

Численное моделирование инфаркта миокарда при многососудистом поражении коронарного русла.

I. Анализ некоторых модельных сценариев

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 методологии математического моделирования выполнено исследование воспалительной фазы острого инфаркта миокарда второго типа, отягощенного многососудистым поражением коронарного русла. Минимальная реакционно-диффузионная математическая модель ориентирована на описание функциональной M1/M2-поляризации макрофагов и влияния факторов асептического воспаления на процесс гибели кардиомиоцитов в зоне некротического повреждения миокарда. Начальные условия и динамика процесса в ядре инфаркта полагаются согласованными с данными лабораторных измерений. На ряде модельных примеров исследован характер пространственно-временного распространения веществ (клеточных популяций и медиаторов воспаления), а также особенности формирования крупного очага повреждения и нелинейных динамических структур демаркационного воспаления. Проанализированы закономерности функционирования базовых механизмов воспалительной реакции, выполнена оценка эффективности противовоспалительных терапевтических стратегий, основанных на управлении цитокинами и поляризацией макрофагов при инфаркте с учетом многососудистого поражения. Результаты исследований позволяют рассматривать принятую реакционно-диффузионную модель с постоянными коэффициентами диффузии как пример формального описания активной среды, в которой действуют одновременно два механизма конкуренции: локальные биохимические процессы противостоят диффузии, но не менее значимым является противостояние про- и противовоспалительного звеньев врожденного иммунного ответа. Адекватность результатов исследований подтверждается количественным и качественным согласием с экспериментальными данными.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, многососудистое поражение, кардиомиоциты, цитокины, поляризация макрофагов, демаркационное воспаление, математическая модель, уравнения реакции–диффузии, метод дробных шагов, взаимодействие популяционных волн, квазистационарные структуры.

ВВЕДЕНИЕ

Острый инфаркт миокарда – это патологический процесс, развивающийся на фоне острой (не хронической) ишемии, приводящей к появлению очагов нежизнеспособной некротизированной ткани и полной или частичной утрате сократительной способности сердечной мышцы [1, 2]. Согласно данным наблюдений, при инфаркте вероятность гемодинамически значимых катастроф, затрагивающих не одну, а несколько крупных

* vorop@ict.nsc.ru

** chermmentsgoev@yandex.ru

коронарных сосудов (ветвей), может достигать 80 %. Состояние таких пациентов характеризуется возрастанием риска неблагоприятного течения инфаркта миокарда в ближайшем и отдаленном периоде наблюдений, в том числе из-за высокой вероятности рецидивов инфаркта, развития сердечной недостаточности и нарушений в работе иммунной и кроветворной систем. Следует отметить, что по этим причинам многососудистое поражение относят к значимым прогностическим факторам обширного инфаркта, захватывающего большую часть сердечной мышцы.

Анализ литературных источников указывает на то, что к числу тем, наиболее часто обсуждаемых в контексте многососудистого поражения миокарда и его последствий, следует отнести популяционный статистический анализ клинических случаев и риска острого инфаркта, позволяющий обобщить данные о частоте и прогнозе повторного ИМ (см., например, [3–8]). Вместе с тем, все большую актуальность приобретает лабораторное и клиническое исследование особенностей реализации иммунного ответа и поиск наиболее эффективных терапевтических стратегий управления врожденной иммунной реакцией, которые могут оказаться успешными на фоне массового применения в клинической практике технологий реваскуляризации, в том числе и в смысле снижения вероятности сердечно-сосудистых катастроф в будущем (см., например, обзор [7]). Отметим, что подробное описание биомедицинских аспектов иммунной реакции и обзор современных исследований можно найти, в частности, в работах [9–23].

По данным биомедицинских исследований, отличительной чертой реакции организма на некротическое повреждение миокарда является экстренное массовое рекрутирование иммунных клеток, в первую очередь лейкоцитов, из кроветворных органов в область повреждения для организации и реализации сложного процесса очищения зоны повреждения от продуктов распада, секреции медиаторов воспаления и замены погибших некротических клеток прочным рубцом [9–19]. Одновременно формируется точка зрения, что гиперактивность лейкоцитов имеет свои негативные последствия в виде усиления эффектов патологического ремоделирования сердца, сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма (см., например, [19]). Эти и многие другие аспекты патогенеза инфаркта и врожденного иммунного ответа инициируют повышенный интерес к их более тщательному анализу с привлечением инструментов математического моделирования.

Одной из малоизученных, но важных и интересных для моделирования задач представляется анализ механизмов развития биохимических процессов, способствующих образованию крупных очагов повреждения при сложном многососудистом поражении системы коронарного кровообращения. В настоящей работе, являющейся развитием и продолжением исследований [20–23], предпринимается попытка такого анализа. Работа содержит результаты начального этапа (часть I) вычислительного эксперимента, в рамках которого на модельных примерах исследован характер пространственно-временного распространения веществ (клеточных популяций и медиаторов воспаления) и особенности формирования нелинейных динамических структур демаркационного воспаления, проанализированы закономерности функционирования базовых механизмов воспалительной реакции и выполнена оценка роли основных медиаторов воспаления.

1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Содержательная (биологическая) модель

В качестве биологической (живой) модели ишемического инфаркта в лабораторных исследованиях чаще всего рассматривается процесс *in vivo* в левом желудочке сердца мышцы. Эти исследования предоставляют качественные описания и количественные

данные, в том числе те, на которые мы будем опираться в настоящей работе для калибровки математической модели и для анализа биохимии инфаркта.

Как и в предшествующих работах этого цикла [21–23], исходим из того, что сердечная мышечная ткань (миокард) на 80–90 % состоит из множества электропроводящих клеток кардиомиоцитов. Эти клетки обеспечивают, главным образом, сократительную функцию миокарда, так что потеря кардиомиоцитов из-за недостаточности кровоснабжения (ишемии) при физиологически обусловленной или принудительной (в исследовательских целях у лабораторных животных) окклюзии коронарных сосудов ведет к неустранимой сердечной недостаточности и напрямую связана с риском терминального исхода. При этом, как и у человека, повреждение миокарда у мышей носит ярко выраженный очаговый характер, причем любой очаг независимо от его размера и тяжести повреждения характеризуется, прежде всего, наличием области максимального поражения – ядра инфаркта. Известно, что при инфаркте ядерная зона заполнена некротизированными клетками с необратимыми повреждениями, а вот «судьба» клеток миокарда в окружающей ядро слабоповрежденной «серой» зоне при высоком риске окончательной потери жизнеспособности, как правило, не предрешена, и современные терапевтические воздействия нацелены на предотвращение потерь именно в этой зоне. При многососудистом поражении коронарного русла картина существенно усложняется тем, что зона повреждения может характеризоваться образованием не одного, а нескольких ядер с различными конфигурациями «серых» зон в зависимости от особенностей топологии сети коронарных сосудов в окрестности окклюзии. Тем не менее, согласно наблюдениям, с высокой долей вероятности в результате всех этих событий образуется единый крупный очаг некроза миокарда, захватывающий бассейны подверженных сужению (или лигированию) ветвей крупной коронарной артерии.

Считаем, что при рассмотрении сценариев с сильным ветвлением коронарных сосудов, задействованных в ишемическом процессе, общий подход к моделированию может оставаться тем, который был разработан для случая крупноочагового инфаркта с неосложненной морфологией [21–23]. Предполагаем, в частности, что а) общее расположение кардиомиоцитов может быть охарактеризовано наличием некоторой единой оси миокардиальных клеток, которая обнаруживается *in vivo* на срезах в среднем слое миокарда и вдоль которой происходит более интенсивный, чем в других направлениях, перенос веществ, б) хотя любая локальная область миокарда имеет уникальный морфологический рисунок, все же в среднем его внутренняя структура достаточно однородна, в) архитектура сердца по своей природе трехмерна, но этим фактом можно пренебречь, т. к. большинство измеряемых характеристик (от структуры миокарда до характеристик происходящих там процессов) получены на двумерных гистологических срезах или диссоциированных клетках (см., например, [24–27]), г) повреждение, захватывающее всю толщину стенки левого желудочка, и происходящие там процессы можно считать однородными по данному направлению.

Таким образом, при моделировании 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 направлением наиболее интенсивного переноса веществ в среднем слое миокарда в месте локализации повреждения, ось y ортогональна x . Таким образом, задача будет рассматриваться в экономичной двумерной нестационарной постановке.

Содержательная биологическая модель процесса гибели кардиомиоцитов и иммунного ответа в виде асептического воспаления отражает, в первую очередь, одно из фундаментальных свойств воспаления – его двойственность: факторы воспаления обеспечивают защиту и устойчивость органа к локальному повреждению, играют решающую роль в создании условий для восстановления органа, но одновременно

некоторая часть из них обладает цитотоксическим свойством, так что воспаление одновременно способно усиливать процессы гибели основных клеток миокарда кардиомиоцитов. В рамках модельного представления процесса гибели кардиомиоцитов и врожденной иммунной реакции принимаются во внимание лишь наиболее значимые с точки зрения современных биомедицинских представлений факторы [1, 2, 21, 24–34]: а) мобилизация моноцитов-макрофагов в зону повреждения и их активация цитокинами и хемокинами, б) поляризация активированных макрофагов как результат адаптации их фенотипа и функций к изменяющемуся в ходе воспалительной реакции состоянию окружающей микросреды, в) развитие некротического повреждения миокарда при участии лейкоцитов и медиаторов воспаления (цитокинов).

В рамках принятой модели динамика местного асептического воспаления определяется, прежде всего, моноцитами (самыми крупными лейкоцитами), которые под влиянием биохимических сигналов прибывают в зону повреждения миокарда и дифференцируются в неактивированные макрофаги фенотипа M0. Источники сигналов – это множество различных медиаторов воспаления, которые секретируются затронутыми ишемией кардиомиоцитами или самими клетками системы иммунитета. Принимаем также для простоты, что поскольку субпопуляция нейтрофилов (наиболее многочисленная часть лейкоцитов) стремительно истощается уже в начале моделируемого процесса, их участие в продукции медиаторов воспаления послужит лишь триггером инициации иммунной реакции, а основным источником медиаторов со временем становятся поврежденные кардиомиоциты. При этом в качестве DAMPs – эндогенных сигналов опасности – выступают медиаторы воспаления интерлейкин IL-1 и фактор некроза опухолей TNF- α . Так же как и в [30], предполагаем, что моноциты и макрофаги элиминируются через лимфатическую систему.

В согласии с общепринятой концепцией, в модели принимается идея M1/M2 поляризации активированных цитокинами макрофагов фенотипа M0. При этом классически активированные M1-макрофаги играют ключевую роль в защите органа-хозяина, выполняя функцию фагоцитоза, а также они секретируют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин IL-1 и хемокин фактор некроза опухоли TNF- α , поддерживая тем самым воспаление. Альтернативно активированные M2-макрофаги продуцируют противовоспалительные цитокины, в частности, интерлейкин IL-10, и регулируют воспаление. Важной составляющей процесса поляризации является также перепрограммирование макрофагов: предполагается, что в зависимости от условий микроокружения макрофаги могут изменить свой фенотип, действуя в рамках континуума функциональных состояний M1/M2 (см., например, [31–34]).

В согласии с лабораторными наблюдениями модельный механизм воспалительной реакции на повреждение действует таким образом, что активация макрофагов приводит к увеличению концентрации цитокинов уже в первые часы заболевания, а цитокины способствуют активации макрофагов обоих фенотипов. Это может приводить к гиперактивации воспаления, однако противовоспалительный эффект обеспечивает интерлейкин IL-10, который секретируется макрофагами, при этом сам способен подавлять активность макрофагов и секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов. Динамика описываемого процесса такова, что провоспалительный фагоцитарный фенотип M1 доминирует у макрофагов на ранних стадиях воспалительной реакции, в то время как преобладание противовоспалительного фенотипа M2 способствует окончанию острой фазы воспаления и нормальному течению восстановительного процесса при остром инфаркте. Дополнительно будем иметь в виду, что динамический дисбаланс про- и противовоспалительного звеньев врожденной иммунной реакции относится к числу ключевых факторов патогенеза многих дегенеративных процессов, в том числе вызывающих функциональную недостаточность сердечно-сосудистой системы и повторные инфаркты.

Математическая модель

Для описания биохимического процесса в зоне некротического повреждения миокарда используется достаточно лаконичная, обоснованная количественными сопоставлениями с экспериментальными данными математическая модель [21–23]:

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

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

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

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

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

$$\frac{\partial T_\alpha}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} D_x^{(1)} \frac{\partial T_\alpha}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} D_y^{(1)} \frac{\partial T_\alpha}{\partial y} + (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha, \quad (6)$$

$$\frac{\partial I_1}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} D_x^{(2)} \frac{\partial I_1}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} D_y^{(2)} \frac{\partial I_1}{\partial y} + (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1, \quad (7)$$

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

где M_C – плотность основных клеток сердечной мышцы (кардиомиоцитов); L_m – плотность моноцитов; M_{un} – плотность неактивированных макрофагов (фенотип 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 усредненное значение плотности кардиомиоцитов в неповрежденной ткани миокарда. 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; $D_x^{(\mu)}$ и $D_y^{(\mu)}$ – коэффициенты диффузии цитокинов TNF- α , IL-1, IL-10 ($\mu = 1, 2, 3$) в направлениях x и y соответственно. Дробные значения коэффициентов Хилла здесь следует расценивать, прежде всего, как способ компенсации неопределенностей и принятых биологических и математических идеализаций сложного реального процесса. Как и в [21–23], при определении структуры правых частей модели (1)–(8) 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 наиболее изученных цитокинов IL-1 и TNF- α , который описывается неявным образом.

