



УДК 515.2 + 519.5

ГЕОМЕТРИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНІТЕТУ ЛЮДИНИ, ЯК СИСТЕМИ ЗІ ЗВОРОТНІМ ЗВ'ЯЗКОМ

Северин В.П., д.т.н.

Ніцин Д.О., к.т.н.

Сидоренко О.С., к.т.н.

Національний технічний університет «ХПІ»,

Тел. (057) 707-64-31

Анотація – Розглянуто базову модель імунітету людини, як відповіді організму на вторгнення антигену. Побудована модель імунної відповіді на основі моделі інфекційних хворіб Марчука. Проаналізовано результати роботи обраної моделі на прикладах загальної імунної реакції і хронічних захворювань.

Ключові слова – імунна система, інфекційні захворювання, геометричне моделювання, математична модель, регресійна модель, модель Марчука.

Актуальність проблеми. Основне призначення імунної системи полягає у виявленні антигенів (генетично чужорідних організмів, клітин і молекул) і їх знищення або нейтралізації їх патогенного дії. Антиген може мати як зовнішнє походження (бактерії, віруси, токсини, лікарські препарати, медичні протези, пересажені органи та ін.), так і внутрішнє (пухлинні клітини, старіючі власні тканини, організми нормальної мікрофлори і т.п.). Актуальність використання математичного моделювання системи імунітету обумовлена наступним. При побудові моделі проводиться систематизація, узагальнення, аналіз експериментальних спостережень і наявних теорій, а також надається точне причинно-наслідкове формулювання біологічної або біофізичної гіпотези, що лежить в основі моделі. Дослідження моделей дозволяє виділити ключові змінні і параметри, оцінити відносну значимість врахованих при моделюванні регуляторних механізмів, визначити біфуркаційні значення коефіцієнтів, які задають межі різної динамічної поведінки систем. Все це має велике теоретичне значення.

Крім цього, математичні моделі дають можливість спрогнозувати на кількісному рівні реакцію системи імунітету на той чи інший антиген, зовнішні умови системи, а також форму взаємодії системи і зовнішніх умов. Це особливо важливо, коли експериментальне відтворення відповіді системи ускладнене або, коли досвід потребує значної витрати часу і ресурсів.

Метою статті є аналіз існуючих методів математичного та геометричного моделювання біологічних систем для опису імунітету людини, як системи зі зворотним зв'язком. Розглянуті методи моделювання повинні мати практичне застосування, а не тільки теоретично описувати систему. При аналізі методів необхідно враховувати специфіку сприйняття результатів моделювання медичними працівниками, що вимагає розширеної і адекватної візуалізації результатів моделювання.

Основна частина. Для побудови математичної моделі, яка описує основні закономірності гуморальної імунної відповіді на білок – антиген, що вводиться, використовується популярна гіпотеза, згідно з якою імунокомпетентні клітини (*B*-лімфоцити) під впливом антигену зазнають якісних змін. Можна розрізнити три послідовних стани клітин *X*, *Y* та *Z*,

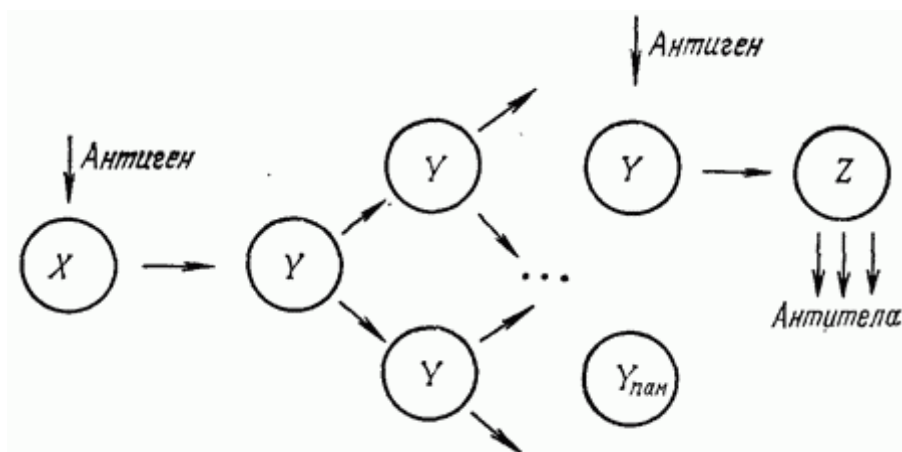


Рис. 1. Схема диференціювання елементів імунітету

де *X* – це клітини-попередники, що після взаємодії з антигеном переходять в проліферуючий стан *Y* (незрілі плазмоцити, або бласти). Клітини *Y* швидко діляться і поступово набувають здатність виробляти специфічні антитіла проти даного антигену. Вторинна



взаємодія клітин Y з антигеном переводить їх у кінцевий стан Z – плазматичних клітин, що не здатні ділитися, але які виробляють антитіла з великою швидкістю. Клітини, що неспроможливі вступити в контакт з антигеном Y , переходять в стан $Y_{\text{пам}}$ – пам'ятних клітин, що циркулюють в організмі достатньо довго і забезпечують «іммунну пам'ять» до даного антигену.

Широке коло явищ імунітету охоплюють моделі інфекційних хворіб запропонованих академіком Г.І. Марчуком.

