Math-Net.Ru

All Russian mathematical portal

O. F. Voropaeva, T. V. Bayadilov, Mathematical model of the aseptic inflammation dynamics , *Sib. Zh. Ind. Mat.*, 2020, Volume 23, Number 4, 30–47

DOI: <https://doi.org/10.33048/SIBJIM.2020.23.403>

Use of the all-Russian mathematical portal Math-Net.Ru implies that you have read and agreed to these terms of use

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

Download details:

IP: 3.95.254.165

April 26, 2023, 08:09:50

УДК 519.6:51.76

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

© 2020 О. Ф. Воропаева^{1a}, Т. В. Баядилов^{1,2b}

¹ *Федеральный исследовательский центр информационных
и вычислительных технологий,*

просп. Лаврентьева, 6, г. Новосибирск 630090, Россия,

² *Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 1, г. Новосибирск 630090, Россия*

E-mails: ^avorop@ict.nsc.ru, ^bbayadilovt@gmail.com

Поступила в редакцию 13.04.2020 г.; после доработки 09.07.2020 г.;
принята к публикации 10.09.2020 г.

Представлена математическая модель динамики асептического воспаления, адекватность которой подтверждается качественным и количественным согласием с лабораторными данными о динамике факторов воспаления в центральной зоне раневого повреждения. Показано, что разработанная модель адекватно описывает не только классический вариант данного процесса, но и известные сценарии острого и хронического воспаления в кожной асептической ране при наиболее распространенных нарушениях функций клеток крови или её клеточного состава.

Ключевые слова: асептическое воспаление, эксцизионная рана, математическая модель, чувствительность, лейкоциты, цитокины, эффероцитоз, тромбоцитемия, тромбоцитопения, лейкопения, апластическая анемия.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.403

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление является естественной и в достаточной мере универсальной реакцией организма на местное или системное повреждение. Процесс воспаления представляет собой чрезвычайно сложное и до конца не изученное организованное взаимодействие между различными тканями, клетками иммунной системы и медиаторами воспаления. Понимание механизмов этого взаимодействия имеет большое значение для оптимизации исследований, связанных с анализом эффективности возможных терапевтических стратегий при таких тяжёлых дегенеративных заболеваниях, как инфаркты сердца и мозга, деменция, атеросклероз, рак, а также при заживлении ран различного происхождения. В частности, воспаление в зоне травматического некроза при локальном незначительном нарушении жизнеспособности тканей с невысокой степенью микробного загрязнения, когда микрофлора не оказывает существенного отрицательного влияния на течение раневого процесса [1–3], представляет собой один из важных примеров «идеального» асептического воспалительного процесса. Воспаление в кожной ране относится к числу наиболее изученных в лабораторных и даже клинических условиях вариантов такого процесса. Интерес к данному виду повреждения обусловлен не только относительной простотой постановки модельного эксперимента, но и широтой области приложений — от хирургических ран до незаживающих ран при псориазе, атопическом дерматите или сахарном диабете. Исследователи исходят также из того, что указанный раневой процесс характеризуют общие для множества патологических процессов механизмы регуляции функционирования

и взаимодействий отдельных клеточных элементов, обеспечивающих ответ организма на повреждение. По этим же причинам чрезвычайно высока потребность в создании как можно более полной математической модели асептического воспаления (см., например, [1–13]).

Следует отметить, что количество попыток создания математических моделей воспалительного процесса в его универсальном варианте или применительно к конкретным травматическим или общепатологическим процессам, которые сопровождаются сепсисом или, напротив, свободны от болезнетворных бактериальных атак, весьма велико. Достаточно подробные обзоры этих исследований можно найти, в частности, в [7–14] и цитируемой там литературе. В [7] представлены ранние работы в области математического моделирования острого воспаления. Обзор основных направлений математического моделирования достаточно широкого круга задач иммунологии выполнен в [7–9]. Конкретные примеры разработанных математических моделей воспаления и их место в современной проблематике хронического воспаления обсуждаются в [10–13]. В [14] представлен обзор математических моделей, нацеленных на разработку стратегий терапевтического воздействия при заживлении хронической раны. Отмечается, что в проблематике заживления ран математические модели особенно сосредоточены на воспалительном ответе, регуляция которого в лабораторных экспериментах и клинической практике позволяет ускорить выздоровление. Краткий, но достаточно яркий обзор экспериментальных и математических пространственных (двумерных и трёхмерных) моделей заживления ран можно найти также в [15], где не только рассмотрены современные подходы к математическому моделированию указанного процесса и одной из его фаз — воспаления, но и представлены примеры использования моделей, обсуждается их связь с экспериментальными данными.

Анализ известных публикаций показывает, что значительная часть математических моделей базируется на идее достижения качественного соответствия современным биомедицинским представлениям, что позволяет использовать результаты теоретического анализа свойств решений для предсказания поведения реальных биологических систем. При этом, как представляется, дефицит количественных сопоставлений с экспериментальными измерениями, чаще всего обусловленный объективными обстоятельствами, резко снижает предсказательный потенциал разработанных моделей. В настоящее время одной из наиболее полных и, главное, обоснованных количественными сопоставлениями с экспериментальными данными является математическая модель воспаления при раневом асептическом повреждении кожи [16] (в [17] данная модель применялась её авторами для описания более общего процесса заживления кожной раны). Модель представляет собой систему дифференциальных уравнений (обыкновенных и с запаздывающим аргументом), описывающих динамику плотностей клеток иммунной системы и концентраций одиннадцати цитокинов, которые в известных биомедицинских исследованиях, как правило, рассматриваются в качестве ключевых элементов воспалительного ответа. Значения целого ряда основных параметров модели, представляющих собой константы скоростей базовых, в том числе конститутивных процессов, заимствовались из предшествующих работ и/или оценивались по результатам обработки опубликованных данных лабораторных экспериментов. Важной особенностью модели является использование полиномиальных и кусочно-полиномиальных аппроксимаций экспериментальных данных о хемотаксической миграции лейкоцитов, а также экспоненциальных представлений, аппроксимирующих экспериментальные данные о фазовых характеристиках цитокин-опосредованных механизмов активации–подавления воспалительной реакции при раневом повреждении кожи. Результаты расчётов сопоставляются с экспериментальными данными по нескольким важным характеристикам процесса в их временной динамике (см. [16, 17]).

В настоящей работе представлена математическая модель динамики асептического воспаления, в основе которой лежит существенно более подробная, чем в [16], биологическая модель. Выполнен комплекс методических расчётов, включая исследование модели на чувствительность к изменению значений параметров. Выполнено сопоставление с известными

экспериментальными данными о динамике плотностей крупнейших субпопуляций лейкоцитов и концентраций всех учитываемых в модели медиаторов воспаления при остром асептическом воспалении. Показано также, что разработанная модель адекватно описывает сценарии острого и хронического воспалительного процесса в кожной асептической ране при наиболее распространённых нарушениях функций клеток крови или её клеточного состава.

1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

В рамках принятой модели наиболее важным клеточным компонентом воспаления считаются лейкоциты — нейтрофилы и моноциты-макрофаги, которые обладают способностью к адгезии, хемотаксису и фагоцитозу, а также являются источником целого комплекса специфических белковых молекул, известных как цитокины. Цитокины включают в себя ряд функционально различных групп молекул, в том числе способствующие воспалению и противовоспалительные интерлейкины; факторы некроза опухолей, обладающие регуляторным и цитотоксическим действием; хемокины, стимулирующие хемотаксис клеток иммунной системы к зоне повреждения; факторы роста, которые обеспечивают рост и функциональную активность клеток, участвующих в восстановлении целостности ткани. В качестве ключевых элементов воспалительного ответа рассматриваются интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, хемокины CXCL8 и MIP-1 α , фактор некроза опухоли TNF- α , трансформирующий фактор роста TGF- β и тромбоцитарный фактор роста PDGF. Все они обеспечивают регуляторную связь отдельных элементов воспалительного ответа путём усиления или подавления продукции и функциональной активности других цитокинов, регуляции работы иммунных клеток и их взаимодействий друг с другом.