Для оценки уровня повреждения удобно ввести дополнительную переменную – дефект плотности кардиомиоцитов $Dam = M_{C0} - M_C$. Интегральная оценка уровня повреждения производилась с помощью функции:

$$J(t) = \frac{1}{M_{C0}} \iint_{\Omega} Dam(t, x, y) dx dy,$$

площадь поврежденного участка определялась по аналогии с общепринятой в лабораторной практике методикой:

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

где оптимальные значения δ выбирались с учетом методологии анализа экспериментальных инфарктных зон (см., например, [24]). Особое место отводится контролю локального уровня повреждения миокарда и воспаления в характерных точках, которые, в частности, согласовывались с подходами, принятыми в лабораторных экспериментах.

Так же как и в [21–23], решению задачи (1)–(8) предшествовало обезразмеривание переменных и параметров с помощью характерных масштабов длины X и скорости диффузии D_0 (из этих масштабов выстраивался масштаб времени молекулярно-клеточных процессов, который согласовывался также с наблюдаемым на тканевом или органном уровне характерным временем патогенеза инфаркта T), плотности клеток иммунной системы Q и концентраций цитокинов C_1, C_2, C_3 ; в качестве масштаба плотности кардиомиоцитов представляется естественным принять величину M_{C0} . Использовались следующие представления основных параметров и переменных задачи (верхняя черта – символ безразмерной переменной):

$$x = X \bar{x}, \quad y = X \bar{y}, \quad t = \frac{X^2}{D_0} \bar{t}, \quad D_x^{(\mu)} = D_0 \bar{D}_x^{(\mu)}, \quad D_y^{(\mu)} = D_0 \bar{D}_y^{(\mu)}, \quad M_C = M_{C0} \bar{M}_C, \\ L_m = Q \bar{L}_m, \quad M_{un} = Q \bar{M}_{un}, \quad M_1 = Q \bar{M}_1, \quad M_2 = Q \bar{M}_2, \quad T_\alpha = C_1 \bar{T}_\alpha, \quad I_1 = C_2 \bar{I}_1, \quad I_{10} = C_3 \bar{I}_{10}.$$

В ходе обезразмеривания значения масштабов длины, времени и скорости диффузии согласовывались с наблюдениями и показателями, характерными для биологического процесса, принятого в качестве «эталонного», в том числе с линейными размерами миокарда, с известными 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 учитывались аллометрические (обусловленные различием пропорций у организмов с разными размерами) различия времени протекания основных процессов, различия физических свойств тканей конкретного организма, а также сведения о том, что при инфаркте миокарда скорость диффузии в период острой фазы инфаркта может уменьшаться на 15–20 % (см., например, [35–39], а также более подробное объяснение в [21]). Значения остальных масштабов определялись характерными значениями переменных, согласованными с данными лабораторных экспериментов. В дальнейшем, если не оговорено другое, речь пойдет об обезразмеренных переменных, но символ обезразмеривания будет опускаться.

Отметим, что структура модели (1)–(8) отражает описанную выше идеализацию универсального механизма асептического воспалительного ответа на клеточное повреждение любой этиологии. Параметрическая настройка модели проводилась с привлечением данных, полученных в «эталонном» процессе – в ядре инфаркта, спровоцированного хирургической операцией лигирования ветвей левой коронарной артерии у мышей. Соответствующие значения параметров получены на предыдущих этапах работы в ходе решения обратной коэффициентной задачи, где выдвигалось требование близости (в смысле наименьших квадратов) численного решения задачи (1)–(8) к экспериментальным временным рядам из работ [30, 40–43]. Обезразмеренные значения параметров модели представлены в таблице 1 (детальное обсуждение процедуры параметрической идентификации модели (1)–(8) можно найти в [20, 21, 29]).

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

При задании начальных условий исходим из того, что при многососудистом поражении развитие инфаркта в первые минуты и часы с момента острого нарушения кровообращения происходит по относительно быстрым механизмам некротической смерти клеток с формированием P локализованных очагов – зон повреждения миокарда, расположенных ниже места лигирования по ходу магистрального сосуда и/или его ветвей. Основываясь на количественных экспериментальных данных [30, 40–43], предполагаем также, что на этом этапе уже инициирован воспалительный ответ. В методических целях полагаем, что все очаги возникают без сколько-нибудь существенных временных задержек, т.е. практически одновременно, и в относительной близости друг от друга, что предполагает их взаимное влияние (в противном случае оба события можно рассматривать как независимые). Каждая k -я зона повреждения ($k = 1, \dots, P$) может быть как относительно однородной по уровню повреждения с достаточно узкой границей, отделяющей ядро от неповрежденной ткани миокарда, так и наоборот – с относительно небольшой областью ядра, окруженной обширной слабоповрежденной «серой» зоной.

Пусть $\mathbf{U} = (u_1, \dots, u_8) = (M_c, L_m, M_{un}, M_1, M_2, T_\alpha, I_1, I_{10})$ – вектор решения системы (1)–(8). Общая схема расчетной области с расположенными там очагами начального некротического повреждения показана на рисунке 1.

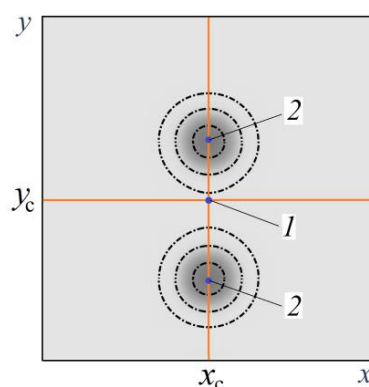


Рис. 1. Общая схема расчетной области Ω . Штрихпунктирные линии обозначают очаги повреждения; характерные (контрольные) точки: 1 – (x_c, y_c) , 2 – $(x_0^{(k)}, y_0^{(k)})$, $k = 1, 2$.

В области конечных размеров Ω задается точка отсчета (x_c, y_c) , относительно которой определяется расстояние до центра k -й ядерной зоны $(x_0^{(k)}, y_0^{(k)})$: $\Delta^{(k)} = \left[(x_0^{(k)} - x_c)^2 + (y_0^{(k)} - y_c)^2 \right]^{1/2}$, где $k = 1, \dots, P$. Начальные условия, определяющие каждую k -ю зону повреждения с собственным ядром и «серой» зоной, задаются при $t = t_0 = 0$ в виде положительных колоколообразных функций вида

$$u_1^{(k)}(t_0, x, y) = 1 - \xi_1^{(k)} \exp(-R_k^{\sigma_k}), \quad u_q^{(k)}(t_0, x, y) = \xi_q^{(k)} \exp(-R_k^{\sigma_k}), \quad 0 \leq \xi_1 \leq 1, \quad \xi_q \geq 0, \quad (9)$$

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

Далее всюду для k -й зоны повреждения: x_0, y_0 – пространственные координаты условного центра ядра зоны повреждения; параметры r_x, r_y и σ позволяют варьировать начальную конфигурацию повреждения, включая градиент плотности кардиомиоцитов на границе поврежденной зоны, общую площадь поврежденного участка и относительный размер наиболее поврежденной (ядерной) зоны, а также протяженность (в радиальном направлении) «серой» зоны инфаркта.

Ввиду того, что в рамках принятого здесь подхода течение инфаркта при многосудистом поражении характеризуется в общем случае достаточно большим разнообразием сценариев, естественно использовать понятие «типичного» сценария острого инфаркта с относительно благоприятным (т. е. нетерминальным) исходом [22], для которого начальные условия полагаются качественно и/или количественно согласованными с экспериментальными данными [30, 40–43]:

$$\xi_1 = 0.03, \quad \xi_2 = 0, \quad \xi_3 = 0.1, \quad \xi_4 = 0, \quad \xi_5 = 0, \quad \xi_6 = 1, \quad \xi_7 = 1, \quad \xi_8 = 0.05. \quad (10)$$

В ходе численных экспериментов начальные условия (9) определялись варьированием значений параметров ξ_q в окрестности значений (10). В основных модельных сценариях, если это не оговорено особо, конфигурация начальных зон повреждения определялась значениями параметров $r_x, r_y \in [0.06, 0.25]$, $\sigma = \{1, 2, 4\}$ и полагалось $\Delta^{(1)} = \Delta^{(2)} = \Delta$.

На границах расчетной области Ω , захватывающей достаточно большой (в сравнении с общей площадью начального повреждения) участок миокарда, принимаются условия Неймана [21]. Моделирование проводится на интервалах времени, соответствующих известным представлениям о длительности воспалительной фазы острого инфаркта миокарда в левом желудочке сердца мыши в лабораторных условиях.

Как и в работах [21–23], конечно-разностный алгоритм численного решения начально-краевой задачи (1)–(9) основан на применении метода расщепления по пространственным переменным [44] для решения уравнений типа реакция–диффузия (6)–(8) и метода типа предиктор–корректор с неявным методом Эйлера с пересчетом второго порядка в качестве корректора – для уравнений (1)–(5). Экономичность численной реализации алгоритма обеспечивается также привлечением идеи «блочного» аналога метода Зейделя для решения нелинейной жесткой системы (1)–(8). Основные серии расчетов проводились на сетке с шагами $h_t = 0.01$, $h_x = h_y = 0.015$, при этом погрешность решения составляла не более 1–5 % в норме, являющейся сеточным аналогом нормы пространства непрерывных функций. В наиболее сложных сценариях, в рамках которых решение характеризуется наличием одновременно нескольких высокоградиентных областей, дополнительно проводились контрольные расчеты на

сетке с шагами $h_t = 0.006$, $h_x = h_y = 0.0025$, которые подтвердили достаточную точность полученных решений и надежность результатов их анализа.

2. АНАЛИЗ МОДЕЛЬНЫХ СЦЕНАРИЕВ ФОРМИРОВАНИЯ КРУПНОГО ОЧАГА ИНФАРКТА

На данном этапе исследований исходим из того, что базовые сведения о течении инфаркта при многососудистом поражении могут быть получены в ходе рассмотрения относительно простых сценариев развития одинаковых очагов инфаркта (некроза), которые из-за достаточно близкого соседства гипотетически способны оказывать влияние друг на друга, в том числе – образуя единый крупный очаг повреждения. Предполагается, что такие сценарии представляют собой идеализацию событий, которые могут разворачиваться при окклюзии крупного магистрального сосуда, произошедшей выше по течению от места его бифуркации, так что в зоне влияния каждой отдельной ветви этого крупного сосуда первоначально формируется свой относительно малый очаг некроза. Конечной целью исследования является анализ наиболее общих закономерностей пространственно-временного развития биохимических процессов при данном типе повреждения.

Развитие зоны повреждения миокарда

В рамках модельных сценариев инфаркта начальными условиями (9)–(10) определяются две соседствующие зоны некроза ($k = 1, 2$), равноудаленные от точки $(x_c, y_c) = (1.5, 1.5)$. В ходе расчетов начальное расстояние от центра ядра каждой зоны варьировалось в диапазоне $\Delta \in [0.16, 0.32]$, что обеспечивало (при заданных параметрах σ_k , $r_x^{(k)}$, $r_y^{(k)}$) взаимное влияние соседствующих инфарктных зон. На рисунке 2 пространственные распределения дефекта плотности кардиомиоцитов дают представление о рассматриваемых конфигурациях соседствующих областей повреждения миокарда, где $\sigma_k = \sigma = 1$ определяют очаги с относительно малой площадью ядерной зоны и окружающей ядро обширной «серой» зоной (рис. 2,а), а $\sigma_k = \sigma = 4$ – с обратным соотношением размеров ядра и «серой» зоны (рис. 2,в).

Основные результаты вычислительных экспериментов в данном разделе, если это не оговорено особо, будут продемонстрированы на примере $\sigma_k = \sigma = 2$, $k = 1, 2$. На рисунке 3 представлены изолинии дефекта плотности кардиомиоцитов. Здесь выбор контрольного времени t_c позволяет проиллюстрировать состояние миокарда в начале и в финале воспалительной фазы при наиболее характерных значениях $\Delta = 0.16, 0.25, 0.32$; штриховая линия $Dam(t_c, x, y) = 0.5$ символизирует условную границу ядерной зоны каждого малого очага.

