

Math-Net.Ru

Общероссийский математический портал

О. Ф. Воропаева, Ч. А. Цгоев, Численная модель динамики факторов воспаления в ядре инфаркта миокарда, *Сиб. журн. индустр. матем.*, 2019, том 22, номер 2, 13–26

DOI: 10.33048/sibjim.2019.22.202

Использование Общероссийского математического портала Math-Net.Ru подразумевает, что вы прочитали и согласны с пользовательским соглашением

<http://www.mathnet.ru/rus/agreement>

Параметры загрузки:

IP: 52.15.122.235

14 сентября 2024 г., 21:17:19



ЧИСЛЕННАЯ МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ЯДРЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

О. Ф. Воропаева, Ч. А. Цгоев

Выполнено математическое моделирование динамики острого воспалительного процесса в центральной зоне некротического повреждения миокарда. Представлена математическая модель динамики моноцитов-макрофагов и цитокинов и разработан численный алгоритм решения обратной коэффициентной задачи для жесткой нелинейной системы ОДУ. Выполнены методические исследования, показывающие, что решение, полученное генетическим алгоритмом BGA, весьма близко к результатам оптимального поиска градиентным и овражным методами. Адекватность результатов моделирования подтверждается качественным и количественным согласием с лабораторными данными о динамике воспаления при инфаркте в левом желудочке сердца мыши.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, математическое моделирование, обратная задача, генетический алгоритм, некроз, воспаление, макрофаги M1 и M2, цитокины, IL-1, IL-10, TNF- α .

DOI 10.33048/sivjim.2019.22.202

Введение. Инфаркт миокарда характеризуется массовой гибелью кардиомиоцитов — клеток сердечной мышцы, основная функция которых состоит в выполнении сократительной работы сердца. По данным патоморфологических и молекулярно-генетических исследований при ишемических инфарктах сердца лишенные кислорода кардиомиоциты в ядре (центральной зоне) повреждения гибнут преимущественно некротическим путем [1, 2]. Некроз вызывает целый ряд специфических клеточных и молекулярных реакций, инициирующих воспаление как защитную реакцию иммунной системы. Однако уникальность этой реакции состоит в том, что развитие воспаления способствует также токсическому отравлению клеток пораженного органа продуктами распада. Это усиливает процессы гибели клеток и одновременно активирует противовоспалительные факторы, так что в самом повреждении тканей заложено их будущее восстановление [3, 4].

Хорошо известно, что механизм воспалительной реакции иммунной системы на серьезное повреждение представляет собой чрезвычайно сложный процесс, в котором участвует множество различных типов клеток, воспалительных медиаторов и внеклеточных рецепторов (см., например, [4–11]). Воспаление характеризуется скоплением в ткани клеток, способных осуществлять удаление продуктов распада путем фагоцитоза, т. е. заглатывания и переваривания дефектных и нежелательных клеток и их фрагментов. Функцией фагоцитоза обладают прежде всего собственные защитники миокарда — резидентные тканевые макрофаги, а также прибывающие из кровотока лейкоциты. Наиболее значимую роль в процессе фагоцитоза играют самые крупные и долгоживущие лейкоциты — моноциты. Моноциты образуются и созревают в костном мозге, затем попадают в кровь, а из крови мигрируют к месту повреждения. Известно, что более 95 % моноцитов дифференцируются в макрофаги. Помимо распознавания погибших и поврежденных клеток и их фагоцитоза макрофаги участвуют

в производстве и регуляции ряда биологически активных веществ, в том числе цитокинов. Известно (см., например, [6–8] и цитируемую там литературу), что в области сердца действуют, как минимум, две основные группы активных моноцитов-макрофагов: классически активированные провоспалительные макрофаги М1 и альтернативно активированные противовоспалительные макрофаги М2, которые могут дифференцироваться друг в друга. Макрофаги М1 обостряют вредное для сердечно-сосудистой системы воспаление и несут ответственность за разрушение внеклеточного матрикса. Напротив, макрофаги группы М2 участвуют в его строительстве, способствуют заживлению поврежденных тканей.

Цитокинам отводится особое место в течении острой фазы инфаркта миокарда. Это специфические белки, которые участвуют в регуляции продолжительности и интенсивности иммунного ответа, определении выживаемости клеток [4–10]. Цитокины включают в себя ряд функционально различных групп молекул, в том числе про- и противовоспалительные интерлейкины и факторы некроза опухолей, обладающие регуляторным и токсическим действием. Свойства и связи этих и других участников воспалительного процесса весьма сложны, так что несмотря на многолетние усилия понимание механизмов регуляции воспаления остается неполным, а роль различных факторов воспаления в патогенезе конкретных дегенеративных заболеваний постоянно уточняется.

В лабораторных экспериментах инфаркт наиболее часто моделируется окклюзией (полным перекрытием) передней нисходящей артерии у лабораторных мышей, которая приводит к ишемии и последующей массовой гибели клеток в левом желудочке сердца (см., например, [6–10] и цитируемую там литературу). Лабораторный анализ направлен, в частности, на выявление наиболее значимых маркеров заболевания и уточнение их роли в динамике патологического процесса. В последние годы большой интерес исследователей вызывает изучение особенностей активации макрофагов и влияния этих факторов на диагностику, течение и исход заболевания. В частности, согласно экспериментальным данным [6–8], первые часы и дни инфаркта миокарда (острая фаза заболевания) характеризуются более высоким уровнем провоспалительных макрофагов М1. Однако при благоприятном течении заболевания у лабораторных мышей, подвергшихся искусственной ишемии, уже на седьмые сутки инфаркта численность макрофагов М2 превышает численность макрофагов М1, что способствует выходу заболевания из острой стадии и снижению уровня повреждения миокарда. Известно также, что численность резидентных тканевых макрофагов в миокарде взрослых мышей значительно уступает численности популяции мигрирующих моноцитов-макрофагов [6].