Хронология острой воспалительной реакции на повреждение имеет важное значение для понимания динамики процесса не только в клинической практике, но и при создании адекватных математических моделей воспаления. Известно [1–6], что воспалительная реакция нарастает стремительно, в течение первых часов или суток. Травма ткани инициирует первичный сосудистый и клеточный ответы, позволяя через каскад процессов, в том числе через механизм тромбоцитарной дегрануляции, высвободить различные активные субстанции, провоспалительные цитокины и факторы роста. Они вызывают увеличение сосудистой проницаемости в зоне травмы, что является основой для притока сюда различных групп клеток иммунной системы. Одними из первых в окрестности повреждения оказываются нейтрофилы — наиболее многочисленная субпопуляция лейкоцитов. Несмотря на присутствие провоспалительных цитокинов, которые продлевают их выживание, нейтрофилы острой фазы воспаления обычно являются недолговечными клетками, запрограммированными на естественную гибель путём апоптоза. Они замещаются макрофагами, которые дифференцируются из циркулирующих в кровеносном русле моноцитов. После активации цитокинами макрофаги обладают повышенной способностью к фагоцитозу. Результатом фагоцитоза является не только очищение поражённого участка от погибших и повреждённых клеток (в том числе и погибших нейтрофилов), молекул и их фрагментов, но и создание условий для последующего восстановления ткани, в первую очередь, через факторы роста. Известно также, что при активации макрофаги способны изменять своё функциональное состояние в зависимости от изменений в их микроокружении. Модель рассматривает два основных фенотипа активированных макрофагов — классически активированные (провоспалительные) M1 и альтернативно активированные (противовоспалительные) M2. Известно, что макрофаги M1, продуцируя провоспалительные цитокины и цитотоксические молекулы, вызывают усиление воспалительной реакции. Напротив, макрофаги фенотипа M2 регулируют активность воспалительной реакции, способствуют заживлению повреждённых тканей. Дисбаланс про- и противовоспалительных факторов, включая цитокины и макрофаги фенотипов M1 и M2, может способствовать обострению воспаления или его переходу в хроническую форму.

Принятая в настоящей работе идеализация механизмов асептического воспаления уточняет биологическую модель [16] в соответствии с известными биомедицинскими данными о существенной роли целого ряда неучтённых ранее процессов и связей клеток иммунной системы и медиаторов воспаления. Для инициации процесса, как и в [16] (ориентируясь, в первую очередь, на описание раневого повреждения), полагаем, что активные тромбоциты секретируют факторы роста $TGF-\beta$ и PDGF, которые способствуют миграции нейтрофилов и моноцитов из окружающих кровеносных сосудов. Эти клетки становятся основными источниками про- и противовоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Выполнившие свою функцию и умершие путём апоптоза нейтрофилы элиминируются преимущественно макрофагами фенотипа M1. В дополнение к [16] учитываем, что нейтрофильная инфильтрация в очаг воспаления связана с повышенной активностью провоспалительных факторов $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$ и CXCL8. При этом интерлейкин $IL-6$ индуцирует апоптоз активных нейтрофилов, занятых в процессе фагоцитоза продуктов распада (см., например, [4, 5]).

По аналогии с [16] для хемотаксиса моноцитов к месту повреждения и их дифференцировки в провоспалительные макрофаги M1 под влиянием $TGF-\beta$ отводится некоторое биологически правдоподобное время (в модели — время запаздывания τ). В дополнение к этому в настоящей модели учитывается, что привлечению моноцитов в зону повреждения способствуют PDGF, $TNF-\alpha$ и MIP-1 α ; провоспалительные макрофаги M1 фагоцитируют апоптотические нейтрофилы, что способствует изменению их фенотипа на противовоспалительный M2. Кроме того, в модель вводится $IL-10$ -зависимый механизм альтернативной активации макрофагов (фенотипа M2), а также, в согласии с представлением о пластичности фенотипов, для макрофагов предполагается возможным изменение фенотипа M2 на M1.

Дегрануляция нейтрофилов приводит к появлению в области повреждения фактора некроза опухоли $TNF-\alpha$, при этом учитывается, что фактор роста $TGF-\beta$ способен подавлять функцию нейтрофилов, как и $IL-6$, который известен как негативный регулятор активности нейтрофилов. Согласно известным представлениям [4], интерлейкин $IL-12$ стимулирует выработку $TNF-\alpha$. При этом, по аналогии с [16], в секреции $TNF-\alpha$ учитывается участие макрофагов M1 и M2, причём эта функция макрофагов M1 регулируется $TGF-\beta$, $IL-6$ и $IL-10$. Аналогичные механизмы характерны и для провоспалительного цитокина $IL-1\beta$. В секреции факторов роста $TGF-\beta$ и PDGF, согласно модели, участвуют не только тромбоциты, но и макрофаги обоих фенотипов, причём в последнем случае предполагается наличие обратной связи: факторы роста сами являются регуляторами этого процесса. Принимается, что макрофаги M1 и/или M2 также задействованы в производстве интерлейкинов $IL-6$, $IL-10$, $IL-12$ и хемокинов CXCL8, MIP-1 α . В отличие от [16] в данной модели учитывается тот факт [4], что $TGF-\beta$ является отрицательным регулятором нейтрофил-зависимого механизма секреции цитокина $IL-6$, который сам выступает как отрицательный регулятор этого процесса; $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$ способны усиливать секрецию CXCL8 и ингибировать секрецию $IL-12$. Отметим, что кинетика противовоспалительного цитокина $IL-10$, который способен подавлять активность макрофагов и продукцию целого ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов, определяется так же, как в модели [16]. Ниже будет показано, что перечисленные уточнения биологических связей, а также их математическая интерпретация позволили не только сделать более адекватным описание динамики достаточно большого числа факторов воспалительного процесса, но и расширили область применимости модели на более широкий круг сценариев развития асептического воспаления.

2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Математическая модель описывает кинетику воспалительной реакции, которая представлена тремя основными видами клеток — тромбоцитами, нейтрофилами и моноцитами-макрофагами, а также девятью основными медиаторами воспаления. Предположение о про-

странственной однородности процессов, происходящих в центральной зоне повреждения, принимается как базовое, поскольку оно является доминирующим в соответствующих лабораторных и клинических исследованиях. Тогда математическая модель может быть представлена в виде следующей нелинейной системы дифференциальных уравнений с начальным условием:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{x}, \mathbf{x}(t - \tau)), \quad \mathbf{x}(\theta) = \Phi(\theta), \quad t_0 - \tau \leq \theta \leq t_0, \quad (1)$$

где $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_{14})$ — решение задачи, функции $\mathbf{F} = (F_1, \dots, F_{14})$ заданы на основе закона действующих масс, функций Михаэлиса — Ментен и Хилла, общепринятых в биокинетике простых и сложных ферментативных реакций (см., например, [18]). В рамках принятой модели полагаем

$$F_1 = -k_1 x_1, \quad (2)$$

$$F_2 = \frac{k_2 x_7}{k_3 + x_7} + \frac{k_4 x_8}{k_5 + x_8} + \frac{k_6 x_{10}}{k_7 + x_{10}} + \left(\frac{k_8 x_9}{k_9 + x_9} + \frac{k_{10} x_6}{k_{11} + x_6} \right) x_2 - \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 - k_{14} x_2, \quad (3)$$

$$F_3 = \frac{k_{12} x_{11}}{k_{13} + x_{11}} x_2 + k_{14} x_2 - \frac{k_{15} x_3}{k_{16} + x_3} x_4, \quad (4)$$

