

## МЕТОД МОНТЕ-КАРЛО КАК ОСНОВА ДЛЯ *In Silico*-МОДЕЛИРОВАНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ПАТОГЕНЕЗА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Фурсов В. В.<sup>1,2,4</sup>, Ананьев А. В.<sup>2</sup>, Бухвостов А. А.<sup>1</sup>,  
Ермаков К. В.<sup>1</sup>, Кузнецов Д. А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н. Н. Семенова Российской академии наук», Москва, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

### Контактная информация:

Кузнецов Дмитрий Анатольевич,  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им.  
Н. И. Пирогова» Минздрава России,  
ул. Островитянова, 1, Москва, Россия,  
117997.  
E-mail: kuznano@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
24.05.2023 и принята к печати  
26.09.2023.

### Резюме

В работе предлагается новая математическая модель динамических процессов типичной пространственно-неоднородной биологической системы, ставится и решается математическая задача о моделировании динамики системы нейроваскулярных единиц головного мозга в условиях ишемического инсульта. Проводится исследование этой модели и предлагается численная и программная реализация соответствующей математической задачи.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, математическое моделирование, метод Монте-Карло, нейроваскулярная единица.

Для цитирования: Фурсов В.В., Ананьев А.В., Бухвостов А.А., Ермаков К.В., Кузнецов Д.А. Метод Монте-Карло как основа для *in silico*-моделирования в изучении патогенеза ишемического инсульта. Трансляционная медицина. 2023;10(5):389-401. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-5-389-401. EDN: IGLVMJ

# MONTE CARLO METHOD AS THE BASIS FOR *In Silico*-MODELING IN THE STUDY OF THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE

Valentin V. Fursov<sup>1,2,4</sup>, Aleksander V. Ananyev<sup>2</sup>,  
Alexander A. Bukhvostov<sup>1</sup>, Kirill V. Ermakov<sup>1</sup>, Dmitry A. Kuznetsov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
Moscow, Russia

<sup>2</sup> D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technologies,  
Moscow, Russia

<sup>3</sup> N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian  
Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,  
Moscow, Russia

**Corresponding author:**

Dmitry A. Kuznetsov,  
N. I. Pirogov Russian National Research  
Medical University,  
Ostrovityanova str., 1, Moscow, Russia,  
117997.  
E-mail: kuznano@mail.ru

Received 24 May 2023; accepted  
26 September 2023.

## Abstract

The paper proposes a new mathematical model of dynamic processes in a typical spatially non-uniform biological system. The mathematical problem of modeling the dynamics of the neurovascular units of the brain under conditions of ischemic stroke is formulated and solved. An investigation of this model is conducted, and a numerical and programmatic implementation of the corresponding mathematical problem is proposed.

**Key words:** ischemic stroke, mathematical modeling, Monte Carlo method, neurovascular unit.

*For citation: Fursov VV, Ananyev SV, Bukhvostov AA, Ermakov KV, Kuznetsov DA. Monte Carlo method as the basis for in silico-modeling in the study of the pathogenesis of ischemic stroke. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(5):389-401. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-5-389-401. EDN: IGLVMJ*

## Введение

В последние десятилетия моделирование физических, химических и биологических процессов приобрело значение не только как инструмент для понимания окружающего мира, но и как основа для принятия решений в высокотехнологических областях [1].

Особое место занимает моделирование в медицине, где наибольшую роль играет изучение процессов функционирования органов и систем, взаимодействие организма с лекарствами и токсинами на всех уровнях организации живой материи — молекулярном, субклеточном, клеточном, органно-тканевом, организменном, популяционно-видовом [1].

В последние десятилетия среди методов математического моделирования вырос интерес к клеточным автоматам (КА). Это связано с тем, что саморегулирующиеся системы с положительной обратной связью, как показала общая теория систем, достаточно хорошо описываются с помощью

дискретизации состояний их подсистем и внутренних процессов [2]. Так, на рисунке 1 показана динамика публикаций по КА в период 1990–2018 гг.

Подавляющее число публикаций по КА в медицинских журналах посвящено исследованиям популяционной динамики [3], моделированию распространения инфекций [4], электромагнитной активности сердца [5].

Исследование и моделирование процессов функционирования нервной системы животных и человека с учетом как электрохимической активности, так и структуры, особенно на клеточном и молекулярном уровнях, представляет значительный интерес [6]. В то же время исследователи сталкиваются со множеством ограничений для экспериментов *in vivo*, что связано с большой реактивностью систем нервной ткани и ее биохимических агентов, а кроме того — с их низкой жизнеспособностью в искусственных условиях [7].

Поэтому построение моделей *In Silico* безусловно актуально [8].

В то же время в биомедицинских исследованиях отмечаются значительные расхождения между экспериментальными и клиническими данными при моделировании инсульта на животных, что косвенно свидетельствует о недостаточности фундаментальных знаний о патогенезе заболевания, а иногда и о неверной интерпретации значения отдельных звеньев патофизиологического каскада. Не исключено, что те звенья патогенеза, на которые пытаются воздействовать исследователи, не являются ключевыми, либо патогенез настолько сложен и многогранен, что прерывание одной из его цепей не дает клинически значимого эффекта [9].

При этом в литературе имеется описание лишь небольшого количества математических моделей инсульта. А именно такие модели, при их удачной реализации, смогли бы разрешить противоречия и преодолеть ограничения, отмеченные выше.

### Материалы и методы

Математические модели биологических систем обычно подразделяются на модели гомогенные и гетерогенные (в их стационарном или динамическом вариантах), и эти модели создаются главным образом в рамках следующих общепринятых подходов.

Первый подход заключается в усреднении переменных по пространству и рассмотрению системы как гомогенной. Такие модели называют кинетическими. Математически они представляют собой совокупность систем обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) относительно усредненных значений исследуемых переменных. В частности, в работах M.-A. Dronne, G. Charpizat, E. Grenier была представлена кинетическая модель поведения клеток головного мозга в условиях инсульта [10]. Модель хорошо описывала изменение состояния клеток в эпицентре зоны поражения, в условиях сниженного кровотока. Однако биомедицинский интерес не ограничивается этими клетками. Важным является и описание пространственного развития поражения на соседние области, в том числе и на те, кровотоки в которых не нарушен. Зачастую необходимо определить пространственные характеристики зоны поражения, и в этом случае кинетические модели являются недостаточно информативными.