Основные направления математического моделирования сердечно-сосудистой системы в норме и патологии представлены, в частности, в обзорной работе [11]. Важные для настоящего исследования вопросы моделирования инфаркта миокарда рассматривались в работах [12–25]. Представляется, что наиболее популярной областью этих исследований является изучение межклеточных взаимодействий, биомеханических и иных процессов при ремоделировании, т. е. постинфарктном структурном, функциональном и геометрическом изменении клеток ткани миокарда. Обзоры работ этого направления можно найти, в частности, в [12, 13]. Отметим также существенно более раннюю работу [14], где на основе анализа экспериментальных измерений предложена простейшая математическая модель прочности стенки сердца в зоне инфаркта миокарда во время острой фазы и при различных условиях заживления ткани миокарда. В цикле работ [15–19] представлены результаты систематических исследований, посвященных построению математических моделей и анализу клинических закономерностей течения, степени тяжести и возможного исхода инфаркта миокарда с использованием нескольких ключевых параметров заболевания — массы некротизированной ткани, концентрации кислорода и уровня ферментов в крови пациента. В [18] предложена, в частности, диффузионная

модель развития ишемии в миокарде, позволившая выявить основные черты инфарктов миокарда, вызванных ишемией и тромбозом крупной артерии, в зависимости от концентрации кислорода и уровня метаболитов в ткани миокарда. Результаты численного исследования согласуются с клиническими данными, что подтверждает адекватность математической модели. В [20] приведены результаты математического моделирования образования кровеносных сосудов в поврежденной части миокарда после инфаркта. В [21] разработана численная модель электромеханического поведения сердца при инфаркте.

Математическое моделирование воспалительного процесса при остром инфаркте миокарда проводилось в [22–25]. Использовался так называемый комбинированный экспериментально-вычислительный подход. Его суть состоит в том, что динамика некоторой части важных маркеров заболевания определяется не из решения уравнений модели, а непосредственно из экспериментальных данных. Обратим внимание на работы [24, 25], где предложены интересные идеи, важные для дальнейших исследований данного патологического процесса. В [24] представлена математическая модель динамики неактивированных и активных M1 и M2 макрофагов, а также трех наиболее значимых цитокинов. В [25] сформулирована система ОДУ как усовершенствованный вариант модели [24], характеризующийся более детальным описанием процесса активации макрофагов-моноцитов. В этих моделях аппроксиманты лабораторных измерений плотности кардиомиоцитов и скорости изменения плотности моноцитов при инфаркте в левом желудочке сердца взрослых мышей фигурируют как заданные динамические параметры.

В настоящей работе предпринята попытка развития системы уравнений работы [25] с целью ее дальнейшего использования в качестве основы при построении более общих математических моделей инфаркта миокарда. Представлен в достаточной мере эффективный численный алгоритм. Выполнена серия методических расчетов. Разработана усовершенствованная математическая модель динамики воспалительного процесса в ядре инфаркта миокарда, которая адекватно описывает зависимость воспалительного процесса от уровня повреждения, а также наблюдаемую в экспериментах совместную динамику макрофагов типов M1 и M2 в патологическом процессе острого инфаркта миокарда. Результаты численного моделирования согласуются с известными экспериментальными данными.

1. Базовая модель. В рамках принятой биологической модели, предложенной в [25] на основе анализа совокупности полученных *in vivo* и *in vitro* экспериментальных данных, неактивированные моноциты дифференцируются в макрофаги фенотипов M1 и M2. Семейство провоспалительных цитокинов представляют наиболее «заметные» из них — интерлейкин IL-1 и фактор некроза опухолей TNF- α . Противовоспалительный эффект обеспечивает интерлейкин IL-10, который способен подавлять активность макрофагов и продукцию провоспалительных цитокинов. Активация макрофагов приводит к увеличению цитокинов уже в первые часы и сутки заболевания, а цитокины способствуют активации макрофагов обоих типов. Соответствующая этой биологической идеализации математическая модель процесса воспаления в ядре повреждения представляет собой жесткую нелинейную систему ОДУ

$$\frac{dM_{\text{un}}}{dt} = k_1 L_m - \left(k_2 \frac{I_1^\eta}{I_1^\eta + c_2^\eta} + k_3 \frac{T_\alpha^\beta}{T_\alpha^\beta + c_3^\beta} + k_4 \frac{I_{10}^\rho}{I_{10}^\rho + c_4^\rho} \right) M_{\text{un}} - d_1 M_{\text{un}}, \quad (1)$$

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

$$\frac{dM_2}{dt} = k_4 M_{\text{un}} \frac{I_{10}^\rho}{I_{10}^\rho + c_4^\rho} + k_6 M_1 - k_5 M_2 - d_1 M_2, \quad (3)$$

$$\frac{dT_\alpha}{dt} = (\lambda_3 M_1 + \lambda_1 D_{\text{dam}}) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_3 T_\alpha, \quad (4)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (\lambda_4 M_1 + \lambda_2 D_{\text{dam}}) \frac{c_5}{c_5 + I_{10}} - d_4 I_1, \quad (5)$$

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \lambda_5 M_2 \frac{c_1}{c_1 + I_{10}} - d_2 I_{10}. \quad (6)$$

Здесь и далее M_{un} — плотность неактивированных макрофагов; I_1 , T_α , I_{10} — концентрации IL-1, TNF- α и IL-10; M_1 , M_2 — плотности макрофагов M1, M2 соответственно; параметры $k_1, \dots, k_6$, $d_1, \dots, d_4$, $\lambda_1, \dots, \lambda_5$ — константы скоростей прироста и деградации клеток иммунной системы и цитокинов; $c_1, \dots, c_5$ — константы Михаэлиса. Особо отметим наличие в системе (1)–(6) двух динамических параметров, которые заданы в виде функций, аппроксимирующих известные лабораторные измерения: $L_m(t)$ — плотность моноцитов, $D_{\text{dam}}(t)$ — количественная характеристика уровня повреждения. Начальные условия для системы (1)–(6) полагаются согласованными с данными лабораторных экспериментов.

Система уравнений (1)–(6) при $\eta = \beta = \rho = 1$ и $D_{\text{dam}} = M_c(t)$, где M_c — плотность кардиомиоцитов, весьма близка к системе ОДУ из работы [25] и рассматривается как базовая. Основное отличие состоит в использовании в уравнении (1) линейной функции $k_1 L_m$ вместо величины скорости изменения плотности моноцитов (динамического параметра модели [25]). Динамика M_c и L_m определяется из аппроксимации экспериментальных данных, полученных *in vivo* при инфаркте миокарда в левом желудочке сердца мыши [24, 25] (см. также рис. 1). Следует отметить, что, по-видимому, одним из главных условий для создания адекватной математической модели воспалительного процесса при инфаркте миокарда является наличие детальных экспериментальных измерений. Поскольку проблема достаточной полноты экспериментальных данных остается до конца нерешенной, а также ввиду близости к подходу [25], на настоящем этапе исследований представляется целесообразным опираться на данные из работ [24, 25]. С учетом того, что воспалительная реакция иммунной системы является в достаточной мере универсальной, там собрана коллекция из разных литературных источников и собственных измерений этих авторов. Следуя этой же логике, в настоящей работе в дополнение к данным из [24, 25] использовались более корректные данные о динамике IL-1, представленные в [10].

