



Карєва В. В.

викладач кафедри прикладної математики
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022
valerija.kareva@gmail.com  <http://orcid.org/0000-0003-2121-5214>

Львов С. В.

науковий співробітник науково-дослідницького інституту біології
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022
lvovser@gmail.com  <http://orcid.org/0000-0003-4055-7172>

Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки у випадку часткової гепатектомії.

У цій роботі розглядається одна з важливих проблем математичної біології, а саме розробка математичних моделей динаміки складних біологічних систем, які мають задовільну пояснювальну та прогнозовану силу. Необхідною умовою розробки таких моделей є розв'язання задачі ідентифікації об'єктивних принципів і правил регуляції «клітинної системи», що визначає серед усіх можливостей саме «справжній шлях» її динаміки, яку ми спостерігаємо в експерименті.

Один з перспективних підходів до розв'язання цієї задачі ґрунтується на гіпотезі, що регуляція процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу тканин та органів організму відбувається за деякими принципами, критеріями оптимальності, що розвинулися завдяки природному відбору організму під час його попередньої еволюції.

В даний час розв'язати цю задачу досить важко через безліч невизначеностей у шляхах попередньої еволюції організму, динаміки зміни зовнішніх умов, а також високої обчислювальної складності розв'язання такої задачі.

Замість цього нами запропоновано спрощену постановку задачі пошуку стратегій керування регуляцією, що дає верхню оцінку оптимальності для процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу печінки. Верхня оцінка оптимальності регуляції та тестування гіпотез для моделі регенерації печінки розглянуто для випадку часткової гепатектомії (РНх) та було вирішено програмними методами Python.

Було показано, що у випадку часткової гепатектомії отримані у чисельних експериментах стратегії регенерації печінки для задачі верхньої оцінки оптимальності якісно збігаються з тими процесами регенерації печінки, які можна спостерігати під час біологічних експериментів.

© Карєва В. В., Львов С. В., 2023

Також у чисельних експериментах перевірено такі гіпотези: наскільки вагомий вклад робить процес контрольованого апоптозу, як впливають на стратегію регенерації печінки інші процеси (поліплоїдія, ділення і утворення двоядерних гепатоцитів).

Ключові слова: математична модель процесів регенерації; часткова гепатектомія; динамічне програмування; критерій оптимальності.

2010 Mathematics Subject Classification: 92C37; 65Y99.

1. Вступ

Однією з фундаментальних та практично важливих проблем теоретичної та математичної біології є розробка математичних моделей динаміки складних клітинних систем, що володіють задовільною пояснювальною та передбачувальною силою. Зокрема, до таких складних клітинних систем, що викликають найбільший практичний інтерес, належать органи та тканини організму, та їх штучні аналоги – органоїди та органи.

Як правило, математичні моделі таких складних клітинних систем представляють динамічні мережі взаємодіючих агентів-клітин вищих порядків, в яких протікають множинні внутрішньоклітинні процеси і процеси міжклітинних взаємодій. Такі мережі можуть містити сотні мільйонів і більше клітин різних типів і набагато більше множинних міжклітинних взаємодій різних типів. Їх динаміка може протікати в різних характеристичних масштабах часу і може включати міграцію агентів-клітин, зміни типів агент-клітин, їх народження і смерть; зміни типів множинних взаємодій між агентами-клітинами, виникнення нових взаємодій та їх зникнення.

Такі нелінійні динамічні мережі дуже складні [1]. Навіть якісно їх динаміка може мати практично необмежений набір своєї фазової організації: різні типи статичних та/або динамічних фазових переходів та химерних станів; різні типи фазових переходів, глобальні та/або локальні біфуркації.

З іншого боку, ми спостерігаємо лише обмежену кількість якісних поведінок «клітинної системи» та в індивідуальному експерименті спостерігаємо лише один «справжній шлях» її динаміки.

Можна припустити, що динаміка «клітинних систем» підпорядковується певним правилам цілеспрямованої регуляції (керування), що зводить величезну складність їх динаміки лише до певної обмеженої кількості якісних поведінок [2].

Очевидно, що без явного уявлення принципів, правил і механізмів цілеспрямованої регуляції (керування) у «клітинних системах» будь-яка їхня математична модель дасть нам лише неосяжний набір потенційних можливостей, серед яких є справжня динаміка, що спостерігається нами в експерименті.

Ідентифікація об'єктивних принципів і правил регуляції «клітинної системи», що визначає серед усіх можливостей саме «справжній шлях» її динаміки, яку ми спостерігаємо в експерименті/спостереженні, є необхідною умовою

розробки математичних моделей із задовільною пояснювальною та передбачуваною силою.

Один з перспективних підходів до розв'язання цієї задачі ґрунтується на гіпотезі, що правила регуляції біологічних процесів підпорядковані деяким об'єктивним принципам, критеріям (суб)оптимальності [3, 4].

В силу об'єктивності даних принципів і критеріїв оптимальності, правила регуляції, які їм задовольняють, будуть справедливими для будь-якого рівня деталізації опису біологічної системи, в тому числі і для процесів, які ми не спостерігаємо в експерименті або не можемо описати через їхню надзвичайну складність.

Принципи оптимальності у біології використовуються вже давно. Спочатку гіпотеза оптимальної конструкції організму була формально сформульована Рашевським [5], а потім розширена Розеном [6]. Цей принцип стверджує, що біологічні структури, необхідні для виконання певної функції, мають бути максимально простими і оптимальними з погляду потреб у енергії та ресурсах. Було показано, що аналогічні принципи оптимальності узгоджуються зі спостереженнями про живу речовину на різних рівнях організації, від основних явищ молекулярної та клітинної біології до рівнів органів, індивідуумів, популяцій та їх еволюції [4, 7, 8, 9, 10, 11].

Наразі цей підхід досить успішно застосовується для малих біофізичних та біохімічних систем на основі принципів та критеріїв оптимальності, статистичної фізики, нерівноважної термодинаміки та фізики конденсованого стану речовини [12, 13, 14].

Однак, для таких складних клітинних систем як органи та тканини організму застосування основних принципів та критеріїв оптимальності теоретичної фізики, дуже важко і, на нашу думку, не зовсім коректно.

