{1, 2, \dots, 7\}$. На рисунке 1 представлен один из вариантов зоны инфаркта, полученный в расчетах с привлечением модели (1)–(10). Здесь можно видеть согласованность результатов лабораторного и математического моделирования в воспроизведении общей картины зоны повреждения.

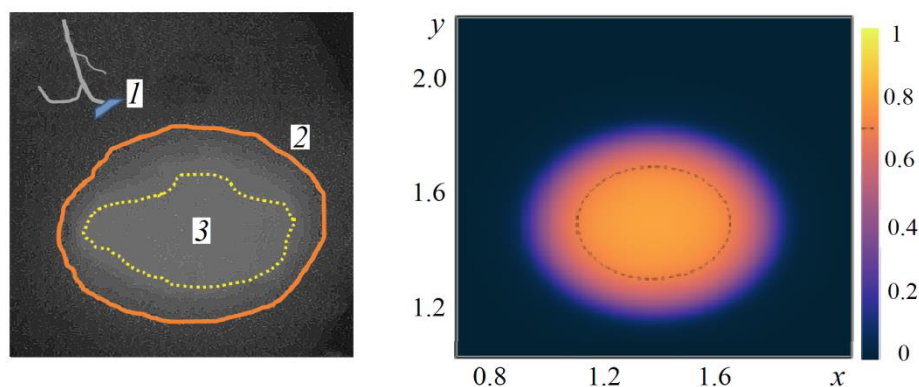


Рис. 1. Слева: схема типичной экспериментальной картины инфаркта миокарда; 1 – место лигирования ветви коронарной артерии, 2 – граница поврежденной зоны, 3 – ядро инфаркта. Справа: изолинии дефекта плотности живых кардиомиоцитов Dam , полученные с применением модели (1)–(10).

В дальнейшем для оценки уровня повреждения удобно ввести величину дефекта плотности живых кардиомиоцитов: $Dam(t, x, y) = M_{c0} - M_c(t, x, y)$ (очевидно, что с учетом обезразмеривания здесь и далее $M_{c0} = 1$). При этом уровень повреждения миокарда удобно оценивать локально, например, по значению $M_c(t, x_0, y_0)$ или $Dam(t, x_0, y_0)$ в центральной точке (x_0, y_0) ядерной зоны инфаркта, а также интегрально:

$$J(t) = \frac{1}{M_{c0}} \iint_{\Omega} Dam(t, x, y) dx dy.$$

Важной характеристикой является площадь поврежденного участка, которая определяется по аналогии с общепринятой в лабораторной практике методикой:

$$S(t) = \iint_{\Omega} \mathbf{1}_{Dam} dx dy, \quad \mathbf{1}_{Dam} = \begin{cases} 1, & Dam \geq \delta_D \\ 0, & Dam < \delta_D \end{cases}, \quad \delta_D(t) = \delta \max_{x,y} Dam(t, x, y).$$

Во всех рассматриваемых ниже случаях при оценке общей площади повреждения S_{Ω} полагаем $\delta = 0.05$, а при оценке площади ядерной зоны – $\delta = 0.7$, что обеспечивает согласие с экспериментальными данными [2].

Численный анализ решений реакционно–диффузионной модели в биологически значимом диапазоне параметров. Типичный сценарий крупноочагового инфаркта с благоприятным исходом

В работе [14] авторами уже рассматривались некоторые важные сценарии инфаркта, на примере которых было дано описание поведения решений модели (1)–(8) при значениях параметров из таблицы 1. Для того чтобы дать более полное представление о свойствах решения, в настоящей работе проведены серии численных экспериментов при начальных условиях, согласованных с данными лабораторных экспериментов.

В качестве «эталонных» принят ряд наиболее характерных вариантов картин инфаркта из [2]. Так, согласно описанию условий экспериментов, при частичном пережатии ($EF = 72\%$) одной из второстепенных ветвей ЛКА область инфаркта и ядро имеют относительно небольшие размеры (общая площадь инфарктной зоны – около 1 мм^2 или 13% от площади левого желудочка). При более существенном перекрытии ЛКА ($EF = 50\%$) оказалась подвержена некрозу намного более обширная область миокарда (около $10\text{--}14 \text{ мм}^2$). В соответствии с этими данными при моделировании области инфаркта с относительно небольшим общим размером зоны повреждения и малым размером ядра в (9) полагаем $\sigma = 1$, $r_x = r_y = 0.22$ (далее – вариант А), а в случае крупных очагов инфаркта с достаточно большой ядерной зоной – $\sigma = 2$, $r_x = 0.49$, $r_y = 0.37$ (вариант В; здесь на основании данных [2] предполагается, что формирование области удлиненно-округлой формы обусловлено ее расположением в бассейне ветвления ЛКА) и $\sigma = 3$, $r_x = r_y = 0.58$ (вариант С). Далее для простоты под «эталонными» сценариями А–С будем иметь в виду биологические интерпретации соответствующих начальным условиям А–С численных решений задачи (1)–(10).

На рисунках 2–4 представлены результаты численного исследования развития области инфаркта для трех «эталонных» сценариев инфаркта. Рисунки 2,а–в демонстрируют пространственно–временную динамику распределения дефекта плотности живых кардиомиоцитов Dam . Эти данные показывают: как и в [14], численные решения начально–краевой задачи (1)–(10) характеризуются стабильной локализацией области повреждения преимущественно в границах, заданных начальным распределением переменных задачи, что согласуется с известными лабораторными наблюдениями (см., например, [2, 22]).

Более детальное представление о динамике повреждения миокарда дают значения интегральной оценки уровня повреждения $J(t)$, общей площади повреждения $S_{\Omega}(t)$ и площади соответствующих ядерных зон $S_c(t)$ в каждом из сценариев А, В и С. На рисунках 3,а и 3,б видно, что наиболее интенсивное развитие повреждения происходит в течение первых 1–5 суток, причем длительность этой фазы находится в прямой зависимости от параметров начального повреждения, которые, в значительной мере, определяются топологией коронарных сосудов в бассейне ветви артерии с

максимальным патологическим сужением. При этом интересно отметить, что формирование зоны некроза и ее ядра характеризуется не ростом, а, наоборот, некоторым сокращением площади повреждения, наиболее выраженным для областей некроза с относительно большими геометрическими размерами (варианты начальных условий *B* и *C*). Величины $J(t)$, $S_{\Omega}(t)$ и $S_c(t)$ остаются почти неизменными, по крайней мере, до 15-го дня, т.е. во все время острой фазы инфаркта. Подобная динамика повреждения согласуется, в частности, с известными лабораторными наблюдениями [22], где при инфаркте *in vivo* у мышей размер области повреждения был близок к постоянной величине на интервале времени $t \in [2.0, 14.0]$ дней после начала инфаркта. Численный анализ показывает, что в рамках принятой модели этот эффект обусловлен особенностями иммунной реакции, а именно – ее локализацией и формированием из лейкоцитов и цитокинов ярко выраженного защитного демаркационного воспаления. На рисунке 4 этот процесс иллюстрируется распределением плотности неактивированных макрофагов M_{un} (ниже динамика иммунной реакции будет проанализирована более детально).