$$F_4 = \frac{k_{17} x_7^2 (t - \tau)}{k_{18} + x_7^2 (t - \tau)} + \frac{k_{19} x_8}{k_{20} + x_8} + \frac{k_{21} x_6}{k_{22} + x_6} + \frac{k_{23} x_{14}^2}{k_{24} + x_{14}^2} + k_{25} x_3 - k_{26} \frac{k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 + k_{28} x_5 - k_{29} x_4, \quad (5)$$

$$F_5 = \frac{k_{30} x_{12}}{k_{31} + x_{12}} x_5 + k_{26} \frac{k_{27}}{k_{27} + x_3} x_4 - k_{28} x_5 - k_{29} x_5, \quad (6)$$

$$F_6 = \frac{k_{32} x_{13}}{k_{33} + x_{13}} x_6 + k_{34} \frac{k_{35}}{(k_{35} + x_7)} \frac{k_{36}}{(k_{36} + x_{11})} x_2 + k_{37} \frac{k_{38}}{(k_{38} + x_{12})} \frac{k_{39}}{(k_{39} + x_7)} \frac{k_{40}}{(k_{40} + x_{11}^{0,2})} x_4 + k_{41} x_5 - k_{42} x_6, \quad (7)$$

$$F_7 = k_{43} x_1 + k_{44} x_2 + (k_{45} x_4 + k_{46} x_5) \frac{x_7}{k_{47} + x_7} - k_{48} x_7, \quad (8)$$

$$F_8 = \frac{k_{49} x_1^2}{k_{50} + x_1^2} + (k_{51} x_4 + k_{52} x_5) \frac{x_8}{k_{53} + x_8} - k_{54} x_8, \quad (9)$$

$$F_9 = k_{55} \frac{k_{56}}{(k_{56} + x_7)} \frac{k_{57}}{(k_{57} + x_{11})} x_2 + k_{58} \frac{k_{59}}{(k_{59} + x_{12})} \frac{k_{60}}{(k_{60} + x_7)} \frac{k_{61}}{(k_{61} + x_{11}^{0,2})} x_4 + k_{62} x_5 - k_{63} x_9, \quad (10)$$

$$F_{10} = k_{64} x_4 + k_{65} x_5 + \left(\frac{k_{66} x_9}{k_{67} + x_9} + \frac{k_{68} x_6}{k_{69} + x_6} \right) x_{10} - k_{70} x_{10}, \quad (11)$$

$$F_{11} = k_{71} \frac{k_{72}}{(k_{72} + x_7)} \frac{k_{73}}{(k_{73} + x_{11})} x_2 + k_{74} \frac{k_{75}}{(k_{75} + x_{12})} x_4 + k_{76} \frac{k_{75}}{(k_{75} + x_{12})} \frac{x_7}{(k_{77} + x_7)} x_4 + k_{78} x_5 - k_{79} x_{11}, \quad (12)$$

$$F_{12} = k_{80}x_4 + \frac{k_{81}x_7}{k_{82} + x_7}x_4 + k_{83}\frac{k_{84}}{k_{84} + x_{12}}x_5 - k_{85}x_{12}, \quad (13)$$

$$F_{13} = \frac{k_{86}x_6}{x_6 + k_{87}}x_4 + \frac{k_{88}x_6}{k_{89} + x_6}x_2 - k_{90}x_{13}, \quad (14)$$

$$F_{14} = k_{91}x_4 + k_{92}x_5 - k_{93}x_{14}. \quad (15)$$

Здесь и ниже x_1 — плотность активных (в состоянии дегрануляции) тромбоцитов, x_2 — плотность активных нейтрофилов, x_3 — плотность нейтрофилов, умерших путём апоптоза, x_4 — плотность макрофагов фенотипа M1, x_5 — плотность макрофагов фенотипа M2; $x_6, \dots, x_{14}$ — концентрации медиаторов воспаления: x_6 — фактора некроза опухоли TNF- α , x_7 — трансформирующего фактора роста TGF- β , x_8 — тромбоцитарного фактора роста PDGF, x_9 — интерлейкина IL-1 β , x_{10} — хемокина CXCL8, x_{11} — интерлейкина IL-6, x_{12} — интерлейкина IL-10, x_{13} — интерлейкина IL-12, x_{14} — макрофагального воспалительного белка MIP-1 α .

Система уравнений (1)–(15) обезразмеривалась с применением следующих представлений переменных задачи: $t = t^*T$, $x_m = x_m^*x_m^0$, где звёздочка — знак обезразмеривания, T — масштаб времени, $x_m^0 = \max_t(x_m(t))$ — характерные масштабы плотностей клеточных популяций и концентраций медиаторов воспаления ($m = 1, \dots, 14$). Исходя из биологических соображений, для системы (1)–(15) принималось $x_2^0 = x_3^0 = \max_t(x_2(t) + x_3(t))$ и $x_4^0 = x_5^0 = \max_t(x_4(t) + x_5(t))$. При этом вид обезразмеренной системы совпадает с видом системы (1)–(15). В дальнейшем речь будет идти только об обезразмеренных значениях компонент решения и параметров модели, если это не оговорено особо, а знак обезразмеривания * будет опущен.

3. ЧИСЛЕННЫЙ АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ

В основе алгоритма решения начальной задачи вида (1) лежит метод последовательного интегрирования (метод шагов), в рамках которого решение осуществляется поэтапно на интервалах времени, равных τ , так что функции с запаздывающим аргументом известны из начального условия или из приближённого решения, полученного на предыдущем этапе метода шагов. Тем самым задача (1) сводится к последовательному решению задачи Коши для уравнений без запаздывания. Этот подход, принятый для теоретических исследований, не только позволяет отказаться от специальных методов, ориентированных на решение дифференциальных уравнений с запаздыванием, в пользу широко известных численных методов решения задачи Коши, но также способствует более эффективной организации компьютерных вычислений. При этом следует иметь в виду известный теоретический факт [19]: несмотря на возможное существование у функций $\mathbf{F}$ и Φ непрерывных производных сколь угодно высокого порядка, решение начальной задачи в общем случае будет иметь разрыв первого рода у производной порядка p в точке $t_0 + (p - 1)\tau$, но производные более низких порядков в этой точке будут уже непрерывны. В численных расчётах, как правило, это влечёт за собой потерю точности и порядка сходимости решений, полученных методами достаточно высокого порядка.

На первом этапе исследований решался ряд тестовых задач с начальным условием для простейших модельных систем уравнений с запаздыванием. Для решения привлекался метод предиктор-корректор второго порядка точности с итерациями по нелинейности. В нём на этапе предиктора используется явный метод Эйлера, а роль корректора выполняет улучшенный метод Эйлера; метод далее будет упоминаться как метод 1. Также используются многошаговые методы четвёртого порядка — предиктор-корректор Адамса — Бэшфорта — Моултона (метод 2) и Гира (метод 3). Дополнительно для численного решения системы уравнений привлекалась идея метода Зейделя. Расчёты тестовых задач показали, что в рамках данного алгоритма реальный порядок точности метода 1 совпадает с теоретическим, в то время как методы 2 и 3 обеспечивают только третий порядок. Более детально результаты тестовых и методических расчётов представлены в [20].

Основная серия тестовых расчётов предполагала решение задачи с начальным условием для нелинейной системы шестнадцати дифференциальных уравнений с запаздыванием, которая представлена в работе [16] как модель воспаления. Численные эксперименты с привлечением методов 1–3 продемонстрировали достаточную близость результатов двух численных реализаций модели [16], т. е. решений, полученных с привлечением настоящего численного алгоритма и методов 1–3, и решения [16] с использованием стандартных процедур Матлаба. В частности, при значениях параметров, принятых в [16], но при отличном от нуля вспомогательном параметре a (детали см. в приложении к [16]), когда решение становится периодическим, амплитуда и период колебаний оказались весьма близкими (следует иметь в виду, что такое поведение компонент решения не соответствует общеизвестному сценарию острого воспалительного процесса). При этом, как и в случае тестовых задач, метод 2 оказался предпочтительнее других с точки зрения уровня погрешности, оценённой по правилу Рунге. В дальнейшем он использовался для проведения основной серии расчётов задачи (1)–(15). Отметим дополнительно, что весьма высокая эффективность метода Адамса — Бэшфорта — Моултона ранее была замечена авторами при решении достаточно широкого круга задач биомедицинской тематики, в которых осуществлялось решение жёстких систем дифференциальных уравнений.

4. ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЗОНЕ РАНЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Для демонстрации работоспособности модели в рамках системы (1)–(15) реализован сценарий острого воспалительного процесса при раневом повреждении кожи у мышей дикого типа, который достаточно детально может быть описан набором данных из лабораторных экспериментов [17, 21–26]. В этих экспериментах у мышей, находящихся под воздействием анестезии, с соблюдением правил асептики и антисептики на спине или в брюшинной части формировались кожные раны диаметром 4–8 мм. Нанесение эксцизионной раны осуществлялось путём иссечения цельного фрагмента биоткани, захватывающего все или только несколько слоёв кожи. Пробы для проведения лабораторного анализа брались из центральной зоны раневого повреждения. Следует отметить, что несмотря на наличие большого числа исследований этого процесса, проблема достаточной полноты экспериментальных измерений остаётся до сих пор нерешённой. Поэтому в настоящей работе в дополнение к данным из [17, 21–26] привлекались данные *in vivo* и *in vitro*, относящиеся к бактериальной инфекции у мышей [27], ранам у крысы [28] и свиньи [29], ране и клеточным культурам у человека [30–31], а также к инфаркту миокарда у мышей [32]. Это позволяет получить определённое представление о динамике численности клеток иммунной системы и медиаторов воспаления в условиях неполноты экспериментальной информации, которая характерна для каждого из экспериментов в отдельности. Вместе с тем, результаты сопоставлений могут послужить наглядной иллюстрацией универсальности воспалительного процесса и разработанной математической модели. Принимая во внимание существенные различия в единицах измерений и в условиях проведения экспериментов [17, 21–32], для корректного сравнения результатов лабораторного и математического моделирования в соответствии с общепринятой практикой обработки биомедицинских данных производилась нормировка экспериментальных данных по отношению к максимальным средним значениям каждой измеренной переменной на заданном интервале времени. Масштаб времени при этом оставался неизменным.

В качестве характерного масштаба времени принят $T = 1$ час. Параметр запаздывания, соответствующий времени наблюдаемой в лабораторных экспериментах миграции моноцитов из кровеносного русла и их дифференцировки в макрофаги M1 и M2, полагался равным $\tau = 12$ час. При определении значений параметров модели предпочтение отдавалось аналитическому подходу: значения параметров, сходных по биологическому смыслу с принятыми в [16], заимствовались из этой работы; значения остальных параметров устанавливались в ходе

вычислительных экспериментов. Все они определялись с учётом анализа известных биокинетических (экспериментальных) данных и/или балансных соображений. При этом в качестве вспомогательного инструмента (например, для определения части параметров уравнения (7)) привлекался стохастический генетический алгоритм BGA. Детальное описание конкретной реализации BGA и результаты сопоставления с градиентным и овражным методами можно найти в [33]. Алгоритм BGA реализовывался с привлечением разработанной в [33, 34] экономичной вычислительной технологии расщепления обратной коэффициентной задачи для системы уравнений на последовательность существенно более простых обратных задач, когда задача структурной и/или параметрической идентификации конкретного уравнения (или взаимосвязанной группы уравнений) не требует решения большого числа прямых задач для системы в целом. В рамках BGA близость к экспериментальным данным для раневого повреждения у мышей определялась оценкой значения функционала, который формулировался в смысле наименьших квадратов. Для каждой решаемой обратной задачи осуществлялось 30 равноценных запусков BGA. Оптимальным считался тот набор параметров, который соответствовал минимуму функционалов из центральных 50% элементов выборки. При этом принимались также во внимание качественные свойства полученного решения прямой задачи, их соответствие биомедицинским представлениям.

В задаче (1)–(15) в качестве начальных условий вида (1) задавались ненулевые значения обезразмеренной плотности тромбоцитов $x_1(\theta) = 0$ при $t_0 - \tau \leq \theta < t_0$, $x_1(t_0) = 1$, а остальные компоненты решения при $t_0 - \tau \leq \theta \leq t_0$ полагались равными нулю; $t_0 = 0$ час. Основные расчёты проводились на сетке с параметрами $N = 20480$, $h = \tau/N$. Приняты следующие безразмерные значения параметров модели (1)–(15):

$$\begin{aligned}
& k_1 = 0,69, \quad k_2 = 0,0137, \quad k_3 = 1,4, \quad k_4 = 0,13, \quad k_5 = 0,766, \quad k_6 = 1,3 \cdot 10^{-9}, \\
& k_7 = 0,0922, \quad k_8 = 0,014, \quad k_9 = 0,083, \quad k_{10} = 0,016, \quad k_{11} = 1,9, \quad k_{12} = 0,045, \\
& k_{13} = 0,071, \quad k_{14} = 0,1, \quad k_{15} = 0,302, \quad k_{16} = 0,556, \quad k_{17} = 0,07, \quad k_{18} = 1,7365 \cdot 10^5, \\
& k_{19} = 0,21, \quad k_{20} = 9,19, \quad k_{21} = 0,14, \quad k_{22} = 104,3, \quad k_{23} = 0,28, \quad k_{24} = 4,4657 \cdot 10^5, \\
& k_{25} = 0,043, \quad k_{26} = 0,0425, \quad k_{27} = 0,0325, \quad k_{28} = 4,95 \cdot 10^{-3}, \quad k_{29} = 8,3 \cdot 10^{-3}, \\
& k_{30} = 7 \cdot 10^{-3}, \quad k_{31} = 64,4, \quad k_{32} = 0,09, \quad k_{33} = 0,06, \quad k_{34} = 0,97, \quad k_{35} = 3,67, \quad k_{36} = 2,13, \\
& k_{37} = 0,939, \quad k_{38} = 254,9, \quad k_{39} = 22,6, \quad k_{40} = 6,07, \quad k_{41} = 0,1164, \quad k_{42} = 1,066, \\
& k_{43} = 1,88, \quad k_{44} = 0,058, \quad k_{45} = 0,31, \quad k_{46} = 0,512, \quad k_{47} = 4,66 \cdot 10^{-4}, \quad k_{48} = 0,693, \\
& k_{49} = 0,153, \quad k_{50} = 1,0 \cdot 10^{-17}, \quad k_{51} = 0,132, \quad k_{52} = 0,132, \quad k_{53} = 1,53, \quad k_{54} = 0,173, \\
& k_{55} = 0,107, \quad k_{56} = 3,67, \quad k_{57} = 2,13, \quad k_{58} = 1,075, \quad k_{59} = 86,7, \quad k_{60} = 2,77, \\
& k_{61} = 0,214, \quad k_{62} = 5,355 \cdot 10^{-4}, \quad k_{63} = 0,173, \quad k_{64} = 0,33, \quad k_{65} = 0,0914, \quad k_{66} = 0,07, \\
& k_{67} = 1,25, \quad k_{68} = 0,09, \quad k_{69} = 9,48, \quad k_{70} = 0,347, \quad k_{71} = 1,81, \quad k_{72} = 0,367, \\
& k_{73} = 2,13, \quad k_{74} = 0,12, \quad k_{75} = 254,9, \quad k_{76} = 0,118, \quad k_{77} = 0,621, \quad k_{78} = 0,012, \\
& k_{79} = 0,462, \quad k_{80} = 0,111, \quad k_{81} = 0,111, \quad k_{82} = 2,26 \cdot 10^{-2}, \quad k_{83} = 7,54 \cdot 10^{-3}, \quad k_{84} = 305,9, \\
& k_{85} = 0,193, \quad k_{86} = 0,18, \quad k_{87} = 1,9, \quad k_{88} = 2,78, \quad k_{89} = 66,38, \quad k_{90} = 0,058, \\
& k_{91} = 0,37, \quad k_{92} = 0,1, \quad k_{93} = 0,345.
\end{aligned}$$

На рис. 1–4 приведены данные об изменении во времени плотностей нейтрофилов и макрофагов, а также концентраций всех учтённых в модели медиаторов воспаления. Сплошные линии (результаты расчётов) и маркеры (экспериментальные данные) иллюстрируют динамику компонент численного решения задачи при основном (классическом) сценарии острого асептического воспаления, причём закрашенные (чёрные) маркеры соответствуют эксцизион-

ной ране у мыши, а полые маркеры — другим биологическим моделям и процессам. На рис. 2–4 используются те же обозначения, что на рис. 1.