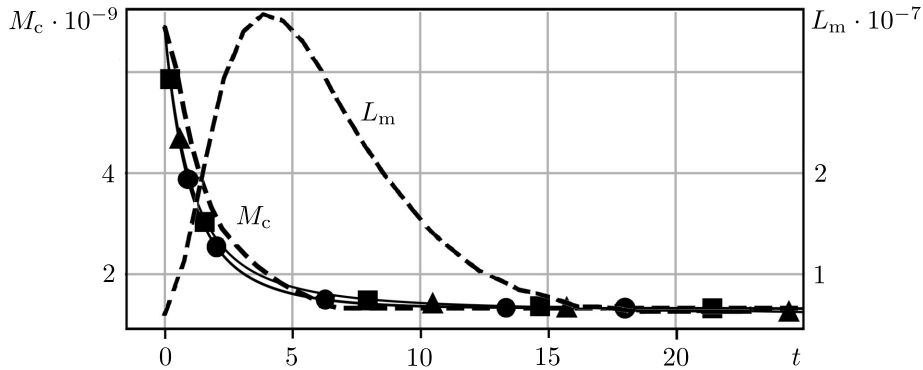


Рис. 1. Динамика плотностей кардиомиоцитов M_c и моноцитов L_m (кл/мл):

штриховые линии — экспериментальные данные, сплошные маркированные линии — численные решения, соответствующие градиентному (▲), овражному Гельфанда — Цетлина (■), генетическому BGA (●) алгоритмам оптимального поиска

Система уравнений (1)–(6) обезразмеривалась с применением масштаба времени T и характерных масштабов плотности клеточных популяций моноцитов-макрофагов M_0 и концентрации цитокинов C соответственно. Выбор масштабов обусловлен соображениями об естественных связях переменных и основанных на наблюдениях характерных значениях концентраций веществ и плотностей клеточных популяций. В качестве масштаба M_0 принимается контрольная величина плотности макрофагов у взрослых мышей $M_0 = 2 \times 10^3$ кл/мл [25]. Масштаб концентраций удобно полагать равным $C = 10$ пг/мл, за характерный масштаб времени при инфаркте миокарда представляется естественным принять $T = 1$ день. Вид обезразмеренной системы совпадает с (1)–(6), если при этом используются следующие представления основных переменных задачи и параметров:

$$\begin{aligned} M_{un} &= M_{un}^* M_0, & M_1 &= M_1^* M_0, & M_2 &= M_2^* M_0, & M_c &= M_c^* M_0, & M &= M^* M_0, \\ I_1 &= I_1^* C, & I_{10} &= I_{10}^* C, & T_\alpha &= T_\alpha^* C, \\ k_s &= k_s^* / T, & s &= 1, \dots, 6, & d_l &= d_l^* / T, & l &= 1, \dots, 4, \\ c_q &= c_q^* C, & \lambda_q &= \lambda_q^* C / (M_0 T), & q &= 1, \dots, 5. \end{aligned}$$

Ниже, если это не оговорено особо, используются обезразмеренные величины, а знак обезразмеривания $*$ будет опускаться. Данные на графиках представляются в размерном виде. Дальнейшие шаги будут направлены на модификацию базовой модели, позволяющую расширить область ее применимости. Вместе с тем, значительное внимание будет отводиться методическим вопросам, связанным с построением численного алгоритма и, в частности, с выбором эффективного метода оптимизации для решения возникающих обратных коэффициентных задач.

2. Численный алгоритм и результаты методических расчетов.

Для определения значений параметров модели (1)–(6) и ее последующих модификаций используется оптимизационный подход. При этом вводятся естественные ограничения, обусловленные спецификой рассматриваемого класса задач — положительная определенность параметров и неотрицательность компонент решения задачи.

Выбор численного метода решения задачи Коши для нелинейной жесткой системы ОДУ (прямой задачи) основан на результатах серии методических расчетов [26, 27], проведенных с привлечением ряда известных численных методов. В настоящей работе основные расчеты осуществляются методом типа предиктор-корректор Адамса — Бэшфорта — Моултона (АБМ), потому что его погрешность оказалась ниже, чем у других использованных методов. Так, для системы (1)–(6) при $h = 0,00375$ погрешность, вычисленная в матричной октаэдрической норме, составила 0,978 для метода Гира четвертого порядка и 0,535 для метода АБМ. С учетом нелинейности рассматриваемых систем уравнений при их решении использовался экономичный алгоритм, основанный на идее метода Зейделя. Большие серии расчетов прямых задач выполнялись на сетке с шагом $h = 0,003$.

Для определения значений параметров рассматриваемых систем уравнений привлекается стохастический генетический алгоритм Breeder Genetic Algorithm (BGA), ранее применявшийся при оптимизации сложных гидротехнических систем [28, 29]. Ниже изложены основные детали применения BGA к решению обратной коэффициентной задачи для базовой модели.

Начальная популяция (поколение) формируется из $p = p_0$ индивидуумов $x_1, \dots, x_p$ — наборов положительных коэффициентов k_s , d_l , c_q , λ_q системы (1)–(6), значения которых выбираются из заранее определенных допустимых интервалов ($s = 1, \dots, 6$, $l = 1, \dots, 4$, $q = 1, \dots, 5$). Отметим, что при использовании BGA удачный выбор интервалов изменения параметров играет суще-

ственную роль, в значительной степени предопределяя исход процесса минимизации функционала. Поэтому потребовалась первоначальная грубая оценка допустимых интервалов, которая основывалась на гипотезе о том, что экспериментальные данные из [24, 25] в каждый момент времени проведения лабораторных измерений действительно удовлетворяют уравнениям системы (1)–(6). В итоге задача сводится к решению СЛАУ относительно «главных» параметров системы и выбору допустимых интервалов как достаточно большой окрестности полученного решения. (Коэффициенты Хилла, фигурирующие в нелинейных коэффициентах правой части, были «заморожены», для них допустимые интервалы значений выбирались в дальнейшем на основе анализа результатов численных экспериментов.)

Для оценки каждого из p индивидуумов $x_1, \dots, x_p$ сформированного поколения должна быть решена прямая задача и вычислено значение функционала

$$F = \left(\frac{\sum_k (T_{\alpha k} - T_{\alpha k}^{\text{exp}})^2}{\max_k (T_{\alpha k}^{\text{exp}})^2} + \frac{\sum_k (I_{10k} - I_{10k}^{\text{exp}})^2}{\max_k (I_{10k}^{\text{exp}})^2} + \frac{\sum_k (I_{1k} - L_{1k}^{\text{exp}})^2}{\max_k (I_{1k}^{\text{exp}})^2} + \frac{\sum_k (M_{\Sigma k} - M_{\Sigma k}^{\text{exp}})^2}{\max_k (M_{\Sigma k}^{\text{exp}})^2} \right)^{1/2},$$

где $k = 1, \dots, K$, K — количество измерений; верхним индексом exp помечены экспериментальные данные, переменные без верхнего индекса соответствуют численному решению задачи (1)–(6) в моменты времени t_k ; $M_{\Sigma} = M_1 + M_2$. Особое представление компонент M_1 и M_2 вектора решения задачи в функционале объясняется тем, что в лабораторных экспериментах проводились измерения не каждой из них в отдельности, а только их суммы M_{Σ} .