Найбільш природно припускати, що принципи, яким підкоряються правила регуляції процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу органів та тканин організму, відповідають процесу природного відбору під час його попередньої еволюції щодо деякого критерію (суб)оптимальності, наприклад, критерію ефективність/стійкість (fitness) [10, 11]. Наприклад, виведення правил регуляції спрощено можна представити як процес навчання з підкріпленням у часі, який звертається до минулого на основі еволюційних (генетичних) алгоритмів [15].

В даний час розв'язання цієї задачі, навіть у її спрощеній постановці, досить важко через безліч невизначеностей у шляхах попередньої еволюції організму, динаміки зміни зовнішніх умов, в яких вона відбувалася, а також високої обчислювальної складності розв'язання такої задачі.

Ми пропонуємо розглянути значно простішу постановку задачі верхньої оцінки оптимальності, для якої оптимальна стратегія регуляції гарантовано краща чи еквівалентна об'єктивним правилам регуляції, які ми можемо спостерігати в реальних біологічних системах.

Постановка та розв'язання задачі верхньої оцінки оптимальності стратегій регуляції біологічних процесів може мати важливий як теоретичний, так і

практичний інтерес.

Як відомо, постановка біологічного експерименту, що дозволяє спостерігати як відбувається регуляція процесів в органах і тканинах організму з задовільним рівнем деталізації, є дорогою і трудомісткою операцією, яка як правило потребує унікального обладнання. Охопити усі значущі для отримання нових даних та знань про регуляцію біологічних процесів умови та сценарії експерименту практично неможливо. Також багато тонких аспектів процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу на сьогоднішньому рівні розвитку технології ми не спостерігаємо.

Задача пошуку верхньої оцінки оптимальності може, в принципі, на якісному рівні оцінити особливості регуляції біологічних процесів в умовах та сценаріях, не охоплених біологічним експериментом, та проаналізувати можливі процеси регуляції, спостереження яких є в даний час технологічно недосяжні.

Ця задача дозволяє на якісному рівні попередньо перевірити гіпотези щодо того, як відбувається регуляція біологічних процесів з метою їх подальшої перевірки в біологічному експерименті.

Наприклад, для багатьох процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу ми не знаємо чи підлягає їх регуляція цілеспрямованому керуванню, їх регуляція детермінована або має випадковий характер. Ми можемо формулювати гіпотези про той чи інший тип регуляції процесів й у порівнянні зі стратегіями верхньої оптимальної оцінки за умов повної керованості, оцінювати, чи має той чи інший тип регуляції фізіологічне значення. Ці дані можуть бути підставою для планування та проведення біологічного експерименту, що підтверджує або спростовує цю гіпотезу.

У цій роботі задачу визначення верхньої оцінки оптимальності регуляції та перевірку гіпотез ми розглянемо на прикладі математичної моделі фізіологічної регенерації печінки, зокрема, моделі регенерації печінки при частковій гепатектомії (РНх).

2. Постановка задачі верхньої оцінки оптимальності стратегій підтримки/відновлення динамічного гомеостазу при фізіологічній регенерації печінки.

Печінка - одна з найбільш відомих та вивчених біологічних модельних система процесів регенерації органів та тканин організму.

Печінка відома своїм високим регенеративним потенціалом, оскільки вона здатна відновлювати до 70% своєї маси після травми або часткової резекції [17]. Процес регенерації є складною взаємодією різних типів клітин і сигнальних шляхів [18]. Відомо, що в залежності від обставин активуються два різні режими регенерації. У разі порушення проліферації гепатоцитів, наприклад, після важкого або хронічного пошкодження печінки, стовбурові клітини печінки та клітини-попередники активуються у якості механізму регенерації та відновлення функції печінки [19], також задіюється процес фіброзу. Навпаки, після часткової резекції або помірною пошкодження печінки

внаслідок токсичного впливу повна регенерація печінки в основному досягається за рахунок процесів гіперплазії паренхіматозних клітин та проліферації паренхіматозних і непаренхімних клітин, що залишилися (процес фізіологічної регенерації печінки).

Необхідно відзначити, що однією зі специфічних рис процесу регенерації є суттєво різні характеристичні часи кожного із згаданих процесів. В ідеальних умовах реплікація триває – 24 години, перехід у поліплоїдність – 12 годин, гіперплазія – 30-60 хвилин, поділ двоядерних гепатоцитів – 1 год. В умовах зовнішнього стресового впливу їх характеристичні часи можуть значно збільшуватися.

2.1 Математична модель процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу при фізіологічній регенерації печінки

На попередніх етапах нами було розроблено модель процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу при фізіологічній регенерації [15] в припущеннях однорідного наближення; незалежності біологічних процесів; помірного токсичного впливу, а також проведено її верифікацію [16]. У заданій математичній моделі процес регенерації печінки відбувається за рахунок процесів гіперплазії, реплікації, поліплоїдії, ділення двоядерних гепатоцитів та контрольованого апоптозу. Важливою особливістю моделі є те, що печінка, як і будь-який інший орган людини, обмежена за об'ємом, тому вона може вмістити лише певну кількість клітин. Через це під час регенерації виникає міжклітинна конкуренція за ємність печінки.

В розробленій моделі для того, щоб врахувати істотно різні характеристичні часи основних перехідних процесів, які також залежать від зовнішнього (нестационарного) токсичного впливу, кожен такий процес моделюємо окремо: процес реплікації, гіперплазії, антистрессова програма і процеси некрозу та апоптозу.

Розроблена математична модель [15], яка описує процеси підтримання/відновлення динамічного гомеостазу (регенерації) печінки, є узагальненням таких відомих моделей популяційної динаміки, як узагальнені рівняння Лотки-Вольтерра, рівняння Лотки-Вольтерра з запізнілими аргументами, інтегро-диференціальні рівняння Вольтерра.

У нашій моделі печінкову часточку представляємо у вигляді її клітинного складу. Як основні функціональні клітини, розглядаємо тільки гепатоцити різних типів: $\Gamma(t)$ - кількість нормальних гепатоцитів в момент часу t ; $\Gamma_2(t)$ - кількість чотириплоїдних гепатоцитів в момент часу t ; $\Gamma_4(t)$ - кількість восьмиплоїдних гепатоцитів в момент часу t ; $\Gamma^2(t)$ - кількість двоядерних гепатоцитів в момент часу t ; $\Gamma_{gip}(t)$ - кількість гепатоцитів в стані гіперплазії в момент часу t ; $As(t)$ - кількість гепатоцитів в стані антистресу в момент часу t ; $Ap(t)$ - кількість гепатоцитів в стані апоптозу в момент часу t ; $N(t)$ - кількість гепатоцитів в стані некрозу в момент часу t .