Рис. 1. Динамика обезразмеренных плотностей нейтрофилов ($x_2 + x_3$); макрофагов: M1 (x_4) — кривая 1, M2 (x_5) — кривая 2, M1+M2 ($x_4 + x_5$) — кривая 3 в ядре раневого повреждения.

Линии: сплошные — нормальное течение острого воспаления, штрих-пунктирные — неэффективный эффероцитоз, пунктирные — тромбоцитемия, штриховые — апластическая анемия;

Экспериментальные данные: ■ [17], • [21], ▼ [22], ► [23], ◆ [24], ▲ [25], ◀ [26], ◇ [27], ○ [28], ☒ [29], ⊞ [30], ⊕ [31], □ [32].

Время t представлено в днях после повреждения

Рис. 2. Динамика обезразмеренных концентраций фактора некроза опухоли $\text{TNF-}\alpha$ (x_6), факторов роста $\text{TGF-}\beta$ (x_7) и PDGF (x_8) в ядре раневого повреждения

Прежде всего следует отметить, что полученное численное решение на качественном уровне соответствует известным биомедицинским представлениям о динамике острого воспалительного процесса. Можно видеть, что продолжительность жизни основной части нейтрофилов в зоне повреждения составляет не более трёх–четырёх дней, т. е. она значительно меньше, чем у макрофагов, которые прибывают в центральную зону повреждения с запаздыванием. Согласно расчётам в первые дни после повреждения доминируют макрофаги провоспалительного фенотипа M1. Однако уже к четвёртому дню их численность существенным образом снижается в пользу противовоспалительных макрофагов M2, что соответствует нормальному сценарию острого воспаления при заживлении асептической раны, известному из лабораторной и клинической практики. При этом важно, что изменение во времени плотностей активированных нейтрофилов и суммы макрофагов $x_4 + x_5$ не только качественно, но и количественно согласуется с экспериментальными данными.

Рис. 3. Динамика обезразмеренных концентраций интерлейкинов IL-1 β (x_9), IL-8 (x_{10}), IL-6 (x_{11}) в ядре раневого повреждения

Рис. 4. Динамика обезразмеренных концентраций интерлейкинов IL-10 (x_{12}), IL-12 (x_{13}) и хемокина MIP-1 α (x_{14}) в ядре раневого повреждения

Расчёты показывают (рис. 2–4), что динамика концентраций ключевых медиаторов воспалительной реакции — фактора некроза опухоли TNF- α , фактора роста TGF- β , цитокинов IL-1 β , CXCL8, IL-6, IL-10, IL-12, MIP-1 α — также согласуется с данными лабораторных измерений. В определённом смысле исключение составляет лишь плотность тромбоцитарного фактора роста PDGF: из-за отсутствия необходимых лабораторных данных для мыши адекватность полученного в численных экспериментах распределения x_8 удалось подтвердить лишь на качественном уровне через сопоставление с данными [29] для случая кожной раны у свиней. Дополнительно отметим, что показанные на рис. 1–4 экспериментальные данные [32] о динамике плотности нейтрофилов и концентраций TNF- α и IL-10 при инфаркте миокарда в левом желудочке сердца мыши весьма близки к случаю кожной раны. Следует обратить внимание и на относительную близость динамики некоторых факторов воспаления у мыши, крысы и человека. Более детальное рассмотрение вопроса о применимости разработанной модели к описанию асептического воспаления, наблюдаемого *in vitro* и *in vivo* на других биологических моделях и в рамках других заболеваний, представляет собой предмет наших будущих исследований.

5. АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МОДЕЛИ

Прямой анализ чувствительности модели к малым изменениям параметров проводился с привлечением широко известного разностного локального метода. В рамках этого метода для приближённой количественной оценки зависимости численного решения системы вида (1)

от значений параметров используются коэффициенты чувствительности первого порядка

$$s_{m,j}(t_i) = \frac{\partial x_m(t_i)}{\partial k_j} \approx \frac{x_m(k_j + \Delta k_j, t_i) - x_m(k_j, t_i)}{\Delta k_j},$$

где Δk_j — абсолютная величина приращения значения соответствующего параметра, $m = 1, \dots, N_x$, $j = 1, \dots, N_k$, $i = 1, \dots, N_t$ ($N_x = 14$ — число уравнений модели, $N_k = 93$ — число параметров, N_t — общее число узлов расчётной сетки). Для окончательной оценки использовалась величина относительной чувствительности

$$S_{m,j} = \frac{1}{N_t} \sqrt{\sum_{i=1}^{N_t} \left(s_{m,j}(t_i) \frac{\bar{k}_j}{\bar{x}_m} \right)^2},$$

где характерные значения параметров $\bar{k}_j$ и компонент решения $\bar{x}_m$ играют роль нормирующих множителей.

Расчёты проводились при 10-процентном поочерёдном возмущении (в сторону роста и убывания) значений параметров модели. Результаты анализа представлены на рис. 5.

Рис. 5. Гистограмма элементов матрицы чувствительности S_{ij} :
 $i = 1, \dots, 14$ — порядковый номер компоненты решения x_i ;
 $j = 1, \dots, 93$ — порядковый номер параметра модели k_j

Можно видеть, что в целом модель в принятом диапазоне значений параметров демонстрирует достаточно умеренную чувствительность. При этом система (1)–(15) весьма чувствительна к параметрам, регулирующим воздействие тромбоцитов и нейтрофилов. В частности, решение уравнения динамики плотности активных нейтрофилов x_2 наиболее чувствительно к константе скорости деактивации тромбоцитов k_1 и к параметру k_4 , характеризующему процесс миграции нейтрофилов в зону раны под воздействием PDGF. Для уравнения динамики плотности апоптозных нейтрофилов x_3 весьма значим параметр k_{15} (константа скорости фагоцитоза умерших нейтрофилов макрофагами M1). На компоненту решения x_4 (плотность макрофагов провоспалительного фенотипа M1) существенное влияние оказывают не только

параметры k_1 и k_4 , но и параметр k_{55} , который характеризует скорость производства интерлейкина $IL-1\beta$ активными нейтрофилами под влиянием трансформирующего фактора роста $TGF-\beta$ и интерлейкина $IL-6$. Компонента решения x_5 (плотность макрофагов $M2$) наиболее чувствительна к значению k_{19} — константы скорости привлечения макрофагов под воздействием $PDGF$ и k_{26} — константы скорости дифференцировки макрофагов $M1$ в макрофаги $M2$ под влиянием апоптозных нейтрофилов. Отметим, что результаты анализа чувствительности позволяют рассчитывать на применимость разработанной модели не только к описанию классического варианта острого воспаления, но и к более широкому кругу сценариев моделируемого процесса.

6. ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Анализ адекватности разработанной модели может оказаться неполным, если он не затрагивает проверку внутренних связей компонент решения задачи, их соответствие известным биомедицинским представлениям и влияние на базовый сценарий развития воспаления. Поэтому в рамках принятой модели дополнительно рассматривалась динамика воспалительного процесса в условиях, приближённых к некоторым известным из клинической практики патологическим состояниям (см., например, [35–38]). Отметим, что на данном этапе исследований задача состоит лишь в качественном анализе решений, а задача количественного соответствия лабораторным измерениям будет решаться в ходе наших будущих исследований.