На этапе селекции по результатам решения серии прямых задач из p индивидуумов отбираем для нового поколения долю P «лучших». Принцип отбора прост: чем меньше функционал, тем лучше индивидуум. Остальные индивидуумы признаются негодными и исключаются из популяции. Новое поколение сформировано, когда численность популяции восстановлена до p индивидуумов. Для этого на этапе рекомбинации выбираются случайным образом два произвольных индивидуума-родителя $\mathbf{v} = (v_1, \dots, v_n)$, $\mathbf{w} = (w_1, \dots, w_n)$, которые дают начало новому индивидууму, действуя по правилу

$$\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_n) = (v_1 + \alpha_1(w_1 - v_1), \dots, v_i + \alpha_i(w_i - v_i), \dots, v_n + \alpha_n(w_n - v_n)),$$

где $\alpha_i \in [-d; 1 + d]$ — случайное число, n — количество определяемых параметров (в случае системы (1)–(6) $n = 20$). Далее следуют этапы мутации и клонирования; полагаем $z_i = z_i \pm \mu(z_{L,i} - z_{R,i})2^{-16\gamma}$, где $\mu \in [0; 1]$ — мутационный параметр, $\gamma \in [0; 1]$ — случайное число, $z_{L,i}$ и $z_{R,i}$ — заданные границы допустимого интервала для i -й компоненты индивидуума. При этом лучшие индивидуумы предыдущего поколения остаются без изменений. В ходе реализации этапов алгоритма осуществляется контроль за выполнением естественных условий, о которых шла речь в начале данного раздела. При нарушении условия положительной определенности для конкретного индивидуума он заменяется на ближайший по значению функционала индивидуум. При невыполнении условия неотрицательности компонент решения прямой задачи данная реализация алгоритма должна быть признана неудачной, что предполагает новый запуск ГА. (В случае решения системы (1)–(6) подобные ситуации не возникали.) Итерационный процесс формирования и оценки новых поколений (в рамках одного запуска ГА) продолжается, пока функционал не достигнет практически неулучшаемого минимального значения.

Далее следует учесть, что алгоритм BGA является стохастическим, так что каждый запуск алгоритма с высокой долей вероятности дает новый набор значений параметров. Этот набор удовлетворяет условию минимума функционала в рамках одного запуска ГА и (гипотетически) может быть принят как искомое решение обратной задачи. Исходя из специфики рассматриваемого класса задач при многократных запусках BGA оптимальным признается тот набор параметров, который удовлетворяет критерию минимальности функционала (для некоторой достаточно представительной выборки). При удачном выборе функционала и достаточной полноте экспериментальных данных именно это позволяет рассчитывать на получение адекватного с биомедицинской точки зрения решения прямой задачи. Принимается во внимание и оценка качественных свойств решения прямой задачи, например его асимптотическое поведение. Статистический анализ дает, среди прочего, представление о мере случайности окончательного выбора решения обратной задачи.

Для определения оптимального набора значений управляющих параметров генетического алгоритма проводились расчеты, в которых они варьировались в следующих диапазонах значений: $p_0 \in [10; 2500]$, $p \in [10; 2500]$, $d \in [0; 1]$, $\mu \in [-1; 1]$, $P \in [0, 1; 0, 5]$. Можно отметить, что эффективность алгоритма наиболее существенным образом зависит от параметров p и p_0 . На основании анализа результатов расчетов принималось: $p_0 = p = 1500$, $d = \mu = 0, 4$, $P = 0, 3$. Расчеты показали также, что перебор от 30 до 50 поколений гарантирует с достаточно высокой степенью точности сходимость процесса минимизации функционала, а также сходимость последовательности значений каждого из 20 параметров модели (1)–(6). Для иллюстрации на рис. 2 и 3 представлены зависимости $F(p, N)$ (для начального этапа работы алгоритма) и $k_6(N)$ соответственно, где N — счетчик поколений в ГА. Рис. 2 демонстрирует тенденцию к выходу функционала на постоянное значение уже после 4–6 итераций (поколений) алгоритма при достаточно больших значениях p . На рис. 3 можно видеть, что при нескольких запусках ГА с ростом числа поколений значения параметра k_6 отличаются друг от друга весьма незначительно. Для остальных параметров модели процесс сходимости аналогичен изображенному на рис. 3.

Хорошо известно, что один из основных вопросов реализации оптимизационных алгоритмов — это вопрос о том, является ли полученный минимум функционала глобальным. По данным [29] на целом ряде тестовых функционалов при некоторых значениях параметров (например, при $d = 0, 7$, $N = 20 \div 80$) алгоритм BGA с большой вероятностью сходится к глобальному минимуму. Там же указывается, что при достаточно малых значениях параметра рекомбинации (например, при $d \leq 0, 25$), определяющего «удаленность» индивида от индивидумов-родителей, поиск осуществляется локально, преимущественно в окрестности лучших индивидумов начальной популяции, которые согласно алгоритму сохраняются в следующем поколении. Точно так же обречен на неудачу и вариант поиска со слишком большим значением этого параметра (например, при $d = 1, 5$), он практически не обеспечивает сходимость эволюционного процесса. На основании анализа результатов настоящей работы можно заключить, что принятый вариант генетического алгоритма с большой вероятностью обеспечивает сходимость процесса минимизации функционала, зависящего от 20 параметров модели (1)–(6) (в рамках ограничений, о которых шла речь выше). Глобальность минимума при этом, по-видимому, не гарантируется. Представляется, однако, что в рамках рассматриваемой идеализированной биологической модели требование достижения глобального минимума, так же как и привлечение методов повышенной точности решения задачи Коши, является в определенной мере избыточным. (Подобное мнение высказывается, в частности, в [30].)