Фактор токсичності – $Tox(t) = \tau(t) + DP(t)$.

Тут: $\tau(t)$ - зовнішня токсичність (екзотоксичність) в момент часу t ; $DP(t)$

- токсичність, що виникає за рахунок продуктів некрозу (ендотоксичність) в момент часу t .

Токсична дія рівномірно розподіляється на всі клітини печінки. Зовнішня токсичність знижується за рахунок функціональної активності гепатоцитів (програма антистресу) та за рахунок кровотоку (e_1). Внутрішня токсичність у свою чергу знижується за рахунок фагоцитарної активності (F) і також рахунок кровотоку (e_2).

$$\tau(t+1) = \tau(t) - \tau(t)x(t) - \tau(t)e_1$$

де $x(t) = \sum_k c_k \Gamma(t)$ - коефіцієнт зниження токсичності внаслідок функціональної активності гепатоцитів.

$$DP(t+1) = DP(t) - DP(t)F - DP(t)e_2$$

Динаміка зміни клітинного складу печінки визначається параметрами переходу: $a(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються для входження в цикл реплікації; $b(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються в поліплоїдію; $b_{2j}(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються в двоядерні; $a_{2j}(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються з двоядерних гепатоцитів на розподіл; $g(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, що почали процес гіперплазії; $\omega(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються на контрольований апоптоз.

Конкуренція в моделі враховується у вигляді:

$$k(t) = 1 - \frac{1}{\Omega} (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t) + \Gamma_{gip}(t))$$

де Ω - ємність середовища.

При припущенні однорідності і незалежності справедливо наближення в середньому, яке призводить до рівнянь популяційної динаміки для різних типів клітин печінки.

Рівняння, що описують динаміку популяцій різних типів клітин печінки:

$$\begin{aligned} \Gamma(t+1) = & \Gamma(t) - a(t)k(t)\Gamma(t) + 2\mu(Tox(t))\Gamma(t) + a_{2j}(t)\Gamma^2(t) - g(t)\Gamma(t) - \\ & - \omega(t)\Gamma(t) - k(t)b(t)\Gamma(t) - r(Tox(t))\Gamma(t) + As(t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Gamma_2(t+1) = & \Gamma_2(t) - a(t)k(t)\Gamma_2(t) + 2\mu(Tox(t))\Gamma_2(t) + k(t)b(t)\Gamma(t) - g(t)\Gamma_2(t) - \\ & - k(t)b(t)\Gamma_2(t) - \omega(t)\Gamma_2(t) - r(Tox(t))\Gamma_2(t) + As(t) \end{aligned}$$

$$\Gamma^2(t+1) = \Gamma^2(t) + b_{2j}(t)\Gamma(t) - a_{2j}(t)\Gamma^2(t) - g(t)\Gamma^2(t) - \omega(t)\Gamma^2(t) - r(Tox(t))\Gamma^2(t) + As(t)$$

$$\Gamma_{gip}(t+1) = \Gamma_{gip}(t) + g(t) (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t)) - \omega(t)\Gamma_{gip}(t) - \\ - r(Tox(t))\Gamma_{gip}(t) + As(t)$$

$$As(t+1) = As(t) + \mu(Tox(t)) (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t) + \Gamma_{gip}(t)) - \\ - \omega(t)As(t) - r(Tox(t))As(t) - As(t)$$

$$Ap(t+1) = Ap(t) + \omega(t) (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t) + \Gamma_{gip}(t)) - r(Tox(t))As(t)$$

$$N(t+1) = N(t) + r(Tox(t)) (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t) + \Gamma_{gip}(t) + As(t) + Ap(t))$$

де: $\mu(Tox(t))$ - параметр циклу, що відповідає за затримку перебігу регенераційних процесів через токсичність; $r(Tox(t))$ - параметр, який посиляє клітини до некрозу під час високої токсичності.

2.2. Постановка задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регуляції процесів регенерації печінки.

В задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регуляції процесів регенерації печінки для заданої моделі передбачається, що організм здатний повністю керувати часовими параметрами переходів:

$$\bar{\lambda}(t) = (a(t), b(t), b_{2j}(t), a_{2j}(t), g(t), \omega(t)) - \text{керуючі параметри,} \\ 0 \leq \lambda_i(t) \leq 1, \forall t \in [0, T], i = 1, \dots, 6.$$

Нехай узагальнені рівняння, що описують динаміки популяцій різних типів клітин печінки і надані у попередньому пункті, є:

$$\bar{x}(t+1) = f(\bar{x}(t), \tau(t), \bar{\lambda}(t)), 0 \leq \lambda_i(t) \leq 1, \forall t \in [0, T] \quad (1)$$

де $\bar{x}(t) = (\Gamma(t), \Gamma_2(t), \Gamma_4(t), \Gamma^2(t), \Gamma_{gip}(t), As(t), Ap(t), N(t)) \in \mathbb{R}^n$ - типи функціональних клітин печінки в момент часу t , $\tau(t)$ - задана функція зовнішньої токсичності, $\bar{x}(0)$ - заданий початковий розподіл функціональних клітин печінки.

Вважаємо, що кожен з різних типів гепатоцитів має свій показник функціональності. Цей коефіцієнт визначає, наскільки ефективно клітина виконує свої функції. Процес гіперплазії підвищує функціональність печінки з допомогою нарощування білкових комплексів. Поліплоїдні та двоядерні гепатоцити функціонують ефективніше за рахунок збільшеного числа хромосом. А в результаті процесу реплікації утворюється дві клітини, що повністю функціонують.

Узагальнений показник функціональності печінки в момент часу t – $\Phi(t) = \sum_{i=1}^n c_i x_i(t)$.

Задача верхньої оцінки оптимальності полягає у знаходженні оптимальної стратегії $\bar{\lambda}^*(t)$, що доставляє мінімум сумарної зваженої середньоквадричного відхилення функціональності печінки від її оптимальної функціональності на інтервалі життєвого циклу організму.

$$\bar{\lambda}^*(t) = \arg \min_{\bar{\lambda}(t)} \sum_{i=0}^N v(t_i) (K - \Phi(t_i))^2 \quad (2)$$

$t_i = i\Delta t$, Δt – крок дискретизації, $[0, T] = \Delta t N$ – інтервал життєвого циклу організму.