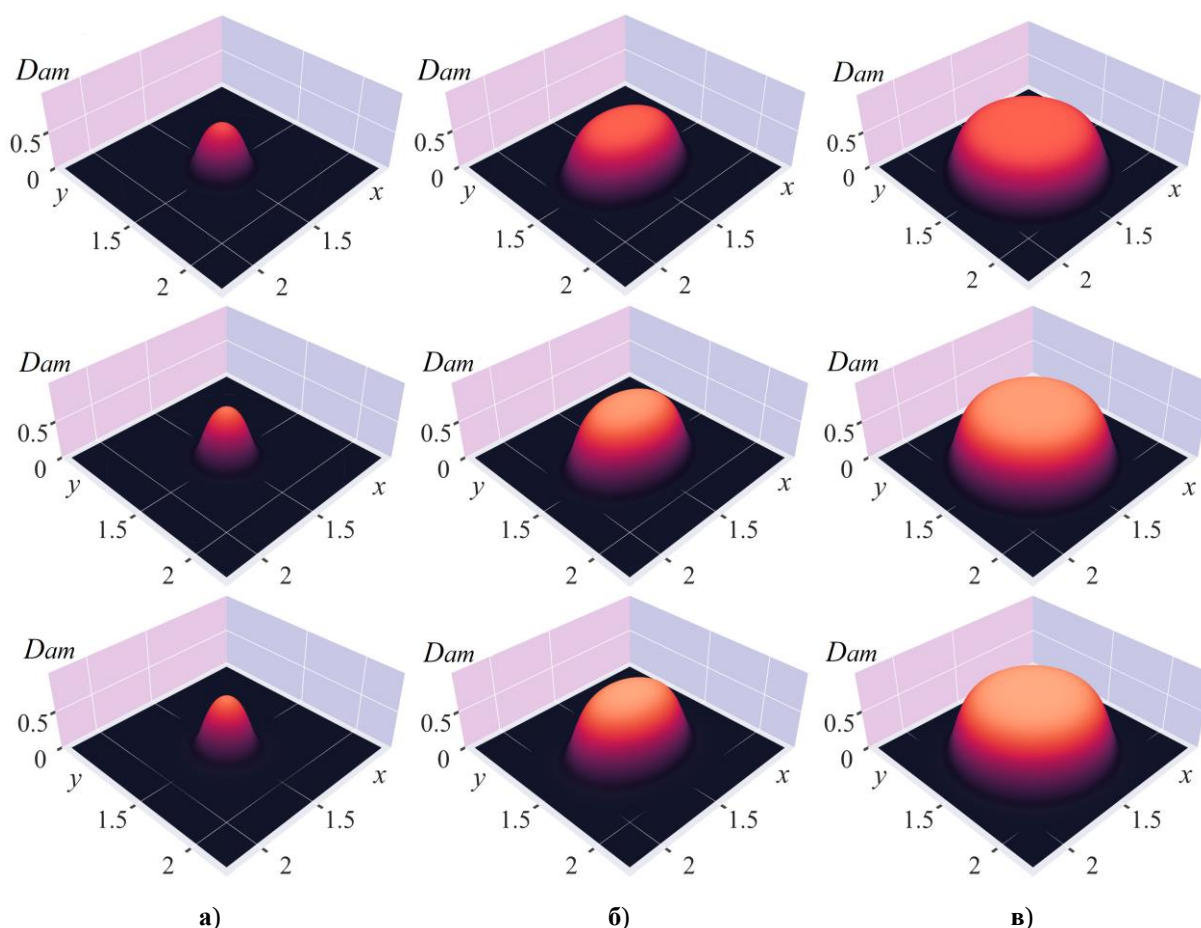


Рис. 2. Пространственные распределения дефекта плотности живых кардиомиоцитов Dam в зависимости от начальных условий: **а)** вариант А, **б)** вариант В, **в)** вариант С; *верхний ряд* – $t = 2$ дня, *средний* – $t = 5$ дней, *нижний* – $t = 15$ дней после начала инфаркта.

Одновременно с качественным анализом зоны повреждения производилась количественная оценка временной динамики значений компонент вектора решения задачи (1)–(10) в центре ядерной зоны инфаркта. Начальные параметры зоны повреждения в (9) изменялись в достаточно широком интервале значений: $r_x, r_y \in [0.15, 0.6]$ и $\sigma = \{1, 2, 3\}$. На рисунках 5 сравниваются расчетные данные и результаты лабораторных измерений [12, 13, 20–22], дающих достаточно

полное представление о динамике воспалительного ответа и гибели клеток миокарда в сценарии острого инфаркта в левом желудочке сердца мыши. Следует отметить хорошее согласие с экспериментальными данными при всех рассмотренных начальных условиях. Исключением является случай $\sigma = 1$ при $r_x, r_y \in [0.15, 0.30]$, когда область повреждения характеризуется относительно малой ядерной зоной при относительно малой общей площади зоны инфаркта, и наблюдаются меньшие потери кардиомиоцитов и менее острая иммунная реакция в сравнении с остальными случаями.

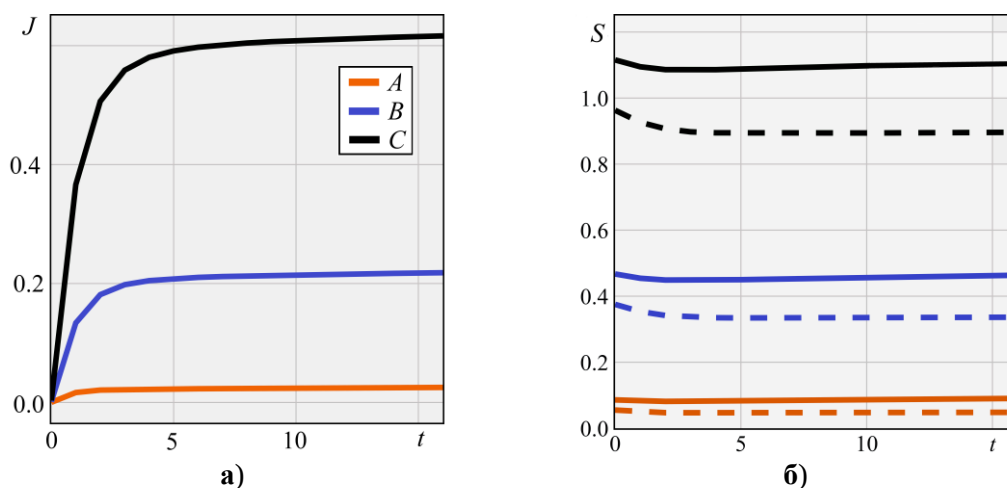


Рис. 3. Динамика количественных характеристик повреждения при начальных условиях A, B и C : **а)** интегральная оценка уровня повреждения $J(t)$; **б)** общая площадь повреждения $S_{\Omega}(t)$ (сплошные линии) и площадь соответствующей ядерной зоны $S_c(t)$ (штриховые линии).

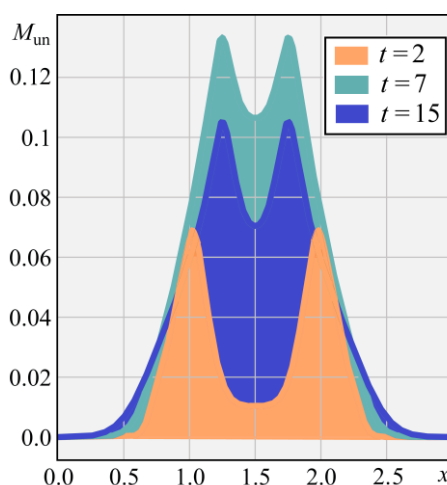


Рис. 4. Распределение плотности неактивированных макрофагов $M_{un}(t, x, y_0)$ в осевом сечении $y = y_0$ расчетной области Ω при начальных условиях C .