3. Нелинейная модель динамики факторов воспаления. Следуя описанной процедуре оптимального поиска, на первом этапе численных экспериментов проводилось решение обратной коэффициентной задачи для базовой

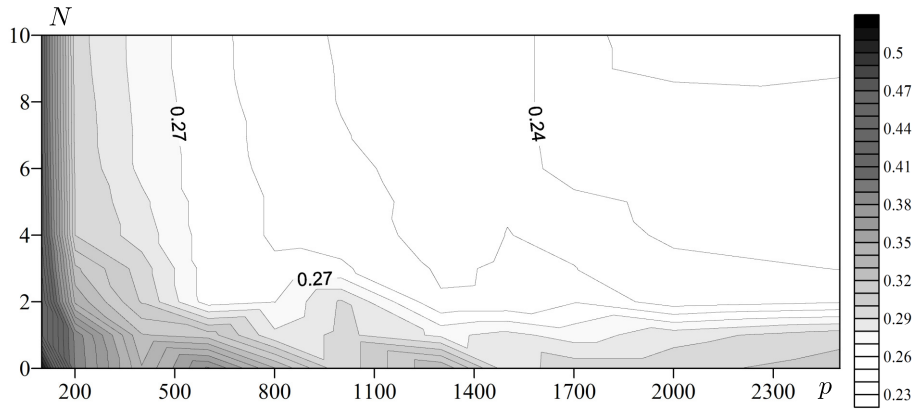


Рис. 2. Зависимость значений функционала F от числа индивидуумов p и поколений N в генетическом алгоритме BGA, представленная в виде изолиний $F(p, N) = \text{const}$

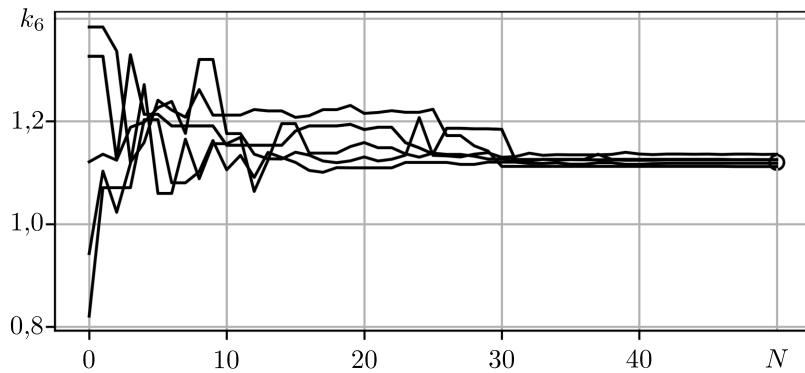


Рис. 3. Процесс сходимости параметра k_6 базовой модели в зависимости от количества поколений N при многократном запуске генетического алгоритма BGA: каждая линия — новый запуск ГА, кружком помечено оптимальное значение данного параметра

модели (системы (1)–(6) при $\eta = \beta = \rho = 1$ и $D_{\text{dam}} = M_c(t)$). Как и ожидалось, процесс минимизации функционала обеспечил адекватность принятой математической модели в части описания динамики тех компонент решения задачи (1)–(6), для которых имеются лабораторные измерения. Вместе с тем, анализ динамики остальных компонент решения показал наличие серьезного противоречия наблюдаемому *in vivo* сценарию острого инфаркта в левом желудочке сердца мыши. Дело в том, что в расчете для величин плотностей про- и противовоспалительных макрофагов выполняется соотношение $M_2 > M_1$ при $t > 2$. Но согласно лабораторным данным (см., например, [6–8]) доминирование M_2 в рассматриваемом сценарии заболевания должно наблюдаться только на седьмые сутки. Попытка добиться адекватного соотношения про- и противовоспалительных макрофагов в динамике острой фазы заболевания путем варьирования параметров k_5 и k_6 , которые определяют скорость дифференцировки активированных макрофагов M_1 в M_2 и наоборот, не дала необходимого результата. Поэтому потребовалось уточнение некоторых аппроксимаций в уравнениях (1)–(6). Так, по данным медико-биологических исследований существенную роль в установлении необходимого баланса макрофагов играют цитокины, участвующие в активации моноцитов-макрофагов. Поэтому в базо-

вой модели была произведена замена функций, аппроксимирующих активацию макрофагов за счет про- и противовоспалительных цитокинов в уравнениях (1)–(3), функциями Хилла более высокой степени. Эта мера, а также описанные выше шаги позволили, оставаясь в рамках принятой биологической модели, уточнить динамику ряда компонент решения задачи как в сравнении с базовой моделью, так и отчасти в сравнении с результатами [25]. Численные эксперименты с применением системы (1)–(6) при $\eta = \beta = 8$, $\rho = 1$ и $D_{\text{dam}} = M_c(t)$ привели к следующему набору значений обезразмеренных параметров:

$$\begin{aligned} k_1 = 1,407, \quad k_2 = 42,0, \quad k_3 = 38,0, \quad k_4 = 53,0, \quad k_5 = 0,55, \quad k_6 = 0,5, \\ d_1 = 0,824, \quad d_2 = 9,300, \quad d_3 = 3,369, \quad d_4 = 1,500, \\ c_1 = 10,947, \quad c_2 = 1,453 \cdot 10^{-1}, \quad c_3 = 1,492 \cdot 10^{-1}, \\ c_4 = 1,183 \cdot 10^{-1}, \quad c_5 = 3,1775, \end{aligned} \quad (7)$$

$$\lambda_1 = \lambda_2 = 1,471 \cdot 10^{-7}, \quad \lambda_3 = 5,826 \cdot 10^{-6}, \quad \lambda_4 = 9,026 \cdot 10^{-6}, \quad \lambda_5 = 1,3 \cdot 10^{-4}.$$

Ниже эта модель будет упоминаться как модель 1.

4. Модель динамики факторов воспаления, учитывающая уровень повреждения миокарда. Детальный анализ представленных моделей показывает, что область их применимости ограничена описанием острой фазы инфаркта миокарда в левом желудочке сердца мыши. Именно этот сценарий предопределен как принятыми значениями параметров, в том числе динамическими параметрами $L_m(t)$ и $M_c(t)$, так и структурой самих уравнений. Последнее наиболее важно, поскольку очевидно, что модель (1)–(6) принимает существенно более универсальную форму при более тщательном выборе аппроксимации D_{dam} . В частности, желательно, чтобы система (1)–(6) имела решение, которое (в рамках принятой биологической модели) соответствует состоянию биологической системы без повреждения. Такая модель может быть использована как основа при построении моделей, предназначенных для управления патологическим процессом с целью снижения уровня повреждения миокарда, а также для анализа эффективности терапевтических противовоспалительных стратегий.