K – оптимальна функціональна активність організму.

$0 \leq v(t_i) \leq 1$ – відносна вага моменту життєвого циклу.

3. Визначення верхньої оцінки оптимальності стратегій регенерації печінки в умовах часткової гепатектомії (РНх).

Найбільш часто використовуваною моделлю для вивчення фізіологічної регенерації печінки є модель часткової гепатектомії (РНх), вперше описана Хіггінсом і Андерсоном на щурах [20]. В цій моделі приблизно дві третини печінки видаляється хірургічним шляхом. Процес регенерації починається негайно, що призводить до повного відновлення маси печінки протягом 7-10 днів [18, 21]. Перевага хірургічної моделі в порівнянні з моделями токсичного пошкодження полягає в тому, що процес регенерації після РНх не пов'язаний з масивним некрозом і викликаним негострим запаленням, так що всі зміни, що спостерігаються після РНх, можна віднести до фізіологічного процесу регенерації. У клінічному контексті цей фізіологічний процес регенерації стає важливим у пацієнтів, які перенесли часткову резекцію печінки, у донорів та реципієнтів після трансплантації печінки від живого донора та у пацієнтів із гострою печінковою недостатністю.

Що нам відомо про процес резекції печінки з експериментів біологів? Збільшення розміру гепатоцитів (гіперплазія) відбувається вже через кілька годин після 70% РНх, набагато раніше, ніж їх вступ у клітинний цикл, і досягає піку через 1 день після 70% РНх, що дозволяє припустити, що збільшення розміру клітин є першою реакцією гепатоцитів на втрату маси печінки, як зазначили Хіггінс та Андерсон [20]. Оскільки гепатоцити трохи зменшуються в розмірах і починають активно вступати в клітинний цикл від 1 дня до 2 днів після 70% РНх, цей проміжний час може бути періодом, коли гепатоцити переходять з фази гіперплазії в фазу реплікації. Однак результати біологічних експериментів показують, що гіпертрофія виникає в нормальних гепатоцитах і передують реплікації клітин при регенерації печінки. Важливо відзначити, що рівень гіпертрофії печінки приблизно однаковий після 30 і 70% РНх, а гепатоцити практично не діляться після 30% РНх. Таким чином, гіпертрофія є

першою реакцією при регенерації, а реплікація ініціюється, якщо гіпертрофії недостатньо для відновлення функціональності печінки.

Поліплоїдія є характерною рисою гепатоцитів ссавців і близько 70% гепатоцитів дорослих гризунів є тетраплоїдними. Давно відомо, що плідність гепатоцитів збільшується після РНх [23, 24]. Хоча більшість гепатоцитів проходять фазу S при регенерації печінки після 70% РНх, не всі гепатоцити проходять цикл реплікації в повному обсязі, що зумовлює збільшення плоїдності.

Бінуклеація – ще одна цікава особливість гепатоцитів дорослих, яка починається з неонатальної печінки. Давно відомо, що кількість біядерних гепатоцитів зменшується під час регенерації печінки після 70% РНх, за оцінкою мікроскопічних спостережень та ручного підрахунку [25, 26].

Отже, при 30% РНх печінка відновлює свою початкову масу за рахунок збільшення розміру гепатоцитів, але ні число клітин, ні число ядер гепатоцитів не змінюються. Крім того, оскільки лише невелика частина гепатоцитів проходить фазу S, їх плоїдність істотно не змінюється. Навпаки, при видаленні 70% печінки через кілька годин після РНх відбувається гіперплазія гепатоцитів, за якою слідує реплікація клітин. Майже всі гепатоцити входять у S-фазу, але близько половини піддається клітинному поділу збільшення свого числа. Під час реплікації біядерні гепатоцити, мабуть, переважно піддаються нетрадиційному клітинному поділу, за якого хромосоми з двох ядер поділяються на два ядра з утворенням двох мононуклеарних дочірніх гепатоцитів. В результаті ядерне число зменшується, а плідність збільшується.

3.1 Задача пошуку верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки в умовах часткової гепатектомії (РНх).

Оскільки процес регенерації після резекції займає приблизно 7-10 днів задачу пошуку верхньої оцінки оптимальності (2) можна звести до такої:

$$\bar{\lambda}^*(t) = \arg \min_{\bar{\lambda}(t)} \sum_{i=0}^N (K - \Phi(t_i))^2 \quad (3)$$

Часовий крок дискретизації Δt потрібно обрати так, щоб було враховано швидкість протікання усіх модельованих процесів. Кожен із згаданих процесів має характеристичний час перебігу. В ідеальних умовах реплікація триває - 24 години, перехід у поліплоїдність - 12 годин, гіперплазія - 30 - 60 хвилин, розподіл двоядерних гепатоцитів - 1-2 години. Згідно цього, крок дискретизації Δt було обрано - 10 хвилин, а інтервал моделювання $[0, T]$ - 10 днів.

Для 30% РНх та 70% РНх було задано такий початковий розподіл клітин $\bar{x}(0)$: (30% РНх) 51% - кількість нормальних гепатоцитів; 7% - кількість поліплоїдних гепатоцитів; 4% - кількість двоядерних гепатоцитів; 8% - кількість гепатоцитів в стані гіперплазії; (70% РНх) 21% - кількість нормальних гепатоцитів; 5% - кількість поліплоїдних гепатоцитів; 3% - кількість двоядерних гепатоцитів; 1% - кількість гепатоцитів в стані гіперплазії. При резекції

печінки внаслідок травми утворюється певна кількість некротичних клітин, продукти розпаду яких затримують процес регенерації.

Кількість некротичних клітин для обох випадків задаємо на рівні 10%.

Функція зовнішньої токсичності $\tau(t) = 0$.

Задачу пропонується розв'язувати методом Нелдера – Міда [27], метод оптимізації (пошуку мінімуму) функції від кількох змінних. Цей метод використовувався в функції optimize з модуля scipy.optimize бібліотеки для python мови, яка використовується для математичних розрахунків.

Алгоритм полягає у формуванні симплексу та подальшого його деформування у напрямку мінімуму, за допомогою трьох операцій: відображення; розтягування; стиску. Використаємо реалізацію методу Нелдера-Міда, в якому параметри розширення, звуження та звуження залежать від розмірності задачі оптимізації [28].