Таким образом, важное свойство численных решений задачи (1)–(10) в рассматриваемом биологически значимом диапазоне значений параметров и начальных условий состоит в том, что их характеризует стабильная локализация области повреждения преимущественно в границах, заданных начальным распределением переменных задачи. Численный анализ позволяет заключить, что полученные решения начально-краевой задачи (1)–(10) можно интерпретировать в дальнейшем как один из типичных сценариев острого воспаления и гибели клеток миокарда при инфаркте, который согласуется с достаточно широким кругом экспериментальных измерений и воспроизводится при достаточно широком спектре возможных вариантов начальных

условий протекания заболевания. Отметим, что, опираясь на данные лабораторных экспериментов, этот типичный сценарий можно определить как соответствующий относительно благоприятному сценарию развития инфаркта миокарда. Типичный сценарий представляет ценность не только с точки зрения оценки адекватности математической модели (1)–(8) и формирования более полного представления о течении воспалительного ответа при инфаркте, но и как важный инструмент для настройки будущих моделей и анализа более сложных сценариев инфаркта.

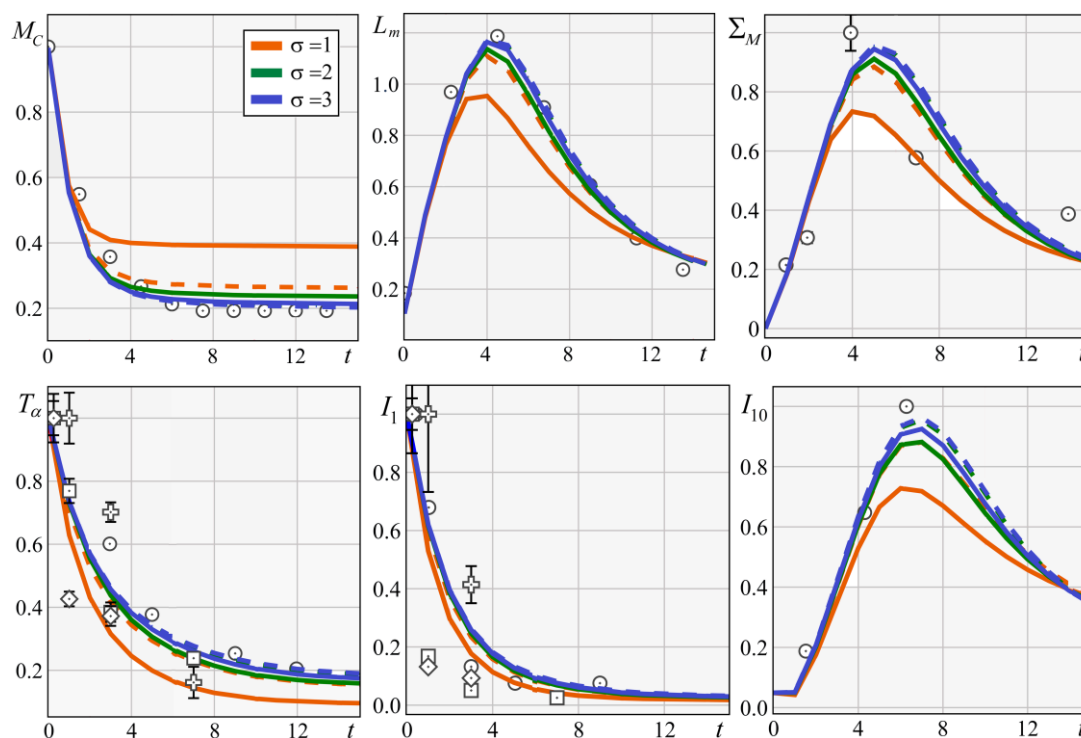


Рис. 5. Динамика плотностей кардиомиоцитов M_C , моноцитов L_m , активированных макрофагов $\Sigma_M = M_1 + M_2$, концентраций цитокинов T_α , I_1 и I_{10} в центральной точке (x_0, y_0) зоны повреждения при $\sigma = \{1, 2, 3\}$: сплошные линии – $r_x, r_y \in [0.15, 0.30]$; штриховые линии – $r_x, r_y \in [0.30, 0.60]$. Маркерами помечены экспериментальные данные: кружки – [12, 13]; квадраты – [20]; крестики – [21]; ромбы – [22].

Формирование демаркационного воспаления при инфаркте

Ранее уже отмечалось, что финитные решения вырождающихся квазилинейных параболических уравнений – это не единственное замечательное свойство системы (1)–(8), для которого имеются важные аналогии в функционировании рассматриваемой биологической системы. Как известно [27, 28], в активных биологических средах сочетание и противоборство локальных биохимических взаимодействий и диффузии определяют сложное динамическое поведение системы, которое характеризуется поиском системой возможных пространственно-неоднородных состояний равновесия. Начальный этап формирования локальных неоднородностей (структур), наблюдаемый в расчетах пространственно-временного распространения веществ (клеточных популяций и медиаторов воспаления) на биологически значимом интервале времени, представляет интерес с точки зрения биологии инфаркта как иллюстрация образования защитного «валика» демаркационного воспаления, в значительной мере определяющего течение иммунной реакции, тяжесть и исход инфаркта.