В связи с этим в системе (1)–(6) будем полагать $D_{\text{dam}} = M_{c0} - M_c$, где $M_{c0} = M_c(0)$, а сама величина $(M_{c0} - M_c)$ имеет смысл меры повреждения миокарда. Это оказывает существенное влияние на совместную динамику компонент решения задачи, поэтому для «тонкой» настройки полученной модели по отношению к экспериментальным данным потребовалось дополнительное уточнение коэффициентов Хилла (параметров η , β , ρ) и последующее решение обратной коэффициентной задачи. Численное решение модели (1)–(6) при $D_{\text{dam}} = M_{c0} - M_c$, $\eta = 3$, $\beta = 2$, $\rho = 0,5$ представлено на рис. 4 и 5.

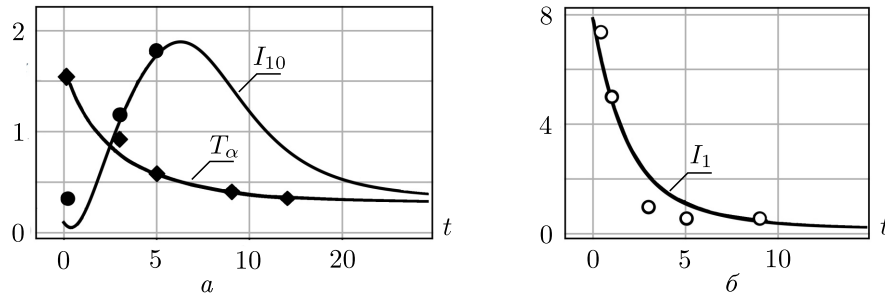


Рис. 4. Динамика плотностей цитокинов (пг/мл): (а) I_{10} , T_α ; (б) I_1 ; линии — численное решение модели 2, маркеры — экспериментальные данные

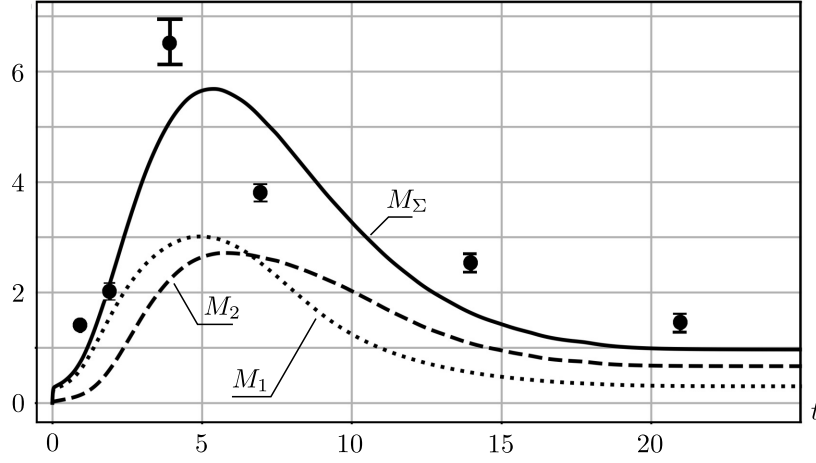


Рис. 5. Динамика плотности макрофагов (кл/мл):
 линии — численное решение модели 2,
 маркеры — экспериментальные данные M_Σ ;
 графики функций $f \in \{M_1, M_2, M_\Sigma\}$ представлены в масштабе $f \cdot 10^{-7}$

Эти результаты соответствуют следующему набору обезразмеренных параметров модели:

$$\begin{aligned}
 k_1 &= 1,869, & k_2 &= 80,815, & k_3 &= 80,188, & k_4 &= 44,344, & k_5 &= 0,509, \\
 k_6 &= 1,025, & d_1 &= 0,95, & d_2 &= 2,581, & d_3 &= 0,330, & d_4 &= 0,481, \\
 c_1 &= 7,652, & c_2 &= 0,2005, & c_3 &= 0,419, & c_4 &= 22,715, & c_5 &= 3,723, \\
 \lambda_1 &= \lambda_2 = 3,4 \cdot 10^{-9}, & \lambda_3 &= 2,0 \cdot 10^{-7}, & \lambda_4 &= 8,6 \cdot 10^{-7}, & \lambda_5 &= 3,5 \cdot 10^{-5}.
 \end{aligned} \tag{8}$$

Данный вариант модели (далее модель 2) представляется весьма перспективным с точки зрения перехода к более совершенным постановкам задач, связанным с моделированием инфаркта миокарда.

Анализ чувствительности решений модели 2 по отношению к изменению значений параметров выполнен с привлечением двух локальных методов [31]. Пусть рассматривается система ОДУ

$$\frac{dy}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{y}, \mathbf{k}), \quad \mathbf{y}(0) = \mathbf{y}_0, \tag{9}$$

где $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_N)$ — вектор решения, $\mathbf{k} = (k_1, \dots, k_n)$ — вектор, состоящий из n параметров модели. Тогда коэффициенты чувствительности первого порядка могут быть вычислены простейшим разностным методом:

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

где t_m — узлы расчетной сетки в численных методах решения задачи Коши (9). Другой метод связан с определением коэффициентов чувствительности s_{ij} непосредственно из решения системы ОДУ

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

присоединенной к системе (9). Здесь $\mathbf{J}$ — матрица Якоби с элементами $J_{il} = \frac{\partial f_i}{\partial y_l}$, $\mathbf{s}_j = (s_{1j}, \dots, s_{Nj})$, $\mathbf{b}_j = \left(\frac{\partial f_1}{\partial k_j}, \dots, \frac{\partial f_N}{\partial k_j} \right)$. Для окончательной оценки

используется величина относительной чувствительности

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

где характерные значения параметров k_j^0 и компонент решения y_i^0 играют роль нормирующих множителей. Отметим, что результаты применения этих двух методов к анализу чувствительности модели 2 оказались практически одинаковыми в оценке параметров $d_1, \dots, d_4$: при 5 и 10-процентном возмущении их изменения оказывают наиболее существенное влияние на решение, при этом особенно чувствительным оказался параметр d_4 в уравнении динамики I_1 . Эти результаты можно признать адекватными принятой модели, поскольку указанные параметры описывают не только спонтанную деградацию соответствующих цитокинов, но и деградацию за счет взаимодействия с другими участниками процесса, которые не учтены в настоящей биологической модели.

Представляет также интерес практический вопрос об определении минимального количества экспериментальных измерений, которые могут гарантировать повторяемость полученного в рамках модели 2 результата решения прямой и обратной задач (см., например, [32–34]). Следует отметить, что в настоящей работе мы не располагаем таким объемом экспериментальных данных для компонент решения задачи, который можно было бы считать избыточным. (Данные для I_{10} представлены только тремя моментами времени, для T_α , I_1 и M_Σ — пятью.) Однако численные эксперименты показывают, что достаточно взять по три из пяти измерений T_α , I_1 и M_Σ , и после многократного запуска генетического алгоритма результат оказывается весьма близким к полученному до сокращения. В обоих случаях дефицит экспериментальных измерений в сравнении с количеством определяемых параметров, очевидно, компенсируется наличием в системе двух динамических параметров L_m и M_c , аппроксимирующих экспериментальные данные на всем расчетном интервале времени.