Достаточно интересный сценарий течения воспалительного процесса реализуется при лейкопении — состоянии, характеризующемся снижением количества лейкоцитов вследствие генетических особенностей пациента, в результате химиотерапии или некоторых других причин (см., например, [35]), не учтённых напрямую в модели. Для численного моделирования условий, сходных с лейкопенией, в модели (1)–(15) уменьшались вдвое значения параметров, регулирующих скорость привлечения нейтрофилов и макрофагов из окружающих кровеносных сосудов под влиянием медиаторов воспаления. Полученные численные решения показывают, что снижение численности клеток иммунной системы влечёт за собой затухание продукции медиаторов воспаления, которое приводит к снижению остроты и длительности воспаления. Эти данные соответствуют современным представлениям как о высоком потенциале противовоспалительной терапии ран и многих хронических заболеваний, так и об опасности лейкопении для больных, у которых истощение лейкоцитов на ранней стадии восстановительного ответа значительно уменьшает способность к восстановлению повреждённых во время хирургической операции тканей.

В численных экспериментах рассматривались ещё два возможных сценария воспалительного процесса, в рамках которых регулировалась численность тромбоцитов. Предполагалось, что уровень активных тромбоцитов пропорционален их общему уровню, тем самым имитировались известные патологические состояния, характеризующиеся снижением (тромбоцитопения) или увеличением (тромбоцитемия) уровня тромбоцитов соответственно. Условия, сходные с тромбоцитопенией, моделировались следующим образом: $x_1(t_0) = 0,1$, $k_1 = 1,035$. Результаты расчётов показали, что в рамках модели (1)–(15) эти меры приводят к заметному снижению численности клеток иммунной системы и провоспалительных цитокинов во время острой фазы воспаления. В это же время отмечается и существенное снижение уровня фактора роста $TGF-\beta$, что, согласно известным представлениям (см., например, [36]), может негативно сказаться на процессе заживления раны в целом. Напротив, в численных экспериментах, имитирующих тромбоцитемию, введение источников члена вида $k_0 = 5 \cdot 10^{-10}$ в уравнение (2) приводит к выходу x_1 на достаточно низкий ненулевой стационарный уровень уже после двух дней наблюдений. Это вызывает увеличение количества факторов воспаления и клеток им-

мунной системы в зоне повреждения при $t > 4$ дней, что согласно расчётам изменяет основной сценарий острого воспаления, приводя к его хронизации (рис. 1–4, пунктирные линии).

Апластическая анемия является патологическим состоянием организма, при котором снижается количество всех трёх типов клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) вследствие замедления или полного прекращения образования их в костном мозге (см., например, [37]). В настоящих численных экспериментах подобное состояние моделировалось сочетанием описанных выше условий тромбоцитопении и лейкопении. Расчёты показали (штриховые линии на рис. 1–4), что в рамках принятой модели данный патологический сценарий характеризуется резким снижением интенсивности и длительности острой фазы воспаления.

Известно, что процесс удаления макрофагами нейтрофилов, умерших путём апоптоза (эффероцитоз), сопровождает нормальное течение воспалительного процесса, обеспечивая скорейшее очищение зоны повреждения. Поэтому в лабораторных и клинических исследованиях особый интерес вызывает неэффективный эффероцитоз, который может вести к возобновлению и усилению воспалительной реакции или даже к хронизации воспаления (см., например, [38]). В численном эксперименте с привлечением модели (1)–(15) нарушение нормального течения эффероцитоза моделировалось четырёхкратным уменьшением параметра k_{15} начиная с $t = 175$ час. Расчёты показывают, что это вызывает существенное увеличение концентрации факторов воспаления и плотности макрофагов, в особенности провоспалительных макрофагов M1, в зоне повреждения (штрих-пунктирные линии на рис. 1–4). При этом наблюдается тенденция к выходу решения на ненулевой стационарный режим, что соответствует сценарию хронического воспалительного процесса.

Таким образом, результаты настоящих исследований демонстрируют тот факт, что интенсивность и характер иммунного ответа при асептическом раневом повреждении в значительной мере, могут быть предсказаны детальным «дооперационным» исследованием клеточного состава крови, в том числе лейкоцитарной формулы пациента, уровня и функционального состояния тромбоцитов. В ходе воспалительного процесса важную прогностическую роль играет эффероцитоз нейтрофилов, поскольку эффективность и длительность этого процесса определяют сценарий и ключевой сигнал к переходу иммунной системы в противовоспалительное и прорепаративное состояние. Результаты выполненных исследований согласуются с известными биомедицинскими представлениями и тем самым подтверждают адекватность разработанной модели. Дальнейшее усовершенствование математической модели асептического воспаления и расширение области её применения представляет собой предмет ближайших исследований.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена новая математическая модель динамики острого асептического воспалительного процесса. Разработан численный алгоритм, проведены тестовые и методические расчёты, выполнен анализ чувствительности модели. Показано, что модель качественно и количественно воспроизводит экспериментальную динамику наиболее важных факторов воспаления — клеток иммунной системы и ряда наиболее значимых интерлейкинов, факторов роста, хемокинов и фактора некроза опухоли. Выполнено численное исследование вариантов развития воспалительного процесса при наиболее распространённых нарушениях функций клеток крови и её клеточного состава. Показано, что при замедлении процесса очищения зоны повреждения от погибших нейтрофилов и в случае повышенного уровня тромбоцитов модель описывает переход воспалительного процесса в хроническую форму, а при недостатке тромбоцитов и/или лейкоцитов демонстрирует быстрое затухание острой воспалительной реакции на локальное повреждение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воспаление. Руководство для врачей // Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. М.: Медицина, 1995.
2. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей // Под ред. М. И. Кузьмина, Б. М. Костюченко. Москва: Медицина, 1990.
3. Ярилин А. А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
4. Архипова А. Ю. Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина шёлка для тканевой инженерии и регенеративной медицины: Дис. ... канд. биол. наук. М., 2016.
5. Карагодин В. П., Бобрышев Ю. В., Орехов А. Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе // Патогенез. 2014. Т. 12, № 1. С. 21–35.
6. Day J. D., Cockrell C., Namas R., Zamora R., An G., Vodovotz Y. Inflammation and disease: Modelling and modulation of the inflammatory response to alleviate critical illness // Curr. Opin. Sys. Biol. 2018. V. 12. P. 22–29; DOI:10.1016/j.coisb.2018.08.008
7. Vodovotz Y., Clermont G., Chow C., An G. Mathematical models of the acute inflammatory response // Curr. Opin. Crit. Care. 2004. V. 10. P. 383–390.
8. Vodovotz Y. Computational modelling of the inflammatory response in trauma, sepsis and wound healing: implications for modelling resilience // Interface Focus. 2014. V. 4, iss. 20140004; <http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2014.0004>
9. Eftimie R., Gillard J. J., Cantrell D. A. Mathematical models for immunology: Current state of the art and future research directions // Bull. Math. Biol. 2016. V. 78. P. 2091–2134.
10. Nakaoka S., Kuwahara S., Lee C. H., Jeon H., Lee J., Takeuchi Y., Kim Y. Chronic inflammation in the epidermis: a mathematical model // Appl. Sci. 2016. V. 6. P. 252–286.
11. Kalita M., Tian B., Gao B., Choudhary S., Wood T. G., Carmical J. R., Boldogh I., Mitra S., Minna J. D., Brasier A. R. Systems approaches to modeling chronic mucosal inflammation // BioMed Research Internat. 2013. V. 2013. P. 505864.
12. Roy P. K., Bhadra J., Chattopadhyay B. Mathematical modeling on immunopathogenesis in chronic plaque of psoriasis: A theoretical study // Proc. World Congress Engrg. 2010. V. 1. P. 550–555.
13. Hao W., Komar H. M., Hart P. A., Conwell D. L., Lesinski G. B., Friedman A. Mathematical model of chronic pancreatitis // Proc. Nat. Acad. Sci. 2017. V. 114. P. 5011–5016.
14. Geris L., Gerisch A., Schugart R. C. Mathematical modeling in wound healing, bone regeneration and tissue engineering // Acta Biotheor. 2010. V. 58. P. 355–367.
15. Weihs D., Gefen A., Vermolen F. J. Review on experiment-based two- and three-dimensional models for wound healing // Interface Focus 6: 20160038; <http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2016.0038>
16. Nagaraja S., Wallqvist A., Reifman J., Mitrophanov A. Y. Computational approach to characterize causative factors and molecular indicators of chronic wound inflammation // J. Immunol. 2014. V. 192. P. 1824–1834.
17. Nagaraja S., Chen L., Zhou J., Zhao Y., Fine D., DiPietro L. A., Reifman J., Mitrophanov A. Y. Predictive analysis of mechanistic triggers and mitigation strategies for pathological scarring in skin wounds // J. Immunology. 2017. V. 198. P. 832–841.
18. Биохимия. / Под ред. Е. С. Северина. М: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
19. Эльсгольц Л. Э. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука, 1971.
20. Воропаева О. Ф., Баядилов Т. В., Леонтьев С. В. Математическое моделирование динамики гибели клеток при асептическом воспалении // Межд. конф. «Актуальные проблемы математики, информатики и механики»: Воронеж, 18–20 декабря 2017 г. Сб. трудов. 2017. Воронеж: Научно-исследовательские публикации. 2017. С. 625–631.
21. Mori R., Kondo T., Ohshima T., Ishida Y., Mukaida N. Accelerated wound healing in tumor necrosis factor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration // FASEB J. 2002. V. 16. P. 963–974.
22. Mirza R., DiPietro L. A., Koh T. J. Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice // American J. Pathology. 2009. V. 175, N 6. P. 2454–2462.