Второй подход применим непосредственно для гетерогенных моделей. В нем динамика переменных системы описывается совокупностью уравнений в частных производных с граничными и начальными условиями. Такие уравнения, как правило, решаются численно с помощью методов,

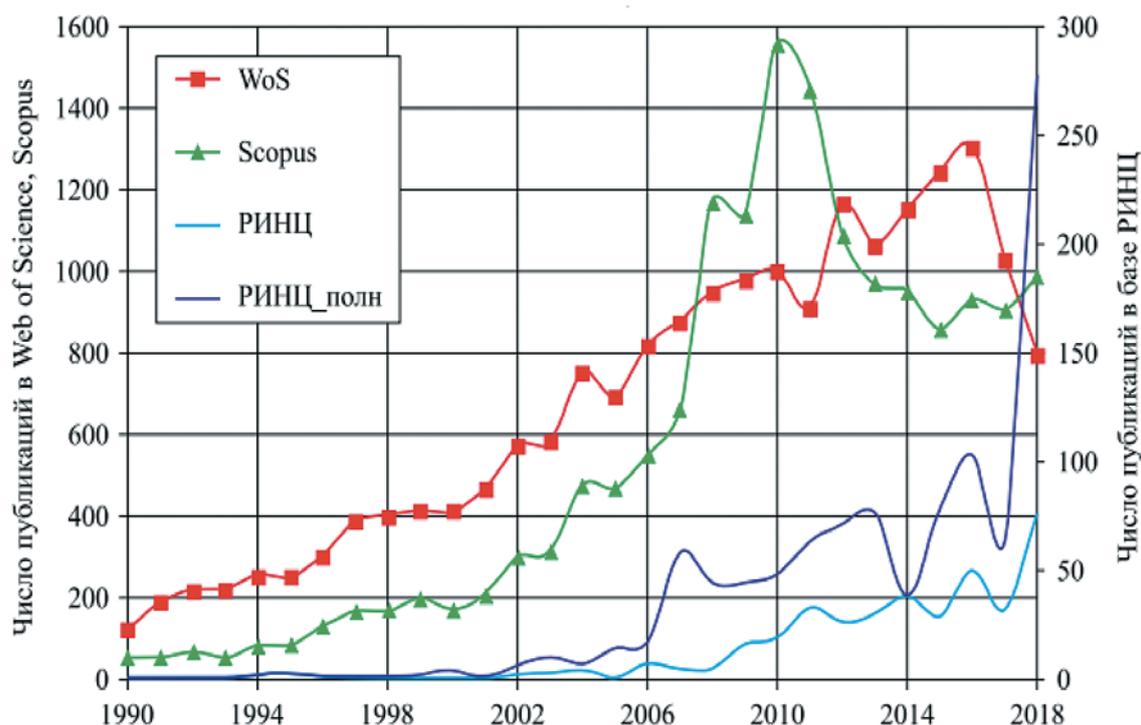


Рис. 1. Динамика публикаций по КА в период 1990–2018 гг. (РИНЦ, WoS, Scopus)

Figure 1. Dynamics of publications on Cellular Automata in the period 1990–2018 (RSCI, WoS, Scopus)

основанных на конечно-разностных аппроксимациях уравнений в частных производных. Так, в работе G. Charuisat рассматривалась конечно-разностная модель развития инсульта. Вместе с тем, общими недостатками конечно-разностных моделей являются их общая трудоемкость и сложность задания граничных условий, дополненная также тем обстоятельством, что кора головного мозга имеет сложную форму и состоит из разнородных элементов [10].

Третий подход основан на дискретизации системы и переходе от переменных, описывающих концентрации, к отдельным дискретным элементам. Методы, используемые при таком моделировании, включают в себя методы Монте-Карло [11], методы молекулярной динамики, методы частиц и т. д. На настоящий момент не существует дискретных моделей развития ишемического инсульта. Достоинством дискретных моделей является удобство их реализации в виде параллельных программ, достаточная простота реализации, хорошая сходимости. Однако большое общее количество элементов, тем не менее, может сделать трудоемкими и такие модели.

Таким образом, в этой области науки актуально создание новых адекватных математических моделей, содержащих относительно малое число параметров и переменных, и простых в численной

реализации [12], что и явилось предметом настоящего исследования.

### Результаты исследования и их обсуждение

В данной работе предлагается новая математическая модель развития ишемического инсульта в виде дискретной модели, имеющей в основе нейроваскулярные единицы (НВЕ) как элементы, в которых рассматриваются скорости протекания процессов без затрагивания вопросов механизма данных процессов. Основная идея, используемая при построении модели, заключается в том, что поведение биологических систем в первую очередь определяется наличием и общим характером связей между биологическими объектами (существенных параметров), и мало зависит от деталей реализации этих связей (несущественных параметров). Это означает, что пространственная сложность моделей является максимально упрощенной, но при условии сохранения достаточной функциональности модели.

Предложенная в работе модель развития ишемического инсульта рассматривает частично дискретную систему, минимальным структурным элементом которой является нейроваскулярная единица. В данной работе описывается разработанная нами плоская модель участка головного мозга в виде клеточного автомата, представленного на рисунке 2.

3	1	2	1	3
2	1	2	1	1
1	1	1	3	1
1	1	3	2	1
2	3	1	1	1

Рис. 2. Двумерная решетка клеточного автомата

Figure 2. Two-dimensional lattice of the cellular automaton

В каждый момент времени ячейка может находиться в одном из состояний (обозначены: 1, 2, 3, 4). Самостоятельный переход клетки в какое-либо состояние в рамках данной модели не рассматривается.

Одной из основополагающих задач разработки являлась задача выбора структурно-функциональной единицы мозга, которая должна была бы представляться в виде одной клетки модели. При этом нужно было учитывать, что функционирование и реактивность нервных клеток как основного объекта внимания исследователей подвержены сильному влиянию состояния сосудов, глиальных клеток и других структурных единиц [13]. Таким образом, дискретизация до уровня одной нервной клетки или отдельного сосудистого участка не является адекватным решением. В то же время концепция выделения нейроваскулярной единицы (НВЕ) как элементарной морфофункциональной структуры является, по нашему мнению, наиболее адекватна задачам, решаемым при создании данной модели. Нейроваскулярная единица представлена микроциркуляторным звеном (эндотелиальные клетки, базальная мембрана эндотелия, гладкомышечные клетки, перициты) и клеточно-нейрональным звеном (астроциты, олигодендроциты, нейроны) и отображает в пространстве структурно-функциональное объединение сосудистых и клеточных элементов в проекции конечных ветвей пенетрирующих артерий, артериол, капилляров [14].

