

УДК 616–002–008.953–092+51–76

**В.Н. Сахаров,**  
аспирант Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**П.Ф. Литвицкий,**  
д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заведующий  
кафедрой патофизиологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**V.N. Sakharov,**  
post-graduate of the I.M. Sechenov First MSMU

**P.F. Litvitsky,**  
MD, corresp. member of RAS, prof., head of the chair  
of pathophysiology of the I.M. Sechenov First MSMU

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ МАКРОФАГОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И РЕАЛИЗАЦИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ: ПРЕГРАДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

## MATHEMATICAL MODELING OF MACROPHAGE REPROGRAMMING DURING INFLAMMATION AND IMMUNITY PROCESSES: OBSTACLES AND OPPORTUNITIES

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Петр Францевич Литвицкий,** заведующий кафедрой  
патофизиологии  
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
Телефон: 8 (985) 769–07–38  
E-mail: litvicki@mma.ru  
Статья поступила в редакцию: 19.12.2014  
Статья принята к печати: 22.01.2015

### CONTACT INFORMATION:

**Petr Frantsevich Litvitsky,** head of the chair of pathophysiology  
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991  
Tel.: 8 (985) 769–07–38  
E-mail: litvicki@mma.ru  
The article received: 19.12.2014  
The article approved for publication: 22.01.2015

**Аннотация.** В обзоре литературы анализируется проблема математического моделирования опосредованных макрофагами процессов воспаления и иммунопатологических состояний в организме человека. Особое внимание уделено моделированию механизмов управления экспрессией генов и перепрограммирования фенотипа макрофагов.

**Annotation.** This mini-review is devoted to the problem of mathematical modeling of macrophage-related processes during inflammation and immunopathological states, especially regarding the aspect of the modeling of gene expression modulatory mechanisms and macrophage reprogramming.

**Ключевые слова.** Математическое моделирование, макрофаг, перепрограммирование, воспаление, иммунопатологические состояния.

**Keywords.** Mathematical modeling, macrophage, reprogramming, inflammation, immunopathological states.

Макрофаги являются необходимым компонентом системы иммунобиологического надзора организма. Функции этих клеток разнообразны, а эффекты могут быть биологически как положительными, так и негативными.

Целенаправленное изменение экспрессии определенных генов макрофагов — это ключевая задача в достижении возможности управлять их многочисленными эффектами. Перепрограммирование фенотипа макрофагов становится все более обсуждаемым в литературе. Очевидно, что при исследовании возможностей перепрограммирования фенотипа

макрофагов встает важный вопрос: какую модель для этого выбрать? Приоритет, конечно, остается за биологическими моделями, т. к. для создания формализованных моделей необходимо максимально точное представление об основных закономерностях изучаемого процесса. Тем не менее, математическое моделирование остается весьма важным и полезным методом при изучении проблемы перепрограммирования макрофагов.

Процесс активации макрофагов является весьма сложным: он зависит от многих факторов. Формирование того или иного фенотипа макрофага во

многим определяется микроокружением клеток: — веществами, вырабатываемыми соседними клетками; — диффузией медиаторов из системного кровотока в очаг воспаления или иммунопатологического процесса (при действии на резидентные макрофаги); — активацией моноцитов в кровотоке, что приводит к их миграции в очаг повреждения. Важно также соотношение стимулов различной биологической направленности, действующих на макрофаги, так как именно ими определяется конкретный набор генов, которые будут экспрессироваться. Тем не менее, роль одних лишь стимулов не абсолютна — вслед за активацией рецепторов реализуется ряд каскадных процессов с участием вторичных и третичных посредников, факторов транскрипции (в итоге) и, наконец, после формирования матричной РНК — трансляция и синтез самих молекул, которые и будут определять фенотип и эффекты каждого конкретного макрофага. Сложность процесса активации макрофагов сочетается с относительной линейностью его этапов: теоретически уже это является предпосылкой эффективного управления процессом, т. к. модификация одного этапа активации отразится на каждом последующем.