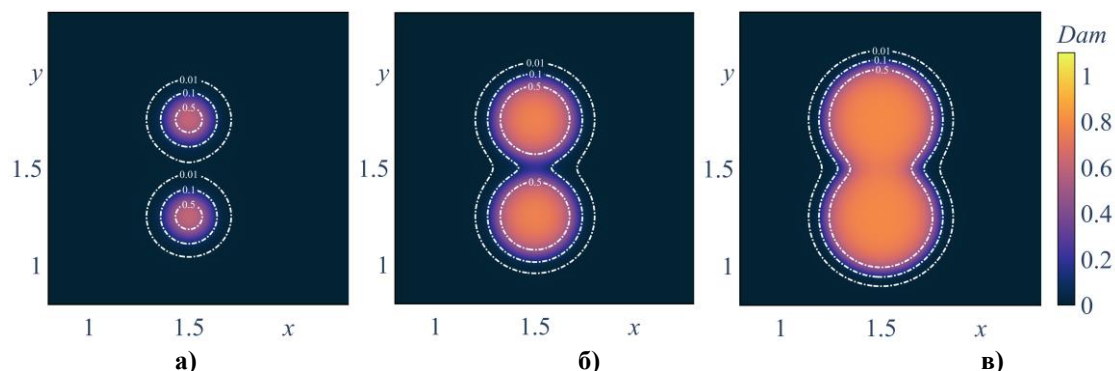


Рис. 2. Основные конфигурации соседствующих областей повреждения миокарда в модельных сценариях инфаркта: а) $\sigma = 1$, б) $\sigma = 2$, в) $\sigma = 4$.

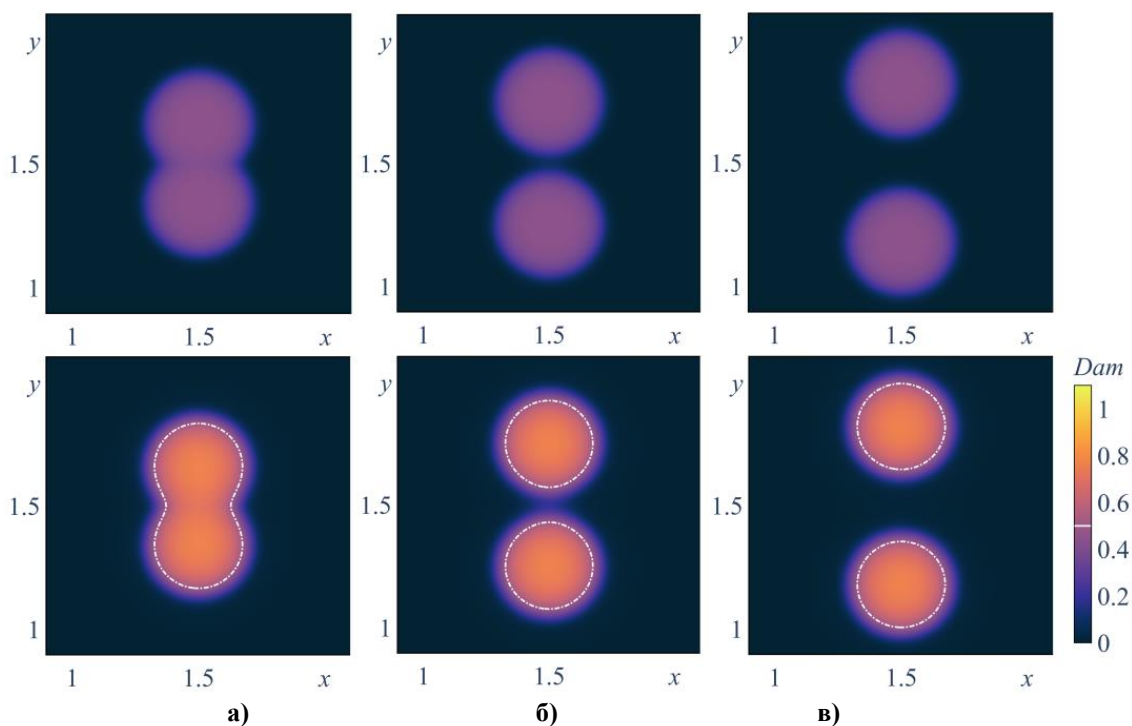


Рис. 3. Изолинии дефекта плотности кардиомиоцитов $Dam(t_c, x, y) = \text{const}$ при $\sigma = 2$: **а)** $\Delta = 0.16$, **б)** $\Delta = 0.25$, **в)** $\Delta = 0.32$; контрольное время $t_c = 1$ день (*первый ряд*) и $t_c = 15$ дней (*второй ряд*) после начала инфаркта.

На рисунках 2 и 3 показано, что зоны некротического повреждения миокарда остаются локализованными во все время наблюдений, причем площадь их ядер со временем даже несколько уменьшается, что соответствует целому ряду лабораторных наблюдений (см., например, [43]). Видно также, что при достаточно близком начальном расположении соседствующие зоны инфаркта могут объединяться в единый крупный очаг, который представляет собой весьма обширную область локализованного некротического повреждения, охваченную воспалением. Однако ядерная зона такого крупного очага остается неоднородной, сохраняя «память» о характере начального повреждения. Расчеты продемонстрировали наличие эффекта «памяти» даже при контрольном времени $t_c = 30$ дней. Важно отметить также, что, например, при $\Delta = 0.16$ (рис. 3,а) на границе двух начальных очагов уровень повреждения снижен примерно на 5 % от доинфарктного уровня, что может оказаться весьма чувствительным для состояния пациента (см., например, данные лабораторных экспериментов и их оценку в [45]). Количественный анализ, основанный на локальных оценках уровня повреждения, показывает (рис. 4), что еще более ярко этот эффект выражен в случае $\Delta = 0.25$.

На рисунке 4 приведены количественные характеристики инфаркта, вычисленные в двух контрольных точках – $(x_0^{(1)}, y_0^{(1)})$ (центр ядра одной из двух одинаковых зон повреждения) и $(x_c, y_c) = (1.5, 1.5)$ (центр зоны взаимодействия очагов); для сравнения здесь же представлены экспериментальные данные [30, 40–43] о динамике инфаркта в левом желудочке сердца мыши и результаты математического моделирования развития одиночного крупного очага в «типичном» сценарии инфаркта [22]. Видно, что динамика основных переменных задачи в ядре инфаркта соответствует лабораторным наблюдениям, при этом в ядре выживают около 25 % кардиомиоцитов. Одновременно события, способствующие сохранению еще более значимого (до 50 %) количества живых клеток миокарда, разворачиваются в окрестности центральной точки (x_c, y_c) зоны взаимодействия двух очагов. Здесь в первые 5–10 дней инфаркта существенно

снижены (по сравнению с ядром) уровни провоспалительных факторов IL-1, TNF- α и M1-макрофагов, причем для TNF- α эта тенденция сохраняется во все время наблюдений. Со временем достигается состояние «динамического равновесия» про- и противовоспалительного звеньев иммунной реакции в этой зоне, при этом преимущественное накопление моноцитов-макрофагов и особенно противовоспалительных факторов – IL-10 и M2-макрофагов – становится ярко выраженным лишь при $t \geq 10$ (очевидно, на фоне формирования структуры демаркационного воспаления). Сопоставление с данными для одиночного крупноочагового инфаркта [22] указывает на весьма слабое влияние соседней зоны некроза, которое, тем не менее, проявляется в 1–2-процентном замедлении роста повреждения в ядре каждого очага, начиная со второго дня инфаркта, когда набирает силу процесс поляризации макрофагов.

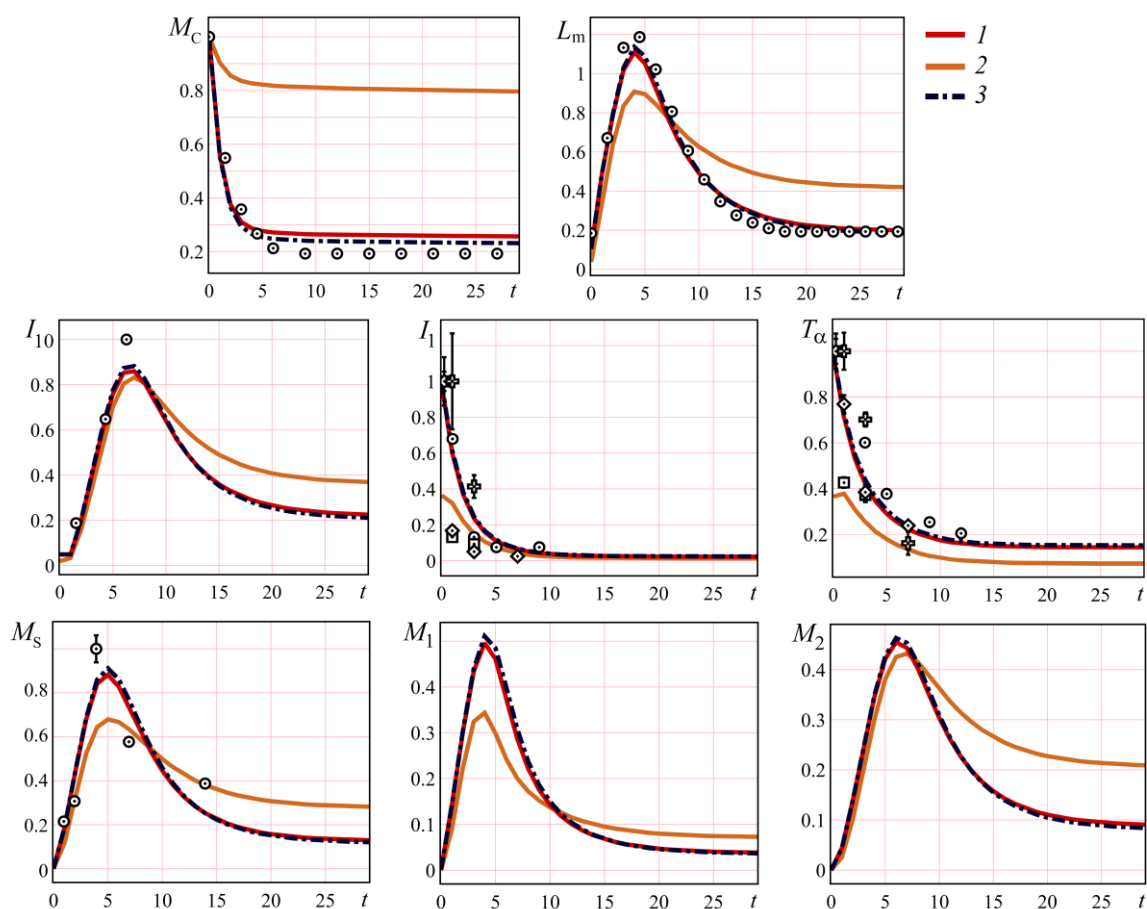


Рис. 4. Локальные характеристики процесса гибели клеток миокарда и воспалительной реакции: 1 – в центре очага $(x_0^{(1)}, y_0^{(1)})$, 2 – в центре зоны взаимодействия (x_c, y_c) , 3 – в ядре одиночного очага [22]. Экспериментальные данные: кружки – [30, 40]; квадраты – [41]; крестики – [42]; ромбы – [43]; $M_s = M_1 + M_2$; $\Delta = 0.25$.

Таким образом, результаты моделирования согласуются с данными лабораторных экспериментов в том, что наиболее интенсивное формирование зоны повреждения обусловлено именно ишемией и некрозом в первые часы инфаркта, а в дальнейшем, в значительной степени, сохраняется «память» о начальном повреждении миокарда.

Некоторые особенности пространственно-временного развития воспаления

Вычислительные эксперименты показывают, что «память» о характере начального повреждения поддерживается не только особенностями процесса гибели

кардиомиоцитов и образованием достаточно выраженных ядер некротического повреждения, но и пространственно-временной динамикой ответной иммунной реакции: воспаление способствует объединению соседствующих зон инфаркта в один крупный очаг со сложной конфигурацией демаркационного воспаления, формирующегося в области больших градиентов плотности кардиомиоцитов (аналогичные механизмы структурообразования в моделях процессов, не связанных с инфарктом, можно найти в работах других авторов, среди них, например, [46, 47]).

Отметим, что демаркационное воспаление (далее – ДВ) на практике обнаруживается, как правило, на границе между поврежденной и здоровой тканью миокарда в виде скопления субпопуляций иммунных клеток (лейкоцитов и макрофагов) и цитокинов, преимущественно, противовоспалительной направленности. В противном случае разрастание воспаления приводит к накоплению цитотоксических веществ, что становится основной причиной массовой гибели кардиомиоцитов на периферии очаговых повреждений миокарда. Эти эффекты были получены в рамках принятой модели и детально описаны в [22] для крупноочагового инфаркта с неосложненной морфологией. На настоящем этапе исследований представляет интерес анализ более сложных сценариев формирования ДВ, обусловленных многососудистым поражением коронарного русла (рис. 5–9).

Как и в случае крупноочагового инфаркта [22], в рамках рассматриваемых сценариев инфаркта с многососудистым поражением наиболее ранним признаком ДВ является образованная неактивированными макрофагами фенотипа M0 демаркационная структура (рис. 5), которая начинает формироваться уже в первый день на внешней границе каждой локальной зоны, охваченной ишемией. А к пятому дню «память» о конфигурации начального повреждения становится еще более выраженной за счет резкого увеличения (более чем вдвое) численности M0-макрофагов в зоне ДВ и их преимущественной сосредоточенности именно в зоне максимальных градиентов плотности выживших кардиомиоцитов M_C .