Поражение такого микроциркуляторного звена при патологии малых сосудов приводит к нарушению взаимодействия внутри нейроваскулярной единицы и к срыву функциональных и компенсаторных возможностей кровотока. При этом преимущественно страдают наиболее энергетически активные структуры, в частности, кора и подкорковые ганглии, а также связи между ними. В конечном счете именно нейроваскулярная единица становится главной структурно-функциональной мишенью сосудистой патологии головного мозга.

Соответственно, в рамках нашей рабочей гипотезы нейроваскулярную единицу можно представить в виде ячейки клеточного автомата. Такая ячейка будет находиться в одном из нескольких возможных состояний. Данные состояния выражают реальное состояние НВЕ, а именно:

Состояние здоровья, каковым будем называть, не вдаваясь в точную терминологию, состояние нормального функционирования без внешнего влияния и структурных изменений;

Состояние смерти в (результате некроза или апоптоза) НВЕ, каковым будем называть состоя-

ние отсутствия нормальной нейрохимической активности совместно с необратимыми изменениями, препятствующими восстановлению состояния здоровья. При этом данное состояние является конечным для НВЕ и переход в другие состояния из него невозможен в рамках нашей модели;

Состояние ишемии, при котором нарушены нейрохимические процессы НВЕ в результате нарушения питания — то есть снижения осмотического давления кислорода и необходимых химических веществ, а также накопления основных и побочных продуктов жизнедеятельности. При этом сохраняется возможность возврата НВЕ к состоянию здоровья;

Состояние накопления фармакологически активного вещества (ФАВ), каковым будем называть такое состояние, при котором ФАВ находится в фармакологически значимых количествах в целевых объектах своего воздействия в пределах данной НВЕ. При этом, в рамках разрабатываемой нами модели, мы принимаем, что в данное состояние НВЕ попадает из состояний здоровья или ишемии и может перейти в эти же состояния, так как активный и пассивный транспорт в целевые объекты возможен при условии сохранения их жизнедеятельности. В то же время, согласно нашей гипотезе, ФАВ не накапливается и не расходуется в мертвых НВЕ (за отсутствием целевого объекта воздействия).

Итак, при определенных условиях возможен переход из одного состояния в другое. Рассмотрим конечный фрагмент решетки, содержащий  $N \times N$  узлов, с периодическими граничными условиями. Эволюция вероятностей состояний фрагмента решетки в марковском приближении описывается основным кинетическим уравнением:

$$\frac{dP_s}{dt} = \sum_{s'} [P_{s'} \lambda(S' \rightarrow S) - P_s \lambda(S \rightarrow S')] \quad (1)$$

где  $t$  — время [с],  $S$  — состояние фрагмента решетки в момент времени  $t$ , определяемое числами заполнения  $s_i$  всех узлов  $S = (s_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, N^2$ ,  $s_i \in \{1, 2, 3, 4\}$ ;  $PS(t)$  — безусловная вероятность состояния  $S$  в момент  $t$ ;  $\lambda(S' \rightarrow S, t)$  — интенсивность перехода системы из состояния  $S'$  в состояние  $S$  в момент  $t$ ; с начальными условиями  $P_s(0) = P_s^0$  [15].

Интенсивность перехода определяется скоростями возможных поверхностных процессов, переводящих фрагмент из одного состояния в другое, и зависит от текущего состояния фрагмента решетки. В работе рассматриваются одно- и двух-

узельные процессы, происходящие на ближайших узлах. Их скорости вычисляются в соответствии с теорией переходного состояния [16] по формулам вида:

$$k_{i,\alpha}(t) = \delta_{i,\alpha}(t,a)k_{\alpha}, k_{j,\beta}(t) = \delta_{j,\beta}(t,a,b)k_{\beta} \quad (2)$$

Здесь  $\alpha \in \{1; 1-; 4\}$ ,  $\beta \in \{2; 3; 5; 6; 7; 8\}$  — номера элементарных процессов (стадий перехода);  $i, j \in \{1, 2, \dots, N2\}$  — номера узлов решетки;  $\delta_{i,\alpha}(t,a) = P(s_i = a)$ ,  $\delta_{j,\beta}(t,a,b) = P(s_i = a, s_j = b) + P(s_i = b, s_j = a/a \neq b)$ ;  $a$  ( $\alpha$ ) и  $b$  ( $\beta$ ) — взаимодействующие НВЕ стадии номер  $\alpha$  ( $\beta$ );  $k_{\alpha}$ ,  $k_{\beta}$  — константы скоростей соответствующих элементарных процессов (стадий перехода).

Основное кинетическое уравнение, master equation (ОКУ) (1) представляет собой систему большой размерности, поэтому для его решения используют приближенные методы [15]. Отдельные траектории системы в пространстве состояний могут быть получены методом Монте-Карло. В данной работе для моделирования процессов плоского участка мозга на фрагменте решетки, включающем  $N \times N$  центров, использован динамический алгоритм Монте-Карло с переменным шагом по времени. Он состоит из следующих этапов:

а) принято, что в начальный момент времени  $t = 0$  система находится в состоянии  $S$ ;

б) вычисляются скорости всех возможных поверхностных процессов и суммарная скорость изменения текущего состояния  $R = \sum_{S'} \lambda(S \rightarrow S')$ ;

в) определяется момент выхода системы из текущего состояния  $\Delta t$  как случайная величина, имеющая показательный закон распределения с плотностью  $\text{Re}xp(-Rt)$ ;  $t := t + \Delta t$ ;

г) выбирается один из возможных поверхностных процессов с вероятностью, пропорциональной его скорости, меняется состояние фрагмента решетки и осуществляется переход к этапу б).