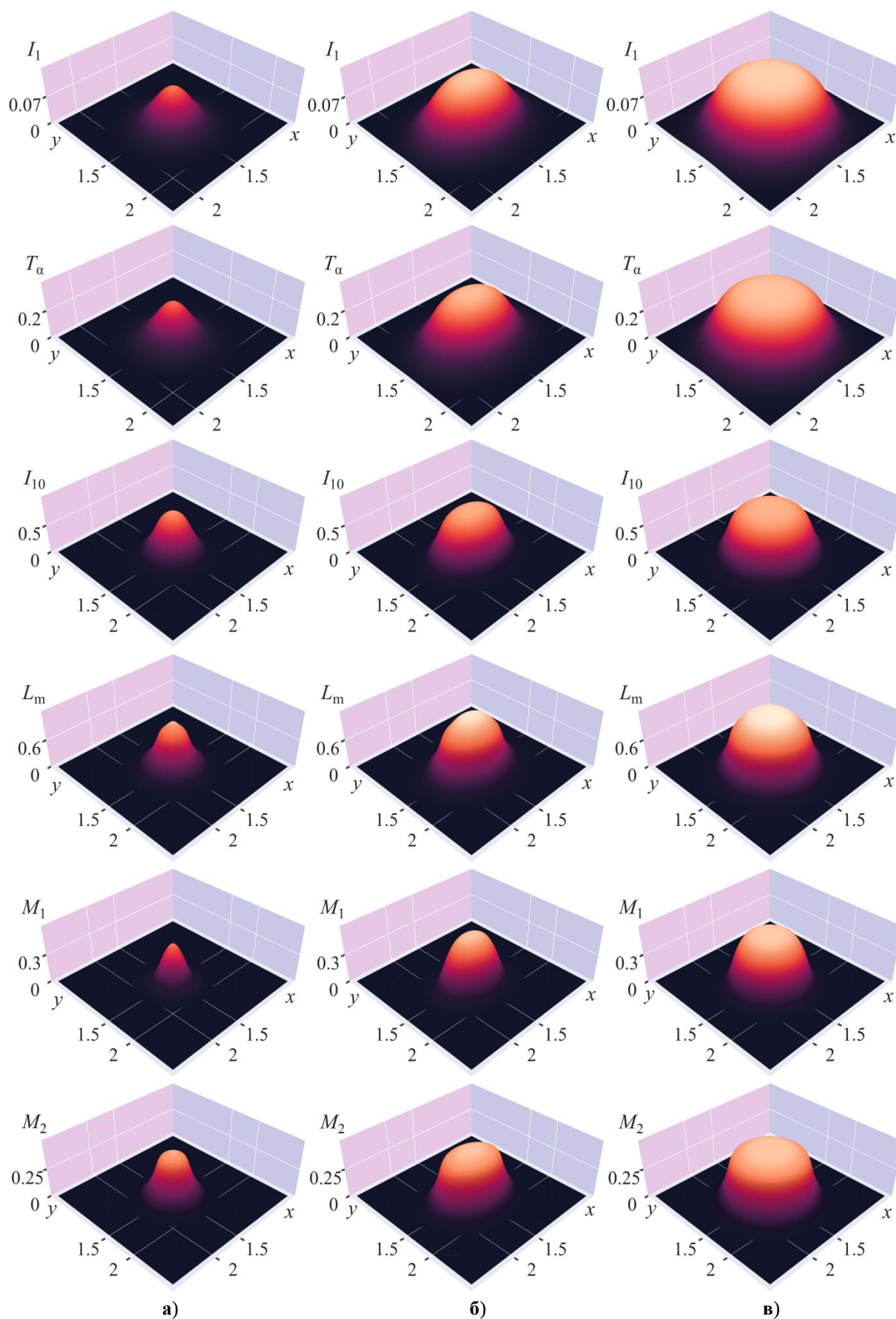


Рис. 6. Распределения компонент вектора решения задачи в зависимости от начальных условий: а) вариант А; б) вариант В; в) вариант С; $t = 5$ дней после начала инфаркта.

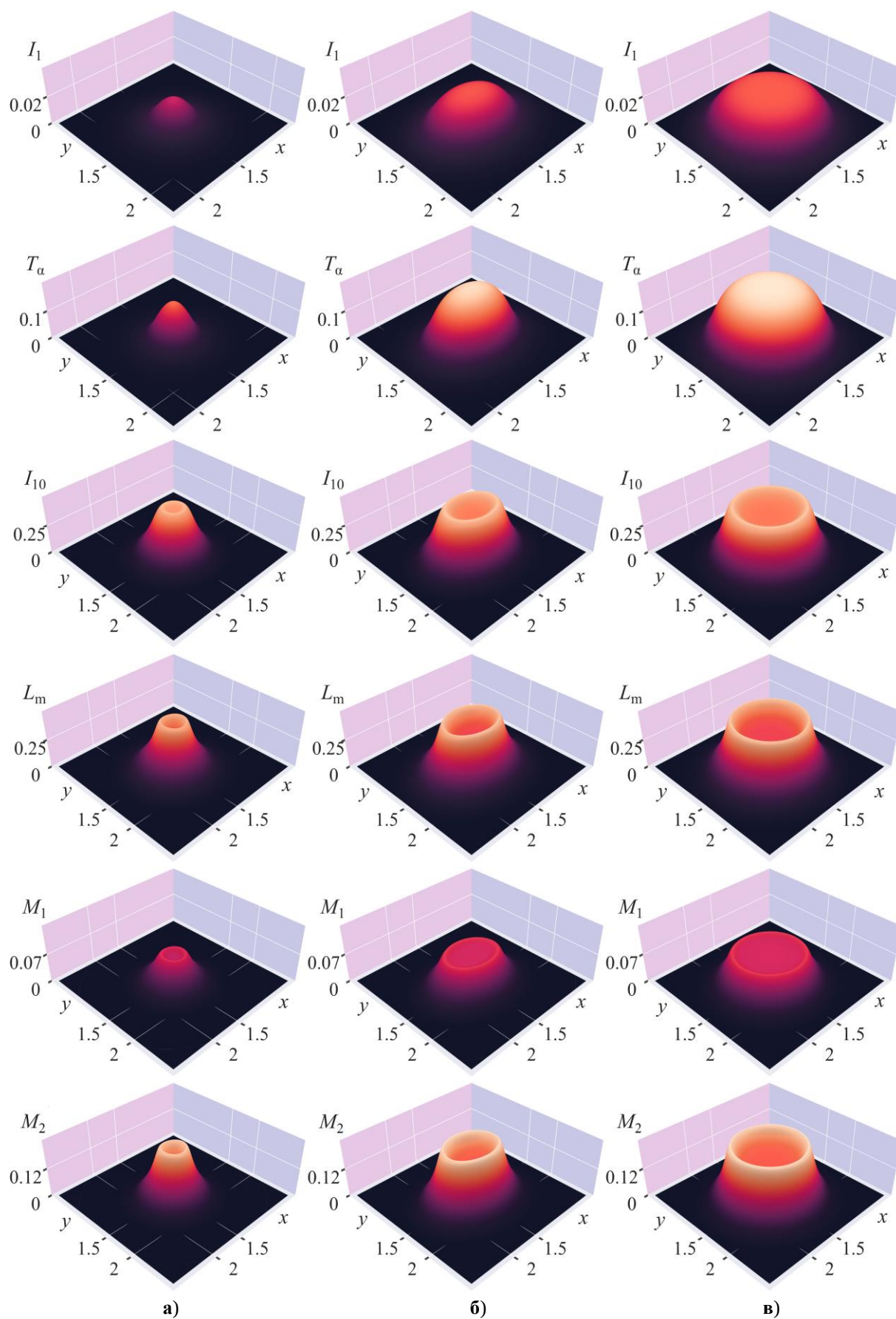


Рис. 7. Распределения компонент вектора решения задачи в зависимости от начальных условий: а) вариант А; б) вариант В; в) вариант С; $t = 15$ дней после начала инфаркта.

Достаточно полное представление о пространственно-временном развитии воспаления дают рисунки 6–8, полученные при начальных условиях, определенных как варианты А–С (при анализе структурообразования мы будем ориентироваться, прежде всего, на биологические соображения, поскольку именно они лежат в основе структурной организации модели (1)–(8)).

На рисунке 6 видно, что в разгар острой воспалительной реакции ($t = 5$ дней после начала инфаркта) распределения плотностей активированных макрофагов и концентраций цитокинов IL-1, IL-10, TNF- α сохраняют «память» о начальных условиях – о размере и форме зоны локального возмущения этих функций, а также об их колоколообразном пространственном распределении. К этому времени в полной мере запущен механизм активации макрофагов и их поляризации в про- и противовоспалительные фенотипы M1 и M2. Более того, период времени, когда доминирующую роль в воспалительной реакции играли макрофаги провоспалительного фенотипа M1, уже почти завершен – на рисунке 6 уровни плотностей M_1 и M_2 макрофагов про- и противовоспалительных фенотипов близки друг к другу. Можно заметить также, что распределение M_2 , в отличие от других переменных задачи, характеризуется более «наполненным» профилем с выраженной высокоградиентной областью на периферии зоны повреждения. Дальнейшие исследования показывают, что такое поведение может рассматриваться как один из ранних признаков перехода биологической системы от состояния нарастания воспаления к формированию защитной квазистационарной структуры – демаркационного воспаления, которое предотвращает распространение некроза в окружающую слабоповрежденную ткань миокарда. Отметим, что точность решений, характеризующихся наличием высокоградиентных прослоек, контролировалась в расчетах на последовательности сеток, так что здесь и ниже демонстрируются результаты, весьма слабо зависящие от величины шагов сетки.