Важна также надежность способа целенаправленного влияния именно на макрофаги, а не на другие клетки, чтобы не вызвать в них негативных или фатальных изменений. Очевидно, что прицельное воздействие на синтез белка на рибосомах является весьма проблематичной задачей, которая в современной медицине решается, к примеру, в направлении блокирования синтеза белка в отдельных клетках, но не конкретных белков в данной клетке.

Более реальным, а главное простым методом, представляется воздействие на клетку на этапе до взаимодействия ее рецепторов с активирующими стимулами или на этапе реализации сигнальных путей (вплоть до трансляции).

Важную роль в понимании таких сложных процессов и в прогнозировании их развития играет моделирование. И, конечно, значимую роль среди всех моделей патологических (и физиологических) процессов играют формализованные математические модели. Если посмотреть на процесс активации макрофагов сам по себе (как в норме, так и при патологии), то становится очевидно, что в нем можно выделить много переменных. Это значительно усложняет и утяжеляет математическую модель. Поэтому важно помнить о скорости процессов (более медленный процесс изменения переменной при определенных условиях может быть заменен на константное значение и т.д.), а также о целях моделирования. Важно и то, что постоянно появляются новые сведения, которые вносят весьма существенные и нередко противоречивые данные.

С этих позиций заслуживающим пристального внимания представляется работа Hashimoto D. et al.

(2013), в которой показано, что резидентные (тканевые макрофаги) являются фактически самодостаточными клеточными популяциями и не требуют (либо требуют минимально) восполнения за счет моноцитов крови. В их исследовании на нескольких биологических моделях показано, что именно сами резидентные макрофаги самостоятельно пролиферируют и восполняют свой собственный пул в ситуациях, приводящих к снижению их числа. Так, использование CD169-DTR животных позволило авторам, не изменяя численности дендритных клеток и моноцитов, элиминировать конкретные типы резидентных макрофагов [1].

Существуют и другие факты. Например, при ретикулярной дисгенезии (наследственном первичном иммунодефиците, когда недостаточны количество, фагоцитарная активность и подвижность моноцитов и нейтрофилов крови) в дерме и атрофически измененных лимфоузлах резидентные макрофаги представлены в нормальном количестве [1]. Кроме этого, в 2011 г. показано, что при пневмонии и перитоните ключевым звеном в накоплении макрофагов в очаге воспаления является именно их пролиферация (а не привлечение клеток из крови) [2].

Исследование Hashimoto D. et al. (2013) весьма актуально, так как его результаты обострили вопрос о том, как же разделены роли резидентных макрофагов и циркулирующих моноцитов в процессах иммунитета, иммунопатологических реакций, репарации и др. [1]. Отсюда возникают и другие вопросы: например, на какой пул клеток возложить «ответственность» за эффекты M1 или M2 активации макрофагов? Конечно, моноциты также участвуют в процессах воспаления, мигрируя в ткани, но (при условии, что они минимально участвуют в восстановлении пула резидентных макрофагов) можно ли говорить, например, что фиброзу и формированию гранул (процессам, которые поддерживают тканевые иммунные клетки) способствует активация клеток, произошедших из моноцитов? Более того, имеют ли общебиологическое значение (в т. ч. в приложении к человеку!) результаты исследований процесса активации макрофагов, проведенные на культурах клеток, источником которых послужили циркулирующие моноциты? Объективное понимание этих вопросов важно и для формализации указанного процесса: что именно отразить в дифференциальном уравнении — хемотаксическую миграцию моноцитов или же преимущественно местную пролиферацию резидентных макрофагов?

В качестве примеров рассмотрим несколько математических моделей «поведения» макрофагов. В первую очередь, целесообразно обратить внимание на то, что существующие в медицинской литературе математические модели «поведения» лейкоцитов в различных условиях могут рассматривать макрофаг либо как активированную, либо как покоящуюся

клетку, не акцентируясь на различиях внутри популяции активированных макрофагов. Это оправдано конкретными практическими задачами моделирования. К примеру, при математическом описании скорости изменения численности бактерий при легочной инфекции *S. pneumoniae* Smith A.M. et al. (2011) рассматривают альвеолярные макрофаги как совокупность активированных взаимодействием с бактериями (активно вырабатывающих цитокины) и покоящихся [3].