Назовем такую модель микроскопической стохастической, или имитационной. В имитационной модели динамика выделенного фрагмента решетки описывается в терминах чисел заполнения центров адсорбции, то есть процессы имитируются на уровне нейроваскулярных единиц мозга.

Элементарные поверхностные процессы

Для обозначения состояний клеток мы использовали буквенные мнемокоды:

H — состояние здоровья НВЕ;

D — состояние смерти (в результате некроза или апоптоза) НВЕ;

I — состояние ишемии НВЕ;

F — состояние накопления фармакологически активного вещества (ФАВ) в НВЕ.

В разрабатываемой модели мы предлагаем менять состояние решетки по следующим правилам, отражающим соответствующие реальные процессы, происходящие в здоровом участке мозга и в участке ишемии. Последовательность элементарных поверхностных процессов генерируется с использованием описанного выше динамического метода Монте-Карло с непрерывным временем. Набор состояний решетки представлен в таблицах 1, 2.

### Обоснование подбора констант скоростей

Известно, что в течение первых 90 минут от начала развития инсульта формируется 50 % объема инфаркта, за 360 минут ишемии — 80 % окончательного размера очага. Этот период определяет «терапевтическое окно», в течение первых 3–6 часов которого возможны наиболее эффективные лечебные мероприятия. «Доформирование» зоны инфаркта происходит на 3–7 сутки после нарушения мозгового кровообращения, индивидуально в каждом случае [17].

Гистоморфологические изменения в ткани головного мозга при ишемическом инсульте (ИИ) представлены процессами дегенерации и репарации. В очаге ишемии возникает процесс асептического воспаления с преобладанием альтерации и экссудации. Начальное повреждение нейронов определяется появлением центрального, сегментарного или периферического хроматолиза. Хроматолиз служит маркером реактивных ответов нервных клеток и отражает нарушенный обмен функциональных белков. Повреждение структурных белков и липидов нейрона включает в себя, в том числе, изменения липопротеинов клеточных мембран, свидетельствуя о еще большем нарушении электролитного и водного баланса клетки [18–19]. Набухают митохондрии, они неравномерно распределяются в цитоплазме, разрушаются их кристы. Снижение числа митохондрий, изменение структуры их крист свидетельствует о тяжелом «энергетическом поражении» нейронов. Процесс набухания митохондрий ведет к последовательному разрыву их наружной мембраны. Внутренняя мембрана растягивается. Нарушаются ее барьерные свойства, что приводит к окончательному разрушению самих органелл [20]. В клетке наступает полное истощение запасов АТФ. Основными формами гибели нейронов являются пикнолиз и лизис. В первые три дня наблюдается экспрессия пикноформных (темных) нейронов. Они быстро погибают вследствие внезапно наступающей ишемии (например, при тромбоэмболии). Светлые формы нейронов характерны для

Таблица 1. Состояния сегментов решетки клеточного автомата

Table 1. States of the lattice segments of the cellular automaton

1	$H \xrightarrow{k_1} I$	Переход клетки из здорового состояния в состояние ишемии
2	$I \xrightarrow{k_2} D$	Переход из состояния ишемии в состояние смерти клетки
3	$I \xrightarrow{k_{1-}} H$	Переход из состояния ишемии в здоровое состояние клетки
4	$I \xrightarrow{k_4} F$	Переход клетки с ишемией в состояние накопления ФАВ
5	$F \xrightarrow{k_5} H$	Переход из состояния накопления ФАВ в здоровое состояние
6	$F \xrightarrow{k_{4-}} I$	Возвращение из состояния накопления ФАВ в состояние ишемии

(3)

Таблица 2. Дополнительные переходы состояний решетки клеточного автомата

Table 2. Additional state transitions of the cellular automaton lattice

1	$I + H \xrightarrow{k_7} H + H$	Переход из состояния ишемии в здоровое состояние клетки при соседстве с другой здоровой клеткой
2	$H + I \xrightarrow{k_8} I + I$	Переход клетки из здорового состояния в состояние ишемии при соседстве с клеткой в состоянии ишемии
3	$H + D \xrightarrow{k_9} I + D$	Переход клетки из здорового состояния в состояние ишемии при соседстве с клеткой в состоянии смерти
4	$I + D \xrightarrow{k_{10}} D + D$	Переход клетки из состояния ишемии в состояние смерти при соседстве с клеткой в состоянии смерти
5	$I + I \xrightarrow{k_{11}} D + I$	Переход клетки из состояния ишемии в состояние смерти при соседстве с клеткой в состоянии ишемии

(4)

ишемических инсультов, развивающихся на фоне медленно прогрессирующей гипоксии (при атеросклеротическом поражении магистральных сосудов шеи и экстрацеребральных сосудов) [21]. Про-

явления отека мозга характеризуются набуханием и увеличением в размерах нейронов, бледностью окрашивания тел клеток и межклеточных полей нейроглии. Наблюдаются периваскулярные отеки,

мелкие периваскулярные кровоизлияния, дистония сосудистых стенок, диapedез плазмы, краевое стояние сегментоядерных лейкоцитов, нейтрофилов и эритроцитов [18–22]. Через шесть часов такого развития ишемии обнаруживаются наибольшие изменения с появлением начальных признаков апоптоза. Через шесть суток апоптотическая гибель нейронов сменяется некротическим процессом [18]. По периферии очага ИИ формируется демаркационная линия, отделяющая пограничную зону (пенумбру) между жизнеспособной и некротизированной тканью. Одновременно с резорбцией зоны ИИ происходит постепенное нарастание процессов пролиферации. В пенумбре отмечается максимально выраженная лейкоцитарная реакция [22]. Нейтрофилы активно фагоцитируют омертвевшие ткани мозга и продукты распада эритроцитов. Происходит процесс нейтрофильного аутолиза. В этот период по периметру ИИ удельный вес сегментоядерных лейкоцитов достигает 25 % всего клеточного состава [22]. Начинается пролиферация сосудов с появлением митозов в клетках эндотелия и участках склероза. Происходит активация резервных капилляров в демаркационной зоне, одновременно инициируется пролиферация новообразованных капилляров. В пенумбре появляются единичные макрофаги вдоль сосудов [22].