В финале воспалительной фазы инфаркта ($t = 15$ дней от начала инфаркта, рис. 7) высокоградиентная прослойка в виде «валика» на периферии ядерной зоны сформирована уже для большей части компонент вектора решения задачи – L_m , M_1 , M_2 , I_{10} для всех вариантов начальных условий (9). Наиболее выражены неоднородности в распределениях противовоспалительных факторов – полей концентрации цитокина IL-10 и плотности макрофагов фенотипа M2. В то же время, провоспалительные факторы угнетены: отмечается стремительное уменьшение концентрации провоспалительного цитокина IL-1, а максимальные значения плотностей провоспалительных макрофагов фенотипа M1 оказываются вдвое меньше, чем M2.

На рисунке 8 представлены пространственно-временные распределения $M_{un}(t, x, y) = \text{const}$, которые получены при начальных условиях А–С (столбцы а), б) и в) соответственно). Видно, что при всех $t = 2, 5, 15$ дней распределение плотности неактивированных макрофагов M_{un} характеризуется наличием ярко выраженной неоднородности в виде узкой высокоградиентной прослойки, окаймляющей зону повреждения.

На рисунке 9 приведены в сопоставлении распределения $I_{10}(t, x_0, y)$, $M_2(t, x_0, y)$ и $M_{un}(t, x_0, y)$. Данные наглядно демонстрируют локализацию зоны некроза и формирование на ее периферии квазистационарной структуры, а также свидетельствуют о высоком потенциале указанных факторов воспаления как биомаркеров формирования демаркационного воспаления. Следует отметить, что в данном численном эксперименте интервал времени наблюдения примерно вдвое превышал типичное время течения воспалительной фазы инфаркта для того, чтобы

подчеркнуть теоретическую значимость обсуждаемого эффекта – образование квазистационарной структуры в реакционно–диффузионной системе (1)–(10) (см., например, [26]).

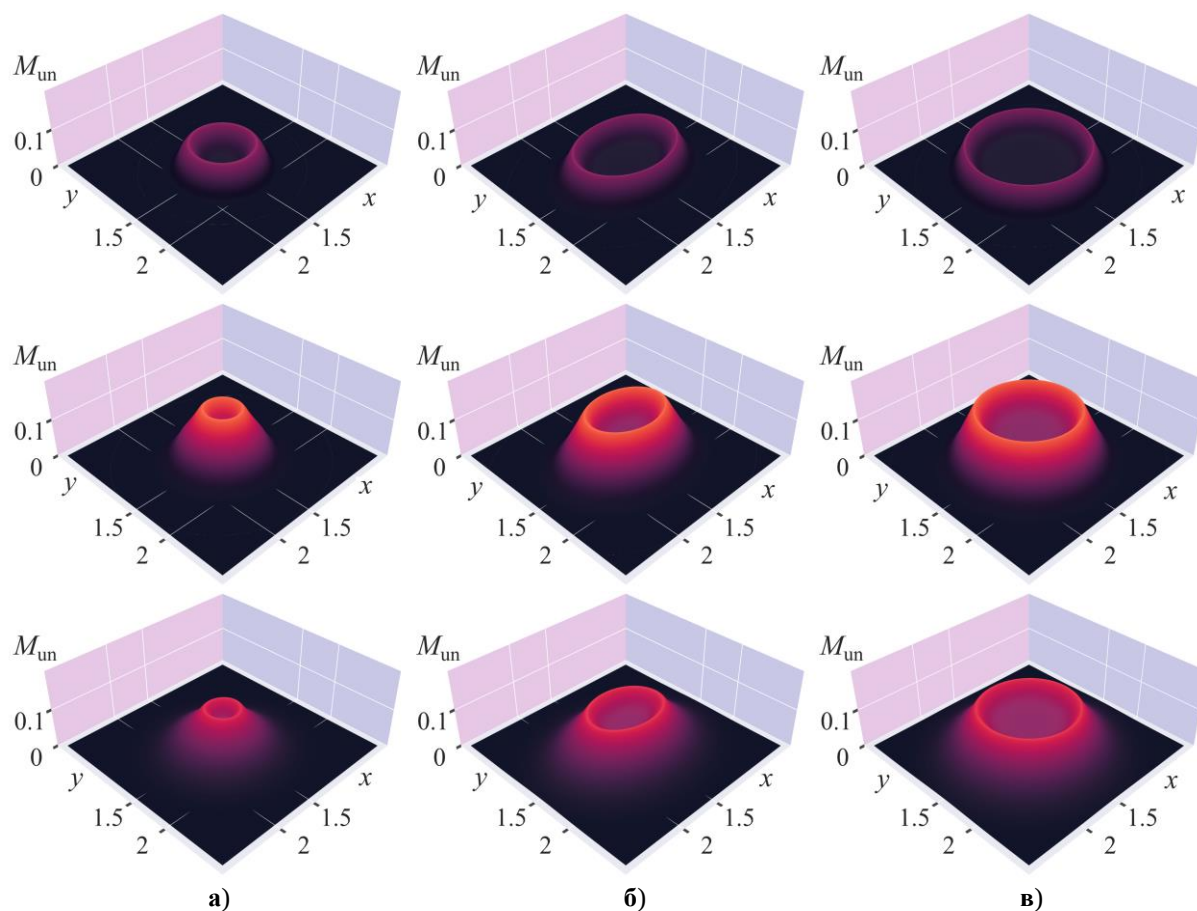


Рис. 8. Пространственно–временное распределение плотности неактивированных макрофагов M_{un} в зависимости от начальных условий: **а)** вариант А, **б)** вариант В, **в)** вариант С; *верхний ряд* – $t = 2$ дня, *средний* – $t = 5$ дней, *нижний* – $t = 15$ дней после начала инфаркта.

Сопоставляя данные на рисунках 6–9, можно заключить, что полученный в рамках принятого в настоящей работе подхода механизм развития воспалительной реакции, сопровождающийся формированием демаркационного воспаления, согласуется с известными представлениями. Наиболее ярким признаком формирования демаркационного воспаления являются лейкоциты, что также согласуется с данными клинических и экспериментальных наблюдений. В рамках принятой математической модели именно неактивированные макрофаги фенотипа M0, дислоцированные в зоне повреждения миокарда, являются самыми ранними признаками формирования демаркационного воспаления как квазистационарной структуры, которая в расчетах сохраняется неизменной, по крайней мере, в течение 20 дней. Согласно модели (1)–(8) и лежащим в ее основе биологическим данным, неактивированные макрофаги изменяют свою функциональную активность, приспосабливаясь к изменяющимся в ходе воспалительной реакции условиям. Основными стимулами для активации макрофагов в классически активированный провоспалительный (M1), либо альтернативно активированный противовоспалительный (M2) фенотипы считаются медиаторы воспаления, которые вырабатываются практически на всех стадиях воспалительной реакции и также имеют свою провоспалительную (IL-1, TNF- α) или противовоспалительную (IL-10) направленность.

До определенной степени неожиданным является то, что неоднородность в виде «валика» демаркационного воспаления со временем «сжимается», т.е. медленно перемещается от периферии к центру (данный эффект наглядно продемонстрирован ранее на рисунке 4). По-видимому, эта особенность – один из важных признаков относительно быстрого окончания острой фазы инфаркта, что представляется весьма реалистичным для рассматриваемого сценария инфаркта. В частности, на рисунках 6–7 отчетливо видно, что вслед за неактивированными моноцитами-макрофагами именно противовоспалительные макрофаги M_2 и цитокины $IL-10$ со временем начинают заполнять демаркационный «валик». Наиболее интенсивно этот процесс происходит при $t \geq 10$ дней, когда острая фаза воспаления подходит к завершению. Тем самым создаются благоприятные условия для восстановительной фазы заболевания.