3.2. Результати чисельних розрахунків для задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки після 30% та 70% РНх

При розв'язанні задачі оптимізації для відновлення функціонального стану печінки були отримані такі стратегії регенерації (Рис.1).

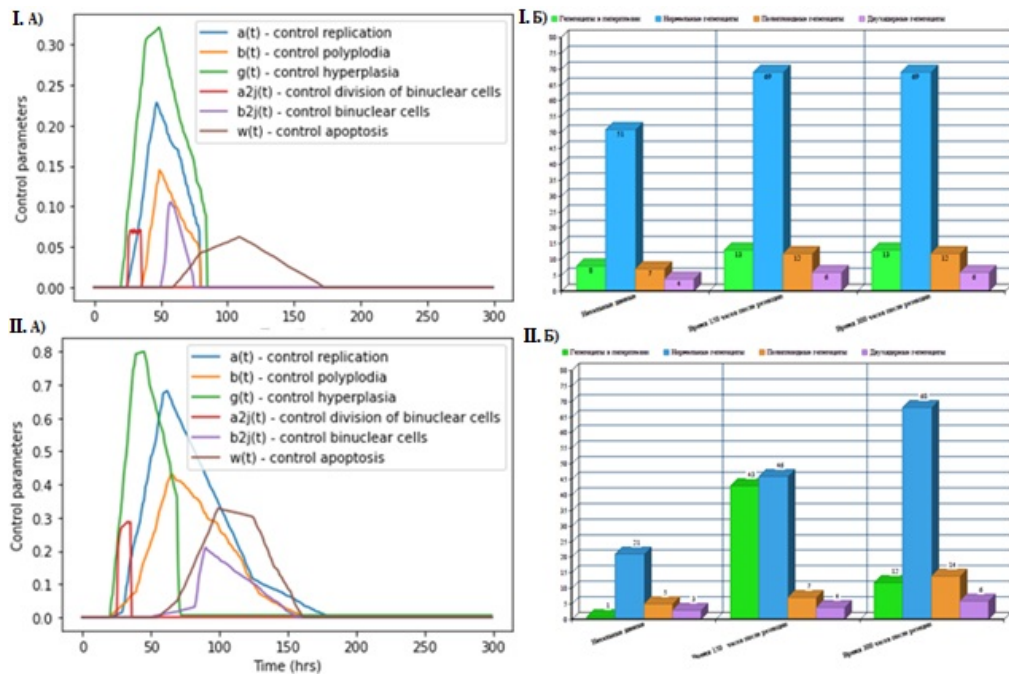


Рис. 1. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 30% РНх (I) або 70% РНх (II).

Помітимо на графіках, що перші години процес регенерації не відбувається через внутрішню токсичність від продуктів розпаду некрозу. Далі починається процес збільшення розміру гепатоцитів (гіперплазія, керуючий параметр $g(t)$) - це перша реакція організму задля відновлення його функціо-

нальності. Майже водночас з гіперплазією відбувається ділення двоядерних клітин (керуючий параметр $a_{2j}(t)$). Бінуклеація теж є швидким процесом для поновлення функціональності печінки. Після 70% і 30% РНх гіперплазія відбувається вже через добу, набагато раніше, ніж всі інші процеси, що збігається з біологічними експериментами. Процес гіперплазії досягає піку через 2 дні. Далі гепатоцити починають активно вступати в клітинний цикл у 2-4 дні після 70% РНх, гепатоцити переходять з фази гіперплазії в фазу реплікації. Можна побачити на графіках рис.2, що параметр (t) , що відповідає за відносну долю гепатоцитів, які ініціюються в реплікацію, для випадка 30% РНх значно менший, ніж для випадка 70% РНх. Таким чином, у випадку 30% РНх гепатоцити майже не діляться. Це відповідає тому, що ми спостерігаємо у житті. Процес $\omega(t)$, що відповідає за контрольований апоптоз гіпертрофованих гепатоцитів, допомагає зробити клітинний склад печінки більш оптимальним для реакції на подальші стресові впливи на печінку. Цей процес поступово оновлює склад печінки і позбавляється від гіпертрофованих гепатоцитів і замість них звільняє місце для нормальних гепатоцитів, які утворюються в результаті циклів реплікації.

Відновлення функціонального стану печінки після 30% РНх та 70% РНх наведено на графіках (Рис.2).

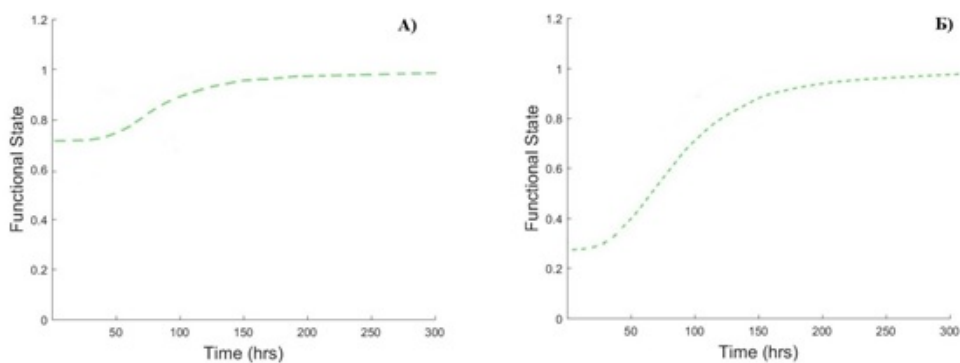


Рис. 2. Відновлення функціонального стану печінки після 30% РНх (А) або 70% РНх (Б).

Отримані у чисельних експериментах стратегії регенерації печінки для задачі верхньої оцінки оптимальності якісно збігаються з тими процесами регенерації печінки, які можна спостерігати під час біологічних експериментів.

3.3. Перевірка гіпотез.

На сучасному рівні розвитку техніки біологічного експерименту ми не можемо спостерігати багато ключових молекулярних процесів, які відбуваються в клітині під час регенерації печінки. Як наслідок цього математичні моделі регенерації печінки передбачають велику кількість гіпотез щодо правил регуляції.