5. Сопоставительный анализ методов оптимизации. Для более тщательного анализа разработанного численного алгоритма используется в достаточной мере экономичный подход, в рамках которого сформулирована тестовая обратная задача для ОДУ, связанного с решениями моделей 1 и 2. Ее постановка основана на результатах серии предварительных численных экспериментов.

Рассматривается обыкновенное дифференциальное уравнение, в котором величины $I_1(t)$, $T_\alpha(t)$, $I_{10}(t)$, $M_2(t)$ считаются известными из решения задачи Коши для системы (1)–(6) (модели 1 или 2):

$$\frac{dS}{dt} = \left(-\frac{q_1 I_1^a}{I_1^a + q_5^a} - \frac{q_2 T_\alpha^b}{T_\alpha^b + q_6^b} + \frac{q_3 I_{10}^c}{I_{10}^c + q_7^c} + \frac{q_4 M_2^d}{M_2^d + q_8^d} \right) S. \quad (10)$$

Полагаем в (10) $a = c = 1$, $b = 2$, $d = 0, 2$ и $S(0) = M_c(0)$. Тестовая обратная задача состоит в определении значений параметров $q_1, \dots, q_8$ уравнения (10), при которых достигается количественное согласие с экспериментальной динамикой $M_c(t)$ (см. рис. 1). Функционал, как и прежде, сформулирован в смысле наименьших квадратов.

В таблице для достаточно представительной выборки из 40 запусков генетического алгоритма для каждого параметра уравнения (10) (с учетом решения модели 1) представлены медианные $\tilde{q}_k$ значения и интерквартильный размах ζ_k , $k = 1, \dots, 8$; соответствующий набор значений параметров BGA⁴⁰ характеризуется оптимальным из тех значений функционала, которые получены для центральных 50 % результатов этой выборки. Расширение выборки до 80 запусков

генетического алгоритма показало, что полученные распределения далеки от нормального, а дальнейшее наращивание объема выборки связано со значительным ростом затрат. Отметим, что статистика значений параметров моделей 1 и 2, полученных при многократном запуске BGA, аналогична представленной для тестовой задачи.

	q_1	q_2	q_3	q_4	q_5^a	q_6^b	q_7^c	q_8^d
BGA ⁴⁰ , $\tilde{q}_k$	7,099	13,946	0,067	0,497	9,919	1,028	10,406	16,552
BGA ⁴⁰ , ζ_k	0,941	2,232	0,072	0,129	0,600	0,110	1,060	6,448
BGA ⁴⁰	7,338	14,690	0,120	0,476	9,799	1,043	10,467	16,845
BGA	6,762	12,061	0,254	0,161	9,558	1,015	10,051	14,689
GM	5,127	16,760	0,057	0,258	10,366	1,031	10,633	33,062
GTM	6,877	12,262	0,183	0,135	11,129	0,938	10,105	14,099

Решение обратной задачи для уравнения (10) (с учетом решения модели 2), полученное генетическим алгоритмом, сопоставлялось с результатами поиска минимума функционала градиентным [35] и овражным Гельфанда — Цетлина [36] методами оптимизации. В овражном методе на начальном этапе спуска использовался градиентный метод [35]. На рис. 1 можно видеть, что решения прямых задач для уравнения (10) весьма близки к экспериментальным данным $M_c(t)$. Соответствующие решения обратной задачи представлены в таблице (см. BGA, GM и GTM). Анализ этих данных показывает, что результаты, полученные при многократном запуске BGA, оказались чуть ближе к значениям, полученным овражным методом. Вместе с тем, следует отметить, что все три решения обратной задачи согласуются друг с другом, за исключением некоторых наиболее чувствительных к методу оптимального поиска параметров, для которых разброс значений весьма велик. Значимость этих различий оценивалась в ходе дополнительных численных экспериментов. Они показали, в частности, достаточно высокую чувствительность решения прямой задачи к значениям q_1 , q_2 , q_8 и весьма слабую — к q_3 .

Представляется важным обратить внимание на согласованность результатов двух разных серий численных экспериментов в таблице, которая, помимо прочего, свидетельствует о достаточной близости решений моделей 1 и 2 динамики факторов воспаления при инфаркте миокарда. При этом предпочтение следует отдать обладающей большим потенциалом модели 2, которая также имеет некоторое преимущество с точки зрения оценки по критерию Акаике.

Заключение. Выполнено математическое моделирование динамики факторов воспалительного процесса при инфаркте миокарда. Представлен численный алгоритм решения прямых и обратных коэффициентных задач для жестких нелинейных систем ОДУ, привлекаемых для описания течения заболевания в ядре инфаркта. Алгоритм основан на использовании метода типа предиктор-корректор Адамса — Бэшфорта — Моултона решения задачи Коши и стохастического генетического алгоритма BGA, ранее широко применявшегося при оптимизации сложных гидротехнических систем. Выполнен комплекс методических исследований, иллюстрирующих адекватность и достаточно высокую надежность генетического алгоритма при решении задач рассматриваемого класса.

Разработана усовершенствованная математическая модель острого воспалительного процесса, позволяющая расширить границы применимости исходных вариантов модели. Модель описывает сложную наблюдаемую динамику про- и противовоспалительных факторов при классическом модельном варианте некротического процесса — инфаркте миокарда в левом желудочке сердца мышцы, который реализуется в значительной части лабораторных исследований