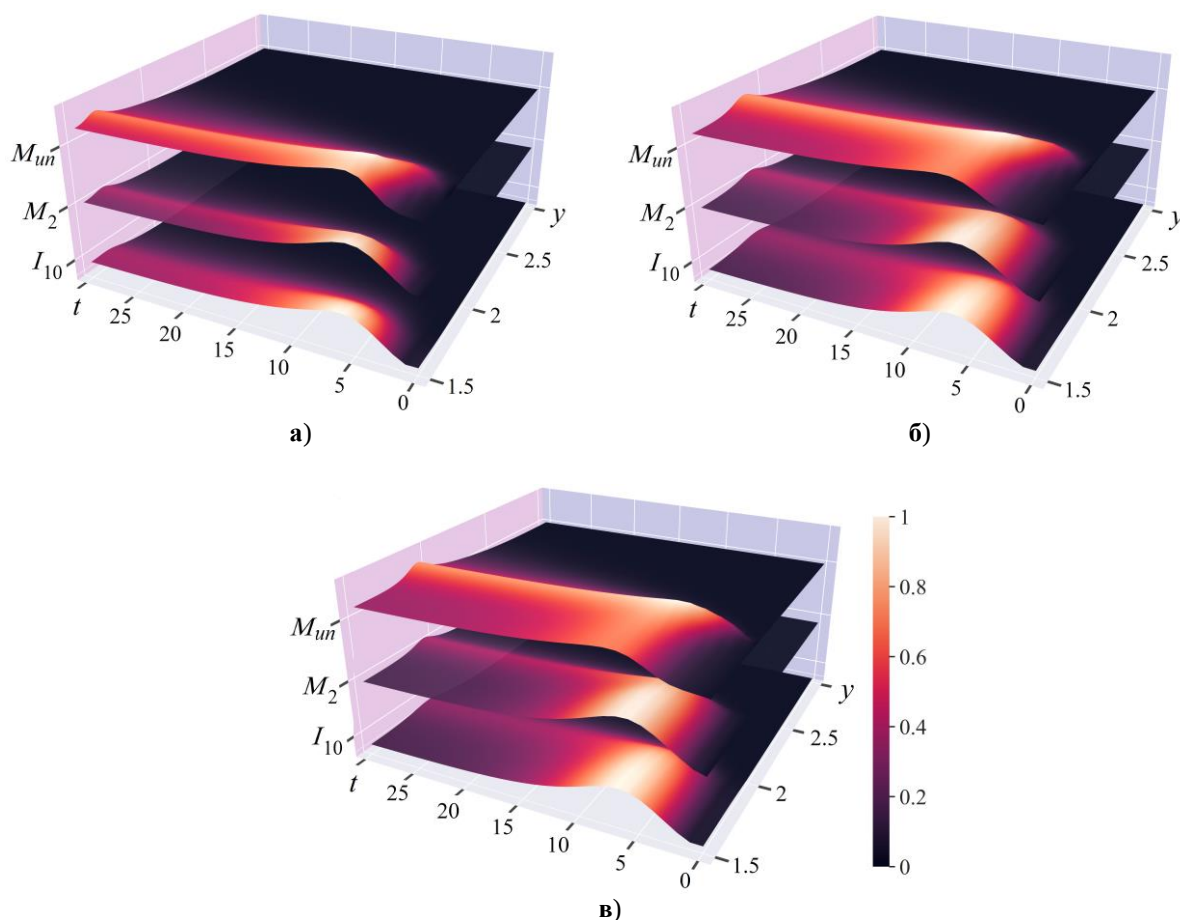


Рис. 9. Иллюстрация формирования квазистационарной структуры – «валика» демаркационного воспаления. Пространственно-временное распределение I_{10} , M_2 , M_{un} в осевом сечении $x = x_0$ в зависимости от начальных условий: **а)** вариант А; **б)** вариант В; **в)** вариант С. Представлены фрагменты расчетной области $y \geq y_0$.

Для того чтобы подчеркнуть ключевую роль основных клеток миокарда – кардиомиоцитов – в локализации демаркационного воспаления, на рисунке 10 сопоставляются распределения плотностей кардиомиоцитов $M_c(t, x, y_0)$ и неактивированных макрофагов M_{un} в сечении плоскостью $y = y_0$ в финале воспалительной фазы инфаркта ($t = 15$ дней после начала инфаркта) для вариантов А–С начальных условий (9). Видно, что во всех случаях демаркационное воспаление локализуется в области больших градиентов M_c , на границе очага некроза кардиомиоцитов с неповрежденными участками ткани миокарда.

Наконец, главным образом, с теоретической точки зрения представляют интерес результаты, которые в рамках постановки задачи (1)–(9) демонстрируют определенную вариативность процессов распространения волн плотности и структурообразования. Ранее, в рамках типичного сценария инфаркта (рис. 4) наблюдалось образование волны на периферии локального возмущения (см., например, распределение компоненты $u_3 \equiv M_{un}$ вектора решения U задачи (1)–(10)). Со временем увеличение амплитуды этой волны сопровождалось ее перемещением от периферии к центру с окончательной локализацией и формированием квазистационарной структуры в области максимума градиента $u_1 \equiv M_C$, стабильность которой мы наблюдали, по крайней мере, до 30 дней от начала инфаркта.

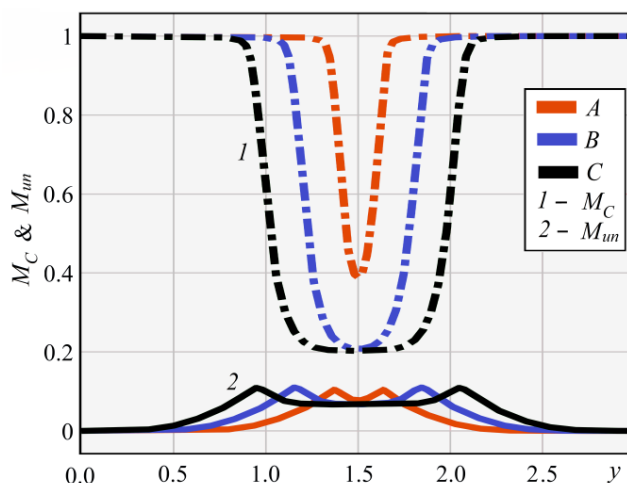


Рис. 10. Распределение плотностей живых кардиомиоцитов M_C (линии 1) и неактивированных макрофагов M_{un} (линии 2) в осевом сечении $x = x_0$ в зависимости от начальных условий; $t = 15$ дней после начала инфаркта.