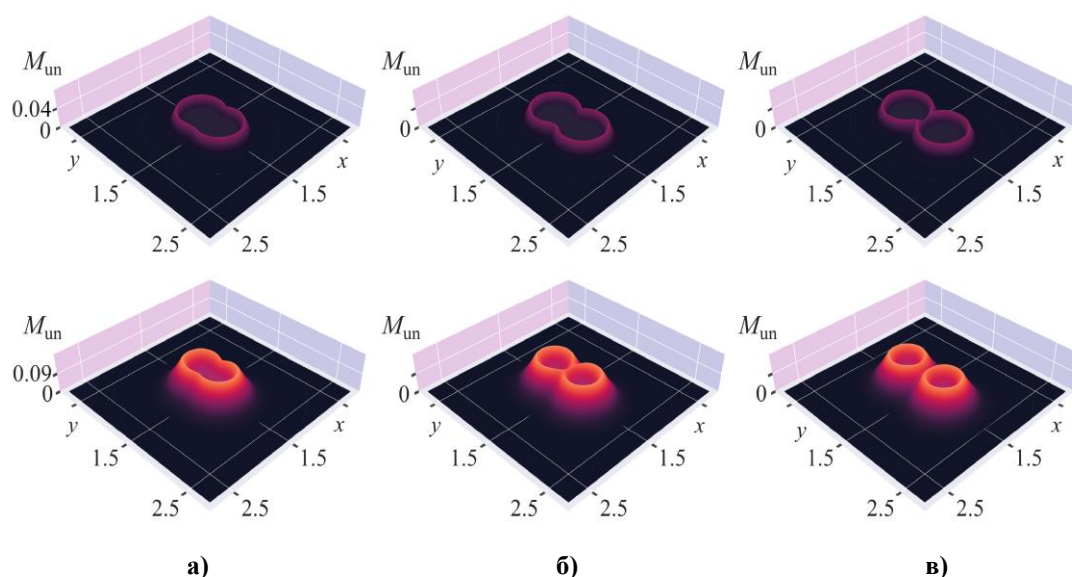


Рис. 5. Распределение плотности неактивированных макрофагов фенотипа M0: **а)** $\Delta = 0.16$, **б)** $\Delta = 0.25$, **в)** $\Delta = 0.32$; контрольное время $t_c = 1$ день (первый ряд) и $t_c = 5$ дней (второй ряд) после начала инфаркта.

Следует также обратить внимание на различия в пространственных распределениях про- и противовоспалительных факторов, которые со временем становятся все более выраженными. Так, провоспалительные цитокины IL-1 и TNF- α , уровень которых стремительно убывает со временем, на биологически значимом интервале времени

сосредоточены преимущественно в ядерных зонах взаимодействующих очагов, так что функции I_1 и T_α имеют колоколообразный профиль даже при $t = 30$ дням (см., например, данные на рисунке б). Тем самым эти факторы вносят вклад в поддержание в системе «памяти» о начальных условиях. Более того, можно заключить, что в рассматриваемом сценарии инфаркта провоспалительные факторы участвуют в формировании ДВ в том смысле, что они находятся в относительном минимуме там и тогда, где и когда разворачивается в полную силу противовоспалительное звено иммунной реакции.

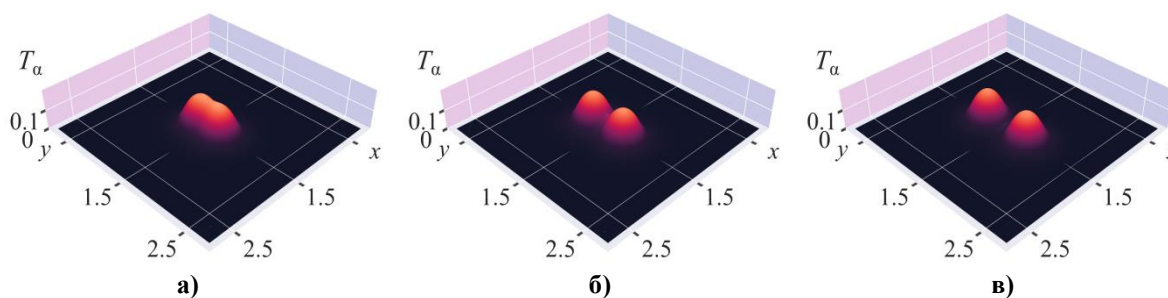


Рис. 6. Распределение концентрации TNF- α при $t_c = 30$ дней. а) $\Delta = 0.16$, б) $\Delta = 0.25$, в) $\Delta = 0.32$.

В то же время, противовоспалительные факторы, такие как IL-10, находясь в минимуме на начальной фазе инфаркта, но со временем накапливаясь в зоне повреждения и перераспределяясь в пространстве, динамически влияют на микросреду и сам ход воспалительной реакции, обеспечивая защитную функцию ДВ и плавный переход от воспалительного к восстановительному процессу (рис. 7). Расчеты показали также, что формирование квазистационарной пространственной структуры в виде скопления противовоспалительного интерлейкина IL-10 завершается в этих сценариях не ранее 20-го дня инфаркта. Наличие тенденции к сохранению «памяти» о начальных условиях и поддерживающий эту тенденцию процесс формирования пространственной структуры, ассоциированной с ДВ, подтверждают данные на рисунках 6, 7. Важно отметить, что во всех расчетах выход за пределы биологически значимого интервала времени производится исключительно для рассмотрения математических свойств решений системы (1)–(8), связанных со свойством структурообразования.

Одним из главных процессов, определяющих ход воспаления и даже исход инфаркта, является M1/M2 поляризация активированных макрофагов под влиянием изменений микросреды. Выше уже отмечалось, что способность к поляризации (в первую очередь, по функциональному признаку) и к последующему перепрограммированию фенотипа – это важнейший инструмент приспособления к изменяющимся в ходе воспалительной реакции условиям, который регулируется медиаторами воспаления цитокинами. Действие этого инструмента наглядно демонстрируют рисунки 8, 9, где изолинии плотностей макрофагов фенотипов M1 и M2 сопоставляются друг с другом и с распределением дефекта плотности выживших кардиомиоцитов (штрихпунктиром отмечена условная граница ядерной зоны инфаркта). Расчеты показывают, что на ранних стадиях воспалительной реакции в очаге поврежденной ткани наблюдается обилие макрофагов, причем все они дислоцируются преимущественно в ядерной зоне, но доминирует провоспалительный фагоцитарный фенотип M1. При $t_c = 5$ (рис. 8) наблюдается состояние, весьма близкое к равновесию между двумя фенотипами M1 и M2, а в дальнейшем смена доминанты в пользу противовоспалительного фенотипа M2 сигнализирует о скором окончании острой фазы воспаления. Наконец, при $t_c = 15$ (рис. 9) демаркационное воспаление ярко выражено, оно локализуется вдоль границы ядра каждого очага повреждения, там,

где функция $M_C(t_c, x, y)$ имеет наибольшие градиенты. В это время в зоне ДВ сосредоточены макрофаги всех трех фенотипов M_0 , M_1 , M_2 , причем во всей зоне повреждения, включая ДВ, уровень макрофагов провоспалительного фенотипа M_1 существенно ниже, чем уровень M_2 -макрофагов, что, как известно [15–19], способствует благоприятному исходу инфаркта.

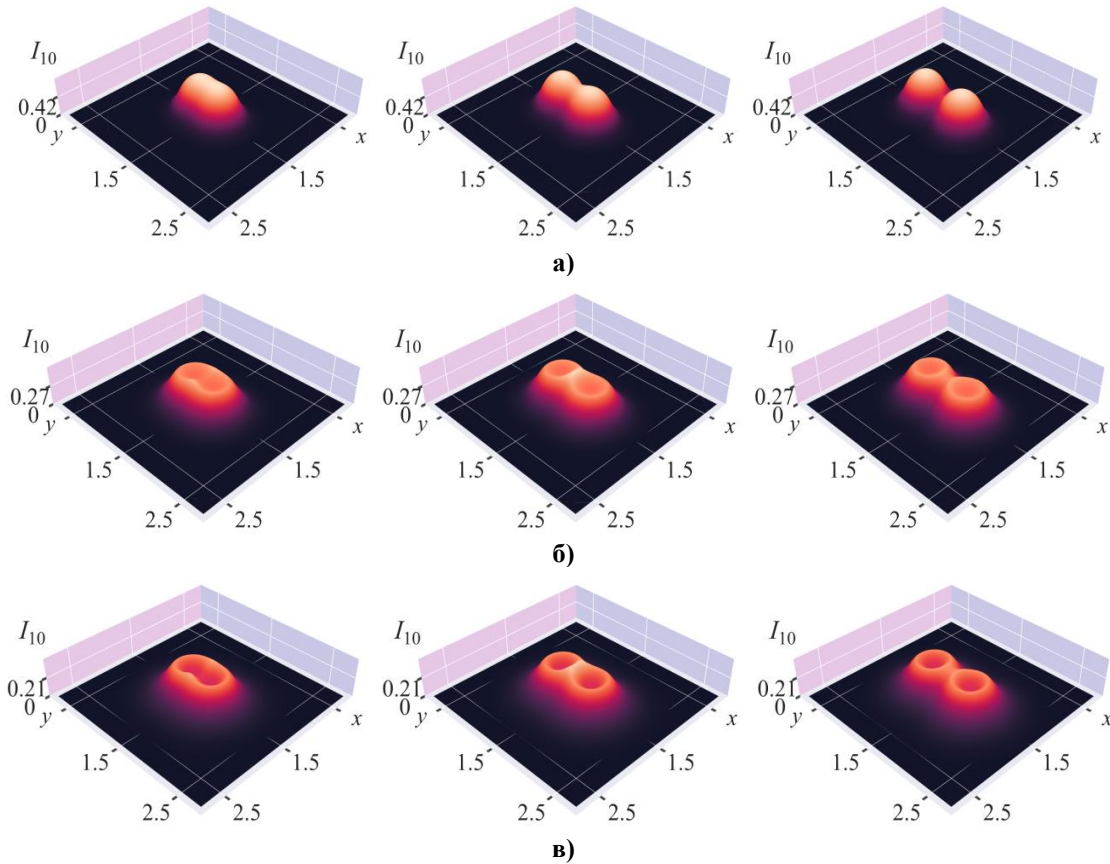


Рис. 7. Распределение концентрации ИЛ-10 при $\Delta = 0.16$ (первый столбец), $\Delta = 0.25$ (второй столбец), $\Delta = 0.32$ (третий столбец). **а)** $t_c = 5$, **б)** $t_c = 15$, **в)** $t_c = 30$ дней.

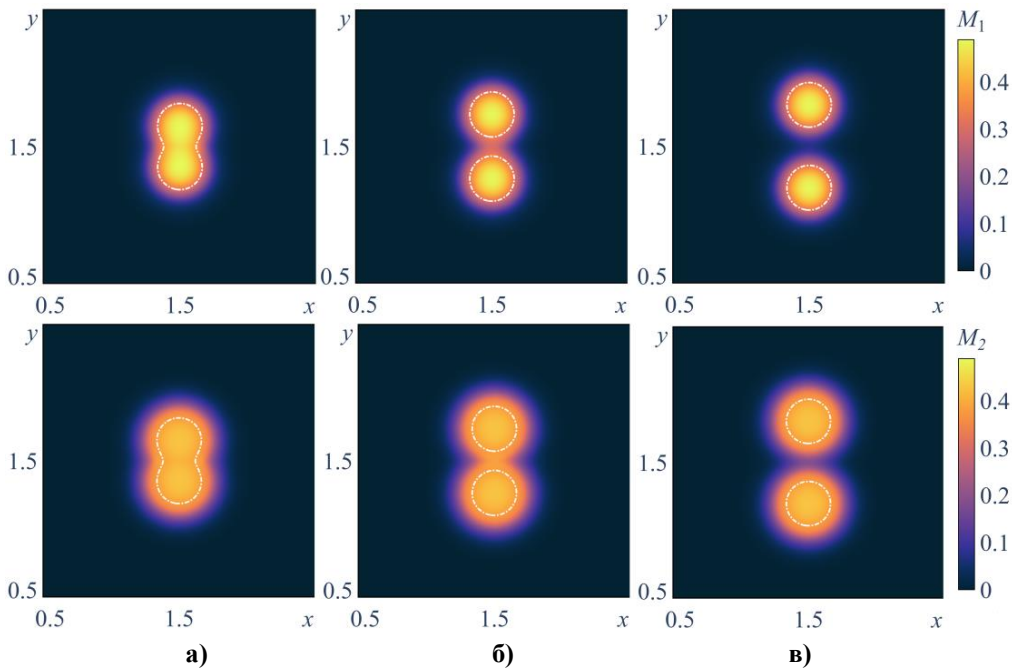


Рис. 8. Изолинии плотностей макрофагов $M_1(t_c, x, y)$ (первый ряд) и $M_2(t_c, x, y)$ (второй ряд) при $t_c = 5$ дней: **а)** $\Delta = 0.16$, **б)** $\Delta = 0.25$, **в)** $\Delta = 0.32$. Штрихпунктирные линии – $Dam(t_c, x, y) = 0.5$.