23. Mukai K., Komatsu E., Nakajima Y., Urai T., Nasruddin J. Sugama, Nakatani T. The effect of 17 β -estradiol on cutaneous wound healing in protein-malnourished ovariectomized female mouse model // PLoS ONE. 2014. V. 9, N 12. e115564.
24. Leal E. C., Carvalho E., Tellechea A., Kafanas A., Tecilazich F., Kearney C., Kuchibhotla S., Auster M. E., Kokkotou E., Mooney D. J., LoGerfo F. W., Pradhan-Nabzdyk L., Veves A. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype // American J. Pathology. 2015. V. 185, N 6. P. 1638–1648.
25. Pan S.-C., Li C.-Y., Kuo C.-Y., Kuo Y.-Z., Fang W.-Y., Huang Y.-H., Hsieh T.-C., Kao H.-Y., Kuo Y., et al. The p53-S100 A2 positive feedback loop negatively regulates epithelialization in cutaneous wound healing // Sci. Reports. 2018. V. 8. P. 963–974.
26. Deng Z., Yin J., Wei L., Kotian R. N., Gao S., Yi Z., Xiao W., Li W., Li Y. The effect of earthworm extract on promoting skin wound healing // Biosci. Reports. 2018. V. 38. BSR20171366.
27. Bystrom J., Evans I., Newson J., Stables M., Toor I., van Rooijen N., Crawford M., Colville-Nash P., Farrow S., Gilroy D. W. Resolution phase macrophages possess a unique inflammatory phenotype that is controlled by cAMP // Blood. 2008. V. 112. P. 4117–4127.
28. Yang L., Qiu C. X., Ludlow A., Ferguson M. W., Brunner G. Active transforming growth factor- β in wound repair: determination using a new assay // American J. Pathology. 1999. V. 154. P. 105–111.
29. Antoniadou H. N., Galanopoulos T., Neville-Golden J., Kiritsy C. P., Lynch S. E. p53 expression during normal tissue regeneration in response to acute cutaneous injury in swine // J. Clin. Invest. 1994. V. 93. P. 2206–2214.
30. Engelhardt E., Toksoy A., Goebeler M., Debus S., Bröcker E. B., Gillitzer R. Chemokines IL-8, GRO α , MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing // American J. Pathology. 1998. V. 153. P. 1849–1860.
31. Kum W. W., Cameron S. B., Hung R. W., Kalyan S., Chow A. W. Temporal sequence and kinetics of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine secretion induced by toxic shock syndrome toxin 1 in human peripheral blood mononuclear cells // Infect. Immun. 2001. V. 69. P. 7544–7549.
32. Dewald O., Ren G., Duerr G. D., Zoerlein M., Klemm C., Gersch C., Tincey S., Michael L. H., Entman M. L., Frangogiannis N. G. Of mice and dogs: Species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction // Americ. J. Pathology. 2004. V. 164, N 2. P. 665–677.
33. Воропаева О. Ф., Цгоев Ч. А. Численная модель динамики факторов воспаления в ядре инфаркта миокарда // Сиб. журн. индустр. математики. 2019. Т. 22, № 2. С. 13–26.
34. Tsgoev Ch. A., Voropaeva O. F., Shokin Yu. I. Mathematical modelling of acute phase of myocardial infarction // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2020. V. 35, N 2. P. 111–126.
35. Wilgus T. A., Roy S., McDaniel J. C. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions // Adv. Wound Care. 2013. P. 379–388.
36. Szpadarska A. M., Egozi E. I., Gamelli R. L., DiPietro L. A. The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing // J. Invest. Dermatol. 2003. V. 120. P. 1130–1137.
37. Höchsmann B., Moicean A., Risitano A., Ljungman P., Schrezenmeier H. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia // Bone Marrow Transplantation. 2013. V. 48. P. 168–173.
38. Elliott M. R., Koster K. M., Murphy P. S. Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses // J. Immunology. 2017. V. 198. P. 1387–1394.

UDC 519.6:51.76

MATHEMATICAL MODEL OF THE ASEPTIC INFLAMMATION DYNAMICS© 2020 O. F. Voropaeva^{1a}, T. V. Bayadilov^{1,2b}*Federal Research Center for Information and Computational Technologies,
pr. Acad. Lavrentyeva 6, Novosibirsk 630090, Russia,**²Novosibirsk State University, ul. Pirogova 1, Novosibirsk 630090, Russia*E-mails: ^avorop@ict.nsc.ru, ^bbayadilovt@gmail.com

Received 13.04.2020, revised 09.07.2020, accepted 10.09.2020

Abstract. We present a new mathematical model of the aseptic inflammation dynamics. The adequacy of the model is confirmed by a qualitative and quantitative agreement with the laboratory data on the dynamics of the inflammatory process factors in the central zone of wound damage. We show that the model adequately describes not only the classical version of this process but also the available scenarios of acute and chronic inflammatory processes in aseptic cutaneous wound accompanied by the most common dysfunctions of blood cells or its cellular composition.

Keywords: aseptic inflammation, excision wound, mathematical model, sensitivity, leukocyte, cytokine, efferocytosis, thrombocythemia, thrombocytopenia, leukopenia, aplastic anemia.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.403

REFERENCES

1. Vospalenie. Rukovodstvo dlya vrachei [Inflammation. A textbook for physicians]. Moscow: Meditsina, 1995 (in Russian).
2. Rany i ranevaya infektsiya. Rukovodstvo dlya vrachei [Wound and wound infection. A textbook for physicians]. Moscow: Meditsina, 1990 (in Russian).
3. Yarilin A.A. Fundamentals of Immunology. Moscow: Meditsina, 1999 (in Russian).
4. Arkhipova A.Yu. Silk fibroin bioresorbable scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine: Candidate's dissertation in biology. Moscow: Press Moskov. Gos. Univ., 2016 (in Russian).
5. Karagodin V.P., Bobryshev Yu.V., Orekhov A.N. Inflammation, immunocompetent cells, cytokines, and their roles in atherogenesis. *Pathogenesis*, 2014, Vol. 12, No. 1, pp. 21–35 (in Russian).
6. Day J.D., Cockrell C., Namas R., Zamora R., An G., Vodovotz Y. Inflammation and disease: modelling and modulation of the inflammatory response to alleviate critical illness. *Curr. Opin. Sys. Biol.*, 2018, Vol. 12, pp. 22–29; DOI:10.1016/j.coisb.2018.08.008
7. Vodovotz Y., Clermont G., Chow C., An G. Mathematical models of the acute inflammatory response. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2004, Vol. 10, pp. 383–390.
8. Vodovotz Y. Computational modelling of the inflammatory response in trauma, sepsis and wound healing: implications for modelling resilience. *Interface Focus*, 2014, Vol. 4, iss. 20140004; <http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2014.0004>
9. Eftimie R., Gillard J.J., Cantrell D.A. Mathematical models for immunology: current state of the art and future research directions. *Bull. Math. Biol.*, 2016, Vol. 78, pp. 2091–2134.