Тому давайте для задачі верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх оцінимо, який вклад має кожен з керуючих параметрів у процесі регенерації печінки. Перевіримо такі гіпотези: наскільки вагомий вклад має процес $\omega(t)$ - контрольованого апоптозу (для цього розглянемо випадки з відсутністю процесу апоптозу і з випадковим апоптозом), як впливають на стратегію регенерації печінки інші процеси (випадки постійних поліплодії, ділення двоядерних і утворення двоядерних).

Гіпотеза 1. Відсутність процесу апоптозу.

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх у випадку, коли $\lambda_6(t) = \omega(t) = 0, \forall t$.

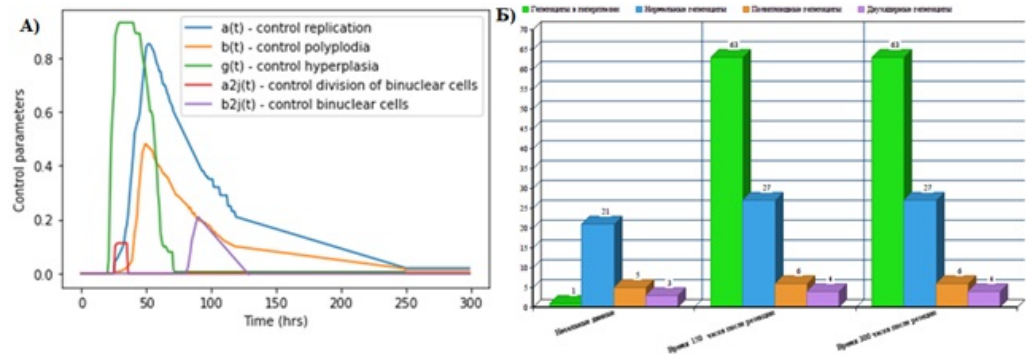


Рис. 3. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку відсутності апоптозу.

На рис. 3 маємо стратегію регенерації печінки після 70% РНх у випадку відсутності контрольованого апоптозу. Як бачимо з клітинного складу печінки (рис.3.Б), що після збільшення свого розміру клітини так і залишаються у гіпертрофованому стані.

Гіпотеза 2. Процес апоптозу гіперпластичних клітин є випадковим.

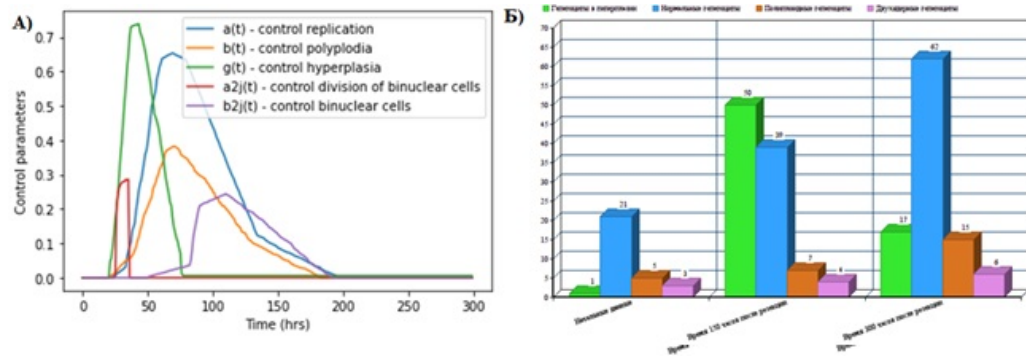


Рис. 4. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку неконтрольованого апоптозу.

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації

печінки після 70% РНх у випадку, коли процес апоптозу є випадковим і має експоненційний розподіл $\lambda_6(t) = \omega(t) = \alpha e^{\alpha t}, \forall t, \alpha > 0$.

Якщо порівняти стратегії регенерації печінки у випадках повної керованості (рис.2.ІІ) і контрольованого апоптозу (рис.4), побачимо, що отримані стратегії дуже схожі, хоча у випадку неконтрольованого апоптозу процеси дещо менш інтенсивні.

Гіпотеза 3. Процес поліплодії є постійним.

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх у випадку, коли $\lambda_2(t) = b(t) = 0.1, \forall t$.

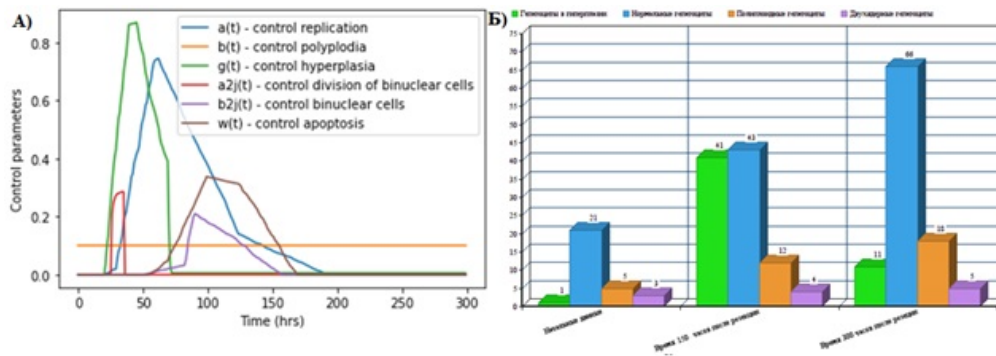


Рис. 5. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку постійної поліплодії.

Порівняємо стратегії регенерації печінки у випадках повної керованості (рис.2.ІІ) і постійної поліплодії (рис.5). Отримані стратегії регенерації дуже схожі, однак у випадку постійної поліплодії (рис.5.Б) підсумкова доля поліплоїдних гепатоцитів більша, ніж у випадку повної керованості.

Гіпотеза 4. Процес ділення двоядерних гепатоцитів є постійним.

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх у випадку, коли $\lambda_4(t) = a_{2j}(t) = 0.2, \forall t$.