В позднюю подострую стадию инсульта (от 1 недели до 2–3 недель) в области зоны ишемии определяются мелкие поры и кистевидные полости [21]. На периферии очага ИИ преобладают макрофаги в значительном количестве, до 25 % всех клеток. Из них формируются зернистые шары. Происходит выраженный макрофагальный аутолиз некротизированных тканей и продуктов распада гемоглобина с последующим образованием полостей в виде лакун. Резко снижается нейтрофильная лейкоцитарная активность.

Фибробласты формируют капилляры и мелкие сосуды. Образуются коллагеновые волокна. Интенсивно размножаются эндотелиальные клетки, их количество достигает 33 % всего клеточного состава [21]. Пролиферация кровеносных сосудов приводит к образованию вокруг очага инсульта сосудистых петель с периваскулярными лимфоцитарными инфильтрациями. В значительном количестве присутствуют олигодендроциты и астроциты [21]. Через 2–2,5 недели в результате происходящего макрофагального аутолиза в очаге ИИ и по его периферии происходит слияние мелких кистевидных полостей с образованием более крупных лакун. Начинает формироваться постинфарктная псевдокиста и глиомезодермальный рубец по ее периферии [21].

Приблизительно через 4 недели завершается подострая стадия ИИ. Организация зоны инфаркта переходит в хронический период. Процессы пролиферации преобладают над экссудацией и альтерацией. Вещество мозга в очаге ИИ полностью растворяется аутолизом, начинается его интенсивная резорбция [23].

#### Подбор констант скоростей

На основании вышеприведенных сведений можно предложить следующие константы скоростей реакций в случае медленно прогрессирующей ишемии.

$$k_{\alpha} = N / (t - t_0), \quad (5)$$

где  $N$  — количество событий, произошедших за интервал времени  $(t - t_0)$ .

$$N = \Delta\theta \cdot V, \quad (6)$$

где  $\Delta\theta$  — изменение доли перешедших в соответствующее состояние НВЕ, а  $V$  — конечное количество НВЕ в очаге поражения.

$$K_2 = \frac{1.2}{6 \cdot 60} [1/\text{мин}]$$

$$K_7 = \frac{2}{90} [1/\text{мин}]$$

$$K_8 = \frac{4}{90} [1/\text{мин}] \quad (7)$$

$$K_9 = \frac{8}{90} [1/\text{мин}]$$

$$K_{10} = \frac{1.2}{6 \cdot 60} [1/\text{мин}]$$

$$K_{11} = \frac{1.2}{6 \cdot 60} [1/\text{мин}]$$

Коэффициенты подобраны эмпирическим путем на основе приведенных выше данных. В дальнейшем предполагается корректировка коэффициентов в соответствии с данными различных экспериментов. Предполагается, что для каждой серии новых полученных данных показатели скоростей перехода состояний будут различны при сохранении порядка соотношений между ними. Это связано с несовместимыми списками исследуемых показателей, методик и целей экспериментов различных лабораторных групп.

### Соотношение разрабатываемой модели с биологической моделью

Как уже было сказано, ячейка клеточного автомата разрабатываемой модели представляет состояние нейроваскулярной единицы головного мозга.

Развитие ишемического инсульта связано с поражением мелких пенетрирующих мозговых артерий диаметром 40–200 мкм, кровоснабжающих глубинные отделы мозга [24] (белое вещество и подкорковые ядра) [25]. НВЕ является структурно-функциональным объединением сосудистых и клеточных элементов в проекции конечных ветвей пенетрирующих артерий, артериол, капилляров [26]. Согласно современным исследованиям, окклюзия одной такой мелкой артерии является причиной так называемого лакунарного инфаркта, соответствующего ореолу кровоснабжения мозговой ткани данной артерии. Лакуны представляют собой небольшие очаги диаметром от 3 до 15 мм или небольшие кавитации, которые могут иметь более одного патологического субстрата, наиболее значительными из которых являются мелкие инфаркты в бассейне одной перфорирующей артерии и, реже, зажившие или реабсорбированные небольшие кровоизлияния, которые обнаруживаются современными методами нейровизуализации и при гистологическом исследовании. В режимах T2 и T1 лакунарные инфаркты имеют сигнал, аналогичный цереброспинальной жидкости — гипер- и гипоин-

тенсивный соответственно; в режиме FLAIR лакуны обычно имеют гипоинтенсивный МР-сигнал (аналогичный цереброспинальной жидкости) с гиперинтенсивным кольцом по периферии [27].

Вместе с тем, другие исследователи характеризуют очаги до 1 см в диаметре как небольшие размеры инсульта, а очаги около 2 см в диаметре — как обширные инфаркты, с преобладанием в среднем небольших очагов [28].

Таким образом, можно рассмотреть размер очага инсульта в 1 см как основание для размера разрабатываемой нами модели. Вдоль отрезка, равного этому диаметру, возможно разместить около 33 НВЕ. Отсюда следует то, что размер решетки 30x30 для разрабатываемой модели соразмерен биологическим характеристикам моделируемого объекта.

### Результаты моделирования острого ишемического инсульта участка мозга

В результате тестирования программы с назначением эмпирически подобранных коэффициентов получены данные об эволюции состояний решетки клеточного автомата модели распространения инсульта участка ткани. Результаты одного запуска представлены на рисунке 3 в виде графика функции распределения во времени удельного количества каждого вида клеток в очаге инсульта.

При этом данные, полученные с помощью представленной модели, соотносятся с данными, полу-