заболевания. Выполнен анализ чувствительности решений модели к изменению значений параметров. Адекватность результатов исследований подтверждается качественным и количественным согласием с данными лабораторных экспериментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. P. 2525–2538.
2. Baron T. et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice // *Heart.* 2015. V. 101. P. 101–106.
3. Непомнящих Л. М., Лушникова Е. Л., Семенов Д. Е. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: Морфологические основы и молекулярные механизмы. М.: Изд-во РАМН, 2003.
4. Frantz S., Nahrendorf M. Cardiac macrophages and their role in ischemic heart disease // *Cardiovascular Res.* 2014. V. 102. P. 240–248.
5. Ярилин А. А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010.
6. Troidl C. et al. Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction // *J. Cell. Mol. Med.* 2009. V. 13, N 9B. P. 3485–3496.
7. Gombozhapova A. et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling // *J. Biomedical Sci.* 2017. V. 24, N 13. 11 p.
8. Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling // *Circulation J.* 2013. V. 77. P. 580–587.
9. Yang F. et al. Myocardial infarction and cardiac remodeling in mice // *Exp. Physiology.* 2002. V. 87, N 5. P. 547–555.
10. Saxena A., Chen W., Su Y., Rai V., Uche O. U., Li N., Frangogiannis N. G. IL-1 induces proinflammatory leukocyte infiltration and regulates fibroblast phenotype in the infarcted myocardium // *J. Immunol.* 2013. V. 191. P. 4838–4848.
11. Воропаева О. Ф., Шокин Ю. И. Численное моделирование в медицине: некоторые постановки задач и результаты расчетов // *Вычисл. технологии.* 2012. Т. 17, № 4. С. 29–55.
12. Winslow R. et al. Integrative modeling of the cardiac ventricular myocyte // *WIREs Syst. Biol. Med.* 2011. V. 3. P. 392–413.
13. Lee L. C., Kassab G. S., Guccione J. M. Mathematical modeling of cardiac growth and remodeling // *WIREs Syst. Biol. Med.* 2016. V. 8. P. 211–226.
14. Шляховер В. Е., Яблучанский Н. И., Еременко С. В., Заболоцкий В. А. Математическая модель прочности стенки сердца в зоне инфаркта миокарда при различных условиях ее заживления // *Кровообращение.* 1988. Т. 21, № 4. С. 3–6.
15. Белоцерковский О. М. Применение математических методов и ЭВМ в медицине // *Вычислительная механика. Современные проблемы и результаты.* М.: Наука, 1991. С. 148–172.
16. Белоцерковский О. М. и др. Прогнозирование исхода состояния при инфаркте миокарда // *Докл. АН СССР.* 1981. Т. 261, № 6. С. 1307–1310.
17. Белоцерковский О. М. и др. Математический анализ закономерностей клинического течения инфаркта миокарда // *Вопросы кибернетики. Применение математических методов и вычислительной техники в кардиологии и хирургии.* М.: ВИНТИ, 1983. С. 3–15.
18. Белоцерковский О. М., Виноградов А. В., Глазунов А. С. Математическое моделирование динамики развития инфаркта миокарда // *Вопросы кибернетики. Биомедицина и ее приложения.* М.: ВИНТИ, 1988. С. 3–22.
19. Белоцерковский О. М., Виноградов А. В., Глазунов А. С. Метод раннего прогнозирования течения острого инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза // *Информатика и медицина.* М.: Наука, 1997. С. 72–119.
20. Crapts L. Y. D. Modeling an angiogenesis treatment after a myocardial infarction: Master of Science Thesis. Delft Technical Univ., 2012. 91 p.
21. Berberoglu E., Goktepe S. Computational Modeling of Myocardial Infarction // *Procedia IUTAM.* 2015. V. 12. P. 52–61.
22. Lin J. et al. Age-related cardiac muscle sarcopenia: Combining experimental and mathematical modeling to identify mechanisms // *Exp. Gerontol.* 2008. V. 43. P. 296–306.

23. Jin Y.-F. et al. Combining experimental and mathematical modeling to reveal mechanisms of macrophage-dependent left ventricular remodeling // BMC Systems Biology. 2011. V. 5, N 60. 14 p.
24. Wang Y., Jin Y., Ma Y., Halade G., Linsey M. Mathematical Modeling of Macrophage Activation in Left Ventricular Remodeling Post-Myocardial Infarction // 2011 IEEE Internat. Workshop on Genomic Signal Processing and Statistics. December 4–6, 2011, San Antonio. P. 202–205.
25. Wang Y. et al. Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling post-myocardial infarction // BMC Genomics. 2012. V. 13, N 21. 8 p.
26. Воропаева О. Ф., Плотников Н. Д., Цгоев Ч. А. Численное моделирование гибели клеток вследствие ишемии // Сб. трудов Междунар. конф. «Актуальные проблемы математики, информатики и механики». Воронеж, 12–15 сентября 2016 г. Воронеж: Научно-исследовательские публикации. 2016. С. 221–223.
27. Плотников Н. Д., Цгоев Ч. А., Воропаева О. Ф. Математическое моделирование процессов гибели клеток в живом организме // Труды Междунар. конф. «Марчуковские научные чтения — 2017». Новосибирск, 25 июня – 14 июля 2017 г. Новосибирск, 2017. С. 697–704.
28. Sallaberger I. et al. The design of francis turbine runners by 3D Euler simulations coupled to a breeder genetic algorithm // Proc. 20 IAHR Symp. Hydraulic Machinery and Systems, Aug. 6–9, 2000. Charlotte, 2000. 10 p.
29. Черный С. Г., Чирков Д. В., Лапин В. Н., Скороспелов В. А., Шаров С. В. Численное моделирование течений в турбомашинах. Новосибирск: Наука, 2006.
30. Неймарк Ю. И. Математическое моделирование как наука искусство. Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. ун-та, 2010.
31. Оран Э., Борис Дж. Численное моделирование реагирующих потоков. М.: Мир. 1990.
32. Льюнг Л. Идентификация систем. Теория для пользователя. М.: Наука, 1991.
33. Miao H., Xia X., Perelson A.-S., Wu H. On Identifiability of nonlinear ODE models and applications in viral dynamics // SIAM Rev. Soc. Ind. Appl. Math. 2011. V. 53. N 1. P. 3–39.
34. Кабанихин С. И., Воронов Д. А., Гроздь А. А., Криворотько О. И. Идентифицируемость математических моделей медицинской биологии // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2015. Т. 19, № 6. С. 738–744.
35. Кабанихин С. И., Ильин А. И., Криворотько О. И. Об определении параметров моделей, описываемых системами нелинейных дифференциальных уравнений // Сиб. электрон. мат. изв. 2014. Т. 11. С. 62–76.
36. Гельфанд И. М., Цетлин М. Л. О некоторых способах управления сложными системами // Успехи мат. наук. 1962. Т. 17, № 1(103). С. 3–25.

Поступила в редакцию 4 декабря 2018 г.

После доработки 24 декабря 2018 г.

Принята к публикации 27 декабря 2018 г.

Воропаева Ольга Фалалеевна

Институт вычислительных технологий СО РАН

просп. Акад. Лаврентьева, 6

630090 г. Новосибирск

Цгоев Чермен Аланович

Институт вычислительных технологий СО РАН

Новосибирский государственный университет

ул. Пирогова, 1

630090 г. Новосибирск

E-mail: vorop@ict.nsc.ru; smotca1595@gmail.com