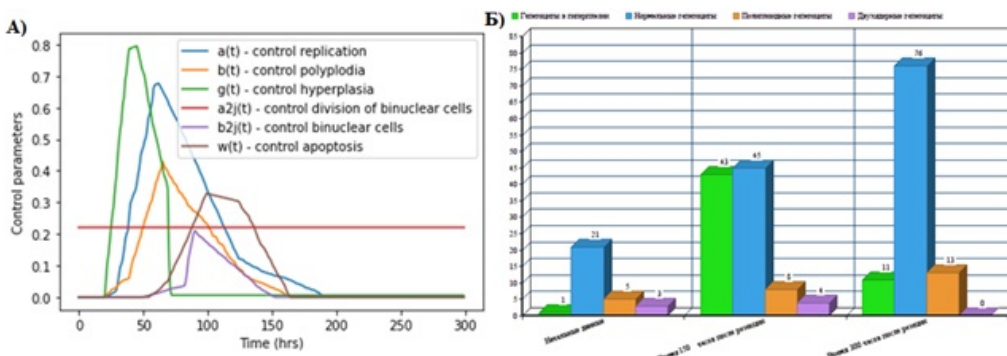


Рис. 6. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку постійної бінуклеації.

Порівняємо стратегії регенерації печінки у випадках повної керованості (рис.2.П) і постійного ділення двоядерних гепатоцитів (рис.6). Отримані стратегії регенерації схожі, однак у випадку постійного ділення двоядерних гепатоцитів (рис.6.Б) після протікання процесу регенерації печінки підсумкова доля двоядерних гепатоцитів нульова, тому що діє постійний сигнал на їх ділення.

Гіпотеза 5. Процес утворення двоядерних гепатоцитів є постійним.

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх у випадку, коли $\lambda_3(t) = b_{2j}(t) = 0.2, \forall t$.

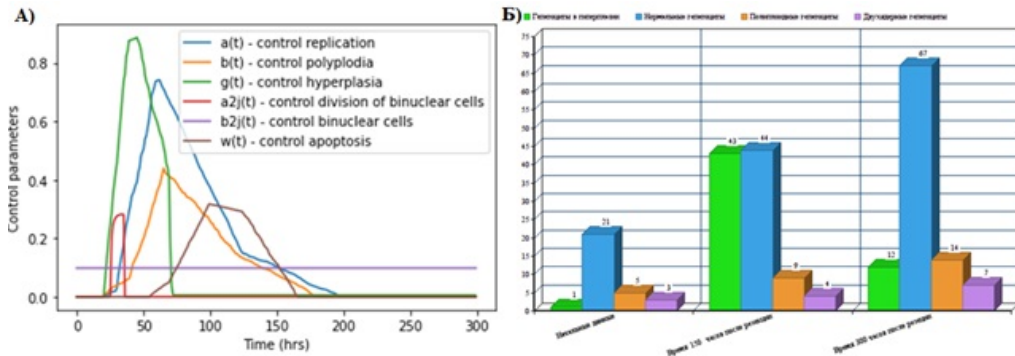


Рис. 7. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку постійного сигналу на утворення двоядерних гепатоцитів.

Порівняємо стратегії регенерації печінки у випадках повної керованості (рис.2.П) і постійного сигналу на утворення двоядерних гепатоцитів (рис.7). Отримані стратегії регенерації схожі, однак у випадку постійного сигналу на утворення двоядерних гепатоцитів (рис.7.Б) бачимо, що при закінченні процесу регенерації печінки підсумкова доля двоядерних гепатоців більша, ніж у випадку повної керованості.

Таким чином, верхня оцінка оптимальності процесів регенерації печінки найточніше відображає процеси, що відбуваються в біологічному експерименті під час регенерації. Як наслідок, це призводить до гіпотези, що гіперплазні клітини підпорядковані контролюваному апоптозу з боку організму, яку потрібно підтвердити в біологічному експерименті.

4. Висновки

У випадку часткової гепатектомії отримані у чисельних експериментах стратегії регенерації печінки для задачі верхньої оцінки оптимальності якісно збігаються з тими процесами регенерації печінки, які можна спостерігати під час біологічних експериментів.

Розглянуто гіпотези про ключові процеси регенерації печінки. При аналізі цих гіпотез було виявлено, що розв'язання запропонованої нами задачі

оптимізації є верхньою оцінкою всіх гіпотез. Стратегії регенерації печінки, отримані для різних гіпотез, не сильно відрізняються, оскільки значну роль у процесі регенерації після часткової гепатектомії має процес гіперплазії, який у всіх гіпотезах є керованим параметром.

У цій роботі розглянуто обмежений сценарій регенерації печінки (випа-док часткової гепатектомії печінки). Задача верхньої оцінки оптимальності та перевірку гіпотез необхідно розглянути в інших розширених сценаріях: випадки зовнішнього токсичного впливу різної інтенсивності та комбінації зовнішнього токсичного впливу та резекції печінки.

Історія статті: отримана: 29 березня 2023; прийнята: 6 червня 2023.

REFERENCES

1. N. Kiani, D. Gomez-Cabrero, G. Bianconi. *Networks of Networks in Biology: Concepts, Tools and Applications*. Cambridge: Cambridge University Press. 2021. 214 pp. DOI 10.1017/9781108553711
2. O. Wolkenhauer, M. Mesarovic. Feedback dynamics and cell function: why systems biology is called systems biology. *Mol BioSyst.* – 2005. – Vol. 1(1). – P. 14–16. DOI: 10.1039/B502088N
3. E.T. Liu. Systems biology, integrative biology, predictive biology. *Cell.* – 2005. – Vol. 121(4). – P. 505–506. DOI: 10.1016/j.cell.2005.04.021
4. W.J. Sutherland. The best solution. *Nature.* – 2005. – Vol. 435. DOI: 10.1038/435569a
5. N. Rashevsky. *Mathematical principles in biology and their applications*. 1961. Springfield, LA. 128 pp.
6. R. Rosen. *Optimality Principles in biology*. 1967. Springer New York, NY. 198 pp. DOI 10.1007/978-1-4899-6419-9
7. N. Tsiantis, J.R. Banga. Using optimal control to understand complex metabolic pathways. *BMC Bioinformatics.* – 2020. – Vol. 21. DOI 10.1186/s12859-020-03808-8
8. E. Todorov. Optimality principles in sensorimotor control. *Nature neuroscience.* – 2004. – Vol. 7(9). – P. 907–915. DOI 10.1038/nn1309
9. M. G. J. de Vos, F. J. Poelwijk, S. J. Tans. Optimality in evolution: new insights from synthetic biology. *Current opinion in biotechnology.* – 2013. – Vol. 24(4). – P. 797–802. DOI 10.1016/j.copbio.2013.04.008