Su B. et al. (2009) при математическом моделировании иммунного ответа в тканях использовали целый ряд уравнений. При этом в тех, которые описывают количество покоящихся и активированных макрофагов, учитывают в т. ч. естественную смерть макрофагов, процессы их активации и миграции. Важно, что в этой работе активация макрофагов определялась соотношением способствующих активации или препятствующих ей стимулов Т-клеток (это отражалось с помощью специального коэффициента) [4].

В диссертации «Mathematical modeling of MHC class II mediated immune responses in tissues» при моделировании иммунного ответа Zhou W. (2010) в т.ч. рассматривает и процесс активации макрофагов, выделяя врожденную (индуцируемую компонентами микробов с продукцией провоспалительных цитокинов), классическую (опосредуемую таким фактором, как IFN- $\gamma$ ), гуморальную (через рецепторы к антителам или комплементу) и альтернативную (при воздействии таких цитокинов, как IL-4 и IL-13) активацию. При этом в модели учтена возможность доминирования сигналов классической активации, альтернативной активации и ингибиторных влияний Т-регуляторных клеток [5].

$$\frac{dM_{un}}{dt} = M_{un} \left[ \frac{k_2 \times M_{un} \times IL_1}{IL_1 + c(IL_1)} - \frac{k_3 \times M_{un} \times T_\alpha}{T_\alpha + c(T_\alpha)} - \frac{k_4 \times M_{un} \times IL_{10}}{IL_{10} + c(IL_{10})} - \mu \times M_{un} \right]$$

Тем не менее, для изучения процесса перепрограммирования фенотипа макрофагов необходимо отразить именно различия между активированными макрофагами. Поэтому необходимо остановиться на модели, предложенной для процесса постинфарктного ремоделирования миокарда Wang Y. et al. (2012). Их модель основана на ряде допущений, в т. ч. исходит из условия, что основным источником поддержания плотности неактивированных макрофагов является привлечение моноцитов крови [6]. Количество таких макрофагов ( $M_{un}$ ) по Wang Y. et al. (2012) можно охарактеризовать следующим образом:

где  $M$  отражает постоянный уровень дифференцировки моноцитов в неактивированные макро-

фаги, а остальные звенья уравнения показывают расход таких макрофагов. Так, произведения  $k_2 \times M_{un}$  и  $k_3 \times M_{un}$  отражают формирование M1 макрофагов при взаимодействии с IL1 и TNF- $\alpha$  (описаны уравнением Хилла, где  $c(N)$  можно охарактеризовать как эффективность взаимодействия между клеткой и веществом  $N$ ), а  $k_4 \times M_{un}$  показывает формирование M2 макрофагов под действием IL-10. Авторы также учитывают эмиграцию клеток из очага воспаления с постоянной скоростью  $\mu$  [6].

$$\frac{dM_1}{dt} = \frac{k_2 \times M_{un} \times IL_1}{IL_1 + c(IL_1)} - \frac{k_3 \times M_{un} \times T_\alpha}{T_\alpha + c(T_\alpha)} + k_1^I \times M_2 - k_1 \times M_1 - \mu \times M_1$$

Для описания скорости изменения числа M1 и M2 макрофагов Wang Y. et al. (2012) используют те же компоненты: формирование фенотипов под действием специфических стимулов (выбраны однако, как и выше, только IL-1 и TNF- $\alpha$  для M1 и IL-10 для M2), эмиграцию клеток из очага альтерации и, что особенно важно — взаимопереход одного фенотипа макрофага в другой (со скоростью перехода M2 макрофагов к M1 фенотипу  $k_1^I$ , а M1 к M2 фенотипу —  $k_1$ ) [6]:

$$\frac{dM_2}{dt} = \frac{k_4 \times M_{un} \times IL_{10}}{IL_{10} + c(IL_{10})} - k_1^I \times M_2 + k_1 \times M_1 - \mu \times M_2$$

Стоит также отметить, что используемые в каждом из вышеприведенных уравнений концентрации M1 или M2 стимулов описываются авторами как переменные в отдельных дифференциальных уравнениях [6].