10. Nakaoka S., Kuwahara S., Lee C. H., Jeon H., Lee J., Takeuchi Y., Kim Y. Chronic inflammation in the epidermis: a mathematical model. *Appl. Sci.*, 2016, Vol. 6, pp. 252–286.
11. Kalita M., Tian B., Gao B., Choudhary S., Wood T.G., Carmical J.R., Boldogh I., Mitra S., Minna J. D., Brasier A. R. Systems approaches to modeling chronic mucosal inflammation. *BioMed Research Internat.*, 2013, Vol. 2013, pp. 505864.
12. Roy P. K., Bhadra J., Chattopadhyay B. Mathematical modeling on immunopathogenesis in chronic plaque of psoriasis: A theoretical study. *Proc. World Congress Engrg.*, 2010, Vol. 1, pp. 550–555.
13. Hao W., Komar H.M., Hart P.A., Conwell D.L., Lesinski G.B., Friedman A. Mathematical model of chronic pancreatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2017, Vol. 114, pp. 5011–5016.
14. Geris L., Gerisch A., Schugart R.C. Mathematical modeling in wound healing, bone regeneration and tissue engineering. *Acta Biotheor.*, 2010, Vol. 58, pp. 355–367.
15. Weihs D., Gefen A., Vermolen F.J. Review on experiment-based two- and three-dimensional models for wound healing. *Interface Focus*, Vol. 6, 20160038; <http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2016.0038>
16. Nagaraja S., Wallqvist A., Reifman J., Mitrophanov A.Y. Computational approach to characterize causative factors and molecular indicators of chronic wound inflammation. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, pp. 1824–1834.
17. Nagaraja S., Chen L., Zhou J., Zhao Y., Fine D., DiPietro L.A., Reifman J., Mitrophanov A. Y. Predictive analysis of mechanistic triggers and mitigation strategies for pathological scarring in skin wounds. *J. Immunology*, 2017, Vol. 198, pp. 832–841.
18. Biochemistry. Ed. by E. S. Severin. Moscow: GEOTAR-MED, 2004 (in Russian).
19. El'sgol'ts L.E. Introduction to the theory of differential equations with divergent argument. Moscow: Nauka, 1971 (in Russian).
20. Voropaeva O.F., Bayadilov T.V., Leont'ev S.V. Mathematical modeling of the cell death dynamics in aseptic inflammation. International Conference *Modern problems of mathematics, informatics, and mechanics* (Voronezh, December 18–20, 2017). Abstracts. 2017. Voronezh: Nauchno-Issled. Publ., 2017, pp. 625–631 (in Russian).
21. Mori R., Kondo T., Ohshima T., Ishida Y., Mukaida N. Accelerated wound healing in tumor necrosis factor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration. *FASEB J.*, 2002, Vol. 16, pp. 963–974.
22. Mirza R., DiPietro L. A., Koh T.J. Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice. *Amer. J. Pathology*, 2009, Vol. 175, No. 6, pp. 2454–2462.
23. Mukai K., Komatsu E., Nakajima Y., Urai T., Nasruddin J. Sugama, Nakatani T. The effect of 17 β -estradiol on cutaneous wound healing in protein-malnourished ovariectomized female mouse model. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, No. 12, e115564.
24. Leal E.C., Carvalho E., Tellechea A., Kafanas A., Tecilazich F. , Kearney C., Kuchibhotla S., Auster M. E., Kokkotou E., Mooney D. J., LoGerfo F. W., Pradhan-Nabzdyk L., Veves A. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype. *Amer. J. Pathology*, 2015, Vol. 185, No. 6, pp. 1638–1648.
25. Pan S.-C., Li C.-Y., Kuo C.-Y., Kuo Y.-Z., Fang W.-Y., Huang Y.-H., Hsieh T.-C., Kao H.-Y., Kuo Y., et al. The p53-S100 A2 positive feedback loop negatively regulates epithelialization in cutaneous wound healing. *Sci. Reports*, 2018, Vol. 8, pp. 963–974.
26. Deng Z., Yin J., Wei L., Kotian R.N., Gao S., Yi Z., Xiao W., Li W., Li Y. The effect of earthworm extract on promoting skin wound healing. *Biosci. Reports*, 2018, Vol. 38, BSR20171366.
27. Bystrom J., Evans I., Newson J., Stables M., Toor I., van Rooijen N., Crawford M., Colville-Nash P., Farrow S., Gilroy D. W. Resolutionphase macrophages possess a unique inflammatory phenotype that is controlled by cAMP. *Blood*, 2008, Vol. 112, pp. 4117–4127.
28. Yang L., Qiu C. X. , Ludlow A., Ferguson M. W., Brunner G. Active transforming growth factor-b in wound repair: determination using a new assay. *Amer. J. Pathology*, 1999, Vol. 154, pp. 105–111.
29. Antoniadis H. N., Galanopoulos T., Neville-Golden J., Kiritsy C. P., Lynch S. E. p53 expression during normal tissue regeneration in response to acute cutaneous injury in swine. *J. Clin. Invest.*, 1994, Vol. 93, pp. 2206–2214.

30. Engelhardt E., Toksoy A., Goebeler M., Debus S., Bröcker E.B., Gillitzer R. Chemokines IL-8, GROalpha, MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing. *Amer. J. Pathology*, 1998, Vol. 153, pp. 1849–1860.
31. Kum W.W., Cameron S.B., Hung R.W., Kalyan S., Chow A.W. Temporal sequence and kinetics of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine secretion induced by toxic shock syndrome toxin 1 in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect. Immunol.*, 2001, Vol. 69, pp. 7544–7549.
32. Dewald O., Ren G., Duerr G. D., Zoerlein M., Klemm C., Gersch C., Tincey S., Michael L.H., Entman M.L., Frangogiannis N.G. Of mice and dogs: Species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction. *Amer. J. Pathology*, 2004, Vol. 164, No. 2, pp. 665–677.
33. Voropaeva O.F., Tsgoev Ch.A. A numerical model of inflammation dynamics in the core of myocardial infarction. *J. Appl. Industr. Math.*, 2019, Vol. 13, No. 2, pp. 372–383.
34. Tsgoev Ch.A., Voropaeva O.F., Shokin Yu.I. Mathematical modelling of acute phase of myocardial infarction. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*, 2020, Vol. 35, No. 2, pp. 111–126 (in Russian).
35. Wilgus T.A., Roy S., McDaniel J.C. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions. *Adv. Wound Care*, 2013, pp. 379–388.
36. Szpaderska A.M., Egozi E.I., Gamelli R.L., DiPietro L.A. The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, Vol. 120, pp. 1130–1137.
37. Höchsmann B., Moicean A., Risitano A., Ljungman P., Schrezenmeier H. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation*, 2013, Vol. 48, pp. 168–173.
38. Elliott M.R., Koster K.M., Murphy P.S. Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses. *J. Immunology*, 2017, Vol. 198, pp. 1387–1394.