10. J.M. Smith. Optimization theory in evolution. *Annu Rev Ecol Syst.* – 1978. – Vol. 9(1). – P. 31–56. DOI: 10.1146/annurev.es.09.110178.000335
11. G.A. Parker, J.M. Smith et al. Optimality theory in evolutionary biology. *Nature.* – 1990. – Vol. 348(6296). – P. 27–33. DOI: 10.1038/348027a0
12. I. Yegorov, F. Mairet, H. De Jong, J.L. Gouze. Optimal control of bacterial growth for the maximization of metabolite production. *J Math Biol.* – 2019. – Vol. 78(4). – P. 985–1032. DOI: 10.1007/s00285-018-1299-6
13. L. Bayon, P.F. Ayuso, J. Otero, P. Suarez, C. Tasis. Influence of enzyme production dynamics on the optimal control of a linear unbranched chemical process. *J Math Chem.* – 2019. – Vol. 57(5). – P. 1330–1343. DOI: 10.1007/s10910-018-0969-36
14. M.D. Petkova, G. Tkacik, W. Bialek, E.F. Wieschaus, T. Gregor. Optimal decoding of cellular identities in a genetic network. *Cell.* – 2019. – Vol. 176(4). – P. 844–855. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.007
15. V. V. Karieva, S. V. Lvov. Mathematical model of liver regeneration processes: homogeneous approximation, *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. “Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics”.* – 2018. – Vol. 87. – P. 29–41. DOI: 10.26565/2221-5646-2018-87-03
16. V. V. Karieva, S. V. Lvov, L. P. Artyukhova. Different strategies in the liver regeneration processes. Numerical experiments on the mathematical model. *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. “Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics”.* – 2020. – Vol. 31. – P. 36–44. DOI: 10.26565/2221-5646-2020-91-03
17. G. Y. Minuk. Hepatic regeneration. If it ain’t broke, don’t fix it. *Can. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 418–424. DOI: 10.1155/2003/615403
18. R. Taub. R. Liver Regeneration: From Myth to Mechanism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* – 2004. – Vol. 5. – P. 836–847. DOI: 10.1038/nrm1489
19. T. Itoh, A. Miyajima. Liver regeneration by stem/progenitor cells. *Hepatology.* – 2014. – Vol. 59(4)– P. 1617–1626. DOI: 10.1002/hep.26753
20. G. M. Higgins, R. M. Anderson. Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal, *Archives of Pathology.* – 1931. – Vol. 12. – P. 186–202.
21. K. Nishiyama, H. Nakashima, M. Ikarashi, M. Kinoshita, M. Nakashima, S. Aosasa et al. Mouse CD11b+Kupffer cells recruited from bone marrow accelerate liver regeneration after partial hepatectomy. *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0136774

22. Y. Miyaoka, A. Miyajima. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Division*. – 2013. – Vol. 8. – P. . DOI: 10.1186/1747-1028-8-8
23. Y. Miyaoka, K. Ebato, H. Kato, S. Arakawa, S. Shimizu, A. Miyajima. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol*. – 2012. – Vol. 22. – P. 1166–1175. DOI: 10.1016/j.cub.2012.05.016
24. G. Gentric, S. Celton-Morizur, C. Desdouets. Polyploidy and liver proliferation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 36. – P. 29–34. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.05.011
25. H.W. Beams, R.L. King. The origin of binucleate and large mono nucleate cells in the liver of the rat. *Anat Rec*. – 1942. – Vol. 83. – P. 281–297. DOI: 10.1002/ar.1090830207
26. P. M. G. St. Aubin, N. L. R. Bucher. A study of binucleate cell counts in resting and regenerating rat liver employing a mechanical method for the separation of liver cells. *Anat Rec*. – 1952. – Vol. 112. – P. 797–809. DOI: 10.1002/ar.1091120406
27. J. Nelder, R. Mead. A simplex method for function minimization. *Computer Journal*. – 1965. – Vol. 7 (4). – P. 308–313. DOI: 10.1093/comjnl/7.4.308
28. F. Gao, L. Han. Implementing the Nelder-Mead simplex algorithm with adaptive parameters. *Computational Optimization and Applications*. – 2012. – Vol. 51. – P. 259–277. DOI: 10.1007/s10589-010-9329-3

**Liver regeneration after partial hepatectomy:
the upper optimality estimate**

V. V. Karieva¹, S. V. Lvov²

¹ *Department of Applied Mathematics*

² *Research Institute of Biology*

*V. N. Karazin Kharkiv National University
4, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022*

This work deals with one of the important problems in Biomathematics, namely the development of mathematical models for the dynamics of complex biological systems, which are sufficiently clear and predictable. A necessary condition for the development of such models is the solution to the problem of identifying the objective regulation principles and rules of the "cellular system", which determines among all possibilities the "true path" of its dynamics, which we observe in the experiment.

One of the promising approaches to solving this problem is based on the hypothesis that the processes' regulation of maintaining/restoring the dynamic homeostasis of body's tissues and organs occurs according to certain

principles, optimality criteria, which have developed due to the natural selection of the organism during its previous evolution.

Currently, it is quite difficult to solve this problem due to many uncertainties in the ways of the previous organism's evolution, changes in external conditions, as well as the high computational complexity of solving such a problem.

Instead, we proposed a simplified task of finding regulation control strategies, which gives a upper optimality estimate for the processes of maintaining/restoring dynamic liver homeostasis. The upper optimality estimate of the regulation and hypothesis testing for the liver regeneration model was considered for the case of partial hepatectomy (PHx) and was solved by Python methods.

It was shown that in the case of partial hepatectomy the liver regeneration strategies, which are obtained in numerical experiments for the problem of upper optimality estimation, qualitatively coincide with those processes of liver regeneration that can be observed during biological experiments.

The following hypotheses were also tested in numerical experiments: how important is the process of controlled apoptosis, how other processes (polyploidy, division and formation of binucleated hepatocytes) affect the liver regeneration strategy.

Keywords: **mathematical model of regeneration processes; partial hepatectomy; dynamic programming; optimality criterion.**

Article history: Received: 29 March 2023. Accepted: 6 June 2023.

How to cite this article:

V. V. Karieva, S. V. Lvov, Liver regeneration after partial hepatectomy: the upper optimality estimate. *Visnyk of V. N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics*, Vol. 97, 2023, p. 41–58. DOI: 10.26565/2221-5646-2023-97-04 (in Ukrainian)