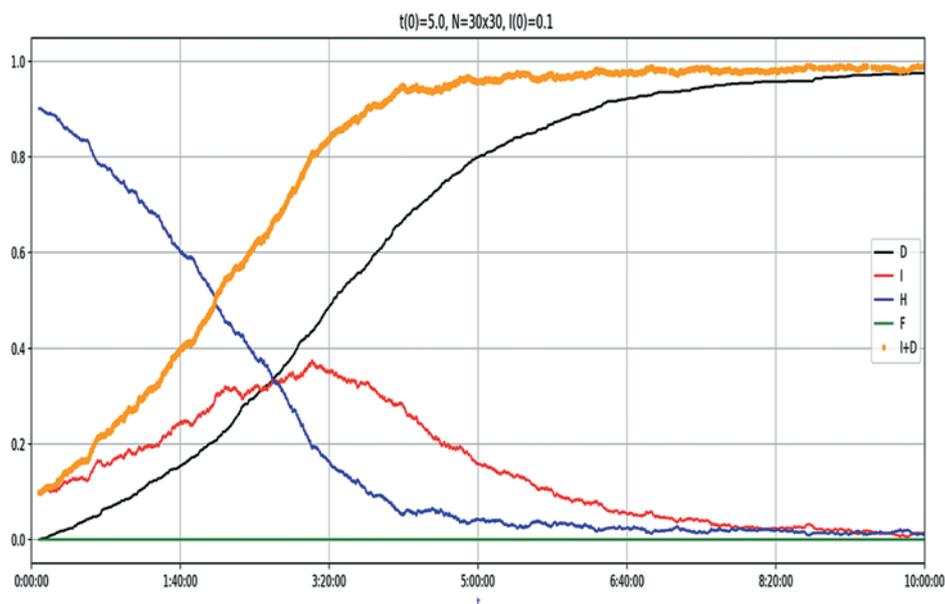


Рис. 3. Результаты тестирования программы с назначением эмпирически подобранных коэффициентов. По вертикальной оси — удельное количество клеток в каждом состоянии

Figure 3. Test results of the program with the assignment of empirically selected coefficients. The vertical axis represents the specific number of cells in each state

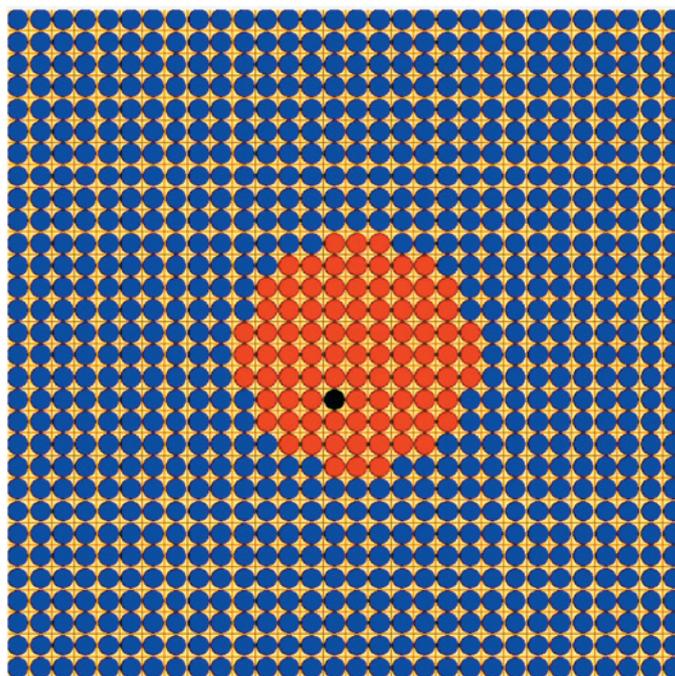


Рис. 4. Визуализация начального состояния очага инсульта программой моделирования. Черным цветом отмечены умершие клетки, красным — ишемизированные, синим — клетки здоровой ткани

Figure 4. Visualization of the initial state of the stroke focus using the simulation program. Dead cells are indicated in black, ischemic cells in red, and healthy tissue cells in blue

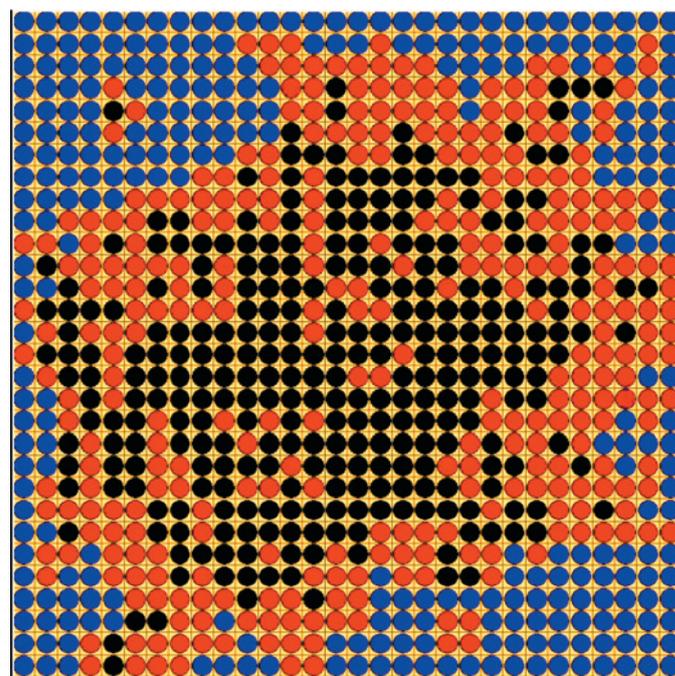


Рис. 5. Визуализация распространения зоны инфаркта и формирования пенумбры программой моделирования. Черным цветом обозначены умершие клетки, красным — ишемизированные, синим — клетки здоровой ткани. Пенумбра — зона между синей и черной плотностью

Figure 5. Visualization of the infarct zone spread and penumbra formation using the simulation program. Dead cells are indicated in black, ischemic cells in red, and healthy tissue cells in blue. The penumbra is the area between the blue and black densities

ченными при изучении развития инфаркта *in vivo* на биологических моделях. Так, на графике видно, что до отметки 6–8 часов развития очага удельное количество погибших клеток (D) отстает от общего количества пораженных клеток (I+D). Это отражает некие закономерности распространения вокруг основного очага инсульта зоны пенумбры. Пенумбра — область со значительным потенциалом восстановления, главная мишень нейропротекторной терапии [12]. Этот период определяет «терапевтическое окно», в течение первых 3–6 часов которого возможны наиболее эффективные лечебные мероприятия [29].

Кроме того, можно наблюдать стремительное увеличение зоны поражения до 50 % объема инфаркта в течение первых 90–120 минут от начала развития инсульта, за 300–360 минут ишемии — до 80 % окончательного размера очага. Полученные данные хорошо соотносятся с опубликованными в литературе сведениями о временных интервалах развития инфаркта мозга [29].

На рисунке 4 представлена визуализация начальных условий одного из запусков программы моделирования.

