

0.1. Цгоев Ч.А. Реакционно-диффузионная модель инфаркта миокарда.

Цепочка событий, приводящих к тяжелым повреждениям сердечной мышцы при ишемических инфарктах миокарда, установлена в клинических исследованиях и воспроизводится в лабораторных условиях. Даже кратковременные сбои в системе коронарного кровоснабжения приводят к истощению запасов кислорода в кардиомиоцитах (основных клетках миокарда, выполняющих сократительную функцию). Вследствие этого возникает локализованный очаг необратимого некротического повреждения миокарда, внутри которого и в его окрестности разворачивается, с одной стороны – каскад патологических процессов, связанных с накоплением токсических продуктов обмена, а с другой – восстановительная ответная реакция организма на повреждение, центральным звеном которой является активация иммунного ответа в виде асептического воспаления. Наиболее важными факторами и биомаркерами воспаления считаются клетки иммунной системы, в первую очередь – лейкоциты, а также медиаторы воспаления – цитокины (среди них интерлейкины IL-1, IL-10, хемокин фактор некроза опухолей TNF- α).

Для описания этого процесса в рамках единой биологической и математической идеализации биохимических процессов предложены локальная и пространственно неоднородная математические модели, исследованы некоторые свойства решений этих задач и даны их биологические интерпретации, основанные на сопоставлении с экспериментальными данными [1]. При калибровке моделей в качестве эталонного процесса рассматривался острый инфаркт в левом желудочке сердца мыши. Конечно-разностный алгоритм численного решения задач основан на методе типа предиктор-корректор второго порядка с A-устойчивым методом Адамса в качестве корректора, классической неявной схеме расщепления по пространственным направлениям и идее метода Зейделя. Алгоритм обеспечивает численное решение задач с порядком точности, весьма близким к теоретическому.

В рамках принятых моделей проанализирован характер пространственно-временного распространения веществ (клеточных популяций и медиаторов воспаления) и формирование нелинейных динамических структур в используемой реакционно-диффузионной системе уравнений при отсутствии конвективных слагаемых. Исследован типичный сценарий развития воспаления в крупном очаге повреждения, характеризующийся благоприятным исходом инфаркта. Проанализированы базовые механизмы воспалительной реакции, выполнена оценка роли основных медиаторов воспаления [2].

Изучен механизм поляризации макрофагов и его роль в «типичном» сценарии развития крупнооча-

гового инфаркта с относительно благоприятным исходом. Вычислительный эксперимент, базирующийся на известных экспериментальных данных о развитии инфаркта в левом желудочке сердца мыши, сфокусирован на двух взаимосвязанных направлениях – на общей проблеме изучения закономерностей функционирования механизма поляризации макрофагов и на анализе терапевтического потенциала гипотетических стратегий управления макрофагами. Показано, что M1/M2 поляризация макрофагов представляет собой аддитивный эффект функционирования, как минимум, двух механизмов – цитокин-зависимого механизма активации и перепрограммирования активированных макрофагов. Первый из них является решающим для инициации и формирования воспалительного ответа, обеспечивающего очищение зоны повреждения от продуктов распада, а второй во-многом определяет дальнейший сценарий развития инфаркта, сдерживая избыточную воспалительную реакцию при инфаркте. Проанализированы возможные варианты управления поляризацией макрофагов с одной, двумя и четырьмя мишенями, и определен континуум наиболее успешных терапевтических стратегий. Показано, что терапия, составной частью которой является управление перепрограммированием активных макрофагов, является орган-сберегающей, при этом терапевтический эффект обеспечивается за счет благоприятного динамического соотношения пулов про- и противовоспалительных макрофагов во время острой фазы воспаления. Наибольшую эффективность продемонстрировала комбинированная стратегия, сочетающая в себе одновременно управление цитокин-зависимой активацией макрофагов и их перепрограммированием.

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

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФИЦ ИВТ.

Научный руководитель – д.ф.-м.н. Воропаева О. Ф.

Список литературы

- [1] ВОРОПАЕВА О. Ф., ЦГОЕВ Ч. А. Численное моделирование инфаркта миокарда // Математическая биология и биоинформатика. 2023. Т. 18. № 1. С. 49–71.
- [2] 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.