На рисунке 9 видно также, что конфигурация ДВ зависит от параметра Δ , определяющего дистанцию между двумя начальными зонами повреждения. При $\Delta = 0.32$ ядро каждого очага практически изолировано от соседнего собственным демаркационным воспалением. При $\Delta = 0.16$, напротив, внешний контур единого крупного очага повреждения заполнен «валиком» демаркационного воспаления. Отметим, что ДВ в этом случае имеет на оси $y = y_c = 1.5$ (т. е. непосредственно в зоне взаимодействия очагов) две выраженные области локальных максимумов плотностей $M_1(t_c, x, y)$ и $M_2(t_c, x, y)$, образовавшиеся в результате взаимодействия двух концентрических волн плотности макрофагов, имеющих одинаковые параметры и распространявшихся от центра каждой ядерной зоны к ее периферии. Выше было показано, что здесь же сосредоточены локальные максимумы концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 (рис. 7). Наиболее интересным представляется случай $\Delta = 0.25$, когда образование из двух зон повреждения одного крупного очага инфаркта сопровождается появлением в зоне взаимодействия особого участка ДВ с существенно более высоким уровнем противовоспалительных факторов (рис. 9,б), что важно с точки зрения усиления защитной функции ДВ. Отметим, что в данном случае линейные размеры этого участка весьма значимы и, по крайней мере, в одном из направлений могут быть соизмеримы с линейным размером ядерной зоны.

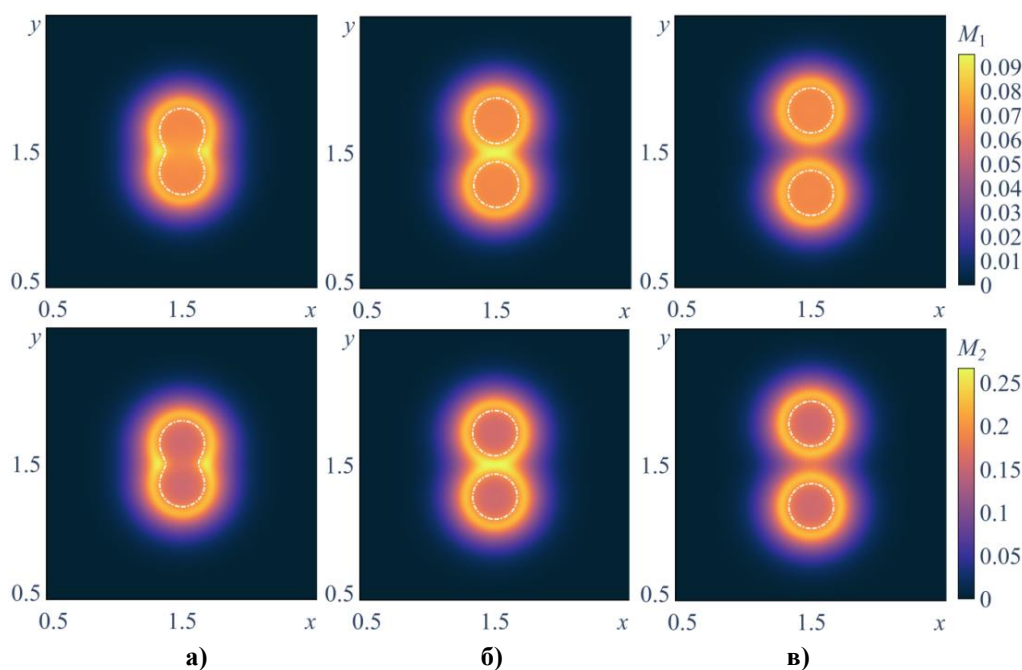


Рис. 9. Изолинии плотностей макрофагов $M_1(t_c, x, y)$ (первый ряд) и $M_2(t_c, x, y)$ (второй ряд) при $t_c = 15$ дней: **а)** $\Delta = 0.16$, **б)** $\Delta = 0.25$, **в)** $\Delta = 0.32$. Штрихпунктирные линии – $Dam(t_c, x, y) = 0.5$.

Следует заметить, что аналогичные серии расчетов проводились и для конфигураций начальных очагов, заданных значениями параметров $\sigma = 1$ и $\sigma = 4$. Получено, что при начальных условиях, согласованных с экспериментальными данными [24, 30, 35, 36, 40–43], для локальных повреждений миокарда с относительно малой площадью ядерной зоны и широкой «серой» зоной ($\sigma = 1$) характерно относительно слабое взаимное влияние, которое может быть более выраженным лишь при условиях, способствующих сосредоточению факторов воспаления в зоне взаимодействия (например, при таком близком расположении очагов, как в случае

$\Delta = 0.16$). В то же время, развитие повреждения миокарда и воспалительной реакции происходит по тем же принципам, что и в случае $\sigma = 2$.

Анализ процесса формирования квазистационарной структуры демаркационного воспаления и локальных неоднородностей повреждения миокарда

Полученные данные об особенностях пространственно-временного распространения воспаления свидетельствуют в пользу того, что основным событием, определяющим ход воспалительной реакции при инфаркте, является формирование демаркационного воспаления. Поскольку известно, что ДВ имеет фактически волновую природу, представляет интерес более тщательный анализ процесса распространения и взаимодействия популяционных волн, ассоциированных с воспалительной реакцией.

Рассмотрим более детально события в зоне взаимодействия популяционных волн в сценарии инфаркта, который определяется начальными условиями (9)–(10) с параметрами $\sigma_k = \sigma = 2$, где $k = 1, 2$. Рисунки 10–12 иллюстрируют динамику концентраций цитокинов IL-1 и IL-10, а также плотностей макрофагов фенотипов M1 и M2 на оси $x = x_c = 1.5$ в зависимости от параметра $\Delta = 0.16, 0.25, 0.32$ соответственно. Следует отметить, что рассмотренные здесь случаи $\Delta = 0.16, 0.25$ и 0.32 представляют три важных сценария взаимодействия волн.

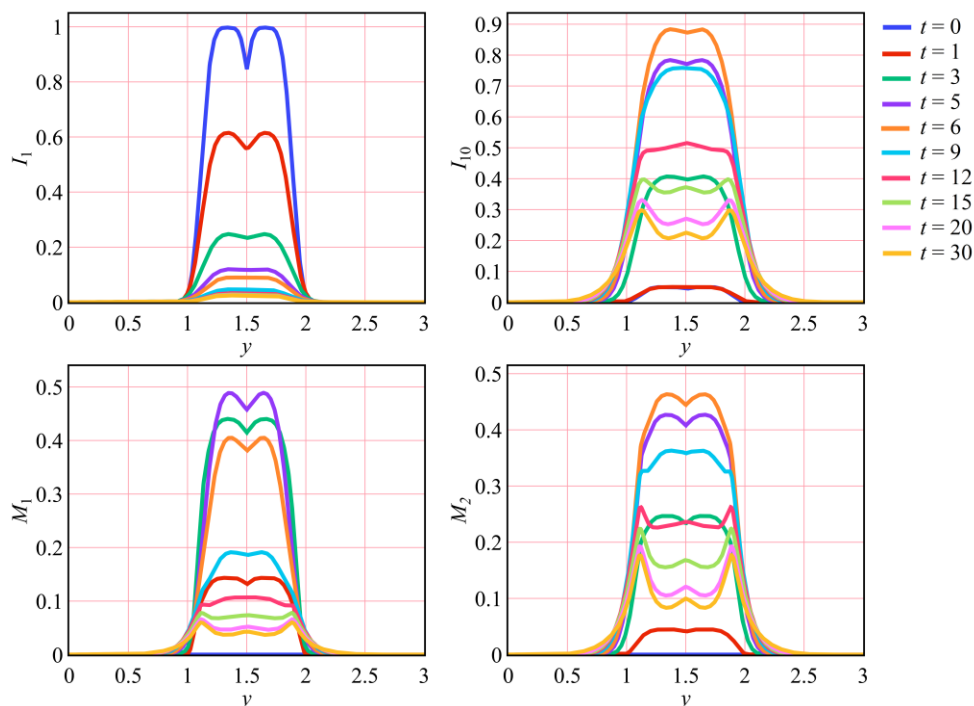


Рис. 10. Динамика концентраций IL-1 и IL-10, плотностей макрофагов фенотипов M1 и M2 на оси $x = x_c = 1.5$ при $\Delta = 0.16$. Линии соответствуют моментам времени от 0 до 30 дней.

На рисунке 10 показано, что в случае $\Delta = 0.16$ развитие воспалительной реакции характеризуется картиной, весьма близкой к ранее полученной для крупноочагового инфаркта с неосложненной морфологией [21–23]. Видно, что в осевом сечении $x = x_c = 1.5$ при $t < 6$ интенсивность воспаления нарастает в каждом из очагов, а к 10-му дню ясно обозначается единый крупный очаг воспаления (см., например, распределение I_{10}), в котором основным процессом становится формирование защитного ДВ. При этом признаки взаимодействия волн в центральной зоне крайне незначительны. Особенность этого сценария (по сравнению с крупноочаговым ИМ без осложнений) состоит в том, что вследствие отмечаемого в первые дни инфаркта 5–12-

ти процентного дефицита IL-1, TNF- α и лейкоцитов уровень повреждения миокарда в зоне взаимодействия оказался ниже примерно на 5 %.

Данные на рисунке 11, соответствующие $\Delta = 0.25$, напротив, наиболее ярко демонстрируют эффект слияния двух встречных волн (в сечении $x = x_c = 1.5$), когда в центральной зоне формируется долгоживущий противовоспалительный барьер, сдерживающий процесс гибели клеток миокарда под влиянием воспалительной реакции. Вновь отметим, что это обстоятельство указывает на воспаление как на один из возможных механизмов формирования во внутренних участках крупного очага инфаркта, а не только на его периферии, локальных малоповрежденных областей.

Наконец, на рисунке 12 видно, что при $\Delta = 0.32$ две соседствующие зоны повреждения развиваются практически независимо. В каждой из этих зон формируются свои концентрические волновые образования, которые, достигая периферии ядра повреждения, в дальнейшем постоянно дислоцируются преимущественно в областях с высокими градиентами плотности кардиомиоцитов, служащих естественным барьером, затрудняющим или замедляющим взаимодействие этих волн.

Отметим, что ввиду выделения оси x как главного направления «миофибрилл» в области повреждения миокарда, вдоль которого в принятой математической модели скорость диффузии полагается повышенной, в ходе вычислительных экспериментов анализировалась зависимость полученных здесь картин взаимодействия и его результатов от особенностей расположения очагов относительно осей координат. Вычислительные эксперименты показали, что в рассматриваемых модельных сценариях инфаркта этот фактор оказался малозначимым.

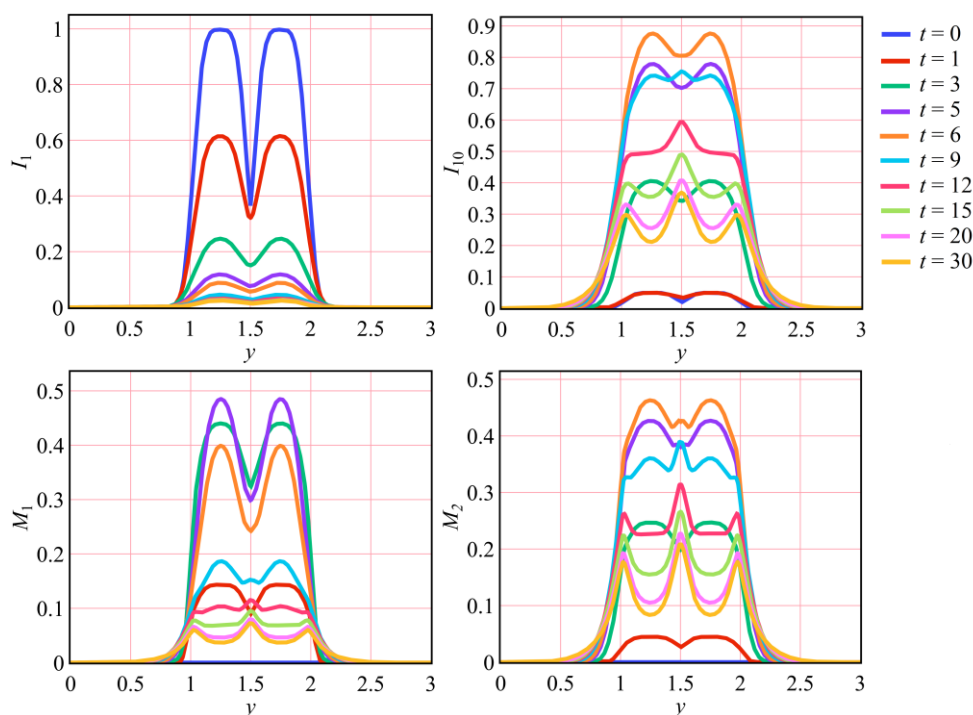


Рис. 11. Динамика концентрации IL-1 и IL-10, плотностей макрофагов фенотипов M1 и M2 на оси $x = x_c = 1.5$ при $\Delta = 0.25$. Линии соответствуют моментам времени от 0 до 30 дней

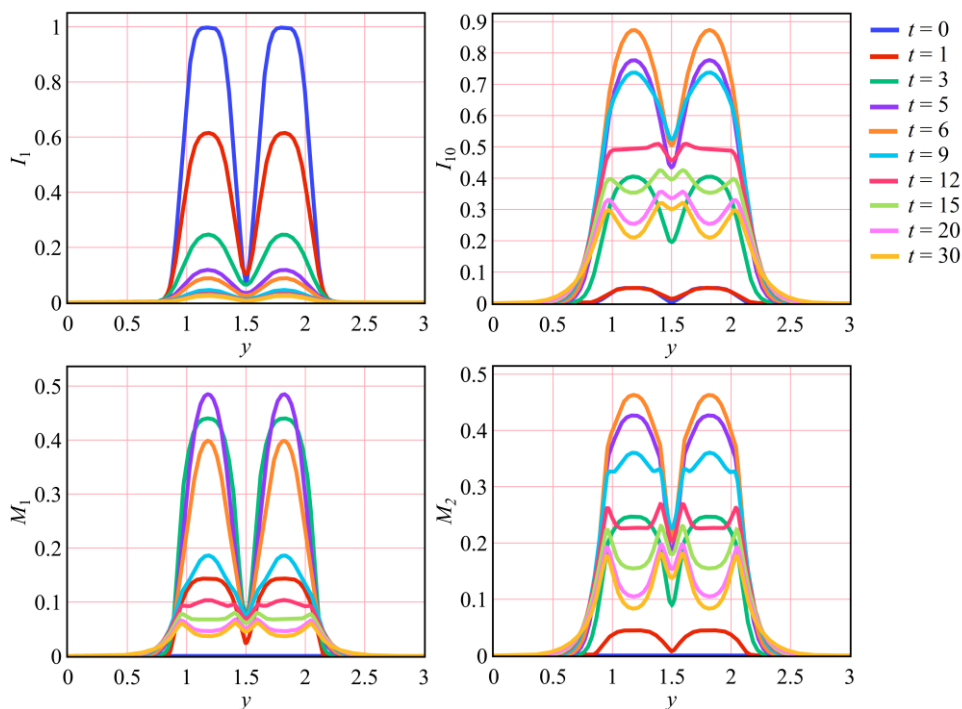


Рис. 12. Динамика концентраций IL-1 и IL-10, плотностей макрофагов фенотипов M1 и M2 на оси $x = x_c = 1.5$ при $\Delta = 0.32$. Линии соответствуют моментам времени от 0 до 30 дней.

3. РАЗВИТИЕ ВОСПАЛЕНИЯ В СЛОЖНЫХ СЦЕНАРИЯХ ИНФАРКТА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

Известно, что, несмотря на общепризнанную относительную простоту, индивидуальные особенности пространственной топологической и геометрической структуры левой коронарной артерии у мышей представляют собой один из основных факторов, влияющих на сценарий инфаркта миокарда и функциональные параметры сердца *in vivo*, например, при перевязке левой коронарной артерии. Признание анатомического разнообразия имеет важное значение для повышения надежности и воспроизводимости результатов исследований сердечно-сосудистых катастроф и их последствий [24]. В связи с этим дополнительно проведены серии вычислительных экспериментов, в которых рассматривались более сложные, чем в модельных примерах, конфигурации начальных повреждений, ассоциированных с крупноочаговым инфарктом при многососудистом поражении коронарного русла. В качестве базовых «конструктивных элементов» в этих сложных сценариях использовались рассмотренные выше примеры. Показано, что наблюдаемое в таких сценариях развитие воспалительной реакции не меняет сложившегося в ходе изучения модельных ситуаций представления (в рамках принятой модели) о базовых механизмах и закономерностях развития инфаркта при многососудистом поражении коронарного русла.

В численном эксперименте, представленном на рисунке 13, начальные условия задавались таким образом, что в результате сложного многососудистого повреждения гипотетически одновременно формируются несколько очагов повреждения, часть из которых находится в непосредственной близости друг от друга, а другая часть имитирует очаги, до окклюзии получавшие питание от соседней сосудистой ветви. Очаги имеют различные начальные конфигурации, заданные в виде (9)–(10) вариациями (в ранее обозначенных диапазонах значений) параметров $r_x^{(k)}$, $r_y^{(k)}$, σ_k и $\Delta^{(k)}$, где $k = 1, 2, 3, 4$. Расчеты показали, что, как и в более простых модельных сценариях, финитные колоколообразные функции, описывающие распределения

факторов воспаления в первые часы инфаркта, трансформируются во времени и в пространстве, причем базовые закономерности этой трансформации – конечная скорость распространения начальных локальных возмущений скалярных полей плотностей и концентраций факторов воспаления и их локализация в области конечных размеров, волновая природа распространения воспаления и формирование в зонах с большими градиентами плотности живых клеток миокарда квазистационарной структуры, ассоциированной с демаркационным воспалением – сходны с полученными ранее для одиночного крупноочагового инфаркта [21–23] при начальных условиях (9)–(10), согласованных с экспериментальными данными.

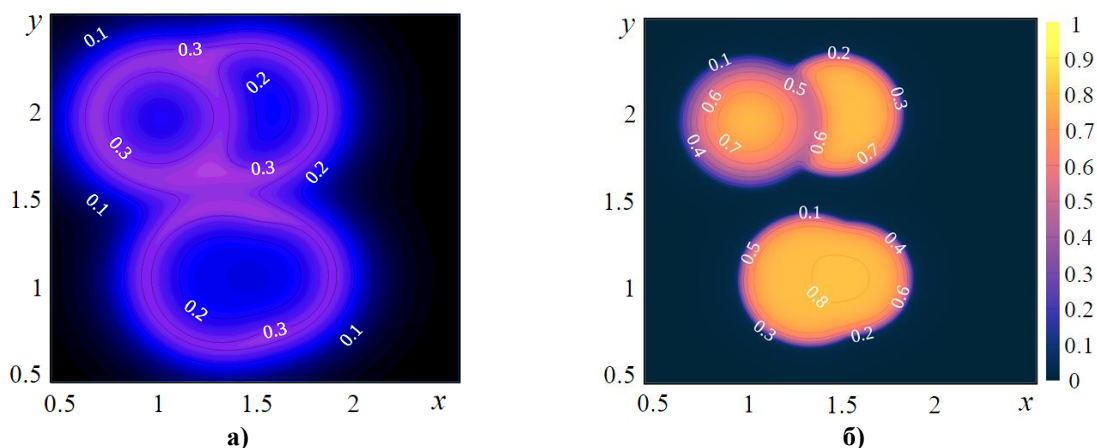


Рис. 13. Изолинии концентрации IL-10 (а) и дефекта плотности кардиомиоцитов (б) при многососудистом поражении коронарного русла; $t_c = 27$ дней.

В согласии с общепринятыми представлениями, в первые 3–5 дней инфаркта наблюдается накопление факторов воспаления в каждой начальной зоне некроза, что необходимо для ее очищения от продуктов распада и подготовки условий для будущей восстановительной фазы инфаркта. Одновременно набирает силу процесс цитокин-зависимой активации и поляризации макрофагов, важной частью и следствием которого является распространение волн плотности и образование ими защитного демаркационного воспаления; постепенно создаются условия для изменения баланса M1/M2 поляризованных макрофагов в пользу противовоспалительного фенотипа M2. Особо отметим, что 1) хотя разные факторы воспаления вовлекаются в процесс структурообразования с разной скоростью, к 10–13-му дню в нем участвуют не только IL-10, но и макрофаги всех трех фенотипов, включая M1 (численность последних, как и неактивированных M0-макрофагов, весьма мала); 2) взаимодействие встречных плотностных волн, ассоциированных с ДВ, приводит к образованию дополнительных локальных неоднородностей в виде скоплений противовоспалительных факторов во внутренней части образовавшегося крупного очага и на его периферии; 3) формирование ДВ как квазистационарной структуры близко к завершению примерно к 20-му дню, так что за последующие 10 дней изменения в динамике наблюдаемых переменных весьма незначительны.

Отметим также, что полученные результаты находятся в русле широко известных концепций структурообразования в разного рода активных средах, включая живые системы [46–53].

4. ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ГИПОТЕТИЧЕСКИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ

Идея таргетных противовоспалительных терапевтических воздействий, ингибирующих воспалительный процесс при инфаркте миокарда, базируется на гипотезе об избыточности воспалительной реакции по отношению к вполне

деликатным потребностям поврежденной ишемией сердечной мышцы в иммунной защите [10–19]. И хотя описанные в известной литературе результаты таких воздействий имеют достаточно разноречивый характер (см., например, [54–62]), во многих источниках с определенным постоянством звучит основанная на реальных данных идея о высоком терапевтическом потенциале «тонких» стратегий управления врожденной иммунной реакцией на повреждения с помощью макрофагов и/или медиаторов воспаления.

По мнению экспертов, причина сомнений и расхождений в оценках кроется, прежде всего, в недостаточной полноте наших знаний и одновременно в понимании, что разрешение постинфарктного воспаления, вероятно, связано с множеством перекрывающихся регуляторных механизмов, которые контролируют различные провоспалительные пути, активируемые в миокарде при инфаркте. Так, в относительно ранней работе [59] делается осторожный вывод о том, что «передача сигналов IL-10 играет не критическую роль в подавлении медиаторов воспаления, разрешении воспалительной реакции и отложении фиброзной ткани после инфаркта миокарда, и это может быть связано с относительной селективностью противовоспалительного действия, опосредованного IL-10, в отношении типа клеток и стимула». В противовес [59], авторы [45] показали, что IL-10 улучшает ремоделирование сердца после инфаркта миокарда путем стимуляции поляризации макрофагов в фенотип M2 и активации фибробластов. В [60] представлен метод каталитического подавления фактора некроза опухоли TNF- α в качестве потенциального терапевтического средства при инфаркте миокарда, использование которого привело к значительному противовоспалительному эффекту и улучшению сердечной функции после острого ИМ у крыс. А в [61] выполнен анализ влияния дефицита IL-1 α на воспаление после ИМ и ремоделирование желудочков на мышинной модели при постоянной окклюзии коронарной артерии. Особо отмечается, что IL-1 α может функционировать как провоспалительный DAMP при его пассивном высвобождении из разрушенных некротизированных клеток. Общий вывод авторов [61] состоит в том, что «терапия анти-IL-1 α может быть полезна для смягчения пагубных последствий воспаления миокарда после ИМ», а именно – системное удаление IL-1 α уменьшает воспаление миокарда и ослабляет постинфарктное патологическое ремоделирование желудочков у мышей.

В работах [20, 21], где для исследований использовалась модель (1)–(8) в ее локальном (пространственно-однородном) варианте, анализировались перечисленные противовоспалительные терапевтические стратегии, основанные на модуляции уровня различных цитокинов, вовлеченных в воспалительный процесс. В [23] терапевтические стратегии управления поляризацией макрофагов оценивались одновременно в рамках модели в виде системы ОДУ и ее аналога (1)–(8). В продолжение этих исследований в настоящей работе изучены решения задачи в двумерной нестационарной постановке, причем гипотетические терапевтические стратегии рассматривались применительно к самому широкому ряду сценариев инфаркта при многососудистом поражении коронарного русла. В частности, представленные ниже количественные оценки общего уровня и площади повреждений получены как усредненные по результатам 10-ти расчетов (для каждой терапевтической стратегии), реализующих сложные сценарии многососудистых поражений при ИМ с начальными условиями для P очагов, которые определяются случайными величинами, имеющими равномерное распределение – $P \in \{3, \dots, 7\}$ (целочисленное множество), $(r_x^{(k)}, r_y^{(k)}) \in [0.05, 0.4] \times [0.05, 0.4]$ и $\sigma_k \in [1, 6]$, где $k = 1, \dots, P$.

Рассмотрим сначала терапевтический подход, связанный с управлением медиаторами воспаления – интерлейкинами IL-1, IL-10 и фактором некроза опухолей TNF- α (в настоящее время широко известны удачные примеры его использования в

борьбе с раковыми клетками). В [20, 21] показано, что, как и в лабораторных экспериментах [55], в рамках принятой модели «генетическая» потеря IL-1 ослабляет патологические постинфарктные изменения сердца, но лишь в малой степени способствуют уменьшению размера инфаркта. В случае многососудистого поражения данная терапия показывает похожий результат, и, тем не менее, приводит к уменьшению общего уровня повреждения примерно на 6 % и уменьшению площади повреждения на 9 %. Оказалось также, что ингибирование провоспалительного цитокина IL-1 (до постоянного весьма низкого уровня) может снижать остроту воспалительной реакции, однако это лишь на 1–3 % процента увеличивает выживаемость кардиомиоцитов, при этом проявляется тенденция к переходу воспаления в хроническую форму. Относительно слабая эффективность данного терапевтического воздействия может быть связана (в рамках принятой модели) с конкурентным влиянием TNF- α , который также поддерживает воспаление.