Здесь задан начальный очаг ишемии с поражением 10 % окончательного размера очага. В дальнейшем (рис. 5), в результате моделирования взаимодействия участков нейроваскулярных единиц, происходит распространение зоны инфаркта и формирование пограничной зоны пенумбры, испытывающей, с одной стороны, влияние некротизированных и ишемизированных клеток очага, а с другой — относительно неповрежденной ткани.

### Выводы

Впервые построена математическая модель, позволяющая представить пространственную динамику развития зоны поражения при ишемическом инсульте головного мозга с учетом нейроваскулярных единиц как единых морфофункциональных структур.

Создан новый программный комплекс, позволяющий решить поставленную математическую задачу. На основании расчетов, проведенных с использованием данного комплекса при сравнении с опубликованными ранее данными, доказана эффективность предложенной модели.

Предложенная математическая модель может применяться для решения прикладных задач биологии и медицины (расчет пространственной структуры участка ишемического инсульта, моделирование фармакокинетики и фармакодинамики фармакологически активных веществ в зонах пенумбры и очага инсульта).

Результаты математического моделирования исследованной системы позволяют объяснять, прогнозировать и визуализировать протекание процессов изменения состояния клеток в патогенезе ишемического инсульта.

Разработанные программные продукты могут быть использованы в фундаментальных биофизических и медицинских исследованиях.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2020-792 (уникальный идентификатор RF----190220X0031). / The work was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-15-2020-792 (Unique identifier RF----190220X0031).

### Список литературы / References

1. Velten K. Mathematical Modeling and Simulation: Introduction for Scientists and Engineers. 2009. Duke University Press: Durham, NC.
2. Matyushkin IVM, Zapletina MA. Review on the topic of cellular automata based on modern domestic publications. Computer Research and Modeling. 2019;1:9–57. In Russian [Матюшкин И.В.М., Заплетина М.А. Обзор по тематике клеточных автоматов на базе современных отечественных публикаций. Компьютерные исследования и моделирование. 2019;1:9–57].
3. Sedova NV. The use of cellular automata theory to describe a model of changing public opinion. Modern technologies in science and education-STNO-2018. 2018; 119–122. In Russian [Седова Н.В. Использование теории клеточных автоматов для описания модели изменения общественного мнения. Современные технологии в науке и образовании-СТНО-2018. 2018;119–122].
4. Shabunin AV. Synchronization of the spread of infections in interacting populations: Modeling with cellular automata grids. News of higher educational institutions. Applied nonlinear dynamics. 2020;4(28):383–396. In Russian [Шабунин А.В. Синхронизация процессов распространения инфекций во взаимодействующих популяциях: Моделирование решетками клеточных автоматов. Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2020;4(28):383–396].
5. Zhihareva GV, Kupriyanova YA, Strelkov NO, et al. Modeling the electrical activity of the heart taking into account the inhomogeneous structure of the thoracic cage. Physics and radio electronics in medicine and ecology.

2018;218–222. In Russian [Жихарева Г.В., Куприянова Я.А., Стрелков Н.О. и др. Моделирование электрической активности сердца с учетом неоднородного строения грудной клетки. Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии. 2018;218–222].

6. Fursov IV, Zinchenko DI, Fursov VV, et al. Artificial intelligence technologies in healthcare. Creating in silico algorithms for optimization in experimental nanopharmacology of ischemic stroke. Collection of works by teachers, graduate students, and students. Moscow: Pero, 2022. P. 30–33. In Russian [Фурсов И.В., Зинченко Д.И., Фурсов В.В. и др. Технологии искусственного интеллекта в здравоохранении. Создание in silico-алгоритмов для оптимизации в экспериментальной нанофармакологии ишемического инсульта. Сборник работ преподавателей, аспирантов и студентов. М.: Перо, 2022. С. 30–33].

7. Shabelnikov VA. Review of the elemental base of neural microelectronic probes for implantation into the cortex of the brain. Bulletin of Science and Education. 2019;23–1(77):96–107. In Russian [Шабельников В.А. Обзор элементной базы нейрональных микроэлектронных зондов для имплантации в кору головного мозга. Вестник науки и образования. 2019;23–1(77):96–107].

8. Kravchenko SV, Kade AK, Trofimenko AI, et al. Cognitive neuroprosthetics — from experiment to clinical application. Innovative Medicine of Kuban. 2021;3(23):64–72. In Russian [Кравченко С.В., Каде А.Х., Трофименко А.И. и др. Когнитивное нейропротезирование — путь от эксперимента к клиническому применению. Инновационная медицина Кубани. 2021;3(23) 64–72].

9. Fursov VV, Fursov IV, Bukhvostov AA, et al. In Silico Studies on Pharmacokinetics and Neuroprotective Potential of  $^{25}\text{Mg}^{2+}$ : Releasing Nanocationites — Background and Perspectives// (2021), In: *Pharmacogenetics*, pp. 155–164 (Kaleb K.S., Ed.), IBT Publ.: Zagreb — London.

10. Chapuisat G, Grenier E, Boissel JP, et al. A global model for ischemic stroke with stress on spreading depressions. Progress Biophys Mol Biol. 2008; 97:4–27.

11. Krausch N, Barz T, Sawatzki A, et al. Monte Carlo Simulations for the Analysis of Non-linear Parameter Confidence Intervals in Optimal Experimental Design. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2019;7:261–279.

12. Fursov VV, Ananyev AV, Ananyev VN. Computer mathematical model of pathophysiological changes in a brain tissue area during stroke development. Natural and Technical Sciences. 2022;5(168):173–177. In Russian [Фурсов В.В., Ананьев А.В., Ананьев В.Н. Компьютерная математическая модель патофизиологических изменений участка мозговой ткани при развитии инсульта. Естественные и технические науки. 2022;5(168):173–177].

13. Bon EI, Maksimovich NE. Morphological representations of cerebral blood circulation in rats. Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2018;2(17):30–36. In

Russian [Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Морфологические представления о кровообращении головного мозга крысы. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018;2(17):30–36].

14. Emelin AY. Neurovascular unit as a target for neurodegenerative and vascular processes. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2020;3:126–127. In Russian [Емелин А.Ю. Нейроваскулярная единица как мишень нейродегенеративного и сосудистого процессов. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020;3:126–127].