На основании результатов компьютерных симуляционных испытаний математической модели Wang Y. et al. (2012) продемонстрировали возможную цепь событий после начала формирования инфаркта миокарда: от 0 до 3 сут инфаркта миокарда количество M1 макрофагов нарастало быстрее, чем M2. На 10 сут макрофаги M2 фенотипа преобладали над M1 макрофагами, что хорошо согласуется с экспериментальными данными [6].

Как уже упоминалось, моделировать можно и внутриклеточные процессы: взаимодействие молекул, регуляцию экспрессии генов при активации макрофагов. Так, отечественными учеными (Nedosekina E.A. et al., 2002) создана математическая модель взаимодействия генов, «ответственных» за активацию макрофагов под воздействием липополисахарида и IFN- $\gamma$ . Эта модель содержит описание в т. ч. 306 элементарных процессов, роли 37 генов, а также большого количества белков и других молекул [7].

Таким образом, при математическом моделировании процессов, связанных с жизнедеятельностью макрофагов, имеется весьма важная проблема: происходит ли пролиферация макрофагов *in situ* из резидентных макрофагов или же из моноцитов крови? Очевидно, что при построении математических моделей процесса активации макрофагов (как классического, так и альтернативного) необходимо учитывать и длительность процесса, и включение стресс-реакции с секрецией глюкокортикоидов (способствующих приобретению M2 фенотипа), и развитие, на определенном этапе воспалительного процесса, гуморального иммунного ответа (так называемые макрофаги M-II). В то же время сама скорость пролиферации макрофагов может выражаться как некая константа, не зависящая от внешних причин. Однако важен учет хотя бы основных ростовых факторов, что потребует введения в систему дополнительных дифференциальных уравнений.

В связи с этим важно заметить, что математическая модель Wang Y. et al. (2012) отражает основные закономерности процесса активации макрофагов. Подобный подход может послужить базой для создания других математических моделей, которые позволят прогнозировать не только процесс активации, но и управление им.

### Список литературы

1. Hashimoto D., Chow A., Noizat C. et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes // *Immunity*. 2013. Vol. 38. № 4. P. 792–804 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853406> (дата обращения: 11.10.2014);
2. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. № 3. P. 787–95. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3287223/> (дата обращения: 26.11.2014);
3. Smith A.M., McCullers J.A., Adler F.R. Mathematical model of a three-stage innate immune response to a pneumococcal lung infection // *J. Theor. Biol.* 2011. Vol. 276 № 1. P. 106–116 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3066295/pdf/nihms-271793.pdf> (дата обращения: 02.10.2014);
4. Su B., Zhou W., Dorman K. S., Jones D. E. Mathematical Modelling of Immune Response in Tissues // *Computational and Mathematical Methods in Medicine* Vol. 10. № 1. P. 9–38 URL: <http://downloads.hindawi.com/journals/cmmd/2009/537013.pdf> (дата обращения: 16.11.2014);
5. Zhou W. Mathematical modeling of MHC class II mediated immune responses in tissues (2010). Graduate Theses and Dissertations. Paper 11440. URL: <http://www.lib.dr.iastate.edu/etd/11440> (дата обращения: 02.10.2014);
6. Wang Y., Yang T., Ma Y. Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling post-myocardial infarction // *BMC Genomics*. 2012. № 13 (Suppl 6):S21. 8 p. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481436/> (дата обращения: 11.10.2014);
7. Nedosekina E.A., Ananko E.A., Likhoshvai V.A. Construction of mathematical model of the gene network on macrophage activation under the action of IFN- $\gamma$  and LPS // *Bioinformatics of Genom Regulation and Structure*. 2002. P. 156–159 URL: [http://www.bionet.nsc.ru/meeting/bgrs\\_proceedings/papers/2002/BGRS\\_2002\\_2\\_046.pdf](http://www.bionet.nsc.ru/meeting/bgrs_proceedings/papers/2002/BGRS_2002_2_046.pdf) (дата обращения: 02.10.2014).