Следует отметить, что недостаточный терапевтический эффект демонстрирует и искусственное повышение уровня IL-10, при этом результаты моделирования подтверждаются данными лабораторных исследований [59]. Так, расчеты модельного инфаркта при многососудистом поражении показали снижение общего уровня повреждения лишь на 2.5 % и сокращение площади повреждения на 1 %. В то же время, замедление на 1 порядок скорости конститутивного процесса распада IL-10 приводила к более раннему окончанию острой фазы воспаления (в рамках принятой модели). Однако эта мера оказала весьма слабое влияние на общий уровень повреждения, что представляется разумным, поскольку основное повреждение формируется в первые три дня инфаркта, а значимое увеличение плотности IL-10 отмечалось во всех сценариях лишь к четвертому дню инфаркта. Дополнительно анализировалась патологическая ситуация развития острого инфаркта в условиях «генетически угнетенного» цитокина IL-10, при которых модель продемонстрировала лишь незначительное повышение уровня повреждения клеток миокарда, преимущественно – за счет вызванного этой мерой некоторого усиления провоспалительных факторов.

В то же время, в расчетах получен ярко выраженный «терапевтический» эффект от ингибирования TNF- α , способствующий сглаживанию острой фазы некротического процесса и, тем самым, замедлению гибели кардиомиоцитов на ранней стадии инфаркта, как и в лабораторных экспериментах [60, 62]. При этом более раннее начало TNF- α -терапии резко усиливает данный эффект, а «нокаут» TNF- α дает максимальный уровень выживаемости клеток сердечной мышцы. В случае модельного многососудистого поражения при заметном снижении уровня TNF- α , которое осуществлялось в численном эксперименте при $t \geq 1.4$ дня, локально выживает почти на 50 % больше кардиомиоцитов, чем при инфаркте без терапии, а также наблюдается значительное уменьшение общего уровня повреждения и почти 20-процентное снижение площади ядерной зоны инфаркта.

В [23] в локальной и в двумерной нестационарной постановках задачи исследовались, в том числе с точки зрения проблемы «терапевтического окна», гипотетические терапевтические воздействия на макрофаги – от управления цитокин-зависимой M1/M2-поляризацией или перепрограммированием макрофагов до сложных комбинаций этих воздействий при крупноочаговом инфаркте с неосложненной морфологией. Результаты настоящего исследования подтвердили выводы [23], включая то, что в рамках принятой математической модели эффективность управления поляризацией макрофагов может быть оценена как успешная с двух важнейших точек зрения: а) возможности снижения уровня повреждения сократительных клеток миокарда еще на ранней стадии заболевания (орган-сберегающий эффект), б) создания более благоприятных условий для восстановления поврежденной ткани миокарда

(прорепаративный эффект), в том числе за счет усиления противовоспалительного звена врожденной иммунной реакции.

Так, в исследуемых сложных сценариях с комбинированным терапевтическим управлением поляризацией макрофагов отмечалось уменьшение общего уровня повреждения на 11–14 %, уменьшение площади ядра повреждения на 8–16 % и уменьшение общей площади повреждения на 2–5 %. Эти выводы согласуются с многочисленными лабораторными исследованиями (см., например, [10–19]) как в оценках эффективности управления поляризацией макрофагов, так и в том, что эти результаты дают теоретическую базу для выработки новых стратегий управления поляризацией макрофагов в лабораторных условиях, в том числе и для адаптации оптимального выбора «терапевтического окна» к конкретным условиям инфаркта.

5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЧИСЛЕННОГО АНАЛИЗА

Подведем итог. Результаты моделирования дают достаточно наглядное представление о том, что при многососудистом поражении коронарного русла крупный очаг инфаркта может формироваться в результате объединения соседствующих очагов начального, вызванного ишемией, некротического повреждения миокарда, как минимум, по двум основным сценариям. Один из них, весьма близкий к «классическому» сценарию крупноочагового инфаркта, характеризуется стремительным образованием обширной ядерной зоны и ярко выраженным «валиком» демаркационного воспаления (в рамках принятой здесь модели он детально анализировался в [21–23]). Можно заключить, что в подобном сценарии общий уровень повреждения миокарда, как правило, таков, что конкретные детали многососудистого поражения коронарного русла по своей значимости и влиянию на течение инфаркта отходят на второй план.

Во втором более «медленном» сценарии ядерная зона остается сложно структурированной даже через 15 дней инфаркта, сохраняя «память» о характере начального повреждения. Этот эффект «памяти» поддерживается высокими градиентами плотности кардиомиоцитов в зоне «соприкосновения» соседствующих очагов первоначального некротического повреждения и связанными с этим особенностями пространственно-временного развития воспалительной реакции: ядерная зона образовавшегося крупного очага состоит из нескольких более или менее выраженных ядер, разделенных прослойками малоповрежденной ткани, которые защищены друг от друга зонами демаркационного воспаления, дислоцированными не только на периферии, но и во внутренней части зоны инфаркта. «Жизнь» такого структурированного очага может оказаться более продолжительной или, наоборот, скоротечной с переходом на, возможно, более драматичный «классический» сценарий в зависимости от сочетания факторов (в рамках принятой модели – параметров Δ и σ), определяющих градиенты плотности кардиомиоцитов в зоне взаимодействия. В этом контексте важным результатом достаточно близкого соседства двух зон повреждения представляется то, что в области «соприкосновения» этих зон сосредоточение противовоспалительных факторов может оказаться даже выше, чем на других периферийных участках, что создает условия для сохранения слабо поврежденных клеток в этой зоне миокарда.

Изучение модельных примеров позволило продемонстрировать следующие основные черты моделируемого процесса, которые проявились также и в целом ряде более реалистичных сценариев:

- 1) локализацию повреждения преимущественно в границах, заданных начальными ишемическими повреждениями и последующим некрозом участков миокарда;
- 2) высокую вероятность образования крупного очага с неоднородной структурой повреждения, обусловленной как тенденцией к сохранению «памяти» об особенностях

локализации начального некротического повреждения, так и особенностями течения врожденной иммунной реакции;

3) волновую природу пространственно-временного развития воспалительной реакции в зоне повреждения, проявляющуюся в распространении и взаимодействии популяционных волн с формированием структуры демаркационного воспаления в зонах с высокими градиентами плотности кардиомиоцитов; взаимодействие встречных плотностных волн, ассоциированных с ДВ, приводящее к образованию дополнительных локальных неоднородностей в виде скоплений воспалительных факторов во внутренней части образовавшегося крупного очага и на его периферии;

4) M1/M2 поляризацию макрофагов как один из основных механизмов, лежащих в основе структурообразования, влияющих на тяжесть повреждения и определяющих течение и исход инфаркта.

Адекватность результатов моделирования обеспечивается тем, что в рассматриваемых примерах

- начальные условия и динамика процесса в центральной части зоны некроза полагаются согласованными с данными лабораторных измерений, выполненных при перманентном лигировании коронарных сосудов в левом желудочке сердца мыши;

- результаты численного анализа согласуются с результатами лабораторных экспериментов (см., например, [30, 40–43]) в том, что наиболее интенсивное формирование зоны повреждения и воспалительной реакции в левом желудочке сердца мыши может быть обусловлено именно вызванным ишемией некрозом, и оно происходит, ориентировочно, в первые 3–4 дня заболевания;

- образование локализованной инфарктной зоны и демаркационного воспаления соответствуют известным клиническим и лабораторным наблюдениям, а также сформулированному под эгидой ВОЗ универсальному определению инфаркта, в рамках которого очаговый характер ишемического повреждения миокарда признается одним из базовых диагностических критериев заболевания;

- данные «диагностических» проверок математической модели, в том числе связанных с проверкой поведения решений модели при имитации управления цитокинами и макрофагами, подтверждают тенденции и оценки, полученные в известных лабораторных исследованиях.

Нельзя не отметить, что анализ сложных нелинейных волновых процессов и динамических структур в реакционно-диффузионных физических и биологических системах постоянно находится в центре внимания, во-многом, благодаря не только уникальным эффектам, но и необычайной широте явлений и процессов, в которых эти эффекты обнаруживаются (см., например, [46–53]). Результаты настоящих исследований позволяют рассматривать принятую реакционно-диффузионную модель с постоянными коэффициентами диффузии как еще один пример формального математического описания активной среды, в которой конкурируют между собой диссипативные (диффузионные) и локальные биохимические процессы (см., например, [46, 52]), и одновременно – про- и противовоспалительные звенья иммунного ответа. Одной из важных движущих сил в этой конкуренции выступает M1/M2 поляризация макрофагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С применением методологии математического моделирования выполнено численное исследование течения острого инфаркта миокарда II-го типа, отягощенного многососудистым поражением коронарного русла. Принятая математическая модель рассматривает повреждение в инфарктной зоне миокарда как активную среду, в которой действуют одновременно два механизма конкуренции: механизмы биохимических реакций, в значительной степени, «подавляют» естественную тенденцию к расширению зоны, охваченной диффузией активных веществ и

некротическим повреждением, и в то же время не менее значимо противоборство про- и противовоспалительного звеньев иммунного ответа, в котором одну из основных ролей играет M1/M2 поляризация макрофагов.

В качестве первого шага выполнен анализ ряда модельных сценариев инфаркта, характеризующиеся образованием крупноочагового инфаркта из нескольких более мелких очагов некротического повреждения при их достаточно близком соседстве. В работе представлены результаты вычислительных экспериментов, в ходе которых предпринимается попытка определения базовых закономерностей пространственно-временного развития процесса гибели кардиомиоцитов и воспалительной реакции. Полученные данные указывают на ярко выраженный очаговый характер некротического повреждения миокарда, обусловленный, в частности, эффектом «памяти» об особенностях локализации начального повреждения и особенностями течения врожденной иммунной реакции. Показано, что именно волновая природа воспалительной реакции на повреждение и M1/M2 поляризация макрофагов лежат в основе образования локальных неоднородностей во внутренней части образовавшегося крупного очага и на его периферии, которые характеризуются более низким уровнем повреждения миокарда и скоплением противовоспалительных факторов в виде квазистационарных структур демаркационного воспаления. Все эти процессы являются составной частью сложного нелинейно функционирующего механизма, определяющего тяжесть, течение и исход инфаркта.

Результаты численного анализа подтверждают наличие терапевтического потенциала в управлении цитокинами и макрофагами. Этот потенциал может быть задействован для снижения тяжести повреждения миокарда и формирования более выигрышной стратегии постинфарктного восстановления, особенно если противовоспалительные стратегии будут ориентированы также на учет индивидуальных особенностей коронарной и кроветворной систем пациента, индивидуальной чувствительности к ишемии и целого ряда иных факторов, которые могут оказать влияние как на течение сложных инфарктов, так и на результаты терапевтического воздействия.

Показано, что развитие воспалительной реакции в более сложных сценариях не меняет сложившегося в ходе изучения модельных ситуаций представления о базовых механизмах и закономерностях развития инфаркта при многососудистом поражении коронарного русла (в контексте принятой биологической и математической идеализаций реального процесса). Адекватность результатов анализа подтверждается количественным и качественным согласием с экспериментальными данными.

Более детальный анализ таких сценариев представляет собой предмет ближайших исследований.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2013. Т. 2s1. С. 3–16.
2. 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. doi: [10.1161/CIR.0000000000000617](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617)
3. Kunita Y., Nakajima K., Nakata T., Kudo T., Kinuya S. Prediction of multivessel coronary artery disease and candidates for stress-only imaging using multivariable

- models with myocardial perfusion imaging. *Annals of Nuclear Medicine*. 2022. V. 36. P. 674–683.
4. Stähli B.E., Varbella F., Schwarz B., Nordbeck P., Felix S.B., Lang I.M., Toma A., Moccetti M., Valina C., Vercellino M., et al. Rationale and design of the MULTISTARS AMI Trial: A randomized comparison of immediate versus staged complete revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *American Heart Journal*. 2020. V. 228. P. 98–108.
 5. Thune J.J., Signorovitch J.E., Kober L., McMurray J.J., Swedberg K., Rouleau J., Maggioni A., Velazquez E., Califf R., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Predictors and prognostic impact of recurrent myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both following a first myocardial infarction. *Eur. J. Heart Fail.* 2011. V. 13. P. 148–153.
 6. Al-Zaiti S.S., Martin-Gill C., Zègre-Hemsey J.K., Bouzid Z., Faramand Z., Alrawashdeh M.O., Gregg R.E., Helman S., Riek N.T., Kraevsky-Phillips K., et al. Machine learning for ECG diagnosis and risk stratification of occlusion myocardial infarction. *Nature Medicine*. 2023. V. 29. P. 1804–1813. doi: [10.1038/s41591-023-02396-3](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02396-3)
 7. Lee S.H., Jeong M.H., Ahn J.H., Hyun D.Y, Cho K.H., Kim M.C., Sim D.S., Hong Y.J., Kim J.H., Ahn Y., Hwang J.Y., Kim W., Park J.S., Yoon C.-H., Hur S.H., Lee S.R., Cha K.S., and on behalf of the KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry)-NIH Investigators. Predictors of recurrent acute myocardial infarction despite successful percutaneous coronary intervention. *Korean J. Intern. Med.* 2022. V. 37. No. 4. P. 777–785.
 8. Эрлих А.Д. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Связь степени поражения коронарного русла и особенностей стентирования с краткосрочными и отдаленными исходами у пациентов с острым коронарным синдромом (данные регистра РЕКОРД-3). *Кардиология*. 2018. Т. 58. № 5. С. 5–12.
 9. Baron T., Hambraeus K., Sundström J., Erlinge D., Jernberg T., Lindahl B., TOTAL-AMI study group. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2015. V. 101. P. 101–106.
 10. Troidl C., Möllmann H., Nef H., Masseli F., Voss S., Szardien S., Willmer M., Rolf A., Rixe J., Troidl K., Kostin S., Hamm C., Elsässer A. Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction. *J. Cell. Mol. Med.* 2009. V. 13. No. 9B. P. 3485–3496.
 11. Frantz S., Nahrendorf M. Cardiac macrophages and their role in ischaemic heart disease. *Cardiovascular research*. 2014. V. 102. No. 2. P. 240–248.
 12. 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.
 13. Стафеев Ю.С., Меньшиков М.Ю., Ткачук В.А., Парфёнова Е.В. Роль макрофагов в репарации миокарда после повреждения и перспективы метаболического перепрограммирования иммунных клеток в целях регуляции постинфарктного восстановления миокарда. *Кардиология*. 2017. Т. 57. №. 12. С. 53–59.
 14. Chen M., Li X., Wang S., Yu L., Tang J., Zhou S. The Role of Cardiac Macrophage and Cytokines on Ventricular Arrhythmias. *Front. Physiol.* 2020. V. 11. Article No. 1113.
 15. Lafuse W.P., Wozniak D.J., Rajaram M.V.S. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair. *Cells*. 2020. V. 10. No. 51.
 16. Kim Y., Nurakhayev S., Nurkesh A., Zharkinbekov Z., Saparov A. Macrophage polarization in cardiac tissue repair following myocardial infarction. *Int. J. Molecular Sciences*. 2021. V. 22. Article No. 2715.
 17. Wang Y., Hou M., Duan S., Zhao Z., Wu X., Chen Y., Yin L. Macrophage-targeting gene silencing orchestrates myocardial microenvironment remodeling toward the anti-

- inflammatory treatment of ischemia-reperfusion (IR) injury. *Bioactive Materials*. 2022. V. 17. P. 320–333.
18. Fontaine M.A.C., Jin H., Gagliardi M., Rousch M., Wijnands E., Stoll M., Li X., Schurgers L., Reutelingsperger C., Schalkwijk C., et al. Blood Milieu in Acute Myocardial Infarction Reprograms Human Macrophages for Trauma Repair. *Advanced Science*. 2023. V. 10. Article No. 2203053.
 19. Frangogiannis N.G. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circulation Research*. 2012. V. 110. P. 159–173.
 20. Tsgoev C.A., Voropaeva O.F., Shokin Y.I. Mathematical modelling of acute phase of myocardial infarction. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2020. V. 35. No. 2. P. 111–126.
 21. Voropaeva O.F., Tsgoev C.A., Shokin Yu.I. Numerical simulation of the inflammatory phase of myocardial infarction. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics*. 2021. V. 62. No. 3. P. 441–450.
 22. Воропаева О.Ф., Цгоев Ч.А. Численное моделирование инфаркта миокарда. I. Анализ пространственно-временных аспектов развития местной воспалительной реакции. *Математическая биология и биоинформатика*. 2023. Т. 18. № 1. С. 49–71. doi: [10.17537/2023.18.49](https://doi.org/10.17537/2023.18.49)
 23. Воропаева О.Ф., Цгоев Ч.А. Численное моделирование инфаркта миокарда. II. Анализ механизма поляризации макрофагов как терапевтической мишени. *Математическая биология и биоинформатика*. 2023. Т. 18. № 2. С. 367–404. doi: [10.17537/2023.18.367](https://doi.org/10.17537/2023.18.367)
 24. 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.
 25. 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. doi: [10.1111/bph.15595](https://doi.org/10.1111/bph.15595)
 26. Lindsey M.L., Bolli R., Cauty 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.
 27. 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.
 28. Entman M.L., Youker K., Shoji T., Kukielka 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Малышев И.Ю., Круглов С.В., Бахтина Л.Ю., Малышева Е.В., Зубин М., Норкин М. Стресс-ответ и апоптоз/некроз в про- и противовоспалительном фенотипе макрофагов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004. Т. 138. № 8. С. 162–165.

32. Малышев И.Ю. Феномены и сигнальные механизмы репрограммирования макрофагов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015. Т. 59. № 2. С. 99–111.
33. Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Родионов Е.О., Стахеева М.Н. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. *Сибирский онкологический журнал*. 2022. Т. 21. № 4. С. 124–136.
34. Sica A., Erreni M., Allavena P., Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol. Life Sci*. 2015. V. 72. No. 21. P. 4111–4126.
35. 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.
36. Lin P.-C., Kreutzer U., Jue T. Anisotropy and temperature dependence of myoglobin translational diffusion in myocardium: implication for oxygen transport and cellular architecture. *Biophys. J*. 2007. V. 92. P. 2608–2620.
37. 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. *Europ. J. Cardio-thoracic Surgery*. 2005. V. 28. P. 517–525. doi: [10.1016/j.ejcts.2005.06.043](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.06.043)
38. Gouda Z.A., Elewa Y.H.A., Selim A.O. Histological architecture of cardiac myofibers composing the left ventricle of murine heart. *J. Histology Histopathology*. 2015. V. 2. Article No. 2.
39. Strijkers G.J., Bouts A., Blankesteijn W.M., Peeters T.H.J.M., Vilanova A., van Prooijen M.C., Sanders H.M.H.F., Heijman E., Nicolay K. Diffusion tensor imaging of left ventricular remodeling in response to myocardial infarction in the mouse. *NMR Biomedicine*. 2009. V. 22. P. 182–190. doi: [10.1002/nbm.1299](https://doi.org/10.1002/nbm.1299)
40. 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. Article No. S21.
41. 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.
42. 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.
43. van Zuylen V.L., den Haan M.C., Roelofs H., Fibbe W.E., Schaliij M.J., Atsma D.E. Myocardial infarction models in NOD/Scid mice for cell therapy research: permanent ischemia vs ischemia–reperfusion. *SpringerPlus*. 2015. V. 4. Article No. 336.
44. Яненко Н.Н. *Метод дробных шагов решения многомерных задач математической физики*. Новосибирск: Наука. Сиб. отд. 1967. 195 с.
45. Jung M., Ma Y., Iyer R.P., DeLeon-Pennell K.Y., Yabluchanskiy A., Garrett M.R., Lindsey M.L. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation. *Basic. Res. Cardiol*. 2017. V. 112. No. 3. Article No.33.
46. Лобанов А.И., Старожилова Т.К. Нестационарные структуры в модели свертывания крови. *Сайт С.П. Курдюмова*. URL: <https://spkurdyumov.ru/biology/nestacionarnye-struktury-v-modeli-svertyvaniya-krovi/> (дата обращения: 14.05.2024).
47. Лобанов А.И., Пашков Р.А., Петров И.Б., Полежаев А.А. Формирование пространственных структур хемотактильными бактериями *Escherichia coli*. *Матем. моделирование*. 2002. Т. 14. № 10. С. 17–26.
48. 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.
49. Turing A.M. The chemical basis of morphogenesis. *Phyl. Trans. Roy. Soc.* 1952. V. 237. P. 37–72.
 50. Murray J.D. *Mathematical Biology*. Berlin: Springer-Verlag, 1989. 760 p.
 51. Ахромеева Т.С., Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г., Самарский А.А. *Нестационарные структуры и диффузионный хаос*. 1992. М.: Наука. 541 с.
 52. Иваницкий Г.Р., Медвинский А.Б., Цыганов М.А. От беспорядка к упорядоченности – на примере движения микроорганизмов. *Успехи физических наук*. 1991. Т. 161. № 4. С. 13–71.
 53. Ванаг В.К. Волны и динамические структуры в реакционно-диффузионных системах. Реакция Белоусова – Жаботинского в обращенной микроэмульсии. *Успехи физических наук*. 2004. Т. 174. № 9. С. 991–1010.
 54. Saxena A., Russo I., Frangogiannis N.G. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: learning from past failures to meet future challenges. *Transl. Res.* 2016. V. 167. No. 1. P. 152–166.
 55. Saxena A., Chen W., Su Y., Rai V., Uche O.U., N. Li, Frangogiannis N.G. IL-1 induces proinflammatory leukocyte infiltration and regulates fibroblast phenotype in the infarcted myocardium. *J. Immunol.* 2013. V. 191. No. 9. P. 4838–4848.
 56. Matter M.A., Paneni F., Libby P., Frantz S., Stähli B.E., Templin C., Mengozzi A., Wang Y.-J., Kündig T.M., Räber L., Ruschitzka F., Matter C.M. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *European Heart Journal*. 2024. V. 45. No. 2. P. 89–103.
 57. Maidana D., Arroyo-Álvarez A., Arenas-Loriente A., Barreres-Martín G., Muñoz-Alfonso C., Berroteran D.B., Claramunt F.E., del Burgo R.B., Cepas-Guillén P., Garcia-Blas S., et al. Inflammation as a New Therapeutic Target among Older Patients with Ischemic Heart Disease. *J. Clinical Medicine*. 2024. V. 13. Article No. 363.
 58. Margarida V., de Jager S.C.A., Sluijter J.P.G. Targeting Inflammation after Myocardial Infarction: A Therapeutic Opportunity for Extracellular Vesicles? *Int. J. Molecular Sciences*. 2021. V. 22. Article No. 7831.
 59. Zymek P., Nah D.-Y., Bujak M., Ren G., Koerting A., Leucker T., Huebener P., Taffet G., Entman M., Frangogiannis N.G. Interleukin-10 is not a critical regulator of infarct healing and left ventricular remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2007. V. 74. No. 2. P. 313–322.
 60. Somasuntharam I., Yehl K., Carroll S.L., Maxwell J.T., Martinez M.D., Che P.L., Brown M.E., Salaita K., Davis M.E. Knockdown of TNF- α by DNAzyme gold nanoparticles as an anti-inflammatory therapy for myocardial infarction. *Biomaterials*. 2016. V. 83. P. 12–22.
 61. Lugin J., Parapanov R., Milano G.R., Cavin S., Debonneville A., Krueger T., Liaudet L. The systemic deletion of interleukin-1 α reduces myocardial inflammation and attenuates ventricular remodeling in murine myocardial infarction. *Scientific Reports*. 2023. V. 13. Article No. 4006.
 62. Gao C., Liu Y., Yu Q., Yang Q., Li B., Sun L., Yan W., Cai X., Gao E., Xiong L., Wang H., Tao L. TNF- α antagonism ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating adiponectin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015. V. 308. No. 12. P. H1583–H1591.

Рукопись поступила в редакцию 22.04.24, переработанный вариант поступил 02.06.2024.
Дата опубликования 17.06.2024.

Numerical Modeling of Myocardial Infarction in Multivessel Coronary Lesion. I. Analysis of Some Model Scenarios

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 study of the inflammatory phase of acute myocardial infarction in multivessel coronary lesion was performed using the methodology of mathematical modeling. The minimal reaction-diffusion mathematical model is focused on the description of the functional M1/M2 polarization of macrophages and the influence of factors of aseptic inflammation on the process of cardiomyocyte death. The initial conditions and dynamics of the process in the infarction nucleus are assumed to be consistent with laboratory measurement data. The nature of the spatiotemporal distribution of substances (cell populations and inflammatory mediators) and the features of the formation of nonlinear dynamic structures of demarcation inflammation are studied using model examples. The patterns of functioning of the basic mechanisms of the inflammatory response are analyzed, and the role of the main inflammatory mediators is evaluated. The previously obtained estimates of the effectiveness of anti-inflammatory therapeutic strategies based on cytokine management and macrophage polarization in complex heart attack scenarios with multivessel coronary lesion have been confirmed. The research results allow us to consider the accepted reaction-diffusion model with constant diffusion coefficients as an example of a formal mathematical description of an active environment in which dissipative (diffusion) and local biochemical processes compete with each other, as well as the pro-inflammatory link of innate immunity opposes the anti-inflammatory one. The ability of macrophages to functionally M1/M2 polarization and reprogramming plays a crucial role in this competition. The adequacy of the research results is confirmed by quantitative and qualitative agreement with experimental data.

Key words: *myocardial infarction, multivessel lesion, cardiomyocytes, cytokines, macrophage polarization, demarcation inflammation, mathematical model, reaction-diffusion equations, fractional step method, interaction of population waves, quasi-stationary structures.*