15. Kurkina ES, Semendyaeva NL. Study of oscillatory modes in a stochastic model of heterogeneous catalytic reaction. Computational Mathematics and Mathematical Physics Journal. 2004;10(44):1808–1823. In Russian [Куркина Е.С., Семендяева Н.Л. Исследование колебательных режимов в стохастической модели гетерогенной каталитической реакции. Журнал вычислительной математики и математической физики. 2004;10(44):1808–1823].

16. Eyring H, Lin SH, Lin SM. Fundamentals of Chemical Kinetics. Translated from English. Moscow: Mir, 1983. In Russian [Эйринг Г., Лин С.Г., Лин С.М. Основы химической кинетики: Пер. с англ. Москва: Мир, 1983].

17. Kiryanova VV, Molodovskaya NV, Zharova EN. Morphological aspects of transcranial physiotherapy methods application in the early period of ischemic stroke. Bulletin of physiotherapy and balneology. 2019;2(25):34–40. In Russian [Кириянова В.В., Молодовская Н.В., Жарова Е.Н. Морфологические аспекты применения транскраниальных методов физиотерапии в раннем периоде ишемического инсульта. Вестник физиотерапии и курортологии. 2019;2(25):34–40].

18. Shertaev MM. Morphological changes in the experimental ischemia damaged brain tissue. Science for Education Today. 2015;1(23):72–79.

19. Danilova TG. Morphology of the frontal cortex of the large hemispheres of rats with occlusion of the common carotid artery. Bulletin of Novgorod State University named after Yaroslav the Wise. 2013;71(1):101–105. In Russian [Данилова Т.Г. Морфология лобной коры больших полушарий крыс при пережатии общей сонной артерии. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2013;71(1):101–105].

20. Bon EI, Maksimovich NE, Zimatkin SM. Cytochemical changes in the parietal cortex and hippocampus of rats after subtotal ischemia. Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2018;1(17):43–49. In Russian [Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Цитохимические нарушения в париетальной коре и гиппокампе крыс после субтотальной ишемии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018;1(17):43–49].

21. Machinskiy PA, Plotnikova NA, Kemaykin SP, et al. Morphological criteria for the duration of development

- of ischemic strokes in the late subacute and chronic stages. Proceedings of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences. 2017;4(44):21–38. In Russian [Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Кемайкин С.П. и др. Морфологические критерии давности развития ишемических инсультов в позднюю подострую и хроническую стадии. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017;4(44):21–38].
22. Sergeeva SP, Erofeeva LM, Shishkina LV, et al. Some aspects of the morphology of nervous tissue of the brain after acute cerebrovascular disorder. Bulletin of new medical technologies. 2016;3(23):130–135. In Russian [Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Шишкина Л.В. и др. Некоторые аспекты морфологии нервной ткани головного мозга после острого нарушения мозгового кровообращения. Вестник новых медицинских технологий. 2016;3(23):130–135].
23. Kiryanova VV, Molodovskaya NV, Zharova EN. Morphological aspects of using transcranial physiotherapy methods in the early period of ischemic stroke. Bulletin of physiotherapy and balneology. 2019;2(25):34–40. In Russian [Кирьянова В.В., Молодовская Н.В., Жарова Е.Н. Морфологические аспекты применения транскраниальных методов физиотерапии в раннем периоде ишемического инсульта Вестник физиотерапии и курортологии. 2019;2(25) 34–40].
24. Levin OS. Discirculatory encephalopathy: from pathogenesis to treatment. Difficult patient. 2010;4(8):8–15. In Russian [Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: от патогенеза к лечению. Трудный пациент. 2010;4(8):8–15].
25. Markus HS. Genes, endothelial function and cerebral small vessel disease in man. Experimental physiology. 2008;1(93):121–127.
26. Emelin AYU. Neurovascular unit as a target for neurodegenerative and vascular processes. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2020;3:126–127. In Russian [Емелин А.Ю. Нейроваскулярная единица как мишень нейродегенеративного и сосудистого процессов. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020;3:126–127].
27. Gnedovskaya EV, Dobrynina LA, Krotchenkova MV, et al. MRI in the assessment of the progression of cerebral microangiopathy. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2018;1(12):61–68. In Russian [Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротченкова М.В. и др. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018;1(12):61–68].
28. Bakhadirova MA, Mirdzhuaraev EM, Khusankhojaev ZU, et al. Dynamics of brain MRI indicators at different stages of stroke rehabilitation in the vertebrobasilar system. Neurology and Neurosurgery. 2020;4(10):566–572. In Russian [Бахадирова М.А., Мирджураев Э.М., Хусанходжаев Ж.У. и др. Динамика показателей МРТ головного мозга на этапах реабилитации инсульта в вертебробазилярной системе. Неврология и нейрохирургия. 2020; 4(10):566–572].
29. Gusev EI, Skvortsova VI. Brain ischemia. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 2003.

#### Информация об авторах

Фурсов Валентин Владимирович, к.ф.н., доцент кафедры физики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры прикладной математики ФГБОУ ВО РХТУ им. Д. И. Менделеева, доцент Научно-образовательного института физических исследований и технологий;

Ананьев Александр Владимирович, магистр в области информационных технологий, аспирант ФГБОУ ВО РХТУ им. Д. И. Менделеева;

Бухвостов Александр Александрович, к.б.н., доцент кафедры медицинских нанобиотехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Ермаков Кирилл Васильевич, врач, научный сотрудник отдела медицинских нанобиотехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Кузнецов Дмитрий Анатольевич, д.б.н., профессор кафедры медицинских нанобиотехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБУН ФИЦ ХФ РАН им. Н. Н. Семёнова.

#### Authors information:

Valentin V. Fursov, PhD, Associate Professor with the Department of Physics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Associate Professor with the Department of Applied Mathematics, D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technologies, Associate Professor with the Institute of Physical Research & Technologies of Peoples' Friendship University of Russia;

Alexander V. Ananyev, M.Sc. (I.T.), post graduate with the Department of Applied Mathematics, D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technologies;

Alexander A. Bukhvostov, PhD, Associate Professor with the Department of Medical Nanobiotechnologies, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University;

Kirill V. Ermakov, MD, Researcher with the Research Division of Medical Nanobiotechnologies, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University;

Dmitry A. Kuznetsov, MD, D.Sc., Ordinary Professor with the Department of Medical Nanobiotechnologies, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Research Fellow with the Department of the Matter's Structure, N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences.