

Цгоев Чермен Аланович

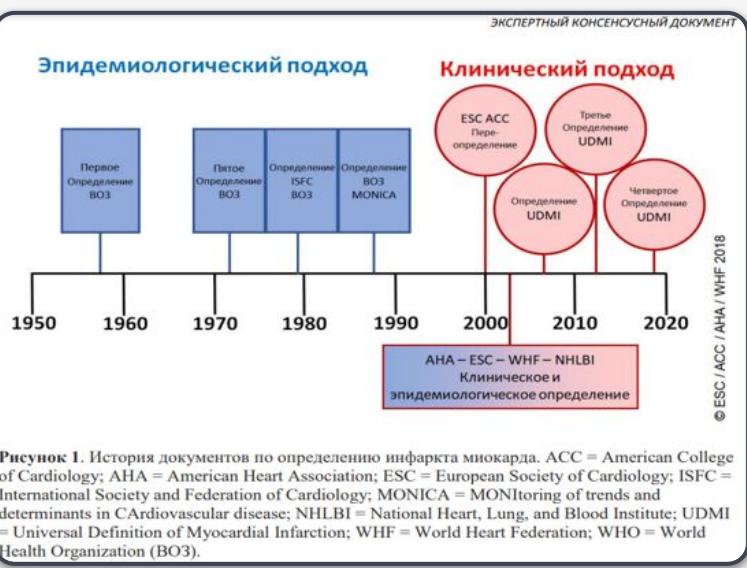
Специализация: 1.2.2 Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

**Математическое моделирование  
воспалительной фазы инфаркта миокарда**

Научный руководитель:  
доктор физико-математических наук  
Воропаева Ольга Фалалеевна



# Универсальное (диагностическое) определение инфаркта миокарда



- ❖ **Конец 19-го – начало 20-го века.** Выявлена связь между тромботической окклюзией коронарной артерии и инфарктом миокарда (ИМ).
- ❖ **1950–70-е годы.** Рабочие группы из Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) создали, в основном, электрокардиографическое определение ИМ, предназначенное для эпидемиологического применения (выявление факторов риска, прогноз заболевания у отдельного больного или прогноз на уровне популяции).
- ❖ **2012 год.** Европейское общество кардиологов (ESC) и Американский коллеж кардиологии (ACC) переопределили ИМ с использованием биохимического и клинического подхода: повреждение миокарда, выявленное по аномальным биомаркерам в условиях острой ишемии миокарда должно быть обозначено как ИМ.
- ❖ **2018 год.** Исследования показали, что повреждение миокарда, определяемое по повышенным значениям принятых биомаркеров, часто встречается клинически, т.е. не обязательно связано с инфарктом. Поэтому формулируются дополнительные критерии. Так, очаговый характер повреждения, вызванный ишемией, становится определяющим признаком.



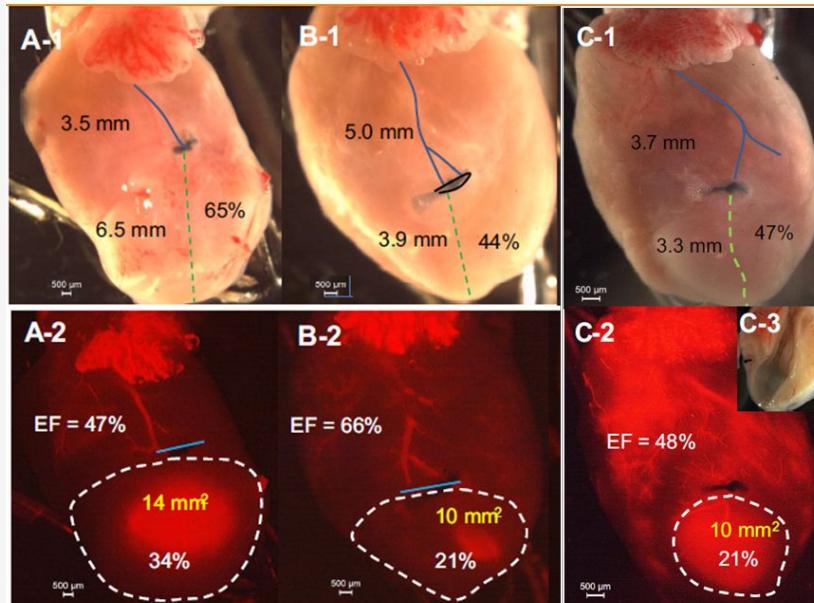
**Универсальное определение ИМ** может быть связано с последствиями для пациентов и их семей, с общественными последствиями (возмещение больницам расходов, статистика здравоохранения и т.п.).

- ❖ Для **клиницистов** определение ИМ имеет важные и непосредственные терапевтические последствия.
- ❖ Для **эпидемиологов** данные часто ретроспективны, поэтому согласованные определения случаев имеют решающее значение для сравнения и анализа тенденций.
- ❖ А также оно влияет на процесс принятия решений **при математическом моделировании**.



# Патологические характеристики ишемии миокарда и инфаркта

Chen J, Ceholski DK, et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017.



- ❖ Первый шаг в развитии ИМ – **начало ишемии миокарда** в результате дисбаланса между потреблением кислорода и потребностью в нем.
- ❖ Патологически ИМ определяется как смерть клеток миокарда из-за **продолжительной ишемии**.
- ❖ Первые ультраструктурные **изменения** наблюдаются уже через **10-15 мин** после начала ишемии (после коронарной окклюзии) и продолжают прогрессировать.
- ❖ **Некроз кардиомиоцитов** может быть идентифицирован после вскрытия у людей по истечении нескольких часов; в моделях на животных биохимические данные о смерти миокардиальных клеток (прежде всего, кардиомиоцитов) могут быть обнаружены в течение 10 минут после индуцированной ишемии миокарда.
- ❖ Некроз кардиомиоцитов вызывает **ответную реакцию врожденной иммунной системы**.
- ❖ Реакция состоит в **инициации асептического воспаления**.

## Клинические критерии инфаркта миокарда (ИМ)

Клиническое определение ИМ указывает на наличие острого повреждения миокарда, обнаруженного по аномальным сердечным биомаркерам при установлении признаков острой ишемии миокарда, в том числе выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии (для ИМ 2 типа).



# Актуальность темы исследования

## Модели инфаркта миокарда

### Воспалительная стадия:

- Y. Wang et al. (2012);
- B. Chen-Charpentier et al. (2019);
- A. Friedman et al. (2022);
- M. L. Büyükkahraman et al. (2024);
- N. Ali et al. (2024)

### Ремоделирование:

- J. Lin et al. (2008);
- T. J. Hund et al. (2008);
- Y. F. Jin et al. (2011);
- Y. Su et al. (2012);
- A. Rouillard et al. (2012);
- X. Zhang et al. (2014);
- E. Berberoglu et al. (2015);
- P. Sáez et al. (2016);
- L.C. Lee et al. (2016);
- A. Suinesiaputra et al. (2017)
- K. Mangion et al. (2018);
- M.J.M. Mokhtarudin et al. (2018)

Различные аспекты функционирования сердечно-сосудистой системы изучались во многих научных коллективах мира, среди которых следует выделить ряд отечественных – МГУ им. М.В. Ломоносова, ИВМ им. Г.И. Марчука РАН, МФТИ, ИТПМ им. С.А. Христиановича СО РАН, ИГ им. М.А. Лаврентьева СО РАН, ИМФ УрО РАН, ИМ им. С.Л. Соболева СО РАН и целый ряд других. Однако биохимия инфаркта миокарда, представляющая суть патологического процесса гибели клеток миокарда, оказалась малоизученной.

**На момент начала исследования открытыми оставались следующие актуальные вопросы:**

- ∅ отсутствуют универсальные (или общепринятые) математические модели биокинетики воспаления, в том числе при инфаркте миокарда;
- ∅ практически отсутствовали примеры корректных точечных моделей инфаркта, в том числе пригодных для применения в рамках иерархического подхода для перехода к соответствующей нелокальной реакционно–диффузионной модели механизменного типа;
- ∅ особую сложность вызывает получение в рамках реакционно–диффузионных моделей с постоянными коэффициентами диффузии решений, характеризующихся конечной скоростью распространения возмущений от локализованного источника;
- ∅ в известных исследованиях не затрагивались темы формирования крупного очага повреждения, анализа воспаления как волнового процесса и связанных механизмов образования квазистационарных структур;
- ∅ в контексте гипотетических терапевтических стратегий не проводилось систематического изучения процесса поляризации макрофагов и анализа влияния структурообразования на тяжесть повреждения миокарда и исход инфаркта.



- иерархия новых математических моделей воспалительной фазы инфаркта миокарда, которая включает вложенную последовательность двух точечных и реакционно-диффузационной моделей, характеризующихся структурной и параметрической общностью уравнений кинетики асептического воспаления;
- разработанные и реализованные в виде комплекса программ эффективные алгоритмы решения прямых и обратных задач, а также экономичная вычислительная технология, ориентированные на решение задачи структурной и параметрической идентификации моделей объектов (процессов) с высоким уровнем неопределенностей и проведение вычислительных экспериментов в области интереса;
- результаты численного анализа базовых закономерностей пространственно-временного развития повреждения и воспалительной реакции во время воспалительной фазы острого инфаркта миокарда в левом желудочке сердца мыши, в том числе при многососудистом поражении коронарного русла;
- результаты численного анализа терапевтического потенциала управления активацией и поляризацией макрофагов, в том числе в контексте «терапевтического окна».



## Введение

- Глава 1 |** Базовая математическая модель асептического воспаления инфаркта миокарда
- Глава 2 |** Точечная математическая модель динамики инфаркта миокарда во время воспалительной фазы
- Глава 3 |** Численное исследование пространственно-временных аспектов развития воспаления при крупноочаговом инфаркте
- Глава 4 |** Численное моделирование инфаркта миокарда при многососудистом поражении коронарного русла
- Глава 5 |** Применение иерархии моделей для численного анализа механизма поляризации макрофагов как терапевтической мишени

**Основные результаты диссертации.**

**Основные публикации по теме работы.**

**Список литературы.**

**Приложение. Свидетельства о государственной регистрации программы.**

 **Полный объем диссертации** составляет 247 страниц с 85 рисунками, 17 таблицами и списком литературы из 286 наименований.



# Глава 1

## Базовая математическая модель асептического воспаления инфаркта миокарда

### 🎯 Цели:

- 1.1. Создание базовой математической модели асептического воспаления при инфаркте миокарда.
- 1.2. Создание инструментария для решения прямых, обратных коэффициентных задач, а также задачи идентификации.



### Основные результаты главы:

- 1.1. Предложена математическая модель биокинетики асептического воспаления во время ИМ.
- 1.2. Предложена и вычислительно реализована экономичная вычислительная технология структурной и параметрической идентификации новых дифференциальных уравнений.
- 1.3. Разработан эффективный алгоритм численного решения задачи Коши для нелинейных жестких систем ОДУ.
- 1.4. Сформулирована и вычислительно реализована технологическая цепочка решения задачи структурной и параметрической идентификации одного дифференциального уравнения как части математической модели.
- 1.5. Показана эффективность нового для задач идентификации уравнений математической биологии вещественного генетического алгоритма BGA.
- 1.6. Изложенные методы и алгоритмы реализованы в виде программного комплекса, на базовую часть которого получено свидетельство о регистрации в Росреестре.

## Задачи и проблемы задачи структурной и параметрической идентификации

∅ отсутствуют универсальные математические модели биокинетики воспаления.

Пусть некоторый объект (процесс) описывается  $n$ -мерным вектором параметров состояния  $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  и  $m$ -мерным вектором наблюдений  $Y = (y_1, y_2, \dots, y_m)$  по числу измеряемых характеристик  $m$ , причем на показания измерительных приборов  $H$  может накладываться шум  $\xi(t)$  (это, как правило, неустранимая погрешность, например, погрешность инструментальных измерений). Обычно  $n \geq m$ , но в идеале должно быть  $n=m$ .

Математическое описание объекта представляется в форме уравнения состояния (1) и уравнения наблюдения (2), где  $p$  — вектор неизвестных параметров, входящих в формулы коэффициентов системы уравнений (1):

$$\frac{dX}{dt} = F(X, p) \quad (1)$$

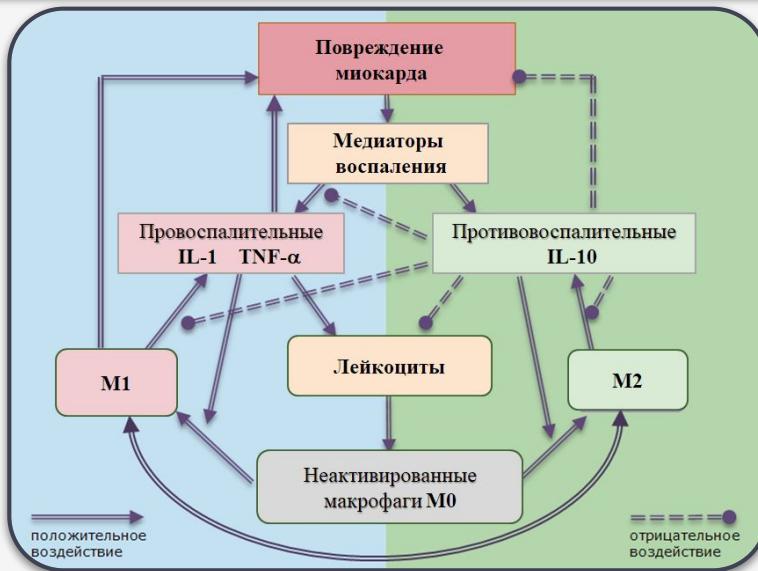
$$Y = H(X, p) + \xi(t) \quad (2)$$



📌 **Задача идентификации** состоит в том, чтобы по данным наблюдений над вектором  $Y(t)$

- определить структуру уравнений  $F$ ,
- оценить вектор неизвестных параметров  $p$ ,
- вычислить  $X(t)$ .

## Содержательная биологическая модель



- Известно [Metchnikoff E. Immunity in the infectious diseases. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1905. 617 p.], что быстрый естественный и адекватный по силе иммунный ответ на повреждение невозможен без кооперативного участия клеток нейтрофилов и макрофагов, в число которых входят, прежде всего, циркулирующие в кровеносном русле моноциты (это субпопуляция наиболее крупных лейкоцитов) и резидентные (тканевые) макрофаги.
- Известно, что воспаление **носит двойственный характер**: в процессе очищения зоны повреждения и активации противовоспалительных факторов создаются условия для восстановления ткани, но одновременно развитие воспаления способствует токсическому отравлению клеток пораженного органа продуктами распада, усиливая процессы гибели клеток.

### Принятая биологическая модель:

- Стремительная потеря электропроводящих клеток – кардиомиоцитов, обеспечивающих сократительную функцию миокарда, и высвобождение из них сигнальных молекул (DAMPs, в том числе TNF- $\alpha$ , IL-1)
- Массовое рекрутирование иммунных клеток, секретирующих медиаторы воспаления цитокины, в частности, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10
- Дифференцировка лейкоцитов в макрофаги
- Цитокин-зависимая активация и M1/M2 функциональная поляризация макрофагов
- Перепрограммирование M1/M2 макрофагов в зависимости от микроокружения

## Концепция иерархии математических моделей

$$\frac{dM_{un}}{dt} = k_1 L_m - \left( \frac{k_2 I_1^\beta}{I_1^\beta + c_2^\beta} + \frac{k_3 T_\alpha^\varrho}{T_\alpha^\varrho + c_3^\varrho} + \frac{k_4 I_{10}^\eta}{I_{10}^\eta + c_4^\eta} \right) M_{un} - d_1 M_{un},$$

цитокин-зависимая активация  
моноцитов-макрофагов

$$\frac{dM_1}{dt} = \left( \frac{k_2 I_1^\beta}{I_1^\beta + c_2^\beta} + \frac{k_3 T_\alpha^\varrho}{T_\alpha^\varrho + c_3^\varrho} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1,$$

перепрограммирование  
макрофагов

$$\frac{dM_2}{dt} = \frac{k_4 I_{10}^\eta}{I_{10}^\eta + c_4^\eta} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2,$$

перепрограммирование  
макрофагов

$$\frac{dT_\alpha}{dt} = \left( \lambda_3 M_1 + \lambda_1 \frac{(M_{C0} - M_C)}{Dam} \right) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha,$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \left( \lambda_4 M_1 + \lambda_2 \frac{(M_{C0} - M_C)}{Dam} \right) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1,$$

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10}.$$

📌 Ставится **задача Коши** с начальными условиями, согласованными с экспериментами [Wang 2012, Saxena 2014, Bujak 2008, Zuyle 2015].

### Основные положения:

#### ▢ Механизмный подход, учет ключевых процессов

- Набор параметров состояния [Wang, 2012]  $U = (Dam, L_m, M_{un}, M_1, M_2, T_\alpha, I_1, I_{10})$ , где  $Dam$  – уровень повреждения миокарда,  $L_m, M_{un}, M_1$  и  $M_2$  – профиль клеток иммунной системы,  $T_\alpha, I_1, I_{10}$  – цитокиновый профиль.
- (1) мобилизация и дифференцировка моноцитов-макрофагов;
- (2) цитокин-зависимая активацию макрофагов и их M1/M2 поляризация;
- (3) перепрограммирование активированных макрофагов;
- (4) секретирование макрофагами цитокинов;
- (5) реализация функции цитокинов как эндогенных сигналов опасности;
- (6) элиминация факторов воспаления.

#### ▢ Основные кинетические модели

- закон действующих масс  $\rightarrow v = k [A]^a [B]^b$
- кинетика Михаэлиса–Ментен  $\rightarrow v = \frac{V_{max} [S]}{K_M + [S]}$
- кинетика Хилла  $\rightarrow Y = \frac{[L]^n}{K_d + [L]^n}$

#### ▢ Иерархический подход

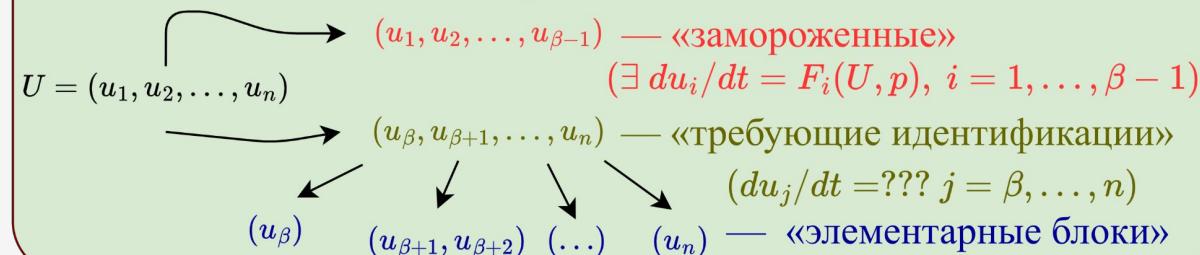
- точечная модель динамики воспаления, экспериментально-вычислительный подход;
- точечная модель инфаркта миокарда;
- реакционно-диффузионная модель.

## Экономичная вычислительная технология структурной и параметрической идентификации системы уравнений

Основные вызовы идентификации нелинейных систем ОДУ:

- Прямые подходы требуют решения серии полноразмерных обратных задач, что **вычислительно дорого**.
- Перебор множества возможных гипотез о структуре правых частей уравнений практически неосуществим.
- Сложно определить, какая часть модели приводит к ошибкам, а заменить определенную часть – вычислительно дорого.

### Этап расщепления



### Этап формирования эталонов

Пусть  $\tilde{U}$  — вектор наблюдений размерности  $m \leq n$ .

Формируем  $U^{et}$ :  $\|U^{et} - \tilde{U}\| \rightarrow 0$  и  $U^{et}(t_k) = (u_1^{et}(t_k), u_2^{et}(t_k), \dots, u_n^{et}(t_k))$

$U^{et}(t_k) = (u_1^{et}(t_k), \dots, u_n^{et}(t_k))$  — результат идентифицированных уравнений

$\rightarrow (approx(u_{\beta}^{exp})(t_k), \dots, approx(u_n^{exp})(t_k))$  — аппроксиманты экспериментальных временных рядов

📌 Разработана экономичная вычислительная технология идентификации, которая существенно упрощает представленную задачу: сокращает размерность для эффективной разработки и уточнения моделей.

Экономичная вычислительная технология структурной и параметрической идентификации системы уравнений

## Этап идентификации элементарных блоков

Пусть производится идентификация блока  $(u_\beta)$

1. На основе известного характера функциональных связей  $u_\beta = u_\beta(U)$  формулируется задача Коши относительно неизвестного параметра с привлечением некоторых гипотез о структуре правой части:

$$\frac{du_\beta^q}{dt} = F^q(u_1^{et}, \dots, u_{\beta-1}^{et}, u_\beta^q, u_{\beta+1}^{et}, \dots, u_m^{et}, p^q), \quad q = 1, 2, 3, \dots$$

2. Выполняется итерационный процесс проверки адекватности гипотез и устанавливается оптимальная структура:

$$du_\beta^{opt}/dt = F^q(u_1^{et}, \dots, u_{\beta-1}^{et}, u_\beta^{opt}, u_{\beta+1}^{et}, \dots, u_m^{et}, p^{opt})$$

Решающее значение, помимо близости  $u_\beta^q$  и  $u_\beta^{et}$  имеют дополнительные **критерии адекватности**:

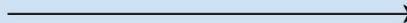
- (а) неотрицательность численного решения прямой задачи,
- (б) строго положительные значения решения ОКЗ, их статистическая значимость,
- (в) сбалансированность бюджета правой части уравнения,
- (г) удовлетворительное качество решения ОКЗ в контексте чувствительности и идентифицируемости.

$(u_{\cancel{\beta}}, u_{\beta+1}, \dots, u_n)$

$u_\beta^{opt}$

$(u_1, u_2, \dots, u_{\beta-1}, u_\beta)$

«требующие идентификации»



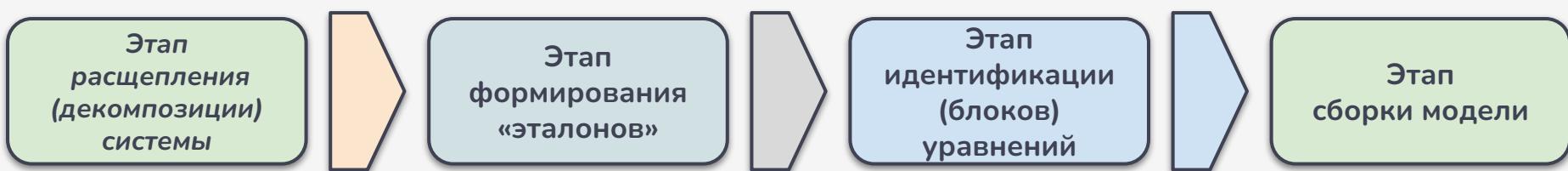
«замороженные»

Реализуется известная идея блочного аналога метода Зейделя: вычисленные (идентифицированные) компоненты вектора решения системы используются для вычисления (идентификации) оставшихся компонент.

## Экономичная вычислительная технология структурной и параметрической идентификации системы уравнений

### Этап сборки

Сборка подразумевает под собой не только добавление уравнения/уравнений, но и проверку робастности полученной системы, включая анализ чувствительности к малым вариациям параметров и разного рода «диагностические» проверки.



📌 Практическая реализация описанной технологии предполагает также

- согласие с экспериментальными данными по максимальному числу компонент вектора решения системы ОДУ (наблюдаемость модели),
- анализ чувствительности модели к малым возмущениям параметров и «шуму» в экспериментальных данных.

📌 В лаборатории анализа биомедицинских данных ФИЦ ИВТ и на ММФ НГУ технология с успехом применялась для разработки широкого круга задач, в том числе таких, где изначально отсутствовала «замороженная» часть системы.

## Численный алгоритм решения прямой задачи для нелинейной жесткой системы ОДУ

## Алгоритм:

- Используется конечно-разностный подход.
- Последовательное решение задачи Коши на  $[t_0 + it, t_0 + (i+1)t], i=0, \dots, N-1$ .
- Реализация идеи аналога метода Зейделя



Методические расчеты: численное решение модельной задачи для жесткой нелинейной системы ОДУ на последовательности сеток с применением наиболее употребимых численных методов.

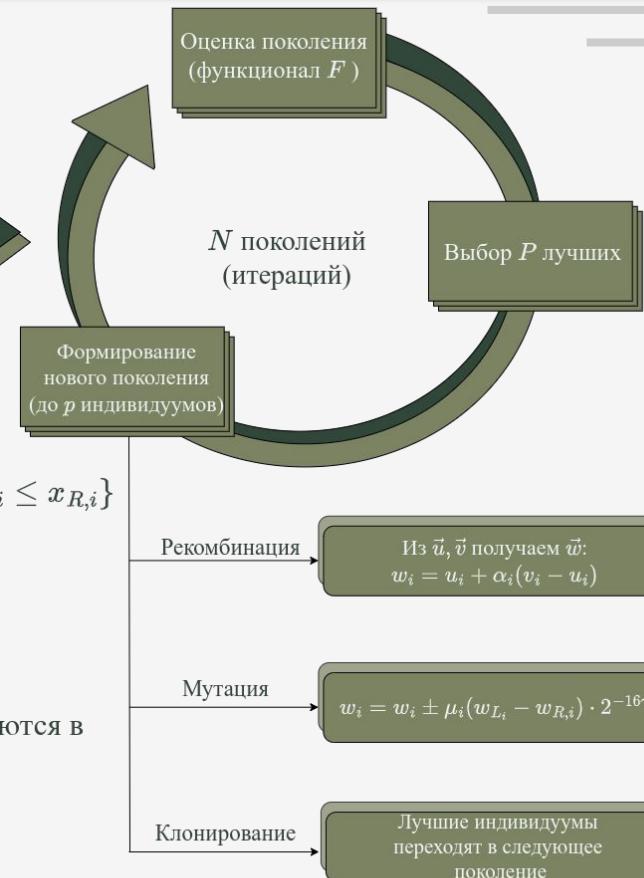
$\tau$	Эйлера с пересчетом		Гира		Рунге-Кутты		Адамса-Бэшфорта		Адамс-Бэшф.-Моул.	
	$e$	$p$	$e$	$p$	$e$	$p$	$e$	$p$	$e$	$p$
$1.200 \cdot 10^{-2}$	$6.536 \cdot 10^{-5}$	—	$1.322 \cdot 10^{-5}$	—	$1.611 \cdot 10^{-6}$	—	—	—	$6.750 \cdot 10^{-6}$	—
$6.000 \cdot 10^{-3}$	$1.217 \cdot 10^{-5}$	2.42	$1.176 \cdot 10^{-6}$	3.49	$7.765 \cdot 10^{-8}$	4.38	1.000	24.427	$2.817 \cdot 10^{-7}$	4.58
$3.000 \cdot 10^{-3}$	$2.645 \cdot 10^{-6}$	2.20	$8.061 \cdot 10^{-8}$	3.87	$4.204 \cdot 10^{-9}$	4.21	$4.432 \cdot 10^{-8}$	3.86	$1.564 \cdot 10^{-8}$	4.17
$1.500 \cdot 10^{-3}$	$6.170 \cdot 10^{-7}$	2.10	$5.411 \cdot 10^{-9}$	3.90	$2.447 \cdot 10^{-10}$	4.10	$3.047 \cdot 10^{-9}$	3.92	$8.815 \cdot 10^{-10}$	4.15
$7.500 \cdot 10^{-4}$	$1.490 \cdot 10^{-7}$	2.05	$3.498 \cdot 10^{-10}$	3.95	$1.476 \cdot 10^{-11}$	4.05	$2.002 \cdot 10^{-10}$	3.96	$5.159 \cdot 10^{-11}$	4.09
$3.750 \cdot 10^{-4}$	$3.663 \cdot 10^{-8}$	2.02	$2.223 \cdot 10^{-11}$	3.98	$9.065 \cdot 10^{-13}$	4.03	$1.280 \cdot 10^{-11}$	3.98	$3.106 \cdot 10^{-12}$	4.05
$t$	$4.952$ секунд		$1.917$ секунд		$1.453$ секунд		$0.453$ секунд		$0.800$ секунд	

На основе численных экспериментов, методы типа предиктор–корректор с корректором в виде схемы Эйлера с пересчетом (Адамса 2-го порядка) и АБМ приняты как оптимальные. Отметим, что при выборе метода время выступает достаточно важным параметром, так решение обратной коэффициентной задачи требует решения тысячи прямых.

## Численный метод решения обратной коэффициентной задачи

### Вещественный генетический алгоритм BGA

Формируем начальное поколение (популяцию) из  $p = p_0$  индивидуумов (индивидуум - это набор значений параметров модели)



Задача минимизации функционала:

$$\operatorname{argmin} F(x), \text{ где } x \in \{x = (x_1, \dots, x_n) : x_{L,i} \leq x_i \leq x_{R,i}\}$$

Основные параметры BGA:

$p$  – число индивидуумов в популяции,

$d$  – параметр рекомбинации,

$p_0$  – число индивидуумов в начальной популяции,

$P$  – процент лучших индивидуумов, которые остаются в популяции,

$\mu$  – мутационный параметр,

$\alpha_i \in [-d, d + 1]$  – случайное число,

$\gamma \in [0, 1]$  – случайное число,  $\mu \in [0, 1]$ .

- Muhlenbein H. et al. (1993) – теоретические оценки;
- Muhlenbein H. et al. (1993), Sallaberg M. et al. (2000), Черный С.Г. и др. (2006) – работа с тестовыми функциями;
- Sallaberg M. et al. (2000), Черный С.Г. и др. (2006) – оптимизация гидротурбин;
- Воропаева О.Ф., Цгоев Ч.А. (2018) – структурная и параметрическая идентификация моделей математической биологии (жестких нелинейных систем ОДУ);
- Воропаева О.Ф., Сенотрусова С.Д. (2020) – структурная и параметрическая идентификация моделей, основанных на диф. ур. с запаздыванием и системах ОДУ сверхвысокой размерности (до 200 тыс. уравнений).

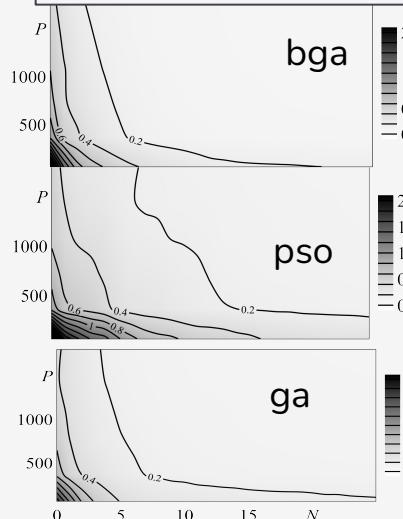
## Сопоставительный анализ методов оптимизации на модельной задаче (ОКЗ)

## Модельная задача:

$$\begin{cases} \frac{dM_C}{dt} = \left( -\frac{q_1 I_1^a}{I_1^a + q_5^a} - \frac{q_2 T_\alpha^b}{T_\alpha^b + q_6^b} + \frac{q_3 I_{10}^c}{I_{10}^c + q_7^c} + \frac{q_4 M_2^d}{M_2^d + q_8^d} \right) M_C, \\ M_C(0) = M_{C0}. \end{cases}$$

$$\arg \min_q F = \arg \min_q \left[ \sum_k (M_{Ck}(q) - M_{Ck}^{exp})^2 \right]^{\frac{1}{2}}, q_i \in [a_i, b_i]$$

Зависимость значения функционала  $F$  от числа индивидуумов (частиц)  $p$  и итераций  $N$



- [1] Кабанихин С.И. и др. // Сиб. электрон. матем. изв. (2014)  
 [2] Гельфанд И.М., Цетлин М.Л. // Успехи математических наук (1962)

Численные эксперименты: (А) Проведен сопоставительный анализ BGA и градиентных подходов (Б) Проведен сопоставительный анализ эволюционных алгоритмов

Методы	$q_1$	$q_2$	$q_3$	$q_4$	$q_5^a$	$q_6^b$	$q_7^c$	$q_8^d$
$BGA^{80}, \tilde{q}_k$	7.099	13.946	0.067	0.497	12.635	40.156	52.030	3.911
$BGA^{80}, \zeta_k$	0.941	2.232	0.072	0.129	0.764	4.297	5.300	1.523
$BGA^{80}$	7.338	14.690	0.120	0.476	12.483	40.742	52.335	3.980
$BGA$	6.762	12.061	0.254	0.161	12.175	39.648	50.255	3.471
$GM$	5.127	16.760	0.057	0.258	13.205	40.273	53.164	7.811
$BGA.GM$	6.761	12.044	0.452	0.162	12.133	39.627	50.118	3.472
$GTM$	6.877	12.262	0.183	0.135	14.177	36.641	50.525	3.331

80 – количество запусков BGA;  $\zeta$  – интерквартильный размах;  $q$  – среднее значение; **BGA** – генетический алгоритм; **GM** – градиентный метод [1]; **BGA.GM** – комбинированный подход. **GTM** – овражный мет. Гельфанд — Цетлин [2];

$P$	$BGA^{50}$	$PSO^{50}$	$GA^{50}$
60	1.270	0.686	0.748
360	7.012	5.827	6.059
720	11.553	10.946	11.895
1080	14.995	14.466	15.043
1440	18.240	18.611	18.540
1800	20.046	19.777	21.196

Усредненное по 50 запускам время работы (в минутах) на 25 итерациях в зависимости от размера популяции (роя)  $P$ .

$M$	$Q$	$q_1$	$q_2$	$q_3$	$q_4$	$q_5$	$q_6$	$q_7$	$q_8$	$a$	$b$	$c$	$d$
$BGA_{1800}^{50}$	$Q_1$	11.693	7.977	2.050	2.131	6.665	2.307	9.978	$10.510 \cdot 10^5$	1.172	2.289	2.666	0.597
	$Q_2$	12.485	9.153	2.344	2.311	7.026	2.514	10.679	$11.160 \cdot 10^5$	1.195	2.474	2.932	0.613
	$Q_3$	13.338	10.817	2.585	2.468	7.684	2.713	11.444	$12.340 \cdot 10^5$	1.208	2.657	3.159	0.626
$GA_{1800}^{50}$	$Q_1$	9.027	4.218	1.511	1.337	5.055	1.338	6.309	$5.663 \cdot 10^5$	1.061	2.648	2.871	0.529
	$Q_2$	11.026	9.356	2.886	2.333	6.968	2.214	10.099	$11.550 \cdot 10^5$	1.179	3.327	3.413	0.627
	$Q_3$	14.766	12.871	4.029	3.610	9.520	3.134	15.730	$14.390 \cdot 10^5$	1.281	4.385	4.223	0.674
$PSO_{1800}^{50}$	$Q_1$	10.320	7.132	1.585	1.537	6.305	1.804	7.616	$6.544 \cdot 10^5$	1.069	2.078	2.752	0.553
	$Q_2$	13.422	11.472	2.564	2.094	8.417	2.528	10.960	$10.020 \cdot 10^5$	1.162	2.658	3.399	0.615
	$Q_3$	15.533	14.499	3.374	3.046	11.809	3.427	13.914	$13.160 \cdot 10^5$	1.251	3.042	3.913	0.657

Статистика, рассчитанная по значениям параметров, найденных с использованием ЭА: **BGA**, **GA** и **PSO** (50 запусков с фиксированным  $p = 1800$ ,  $N = 25$ )

# Разработка и валидация базовой математической модели асептического воспаления при инфаркте миокарда

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

$$\frac{dM_1}{dt} = \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2^3} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3^2} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1,$$

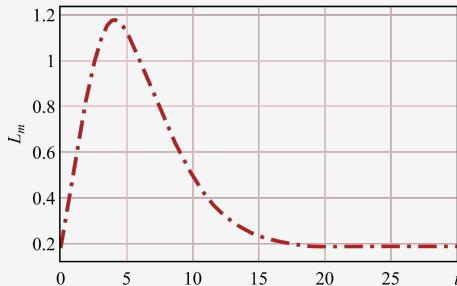
$$\frac{dM_2}{dt} = \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4^{0.5}} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2,$$

$$\frac{dT_\alpha}{dt} = (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha,$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1,$$

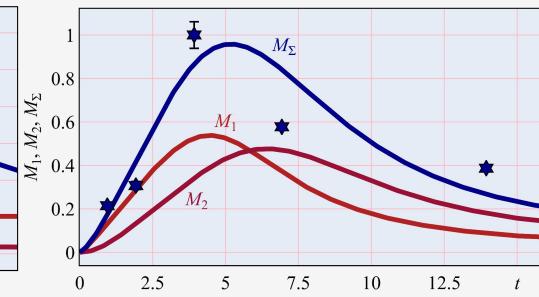
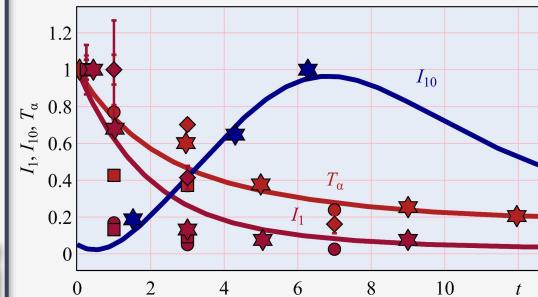
$$\frac{dI_{10}}{dt} = \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10}.$$

МОДЕЛЬ 1



Разработана базовая математическая модель динамики асептического воспаления во время острого инфаркта миокарда, способная описывать:

- ▲ здоровое состояние миокарда,
- ▲ сложное динамическое поведение про- и противовоспалительных факторов в некротическом процессе при остром ИМ (ПОЛЯРИЗАЦИЯ).



линии – численное решение разработанной модели  
маркеры – экспериментальные данные из  
[Wang 2012, Saxena 2014, Bujak 2008, Zuylen 2015]

Особенность разработанной модели: наличие динамических параметров, описывающих экспериментальную динамику кардиомиоцитов и моноцитов. Динамические параметры – аппроксиманты имеющихся экспериментальных временных рядов.



## Глава 2

# Математическая модель динамики некротической гибели кардиомиоцитов

⌚ Цель: Создание математической модели динамики некротической гибели кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда.



### Основные результаты:

- 2.1. На основе ранее предложенной базовой модели 1 разработана новая математическая модель 2 динамики некротической гибели кардиомиоцитов под влиянием воспаления при инфаркте.
- 2.2. Продемонстрирована работоспособность предложенной в первой главе вычислительной технологии структурной и параметрической идентификации.
- 2.3. С привлечением двух локальных методов выполнен анализ чувствительности модели к малым изменениям параметров и «шуму» в экспериментальных данных.
- 2.4. Выполнен цикл вычислительных экспериментов, связанных с диагностической проверкой модели. Обнаружен триггерный характер модели: механизм переключения инфаркта от благоприятного сценария инфаркта к терминальному.

## Разработка и валидация базовой математической модели асептического воспаления при инфаркте миокарда

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

$$\frac{dM_1}{dt} = \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2^3} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3^2} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1,$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4^{0.5}} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2,$$

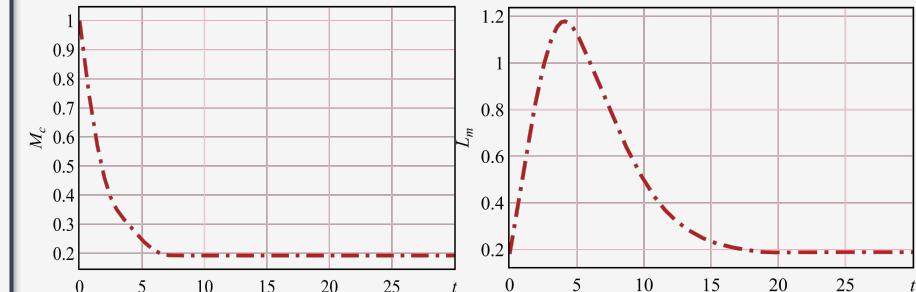
$$\frac{dT_\alpha}{dt} = (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha,$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1,$$

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10}.$$

### МОДЕЛЬ 1

### ДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ:



Особенность разработанной в глав 1 модели: наличие динамических параметров, описывающих экспериментальную динамику кардиомиоцитов и моноцитов. Динамические параметры – аппроксиманты имеющихся экспериментальных временных рядов.

Основной задачей данной главы является расширение области применимости базовой модели. В этом контексте необходимо усовершенствовать ее, по крайней мере, за счет устранения зависимости от динамических параметров.

## Базовая математическая модель динамики некротической гибели кардиомиоцитов

**Эксперименты.** Идентификация уравнений (в рамках 1-3 этапов разработанной технологии структурной и параметрической идентификации):

- A. Динамики плотности кардиомиоцитов  $M_C$
- B. Динамики плотности моноцитов  $L_m$

$$\begin{cases} \frac{dM_C}{dt} = \\ M_C(0) = \end{cases}$$

Требующий идентификации

Для  $M_C$  имеется эталон в виде аппроксиманты экспериментальных временных рядов

$$\begin{cases} \frac{dL_m}{dt} = \\ L_m(0) = \end{cases}$$

Требующий идентификации

Для  $L_m$  имеется эталон в виде аппроксиманты экспериментальных временных рядов

Т Е Х Н О Л О Г И Я

$$\begin{aligned} \frac{dM_{un}}{dt} &= k_1 L_m - \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} + \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} \right) M_{un} - d_1 M_{un}, \\ \frac{dM_1}{dt} &= \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} &= \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2, \\ \frac{dT_\alpha}{dt} &= (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha, \\ \frac{dI_1}{dt} &= (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1, \\ \frac{dI_{10}}{dt} &= \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10}, \end{aligned}$$

Модель 1

Замороженные эталоны



## Базовая математическая модель динамики некротической гибели кардиомиоцитов

**Эксперименты.** Идентификация уравнений (в рамках 1-3 этапов разработанной технологии структурной и параметрической идентификации):

- A. Динамики плотности кардиомиоцитов  $M_C$
- B. Динамики плотности моноцитов  $L_m$

$$1: \begin{cases} \frac{dM_C}{dt} = \left( -\frac{q_1 I_1^a}{I_1^a + q_5^a} - \frac{q_2 T_\alpha^b}{T_\alpha^b + q_6^b} \right) \frac{q_3^c}{I_{10}^c + q_7^c} M_C - q_4 M_1 M_C, \\ M_C(0) = 1 \end{cases}$$

$$2: \begin{cases} \frac{dM_C}{dt} = \left( -\frac{q_1 I_1^a}{I_1^a + q_5^a} - \frac{q_2 T_\alpha^b}{T_\alpha^b + q_6^b} + \frac{q_3 I_{10}^c}{I_{10}^c + q_7^c} + \frac{q_4 M_2^d}{M_2^d + q_8^d} \right) M_C, \\ M_C(0) = M_{C0}. \end{cases}$$

3-N:  
...  
...

## ГИПОТЕЗЫ

**Медико-биологические исследования** показывают:

- провоспалительные цитокины IL-1, TNF- $\alpha$  усиливают процесс гибели кардиомиоцитов
- противовоспалительный цитокин IL-10, наоборот, замедляет этот процесс
- про- и противовоспалительные макрофаги также влияют соответственно цитокинам на гибель кардиомиоцитов.
- ...

## Т Е Х Н О Л О Г И Я

$$\begin{aligned} \frac{dM_{un}}{dt} &= k_1 L_m - \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} + \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} \right) M_{un} - d_1 M_{un}, \\ \frac{dM_1}{dt} &= \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} &= \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2, \\ \frac{dT_\alpha}{dt} &= (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha, \\ \frac{dI_1}{dt} &= (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1, \\ \frac{dI_{10}}{dt} &= \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10}, \end{aligned}$$

Модель 1



## Базовая математическая модель динамики некротической гибели кардиомиоцитов

**Эксперименты.** Идентификация уравнений (в рамках 1-3 этапов разработанной технологии структурной и параметрической идентификации):

- A. Динамики плотности кардиомиоцитов  $M_C$
- B. Динамики плотности моноцитов  $L_m$

1: 
$$\begin{cases} \frac{dM_C}{dt} = \left( -\frac{q_1 I_1^a}{I_1^a + q_5^a} - \frac{q_2 T_\alpha^b}{T_\alpha^b + q_6^b} \right) \frac{q_3^c}{I_{10}^c + q_7^c} M_C - q_4 M_1 M_C, \\ M_C(0) = 1 \end{cases}$$

2: 
$$\begin{cases} \frac{dM_C}{dt} = \left( -\frac{q_1 I_1^a}{I_1^a + q_5^a} - \frac{q_2 T_\alpha^b}{T_\alpha^b + q_6^b} + \frac{q_3 I_{10}^c}{I_{10}^c + q_7^c} + \frac{q_4 M_2^d}{M_2^d + q_8^d} \right) M_C, \\ M_C(0) = M_{C0}. \end{cases}$$

3-N: ...

**Гипотезы**

**В рамках экспериментально-вычислительного подхода:** В уравнении динамики плотности кардиомиоцитов  $M_C$ : компоненты  $I_1$ ,  $T_\alpha$ ,  $M_1$ ,  $M_2$  — коллекция «эталонов» — аппроксимаций имеющихся экспериментальных временных рядов.

Т Е Х Н О Л О Г И Я

$$\begin{aligned} \frac{dM_{un}}{dt} &= k_1 L_m - \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} + \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} \right) M_{un} - d_1 M_{un}, \\ \frac{dM_1}{dt} &= \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} &= \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2, \\ \frac{dT_\alpha}{dt} &= (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha, \\ \frac{dI_1}{dt} &= (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1, \\ \frac{dI_{10}}{dt} &= \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10}, \end{aligned}$$

**Модель 1**

## Базовая математическая модель динамики некротической гибели кардиомиоцитов

**Эксперименты.** Идентификация уравнений (в рамках 1-3 этапов разработанной технологии структурной и параметрической идентификации):

- A. Динамики плотности кардиомиоцитов  $M_C$
- B. Динамики плотности моноцитов  $L_m$

$$\begin{cases} \frac{dM_C}{dt} = \left( -\frac{q_1 I_1^a}{I_1^a + q_5^a} - \frac{q_2 T_\alpha^b}{T_\alpha^b + q_6^b} \right) \frac{q_3^c}{I_{10}^c + q_7^c} M_C - q_4 M_1 M_C, \\ M_C(0) = 1 \end{cases}$$

	$q_1$	$q_2$	$q_3$	$q_4$	$q_5$	$q_6$	$q_7$
BGA	1.032	26.114	0.185	0.010	10.067	0.563	7.280
Median	1.086	27.151	2.260	0.010	10.738	1.273	8.870
IQR	1.235	13.328	2.760	0.003	2.015	1.342	1.425

Наилучшая аппроксимация выбирается на основе:

1. Решения ОКЗ
2. Биологически обоснованных требований
3. Диагностической проверки собранной модели
4. Чувствительность к малым вариациям параметров (устойчивость)
5. ...

Т Е Х Н О Л О Г И Я

$$\begin{aligned} \frac{dM_{un}}{dt} &= k_1 L_m - \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} + \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} \right) M_{un} - d_1 M_{un}, \\ \frac{dM_1}{dt} &= \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} &= \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2, \\ \frac{dT_\alpha}{dt} &= (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha, \\ \frac{dI_1}{dt} &= (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1, \\ \frac{dI_{10}}{dt} &= \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10}, \\ \frac{dM_C}{dt} &= \left( -\frac{q_1 I_1}{I_1 + q_5} - \frac{q_2 T_\alpha^5}{T_\alpha^5 + q_6} \right) \frac{q_3 M_C}{I_{10} + q_7} - q_4 M_C M_1, \end{aligned}$$

Переход  $M_C$  в статус “замороженных”

## Базовая математическая модель динамики некротической гибели кардиомиоцитов

**Эксперименты.** Идентификация уравнений (в рамках 1-3 этапов разработанной технологии структурной и параметрической идентификации):

- A. Динамики плотности кардиомиоцитов  $M_C$
- B. Динамики плотности моноцитов  $L_m$

$$\begin{cases} \frac{dM_C}{dt} = \left( -\frac{q_1 I_1^a}{I_1^a + q_5^a} - \frac{q_2 T_\alpha^b}{T_\alpha^b + q_6^b} \right) \frac{q_3^c}{I_{10}^c + q_7^c} M_C - q_4 M_1 M_C, \\ M_C(0) = 1 \end{cases}$$

	$q_1$	$q_2$	$q_3$	$q_4$	$q_5$	$q_6$	$q_7$
BGA	1.032	26.114	0.185	0.010	10.067	0.563	7.280
Median	1.086	27.151	2.260	0.010	10.738	1.273	8.870
IQR	1.235	13.328	2.760	0.003	2.015	1.342	1.425

$$\begin{cases} \frac{dL_m}{dt} = \underbrace{\frac{w_1 I_1^a}{I_1^a + w_5^a} O_1 + \frac{w_2 T_\alpha^b}{T_\alpha^b + w_6^b} O_2 - \frac{w_3 I_{10}^c}{I_{10}^c + w_7^c} O_3}_{I} - \underbrace{w_4 L_m}_{II}, \\ L_m = 0. \quad O_i \in \{M_C, L_m\}, \quad i = 1, 2, 3. \end{cases}$$

	$w_1$	$w_2$	$w_3$	$w_4$	$w_5^a$	$w_6^b$	$w_7^c$
BGA	0.469	42.1723	0.318	0.219	0.006	94.075	6.243
Median	0.455	42.172	0.293	0.207	0.008	103.927	5.720
IQR	0.076	6.351	0.090	0.028	0.002	19.852	1.227

Т Е Х Н О Л О Г И Я

Математическая модель динамики некротической гибели кардиомиоцитов при инфаркте миокарда:

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

$$\frac{dM_1}{dt} = \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1,$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2,$$

$$\frac{dT_\alpha}{dt} = (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha,$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 (M_{C0} - M_C)) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1,$$

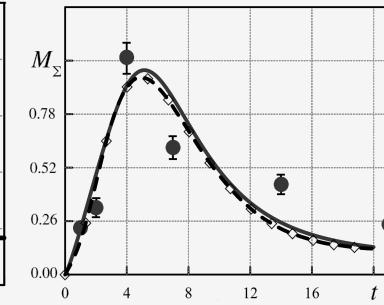
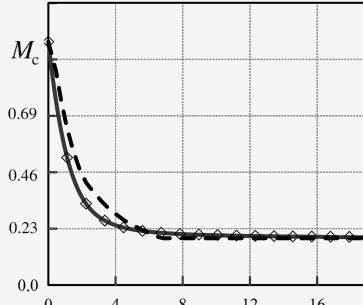
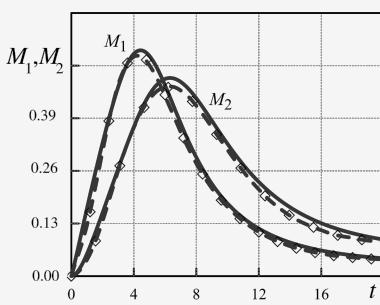
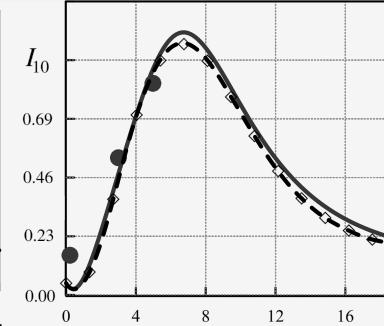
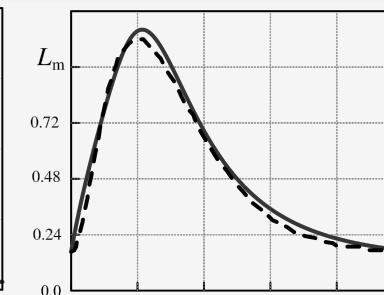
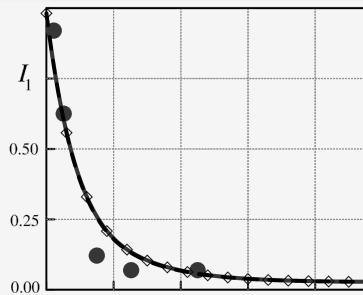
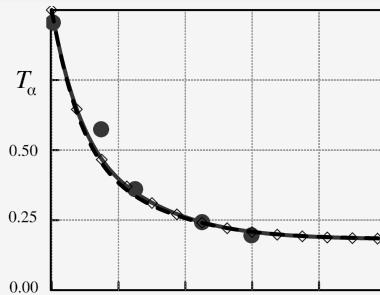
$$\frac{dI_{10}}{dt} = \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10},$$

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

$$\frac{dL_m}{dt} = \frac{w_1 I_1^3}{I_1^3 + w_5} L_m + \frac{w_2 T_\alpha^{0.5}}{T_\alpha^{0.5} + w_6} M_C - \frac{w_3 I_{10}^{1.4}}{I_{10}^{1.4} + w_7} L_m - w_4 L_m.$$

Модель 2

## Этап сборки экономичной вычислительной технологии



📌 Погрешность, внесенная в модель после декомпозиции и сборки, незначительна, и новые уравнения успешно интегрируются в модель без необходимости изменения предварительно определенных параметров.

Влияние «шума» в экспериментальных временных рядах

**маркеры** – экспериментальные данные [Wang 2012]

**штриховая линия** – численное решение **модели 1**

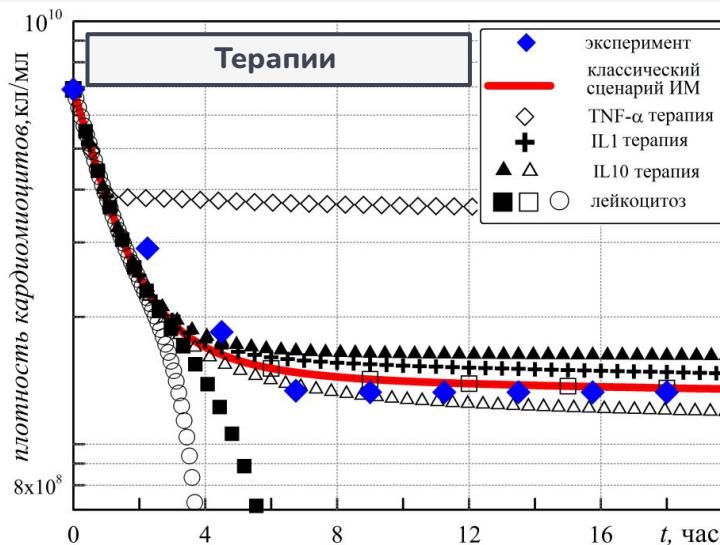
**линия с маркерами** – численное решение **модели 1 + M\_c**

**сплошная линия** – численное решение **модели 2**

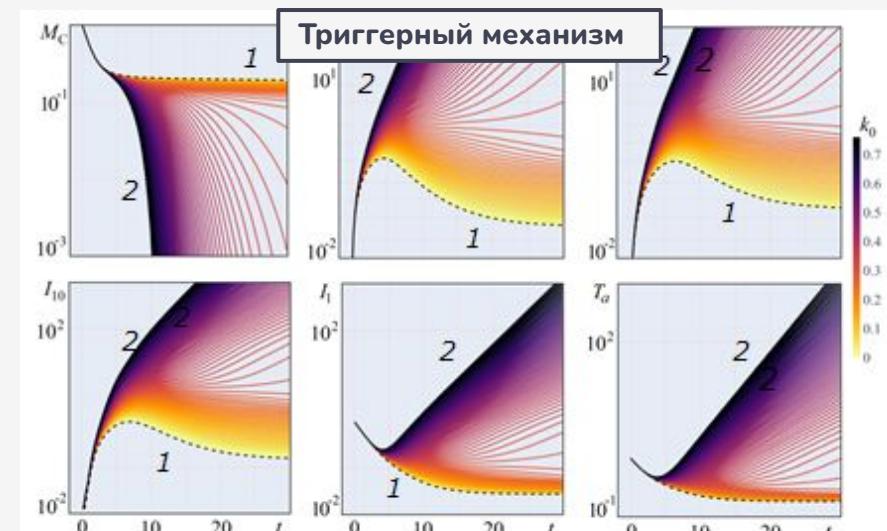
	$q_1$	$q_2$	$q_3$	$q_4$	$q_5$	$q_6$	$q_7$
Median (0%)	1.086	27.151	2.26	0.010	10.7376	3.3474	8.87
IQR (0%)	1.235	13.328	2.76	0.003	2.015	4.368	1.425
Median (-5%)	0.930	23.804	4.018	0.009	11.466	3.729	11.331
IQR (-5%)	1.188	9.847	3.244	0.003	2.171	4.058	24.41
Median (+5%)	0.792	25.074	3.285	0.009	10.443	3.603	11.040
IQR (+5%)	0.637	8.486	2.180	0.003	2.482	3.062	12.199

## Диагностическая проверка математической модели 2

Показано, что модель 2 описывает: **(а)** состояние без инфаркта, **(б)** «типичный» сценарий острого инфаркта, **(в)** механизм бимодального переключения сценариев инфаркта, **(г)** ряд известных цитокиновых терапевтических воздействий.



Динамика плотности кардиомиоцитов в ядре инфаркта в «типичном» сценарии острого инфаркта и при имитации терапевтических воздействий.



Динамика плотностей  $M_1, M_2, IL_{10}, IL_1, T_a$  в ядре инфаркта в зависимости от уровня лейкоцитоза; штриховые линии — «типичный» сценарий ИМ.

Численные эксперименты демонстрируют **механизм бимодального переключения** благоприятного сценария инфаркта (линии 1, согласуются с экспериментом) на сценарий со слабо контролируемым неблагоприятным исходом («цитокиновый шторм» + гиперпродукция лейкоцитов, линии 2). В медицине связанный с лейкоцитозом терминальный сценарий — результат избыточного накопления лейкоцитов в инфарктной зоне и чрезмерного фагоцитоза, который, приводит к ее разрыву стенки миокарда.

## Диагностическая проверка математической модели 2

## Анализ

## чувствительности

$$\frac{d\vec{y}}{dt} = \vec{f}(\vec{y}, \vec{k}), \quad \vec{y}(0) = \vec{y}_0,$$

$$s_{ij}(t_m) = \frac{\partial y_i}{\partial k_j} \approx \frac{y_i(k_j + \Delta k_j, t_m) - y_i(k_j, t_m)}{\Delta k_j},$$

$$S_{ij} = \frac{1}{M} \left( \sum_{m=1}^M \left( s_{ij}(t_m) \frac{k_j^0}{y_i^0} \right)^2 \right)^{1/2}$$

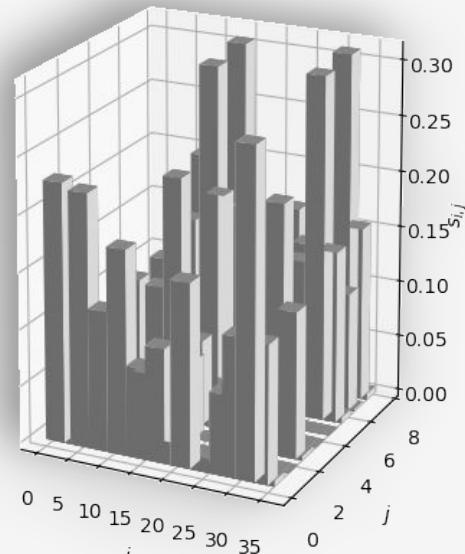
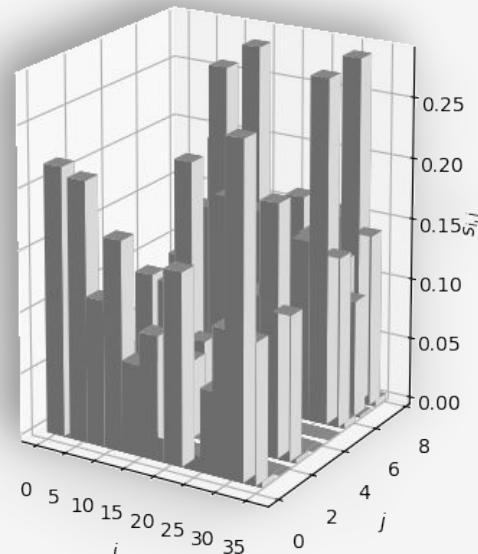
Метод 1

$$\vec{s}_j = (\vec{s}_{1j}, \dots, \vec{s}_{Nj}), \vec{b}_j = (\partial f_1 / \partial k_j, \dots, \partial f_N / \partial k_j),$$

$$\frac{d\vec{s}_j}{dt} = \vec{J} \cdot \vec{s}_j(t) + \vec{b}_j(t), \quad \vec{s}_j(0) = 0, \quad j = 1, \dots, n,$$

$$J_{il} = \partial f_i / \partial y_l.$$

Метод 2





## Глава 3

# Математическое моделирование инфаркта миокарда с применением реакционно-диффузионной модели

### 🎯 Цель:

- 3.1. Разработка пространственно-распределенной математической модели развития крупноочагового инфаркта.
- 3.2. Анализ наиболее общих закономерностей пространственно-временного развития воспалительной реакции на повреждение и гибель кардиомиоцитов.



### Основные результаты:

- 3.1. Разработана новая математическая модель, описывающая пространственное развитие крупноочагового инфаркта миокарда.
- 3.2. Разработан эффективный алгоритм решения начально-краевой задачи для нелинейной реакционно-диффузионной системы уравнений.
- 3.3. Выполнен комплекс методических расчетов начально-краевой задачи с использованием разработанного зарегистрированного программного комплекса VT/MI-2DM.
- 3.4. Выполнен численный анализ основных закономерностей пространственно-временного развития воспалительной реакции и гибели кардиомиоцитов в крупном очаге инфаркта.

# Основная концепция пространственно-распределенной математической модели гибели кардиомиоцитов при инфаркте миокарда

## Идеализированное представление области инфаркта миокарда. Общие соображения.

Предполагаем, что

- расположение кардиомиоцитов может быть охарактеризовано наличием единой оси миокардиальных клеток, вдоль которой происходит более интенсивный перенос веществ
- хотя любая локальная область миокарда имеет уникальный морфологический рисунок, все же в среднем его внутренняя структура достаточно однородна,
- повреждение, захватывающее всю толщу стенки левого желудочка, и происходящие там процессы можно считать однородными по данному направлению.

Предполагается, что очаг некроза развивается так стремительно, что индивидуальными особенностями начальной фазы образования крупного очага повреждения можно пренебречь («быстрый» сценарий формирования зоны повреждения при инфаркте)

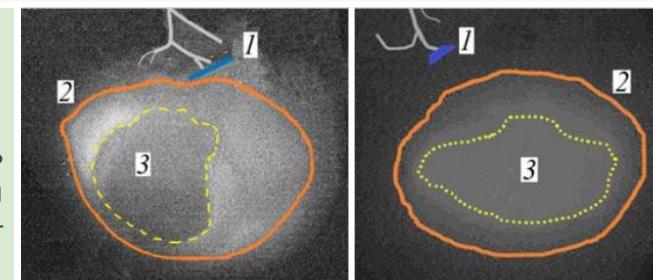
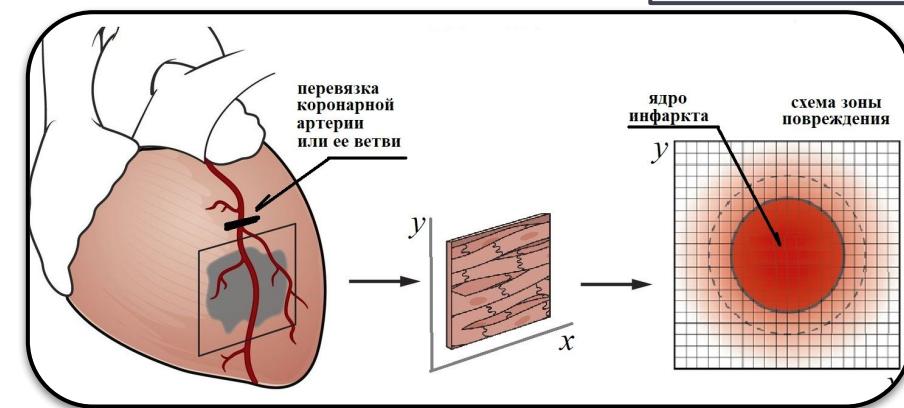


Схема экспериментальной картины инфаркта миокарда [Chen 2017]; 1 – место лigationа ветви коронарной артерии, 2 – граница поврежденной зоны, 3 – ядро инфаркта.



Таким образом, будем представлять расчетную область как некоторый локальный участок стенки миокарда в котором произошла массовая гибель кардиомиоцитов.

# Пространственно-распределенная математическая модель гибели кардиомиоцитов при инфаркте миокарда

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

На границах ставятся  
условия Неймана.

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

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

## МОДЕЛЬ 3

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

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

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

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

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

## Начальные условия:

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

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

$$\mathbf{U} = (u_1, \dots, u_8) = (M_C, L_m, M_{un}, M_1, M_2, T_\alpha, I_1, I_{10})$$

## Обезразмеривание:

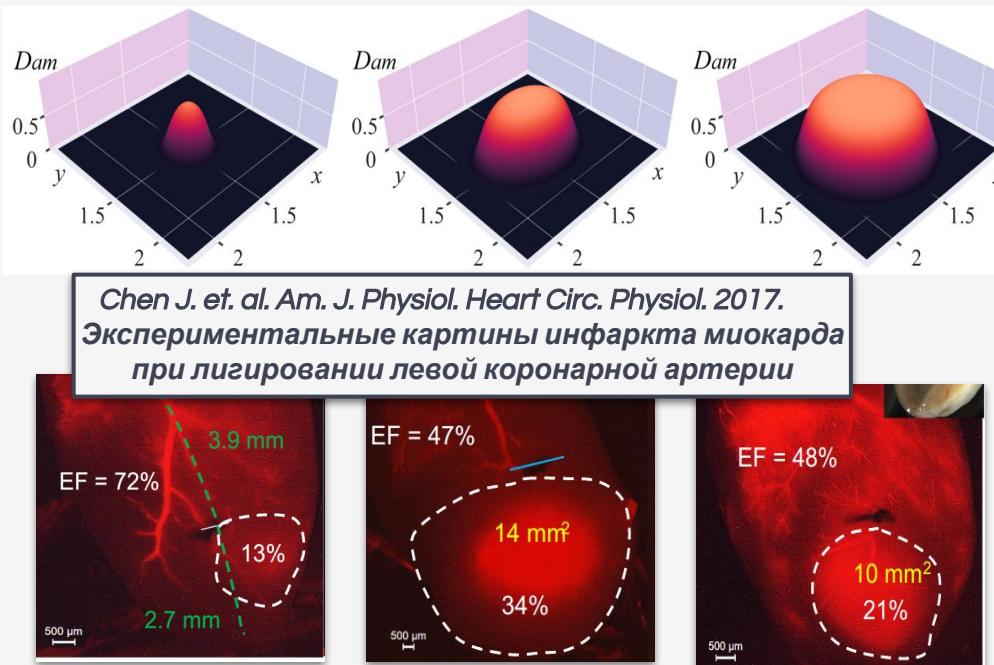
$$x = Xx^*, \quad y = Xy^*, \quad t = \Theta t^*, \quad D_x^{(k)} = D_0 D_x^{*(k)},$$

$$L_m = QL_m^*, \quad M_{un} = QM_{un}^*, \quad M_1 = QM_1^*,$$

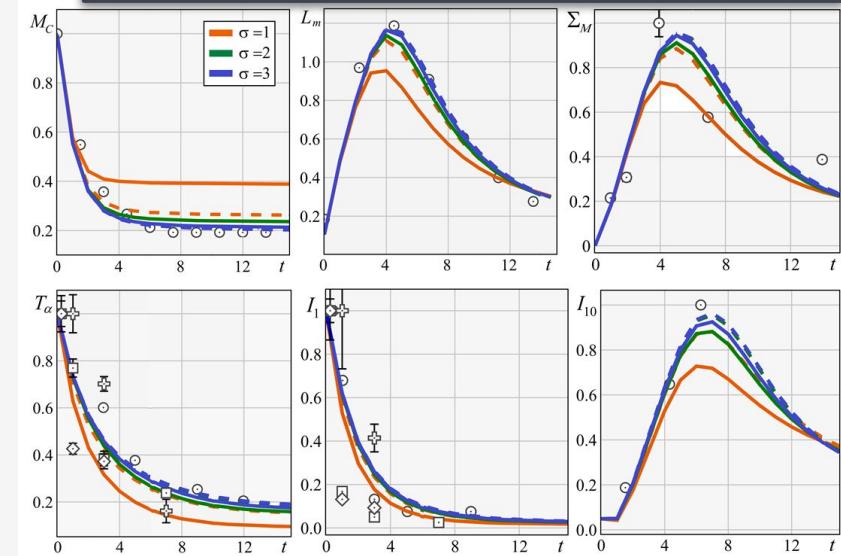
$$M_C = M_{C0} M_C^*, \quad T_\alpha = C_1 T_\alpha^*, \quad I_1 = C_2 I_1^*,$$

$$D_y^{(k)} = D_0 D_y^{*(k)}, \quad M_2 = QM_2^*, \quad I_{10} = C_3 I_{10}^*$$

## Калибровка реакционно-диффузионной математической модели инфаркта миокарда



**линии** – численное решение в ядре миокарда  
**маркеры** – экспериментальные данные из  
[Wang 2012, Saxena 2014, Bujak 2008, Zuyle 2015]



Все кинетические параметры оставлены такими же, как в точечной модели 2. Параметры расчетной области и общие картины зоны инфаркта настраивались в согласии с общими картинами зоны инфаркта у мышей. В рамках калибровки модели выбраны три характерных конфигурации начального повреждения. Полученное сходство временных профилей в центральной области для различных конфигураций очага позволяет ввести несколько характерных сценариев ИМ. Данные сценарии будут далее служить «точкой отсчета» при анализе новых сценариев инфаркта.

## Проведение методических расчетов

### Методические расчеты:

- A. Анализ погрешности численных решений задачи.
  - a. Метод расщепления по прост. перем.
  - b. Метод «предиктор–корректор».
- B. Анализ зависимости решения от начальных условий.
- C. Анализ роли анизотропии диффузии:
  - a. Эксперименты с коэффициентами диффузии  $A=D_x/D_y$  при  $A \in [2,8]$ .
  - b. Эксперименты со случайными коэффициентами диффузии.

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( F \frac{\partial u}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left( G \frac{\partial u}{\partial y} \right) + f(x, y, t),$$

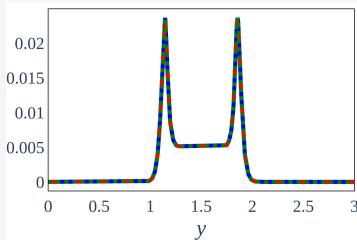
[Н. Н. Яненко, 1959, 1967]

Схема расщепления  
по пространственным  
переменным

$$\begin{aligned} \frac{u_{i,j}^{n+1/2} - u_{i,j}^n}{\tau} &= \Lambda_{11} u_{i,j}^{n+1/2} + f_{i,j}^n / 2, \\ \frac{u_{i,j}^{n+1} - u_{i,j}^n}{\tau} &= \Lambda_{22} u_{i,j}^{n+1} + f_{i,j}^{n+1} / 2, \\ \Lambda_{11} u_{i,j}^{n+1/2} &= \frac{F_{i+1/2,j}^n u_{i+1,j}^{n+1/2} - (F_{i+1/2,j}^n + F_{i-1/2,j}^n) u_{i,j}^{n+1/2} + F_{i-1/2,j}^n u_{i-1,j}^{n+1/2}}{h_x^2}, \\ \Lambda_{22} u_{i,j}^{n+1} &= \frac{G_{i,j+1/2}^n u_{i,j+1}^{n+1} - (G_{i,j+1/2}^n + G_{i,j-1/2}^n) u_{i,j}^{n+1} + G_{i,j-1/2}^n u_{i,j-1}^{n+1}}{h_y^2}, \\ F_{i\pm 1/2,j}^n &= \frac{F_{i,j}^n + F_{i\pm 1,j}^n}{2}, G_{i,j\pm 1/2}^n = \frac{G_{i,j}^n + G_{i,j\pm 1}^n}{2}. \end{aligned}$$

[А. Н. Тихонов, А. А. Самарский, 1961]

Выбраны дискретные оптимальные с точки зрения точности и экономичности шаги по времени и по пространству, а также определен основной метод расчета (метод «предиктор–корректор» увеличил затраты процессорного времени на 10-20%, при незначительном изменении погрешностей). Показано хорошее согласование численных решений локальной и двумерной нестационарной постановок задач в центре ядра инфаркта. Изучено влияние как начальные условия влияют на решение. Показано (а) умеренное расширение зоны повреждения в направлении с большим коэффициентом диффузии (<10%), (б) соответствие основных характеристик расчетам с постоянными коэффициентами диффузии (с замедлением формирования ДВ)



Плотность  $M_{un}$  :  
 $1-t = 0.02$ ;  
 $2-t = 0.0025$ ;  
 $3-t = 0.00125$

$\tau = 0.00625$			$h = 0.00375$		
$h$	$e$	$p$	$\tau$	$e$	$p$
0.03	$5.553 \cdot 10^{-4}$	–	0.02	$1.139 \cdot 10^{-3}$	–
0.015	$1.464 \cdot 10^{-4}$	1.922	0.01	$5.007 \cdot 10^{-4}$	1.186
0.0075	$3.740 \cdot 10^{-5}$	1.969	0.005	$2.501 \cdot 10^{-4}$	1.001
0.00375	$9.412 \cdot 10^{-6}$	1.992	0.0025	$1.508 \cdot 10^{-4}$	0.729

Относительная погрешность  $e$  и фактический порядок точности  $p$  в зависимости от шагов по пространству  $h$  и по времени  $\tau$  расчетной сетки.

# Анализ основных закономерностей пространственно-распределенной математической модели развития крупноочагового инфаркта

**Эксперименты.** Проведены серии численных экспериментов при начальных условиях, согласованных с данными [Chen 2017]. Рассмотрены 3 характерных случая (A-C) с разным соотношением очага повреждения и общей зоны повреждения **с постоянными коэффициентами диффузии**.

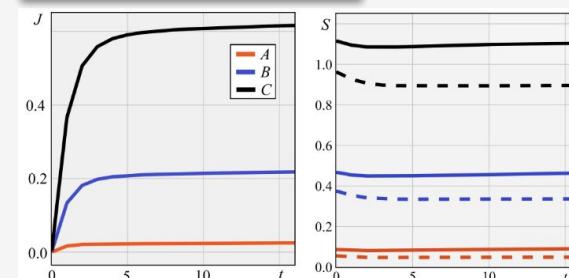
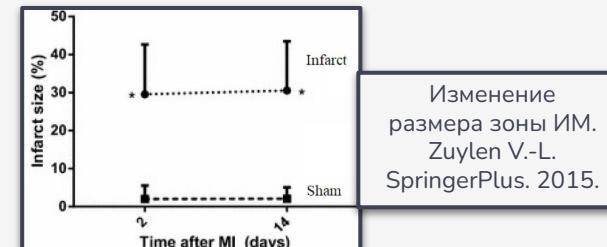
$$J(t) = \frac{1}{M_{C0}} \iint_{\Omega} D_{am}(t, x, y) dx dy.$$

$$S(t) = \iint_{\Omega} \vec{1}_{D_{am}} dx dy,$$

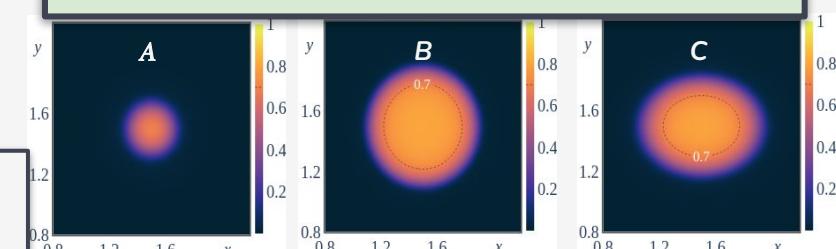
$$\vec{1}_{D_{am}} = \begin{cases} 1, & D_{am} \geq \delta_D \\ 0, & D_{am} < \delta_D \end{cases},$$

$$\delta_D(t) = \delta \max_{x,y} D_{am}(t, x, y).$$

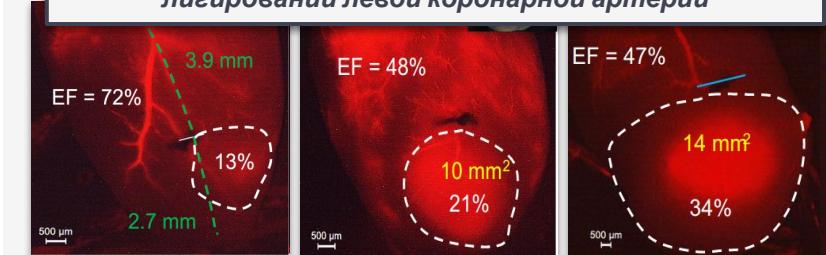
Количественные характеристики повреждения:  
 - оценка уровня повреждения  $J$ ;  
 - общая площадь повреждения  $S_{\Omega}$  ( $\delta=0.5$ )  
 - площадь соответствующей ядерной зоны  $S_c$  ( $\delta=0.05$ )



## ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ

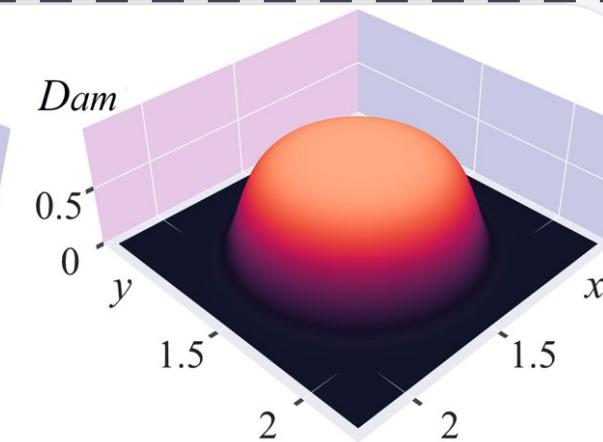
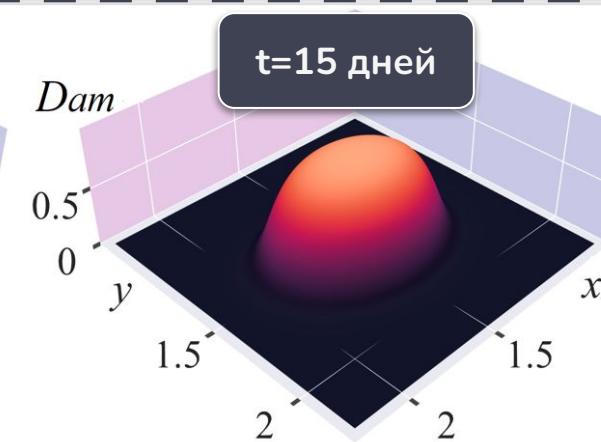
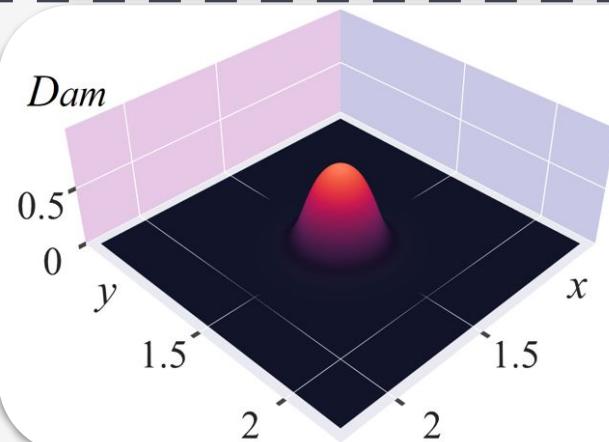
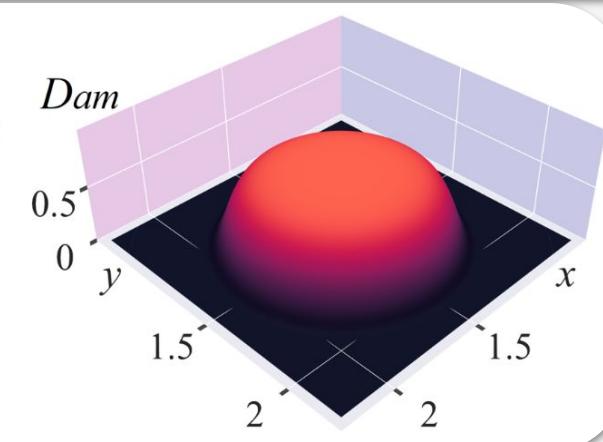
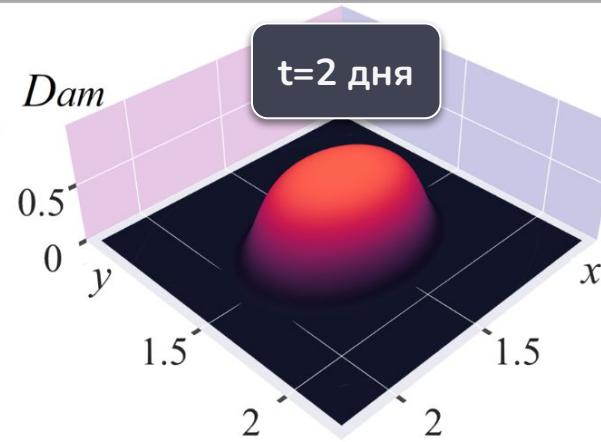
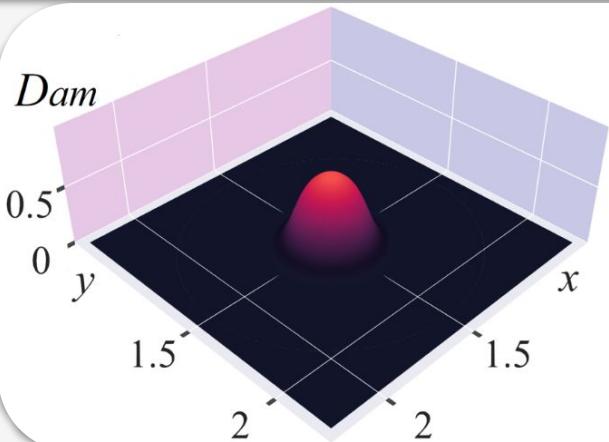


Chen J. et. al. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2017.  
**Экспериментальные картины инфаркта миокарда при лigationировании левой коронарной артерии**



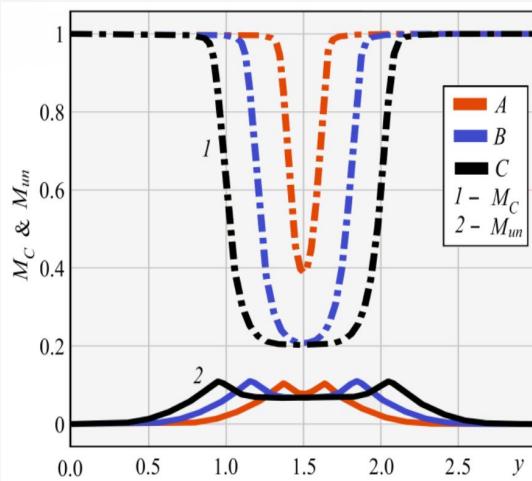
Показано, что обеспечивается стабильное ограничение зоны повреждения кардиомиоцитов и биохимического процесса, развивающегося в пределах фиксированной пространственной области, размер которой остается практически постоянным (несмотря на постоянный коэффициент диффузии). Полученные качественные свойства решения допускают вполне ясную биологическую интерпретацию. В частности, практически неизменная площадь повреждения согласуется с данными лабораторных измерений.

Анализ основных закономерностей пространственно-распределенной математической модели развития крупноочагового инфаркта

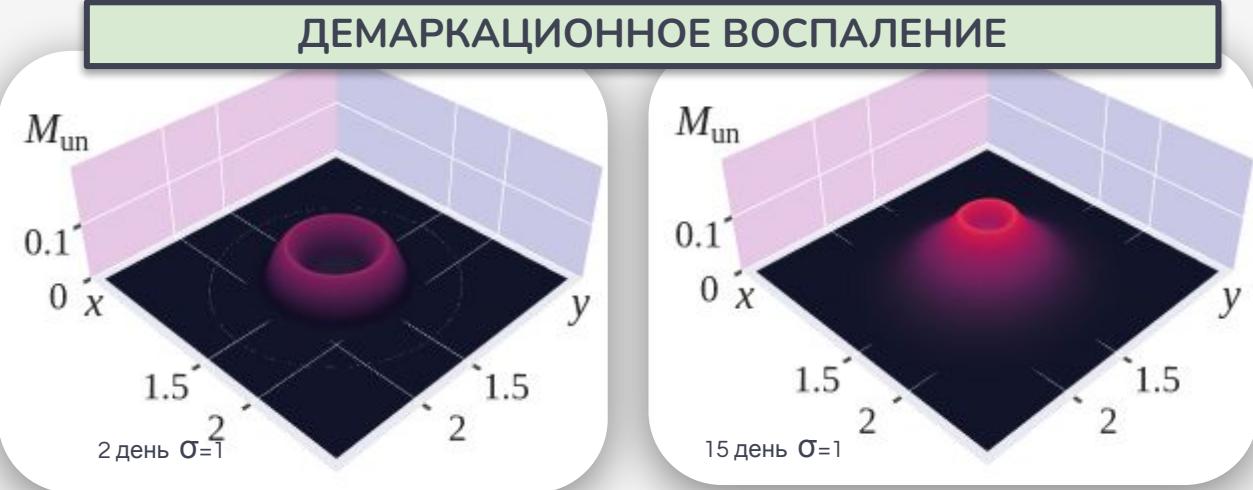


## Анализ основных закономерностей пространственно-распределенной математической модели развития крупноочагового инфаркта

Согласно биомедицинским представлениям, **демаркационное воспаление** локализует повреждение, предотвращает его распространение, способствует рассасыванию некротических масс и создает условия для восстановления тканей. **Визуально** проявляется четкой границей воспаления, скоплением иммунных клеток и активацией процессов регенерации.

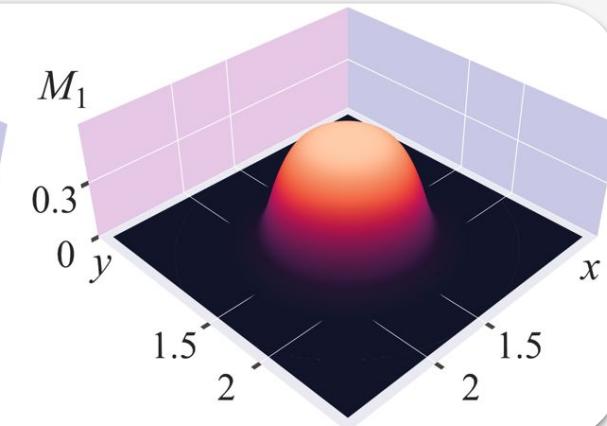
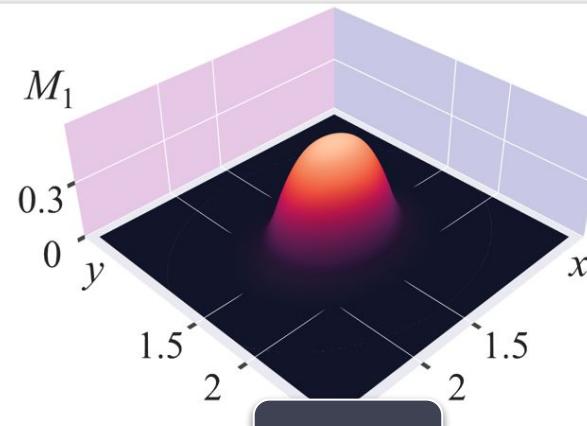
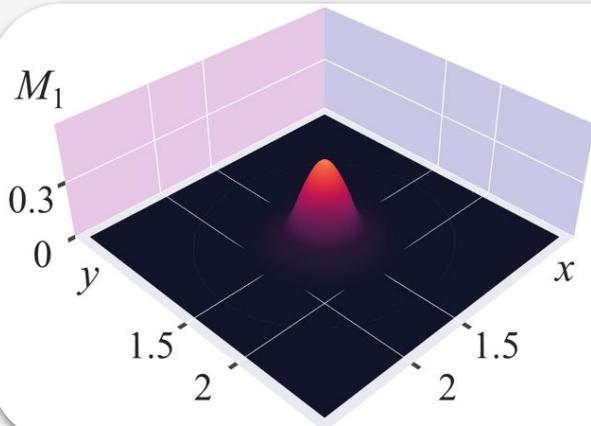


### ДЕМАРКАЦИОННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

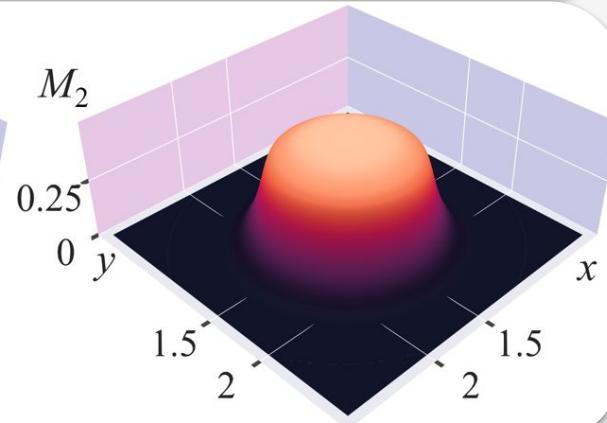
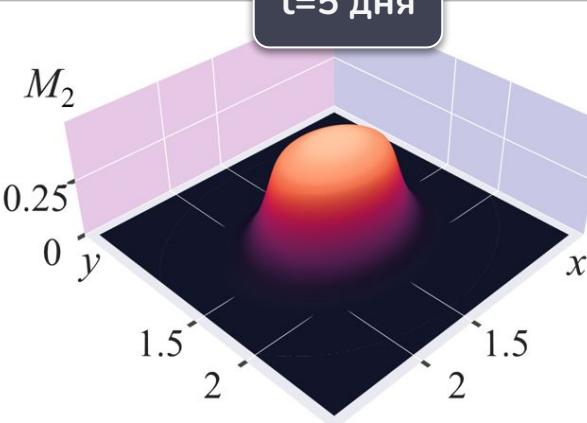
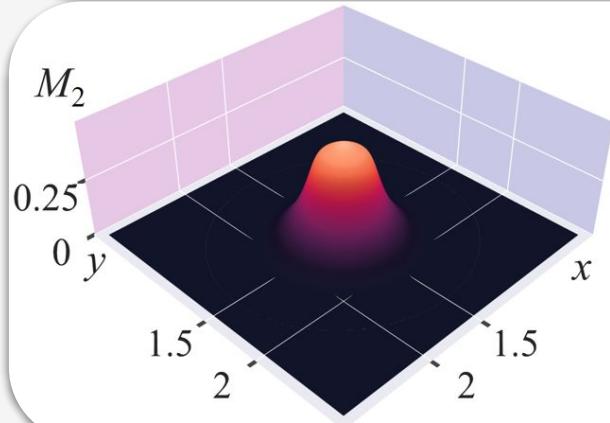


В рамках принятой модели **демаркационное воспаление** представляет собой **область с повышенными плотностью макрофагов** (преимущественно фенотипа M2) и **концентрацией противовоспалительного цитокина IL-10**. Демаркационное воспаление **окружает зону некротического повреждения** и тем самым **препятствует распространению очага некроза**. «Валик» демаркационного воспаления дислоцируется в области больших градиентов плотности кардиомиоцитов. Особую роль в этом процессе играет и поляризация макрофагов.

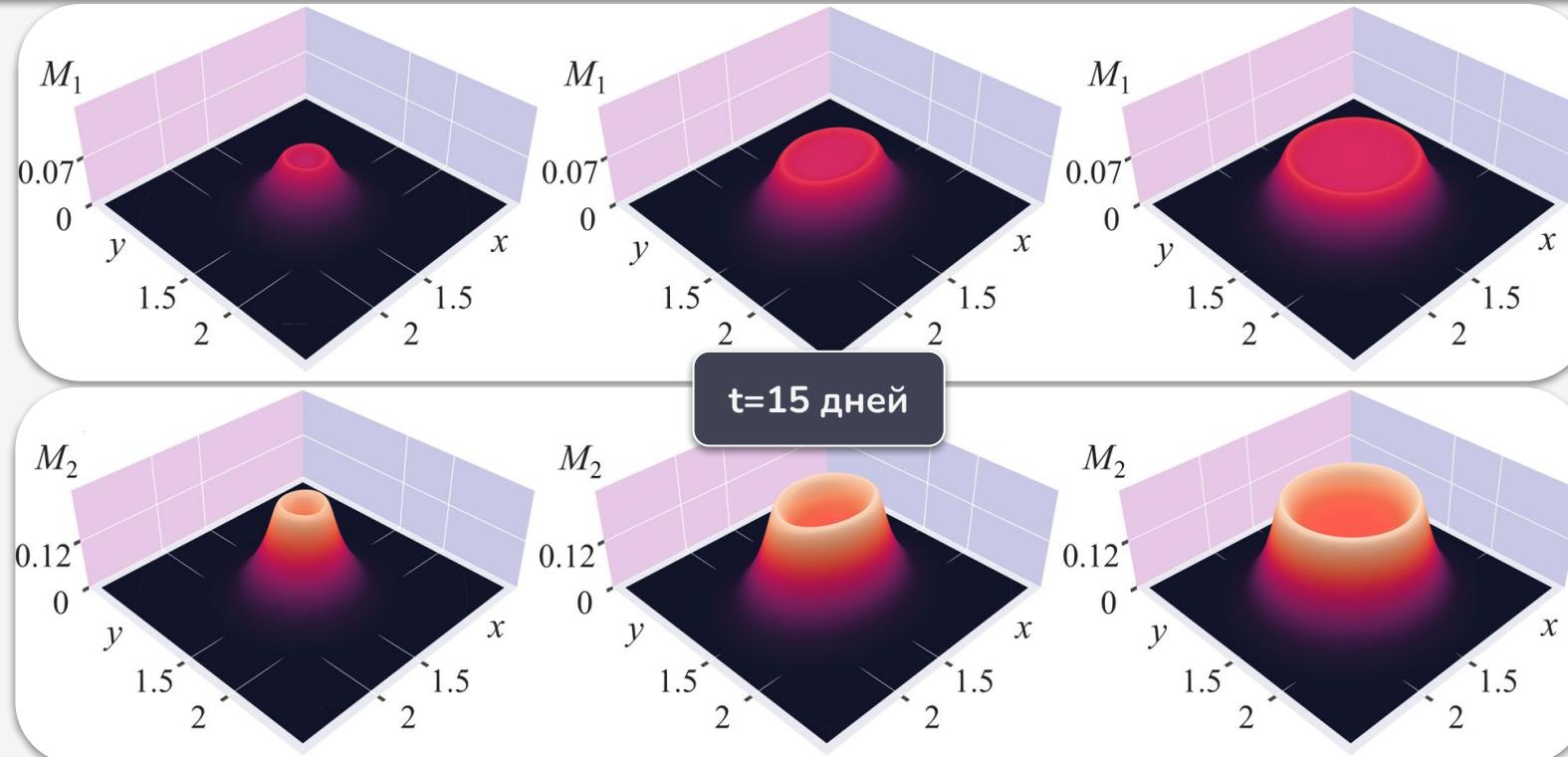
Анализ основных закономерностей пространственно-распределенной математической модели развития крупноочагового инфаркта



**$t=5$  дня**



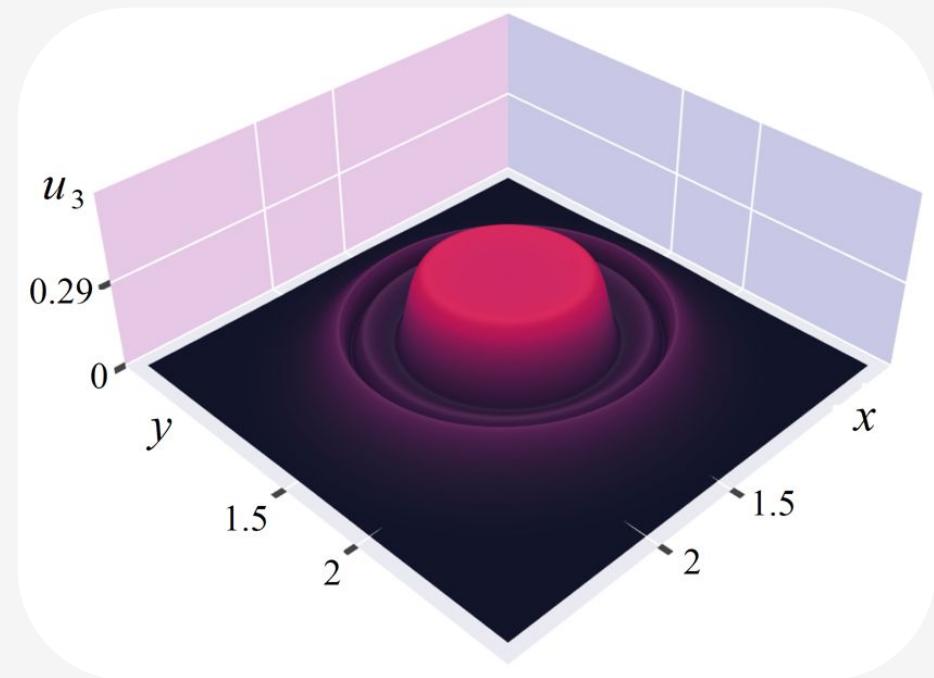
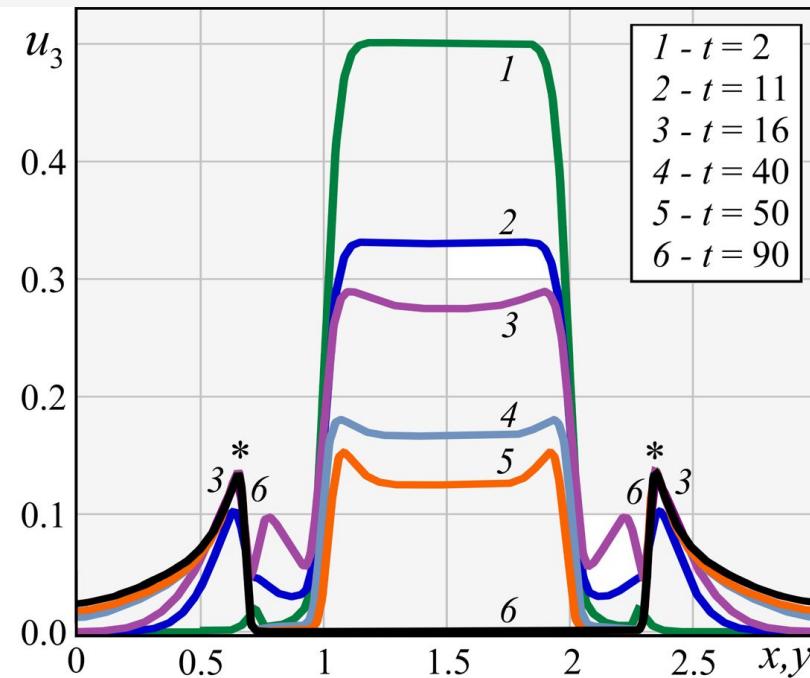
## Анализ основных закономерностей пространственно-распределенной математической модели развития крупноочагового инфаркта



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, и одновременно – про- и противовоспалительные звенья иммунного ответа. Одной из важных движущих сил в этой конкуренции выступает  $M_1/M_2$  поляризация макрофагов.

Анализ основных закономерностей пространственно-распределенной математической модели развития крупноочагового инфаркта

### СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЕ



а) картина в осевом сечении области  $\Omega$ ;

б) пространственное распределение компоненты  $u_3 = M_{un}$  при  $t = 16$ .

## Анализ основных закономерностей пространственно-распределенной математической модели развития крупноочагового инфаркта

### 📌 Основные закономерности моделируемого процесса:

- ✓ **Локализация повреждения** преимущественно в границах, заданных начальными ишемическими повреждениями и последующим некрозом участков миокарда.
- ✓ **Волновая природа** пространственно-временного развития воспалительной реакции в зоне повреждения, проявляющаяся в распространении и взаимодействии популяционных волн с **формированием структуры демаркационного воспаления** в зонах с высокими градиентами плотности кардиомиоцитов.
- ✓ **M1/M2 поляризация** макрофагов как один из основных механизмов, лежащих в основе структурообразования.



## Глава 4

# Численное моделирование инфаркта миокарда при многососудистом поражении коронарного русла

⌚ Цель: Численное исследование закономерностей формирования крупноочагового инфаркта миокарда в случае многососудистого поражения коронарного русла.



### Основные результаты:

- 4.1. Исследован вопрос о многососудистом поражении коронарного русла в случае «медленного» сценарий образования крупного очага (отягощенного морфологическими особенностями).
- 4.2. Обнаружен эффект «памяти», поддерживаемый высокими градиентами плотности кардиомиоцитов в зоне «соприкосновения» очагов первоначального некротического повреждения и особенностями пространственно-временного развития воспаления.
- 4.3. Показано, что существует высокая 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.
- 4.4. Исследована волновая природа пространственно-временного развития воспалительной реакции в зоне повреждения.

## Постановка задачи | Моделирование инфаркта миокарда при многососудистом поражении

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

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

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

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

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

На границах  
ставятся  
условия  
Неймана.

## МОДЕЛЬ 3

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

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

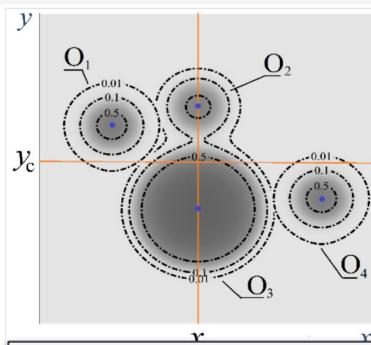
$$\frac{\partial I_{10}}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[ D_x^{(3)} \frac{\partial I_{10}}{\partial x} \right] + \frac{\partial}{\partial y} \left[ D_y^{(3)} \frac{\partial I_{10}}{\partial y} \right] + \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10},$$

$$\vec{U} = (u_1, \dots, u_8) = \\ (M_C, L_m, M_{un}, M_1, \\ M_2, T_\alpha, I_1, I_{10})$$

$$\xi_1 = 0.03, \xi_2 = 0.00, \xi_3 = 0.10, \\ \xi_4 = 0.00, \xi_5 = 0.00, \xi_6 = 1.00, \\ \xi_7 = 1.00, \xi_8 = 0.05.$$

**Многососудистое поражение** коронарного русла является наиболее часто встречающимся в клинической практике отягощающим фактором и маркером тяжелого течения инфаркта. Предполагаем, что на начальной фазе образования крупного очага повреждения индивидуальные особенности топологии коронарной системы стираются достаточно медленно («медленный» сценарий образования крупного очага).

$$u_1^{(k)}(t_0^{(k)}, x, y) = 1 - \xi_1^{(k)} \exp(-R_x^{\sigma_k}), \\ u_q^{(k)}(t_0^{(k)}, x, y) = \xi_q^{(k)} \exp(-R_x^{\sigma_k}), \quad q = 2, \dots, 8, \\ R_k = \left( \frac{(x - x_0^{(k)})^2}{r_x^{(k)}} + \frac{(y - y_0^{(k)})^2}{r_y^{(k)}} \right)$$

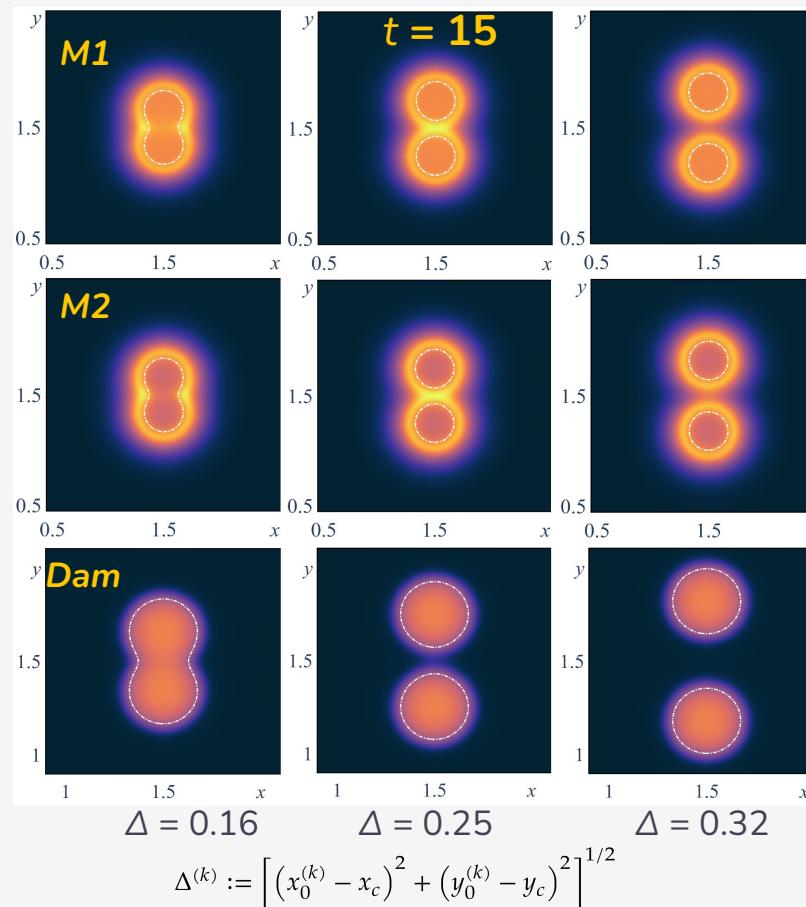


$$\Delta^{(k)} = [(x_0^{(k)} - x_c)^2 + (y_0^{(k)} - y_c)^2]^{1/2}$$

$\Delta$  – в случае двух равноудаленных от центра очагов характеризует расстояние между ними

Общая схема расчетной области. Штрихпунктирные линии обозначают очаги повреждения; характерные (контрольные) точки: 1 –  $x_c$ , 2 –  $x0k, y0k$ .

Анализ модельных сценариев формирования крупного очага инфаркта, состоящего из двух соседствующих некротических поражений



**Эксперименты.**

- A. Исследовано развитие зоны повреждения миокарда при: (а) разной удаленности очагов друг от друга  $\Delta$ , (б) разной интенсивности воспаления (повреждения)  $\sigma$ .
- B. В методических целях исследована динамика в зоне «соприкосновения» двух очагов с данными для случая крупного очага и экспериментальными измерениями.
- C. Исследование особенностей формирования демаркационного воспаления при многососудистом поражении.
- D. Исследование эффекта сохранения «памяти» о характере начального повреждения.

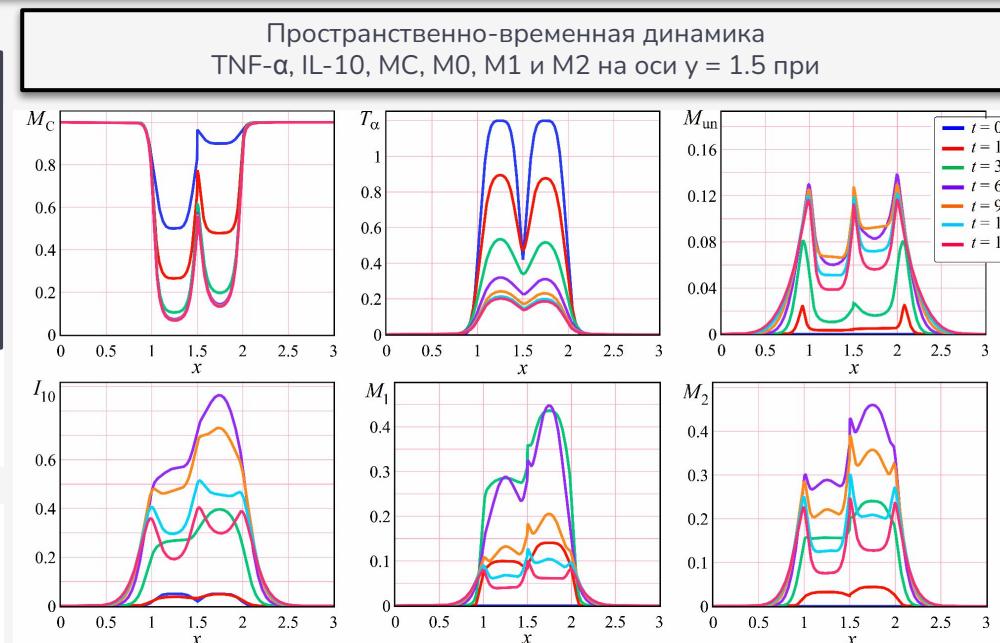
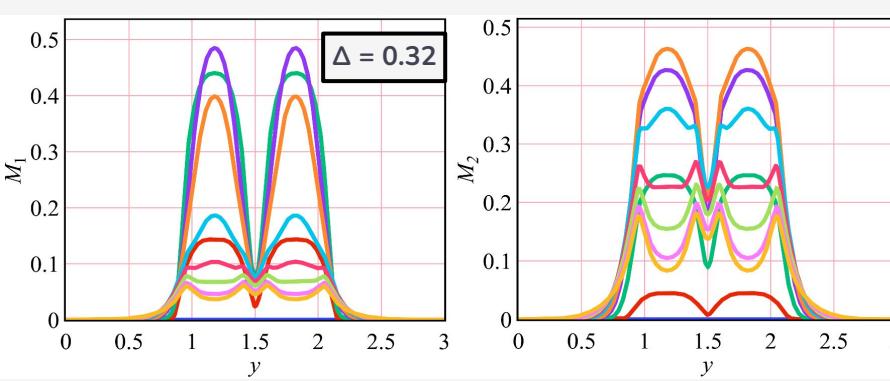
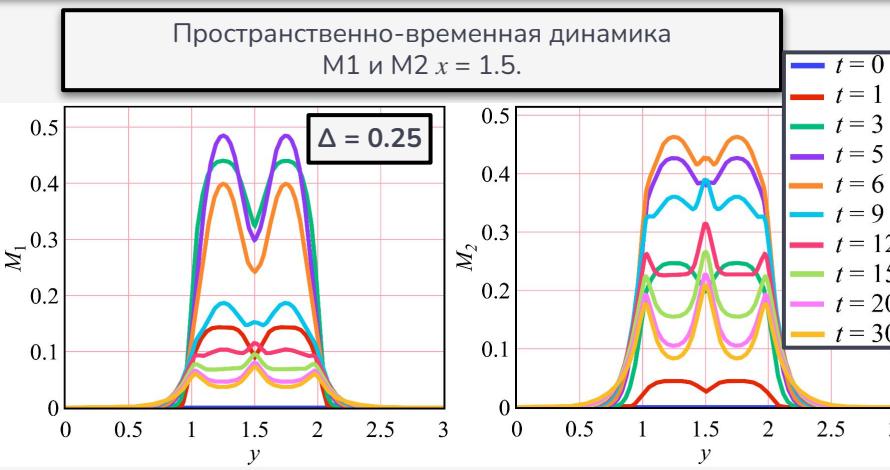


Объединение соседствующих зон повреждения может происходить по двум основным сценариям («быстрый» и «медленный»):

- (а) конфигурация зон повреждения остается локализованной,
- (б) при близком начальном расположении зоны могут объединяться в единый крупный очаг,
- (в) ядерная зона такого крупного очага остается неоднородной, сохраняя «память» о характере начального повреждения.

При больших  $\Delta$  с ростом времени зона «соприкосновения» оказывается малоповрежденной, преимущественно из-за сосредоточения в ней макрофагов и противовоспалительного цитокина IL-10.

Анализ модельных сценариев формирования крупного очага инфаркта, состоящего из двух соседствующих некротических поражений

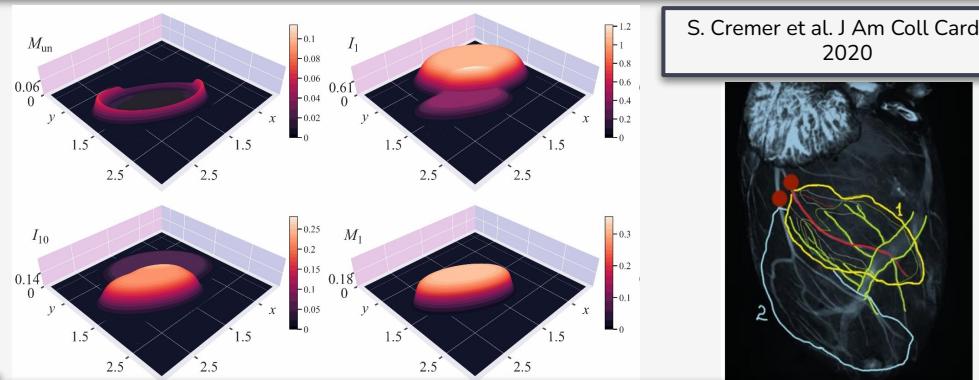


📌 В основе образования локальных неоднородностей лежат **волновая природа** воспалительной реакции на повреждение и **поляризация макрофагов**. «Память» о **характере начального повреждения** поддерживается не только особенностями процесса гибели кардиомиоцитов, но и пространственно-временной динамикой ответной иммунной реакции. Эффект «памяти» сохраняется даже при длительных периодах наблюдения (например, при  $t = 15$ -30 дней).

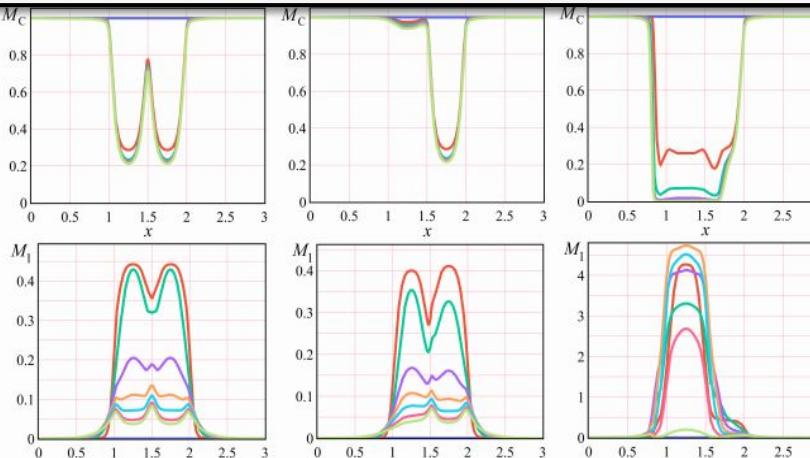
## Исследование развития воспаления в сложных сценариях инфаркта миокарда

### Эксперименты:

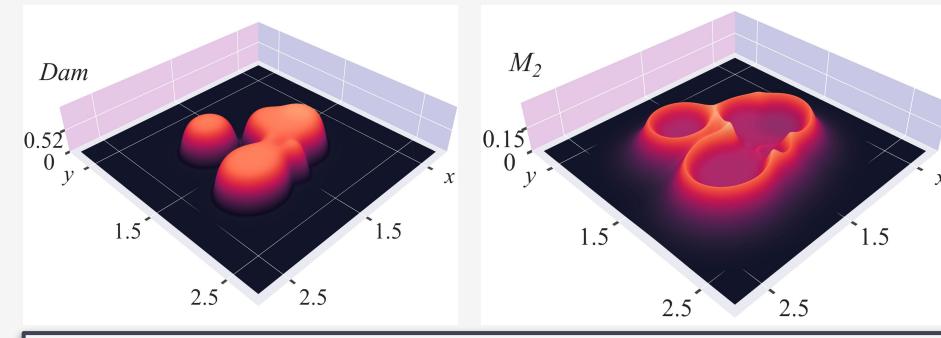
- A. Исследование влияния неоднородности иммунной реакции в начале инфаркта
- B. Исследование влияния вариабельности начального уровня повреждения, вызванного ишемией
- C. Исследование влияния вариабельности начального уровня повреждения и воспалительной реакции
- D. Исследование случая рецидивирующего инфаркта миокарда.
- E. Исследование влияния случайных факторов в сценариях с многососудистым поражением.



Пространственно-временная динамика МС, М1 на оси  
 $y = y_C = 1.5$  при а)  $\xi_6^{(1)} = \xi_6^{(2)} = \xi_6$ , б)  $\xi_6^{(1)} = 0.3\xi_6$ ,  $\xi_6^{(2)} = \xi_6$ , в)  $\xi_6^{(1)} = 10^2\xi_6$ ,  $\xi_6^{(2)} = \xi_6$ .



Пространственное распределение характеристик рецидивирующего инфаркта при реинфаркте на 2 день. Контрольное время:  $t_c = 1$  час от начала реинфаркта.

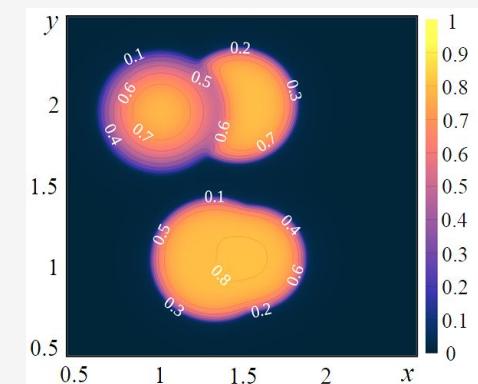
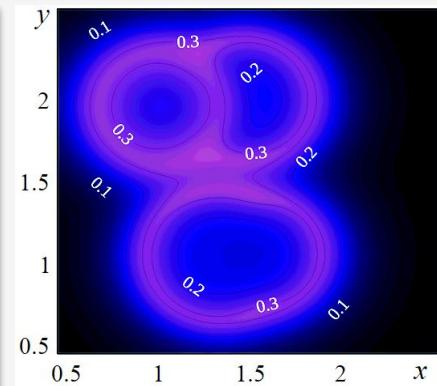


Динамика плотностей Dam и макрофагов M2 на 15 день после начала ИМ при влиянии случайных факторов

## Численное моделирование инфаркта миокарда при многососудистом поражении

### Основные закономерности моделируемого процесса:

- ❖ **локализация** повреждения преимущественно в границах, заданных начальными ишемическими повреждениями и последующим некрозом участков миокарда;
- ❖ высокая 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;
- ❖ **волновая природа** пространственно-временного развития воспалительной реакции в зоне повреждения, проявляющаяся 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;
- ❖ **M1/M2 поляризация макрофагов как один из основных механизмов**, лежащих в основе структурообразования, влияющих на тяжесть повреждения и определяющих течение и исход инфаркта.



Изолинии IL-10 и Dam при многососудистом поражении коронарного русла при  $tc=27$ .



## Глава 5

# Применение иерархии моделей для численного анализа механизма поляризации макрофагов как терапевтической мишени

🎯 Цель: Исследование управления механизмом поляризации макрофагов как терапевтической мишени в рамках разработанных локальной и пространственно-распределенной математической модели крупноочагового инфаркта миокарда.



### Основные результаты:

- 5.1. Установлен ряд общих закономерностей функционирования и способов управления механизма поляризации макрофагов, которые согласуются с известными биомедицинскими представлениями.
- 5.2. Детально проанализированы возможные варианты управления поляризацией макрофагов с одной, двумя и четырьмя мишениями, определен континуум наиболее успешных терапевтических стратегий.
- 5.3. Исследовано влияние терапевтических стратегий управления макрофагами с позиций «терапевтического окна». Показано, что эффект любой терапии максимален в первые сутки после инцидента, а при запаздывании лечения он резко снижается.

## Постановка задачи | Численный анализ механизма поляризации макрофагов

**Макрофаги** — это ключевые клетки врожденной иммунной системы, играющие важную роль в поддержании гомеостаза, защите от патогенов и восстановлении тканей. Одной из наиболее уникальных и важных способностей макрофагов является их **пластичность**, которая позволяет им адаптироваться к широкому спектру физиологических и патологических условий. **Пластичность макрофагов** — это их способность изменять свою фенотипическую и функциональную характеристики в ответ на изменения микроокружения, обеспечивая оптимальную реакцию на различные стимулы.

### Локальная модель:

1. Исследование механизма поляризации макрофагов.
2. Исследование возможных методов управления перепрограммированием макрофагов.
3. Оценка «терапевтического окна».

### Пространственно-распределенная модель:

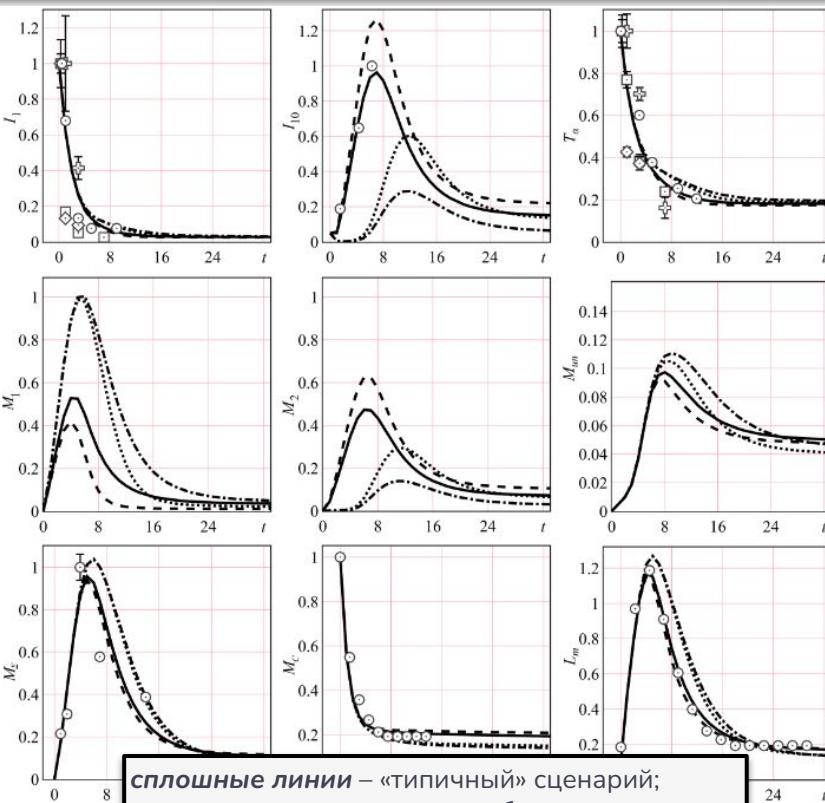
1. Анализ пространственно-временных аспектов развития инфаркта при различных гипотетических терапиях.
2. Анализ биомаркеров поляризации макрофагов для оценки эффективности терапии.
3. Оценка адекватности локальной модели как инструмента для анализа динамики воспалительной реакции и тяжести инфаркта.

### Перепрограммирование макрофагов

### Цитокин-зависимая активация макрофагов

$$\begin{aligned}\frac{\partial M_{un}}{\partial t} &= k_1 L_m - \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} + \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} \right) M_{un} - d_1 M_{un}, \\ \frac{\partial M_1}{\partial t} &= \left( \frac{k_2 I_1^3}{I_1^3 + c_2} + \frac{k_3 T_\alpha^2}{T_\alpha^2 + c_3} \right) M_{un} + k_5 M_2 - k_6 M_1 - d_1 M_1, \\ \frac{\partial M_2}{\partial t} &= \frac{k_4 I_{10}^{0.5}}{I_{10}^{0.5} + c_4} M_{un} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2,\end{aligned}$$

## Постановка задачи | Численный анализ механизма поляризации макрофагов



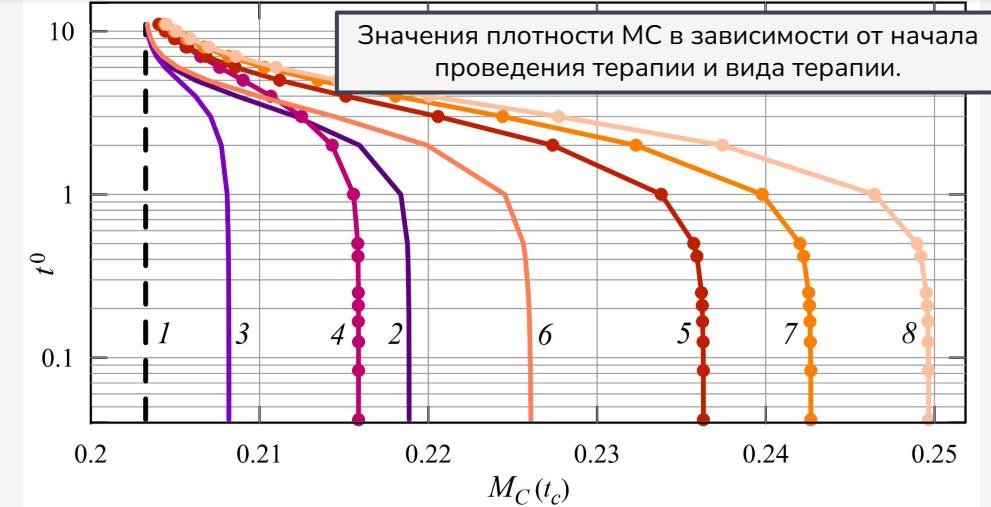
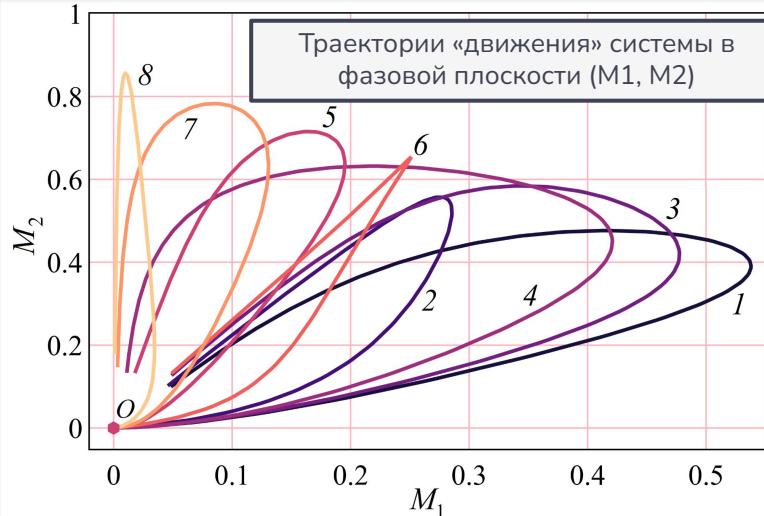
Показано, что в рамках принятой модели **поляризация макрофагов** представляет собой аддитивный эффект функционирования, как минимум, двух механизмов – цитокин-зависимого механизма активации и перепрограммирования активированных макрофагов:

- **Цитокин-зависимый механизм** активации **M0** макрофагов является решающим для инициации и формирования воспалительного ответа, обеспечивающего очищение зоны повреждения от продуктов распада.
- **Механизм перепрограммирования** активированных **M1** и **M2** макрофагов во-многом определяет дальнейший сценарий развития инфаркта, сдерживая избыточную воспалительную реакцию при инфаркте.

Результаты моделирования демонстрируют **вариативность возможных терапевтических воздействий** на макрофаги, что создает основу для выработки наиболее эффективной стратегии управления поляризацией макрофагов в лабораторных условиях, в том числе и для адаптации оптимального выбора «терапевтического окна» к индивидуальным условиям течения инфаркта.



## Исследование вопроса о терапевтическом окне, связанного с управлением поляризацией макрофагов

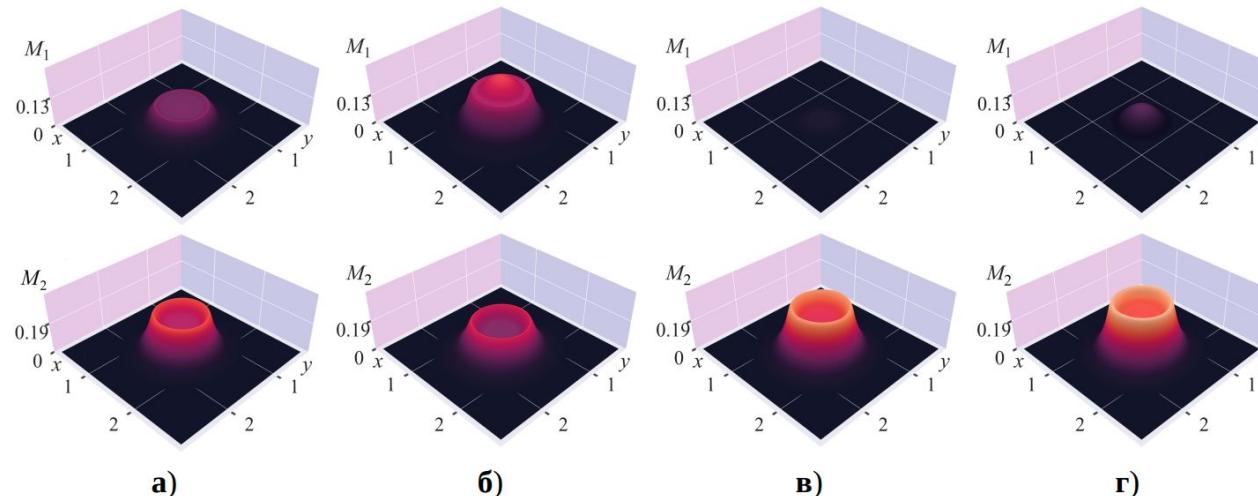


- О – начальное состояние
- 1 – «типичный» сценарий
- Терапии:
- 2 – «IL-1» 3 – «IL-10»
- 4 – «M2», 5 – «M1»
- 6 – «IL-1+IL-10», 7 – «M1+M2»,
- 8 – «comb»

Результаты вычислительных экспериментов показывают, что полученный в рамках принятой математической модели отклик на управление макрофагами соответствует известным биомедицинским представлениям.

- (1) Цитокин-зависимые терапии с единственной мишенью менее эффективны, чем стратегии с перепрограммированием макрофагов. При раннем начале терапии с двумя мишениями «IL-1+IL-10» или «M1+M2» являются более предпочтительными, чем каждая из составляющих их терапий.
- (2) Наибольшую эффективность демонстрирует комбинированная «comb»-стратегия, но с точки зрения более благоприятного течения воспаления и будущего восстановления в рамках рассмотренного континуума сценариев, возможно, предпочтение следует отдавать «M1+M2»-стратегии.
- (3) У наиболее эффективных стратегий терапевтическое окно составляет около 24 ч. У наименее эффективных и простых – может достигать 2-х дней.
- (4) Эффективность всех сложных терапий стремительно снижается при запаздывании лечения на сутки.

## Исследование пространственно-временных особенностей течения инфаркта, обусловленных дерегуляцией поляризации макрофагов



Распределение плотности макрофагов фенотипов M1 и M2:  
 а) «тиpичный» сценарий, б)  $k6=0$  в)  $k5=0$ ,  
 г)  $k5=k6=0$ ;  $t=15$  дней

$J$  – уровень повреждения миокарда,  $S_\Omega$  – общая площадь поврежденной области,  $S_c$  – площадь ядра инфаркта,  $t_0$  – время начала терапии исчисляется в днях после начала инфаркта.

### Численные эксперименты:

1. Исследование влияния перепрограммирования макрофагов на воспалительный процесс (прост.-расп. модель):

- а. Блокировка смены M1-макрофагов
- б. Блокировка смены M2-макрофагов
- с. Блокировка всего механизма перепрограммирования.

2. Анализ терапевтических стратегий, связанных с пластичностью макрофагов в рамках пространственно-распределенной модели

Сценарии	$S_c$	$S_\Omega$	$J$
«typ»	0.500	0.631	0.344
«IL-1+IL-10», $t^0 = 0$	0.499 (-0.2%)	0.623 (-1.2%)	0.329 (-4.4%)
«M1+M2», $t^0 = 0$	0.496 (-0.8%)	0.607 (-3.9%)	0.316 (-8.1%)
«comb», $t^0 = 0$	0.496 (-0.8%)	0.605 (-4.1%)	0.313 (-9.0%)



## Основные результаты работы

1. Разработан и реализован иерархический подход к математическому моделированию пространственно-временного развития повреждения миокарда и врожденной иммунной реакции во время воспалительной фазы инфаркта. Подход основан на последовательной идентификации с привлечением экспериментальных временных рядов, исследовании свойств решений и использовании иерархии математических моделей механизменного типа, характеризующихся структурной и параметрической общностью уравнений биокинетики асептического воспаления. Иерархия включает базовую точечную модель динамики асептического воспаления, а также разработанные на ее основе точечную и реакционно-диффузионную модели динамики некротического процесса во время воспалительной фазы острого инфаркта миокарда.



## Основные результаты работы

2. Разработан, реализован в виде комплексов программ, протестирован и использован в вычислительных экспериментах программно-алгоритмический инструментарий, ориентированный на решение задач идентификации моделей математической биологии и проведение больших серий вычислительных экспериментов:
  - а. экономичная вычислительная технология структурной и параметрической идентификации математических моделей объектов с высоким уровнем неопределенностей;
  - б. эффективный численный алгоритм решения прямых и обратных задач для жестких нелинейных систем ОДУ, основанный на методах семейства Адамса и генетическом алгоритме BGA, впервые применяемом в задачах данного класса;
  - с. эффективный численный алгоритм решения начально-краевой задачи для нелинейной системы уравнений биокинетики и реакция-диффузия, основанный на методах типа предиктор-корректор, расщеплении по пространственным переменным и идее блочного аналога метода Зейделя. Комплексы программ прошли государственную регистрацию в Росреестре РФ.



## Основные результаты работы

3. С привлечением разработанной иерархии математических моделей выполнено комплексное численное исследование пространственно-временного развития повреждения и врожденной иммунной реакции во время воспалительной фазы острого ИМ, которое включает проведение больших серий вычислительных экспериментов и основанный на сопоставлении с клиническими и экспериментальными данными в левом желудочке сердца мыши анализ результатов моделирования, в том числе
- триггерного механизма функционирования системы, механизмов локализации некротического процесса и структурообразования при инфаркте, роли поляризации и перепрограммирования макрофагов в этих процессах;
  - базовых закономерностей пространственно-временного развития повреждения и воспалительной реакции во время воспалительной фазы острого инфаркта миокарда, в том числе при многососудистом поражении коронарного русла и рецидивирующем инфаркте;
  - терапевтического потенциала управления активацией и поляризацией макрофагов при инфаркте, в том числе в контексте «терапевтического окна».



2025 г.:

- **Семинар «Прикладные обратные задачи и машинное обучение»** (ИМ СО РАН/ИВМиМГ СО РАН/ММЦ ИМ СО РАН/ММГФ ММФ НГУ, рук-ли: чл.-корр. РАН С.И. Кабанихин, проф. РАН М. А. Шишленин).
- **Семинар «Обратные задачи»** (ИМ им. С.Л. Соболева СО РАН, рук-ли: д.ф.-м.н. М.В. Нещадим, д.ф.-м.н. Д.С. Аниконов).
- **Семинар «Избранные вопросы математического анализа»** (ИМ им. С.Л. Соболева СО РАН, рук-ль: д.ф.-м.н., проф. Г.В. Демиденко).
- **Семинар «Проблемы моделирования медико-биологических систем»** (ФИЦ ИВТ, рук-ли: д. ф.-м.н. С.Б. Медведев, д.ф.-м.н. О.Ф. Воропаева, д.б.н. А.С. Ратушняк).
- **Семинар «Прикладная гидродинамика»** (ИГиЛ СО РАН, рук-ли: чл.-корр. РАН В.В. Пухначев, д.ф.-м.н. Е.В. Ерманюк).

2024 г.:

- **Семинар «Информационно-вычислительные технологии (численные методы механики сплошной среды)»** (ФИЦ ИВТ/НГУ/НГТУ, рук-ли: д.ф.-м.н. С.Б. Медведев, д.т.н., доцент В.Б. Барахнин).
- **Семинар «Гемодинамика»** (ИГиЛ СО РАН, рук-ль: д.ф.-м.н. А.П. Чупахин).



# Список основных публикаций

Публикации в периодических изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Воропаева О. Ф., Цгоев Ч. А. Численное моделирование инфаркта миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. II. Закономерности формирования крупного очага повреждения и структурообразования // **Математическая биология и биоинформатика.** – 2024. – Т.19. – № 2. – С.497-532.
2. Воропаева О. Ф., Цгоев Ч.А. Численное моделирование инфаркта миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. I. Анализ некоторых модельных сценариев // **Математическая биология и биоинформатика.** - 2024. - Т.19. - №1. С.183-211.
3. 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.
4. 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.
5. Воропаева О.Ф., Цгоев Ч.А., Шокин Ю.И. Численное моделирование воспалительной фазы инфаркта миокарда // **Прикладная механика и техническая физика.** - 2021. - Т.62. - № 3 (367). - С.105-117. - ISSN 0869-5032.
6. Tsgoев 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. - Vol.35. - Iss.2. - P.111-126.
7. 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. - ISSN 1560-7518.



# Список основных публикаций

Публикации в трудах международных и всероссийских конференций:

1. Воропаева О.Ф., Цгоев Ч.А. Реакционно-диффузионная модель воспаления при ишемическом инфаркте миокарда // Распределенные информационно-вычислительные ресурсы (DICR-2022): Сборник трудов XVIII Российской конференции с международным участием (Новосибирск, 5-8 декабря 2022 г.) / Под ред. С.А. Рылова, Ю.И. Молородова, А.А. Жирнова, Ю.Н. Синявского. - 2022. - Новосибирск: ФИЦ ИВТ. - С.20-27. - ISBN: 978-5-905569-21-0.
2. Воропаева О.Ф., Баядилов Т.В., Воропаева Е.С., Михаханова Т.С., Цгоев Ч.А. Математическое моделирование механизмов дегенеративных заболеваний // Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики: сборник трудов Международной научной конференции (Воронеж, 07.12-09.12.2020). - 2021. - Воронеж: Издательство «Научно-исследовательские публикации». - С.783-788. - ISBN: 978-5-6045486-1-5.
3. Воропаева О.Ф., Баядилов Т.В., Воропаева Е.С., Иванов Н.Д., Леонтьев С.В., Цгоев Ч.А. Математическое моделирование процессов гибели клеток при дегенеративных заболеваниях // Распределенные информационно-вычислительные ресурсы. Цифровые двойники и большие данные (DICR-2019): Труды XVII Международной конференции (Новосибирск, 03.12-06.12.2019) / Под ред. О.Л. Жижимова, А.В. Юрченко. - 2019. - Новосибирск: ИВТ СО РАН. - С.61-66. - ISBN: 978-5-905569-14-2. - [http://elib.ict.nsc.ru/jspui/bitstream/ICT/4694/14/DICR-2019-V3\\_p061-066.pdf](http://elib.ict.nsc.ru/jspui/bitstream/ICT/4694/14/DICR-2019-V3_p061-066.pdf)
4. Voropaeva O.F., T.V. Bayadilov, S.V. Leontiev, S.D. Senotrusova, Ch.A. Tsgoev and Yu.I. Shokin. Mathematical Modeling of Degenerative Diseases // International Conference on the Methods of Aerophysical Research (ICMAR 2018) / AIP Conference Proceedings. 2018. 2027:1. P. 030075-1–030075-6. doi: 10.1063/1.5065169.
5. Плотников Н.Д., Цгоев Ч.А., Воропаева О.Ф. Математическое моделирование процессов гибели клеток в живом организме // Марчуковские научные чтения – 2017: Труды Международной конференции. - 2017. - Новосибирск: ИВМиМГ СО РАН. - С.697-704.
6. Цгоев Ч.А., Воропаева О.Ф. Математическое моделирование гибели клеток при инфаркте миокарда // XVI Российская конференция «Распределенные информационно - вычислительные ресурсы. Наука – цифровой экономике» (DICR-2017): Труды XVI Всероссийской конференции (4-7 декабря 2017 г.). Новосибирск / Под ред. О.Л. Жижимова, А.М. Федотова. - 2017. - Новосибирск: ИВТ СО РАН. - С.272-278. - ISBN: 978-5-905569-10-4. - <http://elib.ict.nsc.ru/jspui/bitstream/ICT/1467/38/paper34.pdf>



## Список основных публикаций

### Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ:

- Программный комплекс VT/MI-2DM** для моделирования процесса гибели клеток миокарда во время острой фазы инфаркта с применением уравнений типа реакция–диффузия // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023683234 от 03.11.2023 г. - Заявка № 2023681579 от 19.10.2023 г.
- Программный комплекс VTMO** для численного исследования динамики факторов воспаления в ядре инфаркта миокарда // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018612327 от 15.02.2018 г. - Заявка № 2017663641 от 26.12.2017 г. (Федеральная служба по интеллектуальной собственности).



По теме диссертации опубликовано 37 печатных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых (РИНЦ, Scopus, Web of Science) научных изданиях, рекомендованных ВАК, 22 тезисов докладов, 6 в трудах всероссийских и международных конференций, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.



## ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС VTMO



## VT/MI-2DM





## Паспорт специальности

**Соответствие паспорту специальности 1.2.2.** В исследованиях, выполненных в рамках диссертации, содержатся оригинальные научные результаты и положения, соответствующие п. 1 – разработка новых математических методов моделирования объектов и явлений, п. 2 – разработка, обоснование и тестирование эффективных вычислительных методов с применением современных компьютерных технологий, п. 3 – реализация эффективных численных методов и алгоритмов в виде комплексов проблемно-ориентированных программ для проведения вычислительного эксперимента, п. 8 – комплексные исследования научных и технических проблем с применением современной технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента.



**Научная новизна** диссертационной работы заключается в том, что в ней:

1. разработаны и реализованы в виде комплексов программ эффективные алгоритмы решения прямых ( начальных и начально-краевых) и обратных коэффициентных задач для нелинейных жестких систем ОДУ и систем реакционно–диффузионных уравнений, основанные на А-устойчивых методах семейства Адамса решения задачи Коши, методе расщепления по пространственным переменным решения начально-краевой задачи с привлечением идеи аналога метода Зейделя, а также вещественном генетическом алгоритме BGA, адекватность применения которого в задачах математической биологии в качестве инструмента структурной и параметрической идентификации сложных биологических систем впервые обоснована результатами сопоставительного анализа с другими методами оптимизации и практическим использованием при создании математической модели ИМ



2. предложена, протестирована и реализована на примере модели динамики ИМ экономичная вычислительная технология структурной и параметрической идентификации моделей объектов (процессов) с высоким уровнем неопределенностей, основанная на идеях экспериментально-вычислительного подхода и декомпозиции-сборки системы ОДУ. Экономичность технологии обусловлена использованием экспериментально-вычислительного подхода, благодаря которому

- a. на этапе декомпозиции задача идентификации сложной нелинейной системы сводится к решению последовательности существенно более простых задач идентификации отдельных блоков (уравнений) при учете взаимного влияния всех элементов и блоков системы, так что
- b. на этапе сборки модели (системы уравнений) корректировка результатов предыдущего этапа идентификации не требуется или кардинально упрощается;



3. разработана иерархия новых минимальных (с относительно невысокой размерностью фазового пространства) математических моделей развития некротического процесса во время воспалительной фазы острого инфаркта миокарда, которые характеризуются структурной и параметрической общностью описания биокинетики асептического воспаления. Адекватность моделей подтверждается качественным и количественным согласием с данными лабораторных экспериментов *in vivo* при инфаркте в левом желудочке сердца мыши, вызванном хирургической окклюзией левой коронарной артерии. Иерархия включает:

а. реализованную в рамках экспериментально-вычислительного подхода математическую модель биокинетики асептического воспаления во время острого инфаркта миокарда, основанную на концепции работы Wang et al. Новизна предложенной модели состоит в ее способности описывать нормальное (безинфарктное) состояние миокарда, а также сложное динамическое поведение про- и противовоспалительных факторов, включая кинетику процесса M1/M2 поляризации макрофагов и группы наиболее важных медиаторов воспаления, в некротическом процессе при остром инфаркте миокарда. Это позволило использовать новую модель как базовую модель иерархии



а. ...

б. новую математическую модель динамики некротической гибели кардиомиоцитов под влиянием воспаления при инфаркте, сформулированную в приближении пространственной однородности моделируемого процесса. Модель наследует основные свойства решений базовой модели и описываемые ею состояния, однако имеет существенно более широкую область применимости. Результаты методических и тестовых проверок свидетельствуют об удовлетворительном качестве решения задачи идентификации модели, в том числе в контексте идентифицируемости и чувствительности. Выполнен цикл вычислительных экспериментов, связанных с диагностической проверкой модели в условиях, имитирующих гипотетические терапевтические воздействия или фоновые нарушения лейкоцитарной формулы. В ходе расчетов обнаружен триггерный характер модели, который проявляется через связанный с лейкоцитозом (избытком лейкоцитов, доставляемых в зону повреждения) механизм переключения инфаркта от благоприятного сценария инфаркта к терминальному;



- a. ...
- b. ...
- c. новую математическую модель пространственно-временного развития инфаркта миокарда на основе уравнений типа реакция–диффузия с постоянными коэффициентами диффузии. Показано, что среди решений модели есть биологически значимые решения, характеризующиеся конечной скоростью распространения возмущений от локализованного источника и структурообразованием.



## Паспорт специальности и научная новизна

4. С привлечением иерархии математических моделей впервые выполнено комплексное численное исследование воспалительной фазы инфаркта миокарда, включающее:
- а. численный анализ развития врожденной иммунной реакции и некротической гибели клеток миокарда в ядре повреждения во время воспалительной фазы инфаркта в левом желудочке сердца мыши;
  - б. численный анализ наиболее распространенных в лабораторной практике сценариев формирования крупного очага повреждения в левом желудочке сердца мыши, обусловленных вариативностью свойств среды и индивидуальных факторов, включая пространственно-временную неоднородность иммунной реакции и ишемических повреждений миокарда, многососудистое поражение коронарного русла и рецидивирующий инфаркт;



# Паспорт специальности и научная новизна

a. ...  
b. ...

- c. численный анализ базовых закономерностей развития повреждения во время воспалительной фазы острого крупноочагового инфаркта миокарда, в том числе при многососудистом поражении коронарного русла. К ним относятся:
- i. локализация области повреждения преимущественно в границах начальных очагов некроза, обусловленных ишемическими повреждениями клеток миокарда;
  - ii. тенденция к образованию крупного очага повреждения из нескольких соседствующих очагов некроза в зонах, затронутых ишемией, и его выраженная пространственно-временная неоднородность, обусловленная как эффектом «памяти» об особенностях локализации начального повреждения, так и особенностями течения врожденной иммунной реакции;
  - iii. волновая природа воспалительной реакции на повреждение, проявляющаяся в распространении и взаимодействии популяционных (концентрационных и плотностных) волн с формированием структуры демаркационного воспаления в зонах с высокими градиентами плотности кардиомиоцитов;
  - iv. взаимодействие встречных популяционных волн, ассоциированных с демаркационным воспалением, приводящее к образованию дополнительных локальных неоднородностей в виде скоплений воспалительных факторов во внутренней части образовавшегося крупного очага и/или на его периферии, которые оказывают существенное влияние на сценарий инфаркта;
  - v. M1/M2 поляризация макрофагов как один из базовых механизмов, лежащих в основе структурообразования и влияющих на тяжесть повреждения, тем самым, определяющих течение и исход инфаркта;



## Паспорт специальности и научная новизна

- a. ...
- b. ...
- c. ...
- d. численный анализ цитокин-зависимых механизмов активации, M1/M2 поляризации и перепрограммирования макрофагов. Результаты вычислительных экспериментов согласуются с данными большинства лабораторных и клинических исследований в том, что управление перечисленными механизмами представляет интерес именно как терапевтическая стратегия;



5. Проанализированы возможные варианты управления поляризацией макрофагов с одной, двумя и четырьмя мишениями. Определен континуум наиболее успешных гипотетических терапевтических стратегий, который включает сложное управление воспалением с несколькими мишениями. Показано, что любая терапия, составной частью которой является управление перепрограммированием активированных макрофагов, является орган-сберегающей. Все рассмотренные варианты управления поляризацией макрофагов, в том числе с помощью цитокинов, следует оценивать как успешные, в особенности с учетом представлений об оптимальном «терапевтическом окне». Показано, что эффект любой терапии максимален в первые сутки после инцидента, а при запаздывании лечения эффективность наиболее предпочтительных терапий с несколькими мишениями стремительно снижается до уровня терапий с единственной мишенью.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

## Реализация алгоритмов и методов в виде программного комплекса

### ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС VTMO

1. Решение прямой задачи методами Гира, Рунге-Кутты, Адамса-Бэшфорта, Адамса-Бэшфорта-Моултона, Эйлера с пересчетом.
2. Решения обратных коэффициентных задач генетическими алгоритмами BGA и GA; градиентным методом; овражным методом Гельфанд-Цетлина; методом роя частиц.
3. Анализ чувствительности моделей посредством двух «прямых» локальных методов.
4. Проведение статистического анализа.





## Цель диссертационного исследования

Разработка иерархии точечных и соответствующей реакционно-диффузионной математических моделей, вычислительных алгоритмов и технологий, а также их программных реализаций и проведение комплексного исследования некротического процесса во время воспалительной фазы острого инфаркта миокарда, в том числе для оценки потенциала современных противовоспалительных терапевтических стратегий, основанных на управлении M1/M2 поляризацией макрофагов.