Для сравнения с механизмом, представленным на рисунке 4, биологически значимый диапазон начальных условий (9)–(10) для реакционно–диффузионной системы (1)–(8) был изменен в части увеличения начальных значений u_i^0 ($i = 2, \dots, 8$) и σ , что в определенной мере, соответствует избыточной реакции иммунной системы на ишемическое повреждение миокарда. Поскольку в данном численном эксперименте ключевое значение имели все же не биологические, а математические соображения, время «наблюдений» составило $t \leq 100$ дней. Расчеты показали, что на этом промежутке времени в окрестности начальной зоны локального возмущения взаимодействующих полей компонент вектора решения U сначала формируется концентрическая волна, движущаяся с достаточно большой скоростью от центра к периферии. Эта волна локализуется в области больших градиентов u_1 , образуя со временем на периферии квазистационарную структуру (отмечена символом * на рисунке 11,а). Процесс пространственно-временной стабилизации этой структуры сопровождается рождением еще одной волны, которая, в отличие от первой, перемещается в обратном направлении – от периферии к центру. Результатом взаимодействия этой волны с основным возмущением является кратковременное повышение уровней компонент u_i ($i = 2, \dots, 8$) в центральной зоне, что, по-видимому, приводит к рождению следующей волны, которая в дальнейшем будет поглощена ранее образовавшейся периферийной структурой с почти стационарными границами. Стабильность этой структуры была ярко выражена на интервале $t \in [30, 100]$ дней.

Отметим, что этот результат представляется важным с точки зрения поиска условий реализации новых сценариев развития инфаркта, в которых избыточная воспалительная

реакция приводит к более тяжелым последствиям, чем в так называемом типичном (благоприятном) сценарии. В рамках нового потенциально терминального сценария инфаркта уже в первые часы развития заболевания наблюдается ярко выраженная гиперактивация петли положительной обратной связи в механизмах иммунного ответа и гибели клеток миокарда: на биологически значимом интервале времени гиперпролиферация и гиперактивация клеток иммунной системы (в данном случае – моноцитов–макрофагов) приводят к высвобождению все новых порций медиаторов воспаления, что вызывает активацию некроза тканей внутри очага воспаления и распространение повреждения на прилежащие ткани миокарда.

Таким образом, в рамках принятой математической модели найдены два сценария, описывающие эволюцию сложной последовательности структурообразующих событий в зависимости от реакционной способности иммунной системы при инфаркте миокарда. Численный анализ показал, что вариативность сценариев структурообразования и локализация нелинейной квазистационарной структуры на границе между зоной повреждения и здоровой тканью обусловлены возникновением в этой зоне дополнительных, не наблюдавшихся в типичном сценарии, локальных минимумов плотности живых кардиомиоцитов. Более детальный анализ терминального сценария инфаркта представляет собой предмет будущих исследований.

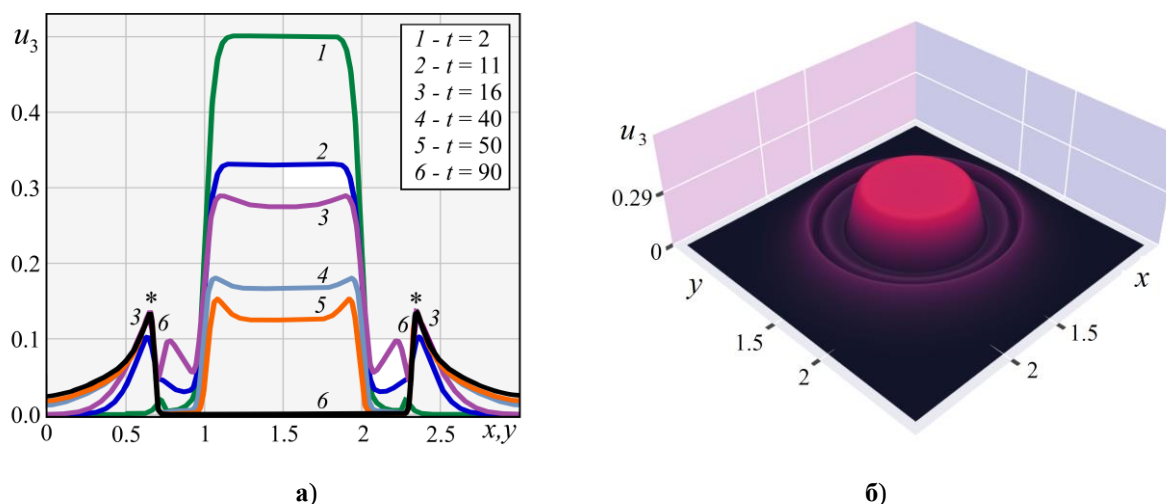


Рис. 11. Иллюстрация формирования квазистационарной структуры (*): **а)** картина в осевом сечении области Ω ; **б)** пространственное распределение компоненты u_3 вектора решения системы (1)–(9) при $t = 16$; $\sigma = 7$, $r_x = r_y = 0.5$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлены результаты численного исследования пространственно–временных аспектов некротической гибели клеток миокарда и иммунной реакции при ишемическом инфаркте II типа. Для описания процесса привлекается минимальная пространственно–распределенная математическая модель, ориентированная на учет баланса про- и противовоспалительных факторов асептического воспаления и их влияния на процесс гибели кардиомиоцитов в зоне ишемического повреждения. Начальные условия полагаются согласованными с данными лабораторных измерений.

Выполнен численный анализ некоторых наиболее важных с точки зрения биологии моделируемого процесса качественных свойств решений нелинейной системы уравнений типа реакция–диффузия с постоянными коэффициентами диффузии, принятой в качестве математической модели. Показано, что устойчивая локализация решения внутри пространственной области практически неизменных размеров наблюдается в достаточно широком диапазоне параметров начальных условий,

заданных в виде колоколообразных финитных функций. Представлены данные о формировании нелинейных динамических структур в рассматриваемой реакционно–диффузионной системе уравнений при отсутствии конвективных слагаемых. Полученные качественные свойства решения допускают вполне ясную биологическую интерпретацию.

В ходе численных экспериментов рассмотрен ряд наиболее характерных вариантов крупных очагов некротического повреждения миокарда при инфаркте в левом желудочке сердца мыши, сформировавшихся под влиянием индивидуальных факторов – топологии коронарных сосудов и места лигирования. Выполнен численный анализ наиболее общих закономерностей пространственно-временного развития воспалительной реакции на повреждение и гибель кардиомиоцитов. В рамках принятой модели сформулировано представление о типичном сценарии инфаркта с благоприятным исходом, который качественно и количественно согласуется с достаточно широким кругом экспериментальных измерений в крупном очаге некротического повреждения. Наиболее пристальное внимание отводится анализу хода воспалительной реакции в крупном очаге инфаркта и начальной фазы формирования нелинейной квазистационарной неоднородности (структуры) – демаркационного воспаления – в области больших градиентов плотности кардиомиоцитов, как правило, разделяющей очаг некроза кардиомиоцитов и неповрежденные участки ткани миокарда. Показана вариативность процессов распространения волн плотности и структурообразования, в значительной мере, определяющих течение иммунной реакции, тяжесть и исход инфаркта.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2018. V. 138. No. 20. P. e618–e651.
2. Chen J., Ceholski D.K., Liang L., Fish K., Hajjar R.J. Variability in coronary artery anatomy affects consistency of cardiac damage after myocardial infarction in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017. V. 313. P. H275–H282.
3. Martin T.P., MacDonald E.A., Elbassioni A.A.M., O'Toole D., Zaeri A. A.I., Nicklin S.A., Gray G.A., Loughrey C.M. Preclinical models of myocardial infarction: from mechanism to translation. *British J. Pharmacol.* 2022. V. 179. P. 770–791.
4. Lindsey M.L., Bolli R., Canty J.M. Jr., Du X.J., Frangogiannis N.G., Frantz S., Gourdie R.G., Holmes J.W., Jones S.P., Kloner R.A., Lefer D.J., Liao R., Murphy E., Ping P., Przyklenk K., Recchia F.A., Schwartz Longacre L., Ripplinger C.M., VanEyck J.E., Heusch G. Guidelines for experimental models of myocardial ischemia and infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. V. 314. P. H812–H838.
5. Kolesova H., Bartos M., Hsieh W.C., Olejnickova V., Sedmera D. Novel approaches to study coronary vasculature development in mice. *Developmental Dynamics*. 2018. V. 247. P. 1018–1027.
6. 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. No. 1. P. 152–166.
7. Entman M.L., Youker K., Shoji T., Kukiela G., Shappell S.B., Taylor A.A., Smith C.W. Neutrophil induced oxidative injury of cardiac myocytes. A compartmented system requiring CD11b/CD18-ICAM-1 adherence. *J. Clin. Invest.* 1992. V. 90. P. 1335–1345.

8. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Семенов Д.Е. *Регенеративно-пластическая недостаточность сердца: Морфологические основы и молекулярные механизмы*. Москва: Изд-во РАМН. 2003.
9. Симаков С.С. Современные методы математического моделирования кровотока с помощью осредненных моделей. *Компьютерные исследования и моделирование*. 2018. Т. 10. № 5. С. 581–604.
10. 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. No. 2. P. 111–126.
11. Воропаева О.Ф., Цгоев Ч.А. Численная модель динамики факторов воспаления в ядре инфаркта миокарда. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2019. Т. 22. № 2(78). С. 13–26.
12. Jin Y.-F., Han H.-C., Berger J., Dai Q., Lindsey M.L. Combining experimental and mathematical modeling to reveal mechanisms of macrophage-dependent left ventricular remodeling. *BMC Systems Biology*. 2011. V. 5. Article No. 60.
13. Wang Y., Yang T., Ma Y., Halade G.V., Zhang J., Lindsey M.L., Jin Y.-F. Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling post-myocardial infarction. *BMC Genomics*. 2012. V. 13.
14. Воропаева О.Ф., Цгоев Ч.А., Шокин Ю.И. Численное моделирование воспалительной фазы инфаркта миокарда. *Прикладная механика и техническая физика*. 2021. Т. 62. № 3. С. 105–117.
15. Moise N., Friedman A.A. Mathematical model of immunomodulatory treatment in myocardial infarction. *J. Theoretical Biology*. 2022. V. 544. P. 111–122.
16. Anderson R.H., Ho S.Y., Redmann K., Sanchez-Quintana D., Lunkenheimer P.P. The anatomical arrangement of the myocardial cells making up the ventricular mass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2005. V. 28. P. 517–525.
17. Gouda Z.A., Elewa Y.H. A., Selim A.O. Histological architecture of cardiac myofibers composing the left ventricle of murine heart. *Journal of Histology & Histopathology*. 2015. V. 2. Article No. 2.
18. Lin P.-C., Kreutzer U., Jue T. Anisotropy and temperature dependence of myoglobin translational diffusion in myocardium: implication for oxygen transport and cellular architecture. *Biophysical Journal*. 2007. V. 92. P. 2608–2620.
19. Strijkers G.J., Bouts A., Blankesteijn W.M., Peeters T.H., Vilanova A., van Prooijen M.C., Sanders H.M., Heijman E., Nicolay K. Diffusion tensor imaging of left ventricular remodeling in response to myocardial infarction in the mouse. *NMR in Biomedicine*. 2009. V. 22. P. 182–190.
20. Saxena A., Bujak M., Frunza O., Dobaczewski M., Gonzalez-Quesada C., Lu B., Gerard C., Frangogiannis N.G. CXCR3-independent actions of the CXC chemokine CXCL10 in the infarcted myocardium and in isolated cardiac fibroblasts are mediated through proteoglycans. *Cardiovascular Research*. 2014. V. 103. P. 217–227.
21. Bujak M., Dobaczewski M., Chatila K., Mendoza L.H., Li N., Reddy A., Frangogiannis N.G. Interleukin-1 Receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling. *Am. J. Pathol.* 2008. V. 173. P. 57–67.
22. Zuylen V.-L., Haan M., Roelofs H., Fibbe W.E., Schali J.M., Atsma D.E. Myocardial infarction models in NOD/Scid mice for cell therapy research: permanent ischemia vs ischemia-reperfusion. *SpringerPlus*. 2015. V. 4. Article No. 336.
23. Hsu E.W., Xue R., Holmes A., Forder J.R. Delayed reduction of tissue water diffusion after myocardial ischemia. *Am. J. Physiol.* 1998. V. 275. P. H697–H702.
24. Beyhoff N., Lohr D., Foryst-Ludwig A., Klopffleisch R., Brix S., Grune J., Thiele A., Erfinanda L., Tabuchi A., Kuebler W.M., Pieske B., Schreiber L.M., Kintscher U. Characterization of myocardial microstructure and function in an experimental model of isolated subendocardial damage. *Hypertension*. 2019. V. 74. P. 295–304.

25. Яненко Н.Н. *Метод дробных шагов решения многомерных задач математической физики*. Новосибирск: Наука. Сиб. отд. 1967. 195 с.
26. Колмогоров А.Н., Петровский И.Г., Пискунов Н.С. Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием количества вещества, и его применение к одной биологической проблеме. *Бюл. МГУ., сер. Математика и механика*. 1937. Т. 1. С. 1–26.
27. Самарский А.А., Галактионов В.А., Курдюмов С.П., Михайлов А.П. *Режимы с обострением в задачах для квазилинейных параболических уравнений*. М.: Наука, 1987. 480 с.
28. Turing A.M. The chemical basis of morphogenesis. *Phyl. Trans. Roy. Soc.* 1952. V. 237. P. 37–72.

Рукопись поступила в редакцию 27.01.2023, переработанный вариант поступил 25.02.2023.
Дата опубликования 02.03.2023.

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

Numerical Modelling of Myocardial Infarction. I. Analysis of Spatiotemporal Aspects of the Local Inflammatory Response

Voropaeva O.F.¹, Tsgoev Ch.A.^{1,2}

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

² *Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia*

Abstract. The results of numerical modelling of the necrotic death of myocardial cells and immune response dynamics in type II ischemic infarction are presented. The initial conditions were consistent with the experimental data. The adopted minimal mathematical model focused on the balance of pro- and anti-inflammatory factors of aseptic inflammation and their influence on the process of cardiomyocyte death. The issue of the formation of nonlinear dynamic structures in the adopted reaction-diffusion system of equations in the absence of convective terms has been examined. It is shown that a stable localization of the solution of the initial-boundary value problem within the spatial region of practically unchanged size is observed in a fairly wide range of parameters of the initial conditions set in the form of bell-shaped finite functions.

Qualitative properties of solutions allow biological interpretation. Within the framework of the adopted model, we considered several important examples and, on this basis, described a typical scenario of a heart attack with a favorable outcome. We have studied the most general patterns of the formation of demarcation inflammation near a large necrosis focus in a typical acute infarction scenario, taking into account individual differences in the topology of the coronary vascular network and the topography of the infarction. The adequacy of the results is confirmed by quantitative and qualitative agreement with a fairly wide range of experimental data on the dynamics of infarction in the left ventricle of the mouse heart.

Key words: *mathematical model, reaction–diffusion equations, method of fractional steps, acute myocardial infarction, local injury, biochemistry, cardiomyocytes, cytokines, macrophages, demarcation inflammation, structures.*