Найпростіша математична модель інфекційного захворювання записується у вигляді системи четвертого порядку з запізненням:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= (\beta(T) - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \vartheta(m)\alpha(T)V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_F - \eta\gamma V)F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m, \end{aligned} \quad (1)$$

де V – концентрація узагальненого «вірусу» (антитіл), C – плазмоцитів, F – узагальнених антитіл (це можуть бути і ефекторні клітини), dm – описує в явному вигляді динаміку ураженого антигеном органу-мішені, m – частка ураженої частини органу,

$$0 \leq m \leq 1.$$

Перше рівняння показує стан антитіл в організмі. Концентрація антитіл залежить від темпу їх розмноження в організмі за проміжок часу та від темпу знищення їх антитілами.

Друге рівняння говорить про те, як імунна система реагує на наявність антитіл в організмі. Вона накопичує плазматичні клітини C . Наростання концентрації цих клітин залежить від числа активних V – лімфоцитів і темпу їх розмноження, за винятком тих з них, які виходять з роботи системи в результаті природного старіння.

Третє демонструє, як виробляються антитіла F . Зміна кількості антитіл за dt залежить від швидкості їх виробництва, числа пов'язаних з вірусом антитіл і числа загиблих антитіл.

Четверте визначає ступінь ураження органу антигеном. Маса ураженого органу m залежить від різної для різних захворювань

патогенності джерела антигену та від здатності органу відновлюватися, яка, в свою чергу, пов'язана з дієздатністю імунних клітин.

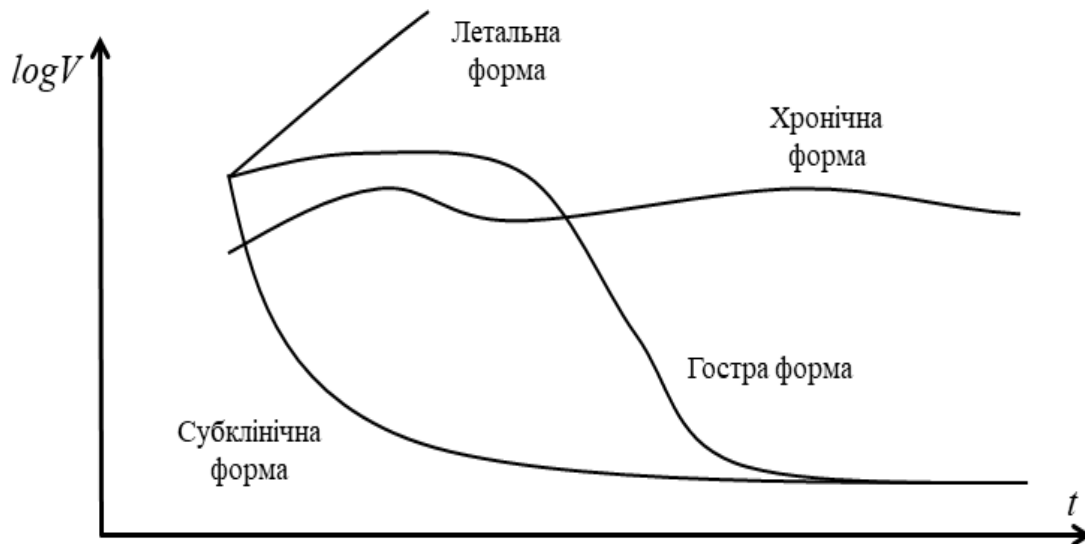


Рис. 2. Моделювання основних форм протікання інфекційних захворювань людини

У моделі (1) може враховуватися вплив температури тіла на динаміку імунної реакції. Коефіцієнт розмноження вірусу $\beta(T)$ падає при збільшенні температури T , а коефіцієнт стимуляції плазмоцидів $\alpha(T)$ – зростає.

Після проведеного моделювання в графічній формі були показані основні результати (рис. 2). На першому етапі змодельовані основні форми протікання інфекційних захворювань людини.

По-перше, модель показала, що хвороба залежить не від початкової дози зараження, а від того чи пройшли антигени імунологічний бар'єр, чи ні. Якщо ні – хвороба не прогресує, кількість вірусів в організмі монотонно убуває зменшуючись до нуля ($V \rightarrow 0$). По-друге, що кожна форма хвороби має свою, чітко виражену, особливість виникнення і розвитку, що піддається кількісному і графічному аналізу.

У разі субклінічної форми інфекція імунологічний бар'єр не долає. Організм практично не вражається, а концентрація антигенів в ньому поступово зменшується до нуля. В результаті такої постійної

стимуляції антигенами в організмі накопичуються імунні клітини пам'яті. Рівень плазматичних клітин постійно підтримується на певній позначці, а разом з ним підтримується і імунологічний бар'єр.

При гострій формі відбувається швидке збільшення кількості антитіл, здійснюється ефективна імунна відповідь, спостерігається різкий спад кількості збудника, повне виведення його з організму і одужання. Але при глибокому і великому ушкодженні будь-якого органу ($m \rightarrow 1$) захворювання може перейти з гострої форми в хронічну. При моделюванні неадекватного лікування, що знижувало би функції імунної системи, також відбувся перехід з гострої форми захворювання в хронічну.

У моделі хронічної форми кілька ознак є провідними, а саме: деяка невелика кількість антигену, що пройшов імунологічний бар'єр і постійно присутній в організмі, млявий перебіг хвороби і слабке ураження органів.

На другому етапі було змодельоване протікання хронічного захворювання з імунною відповіддю. Вивчалися моделі двох форм його перебігу: латентний перебіг і хронічне захворювання з періодичними загостреннями. Результати були отримані в зручній для користувачів графічній формі.

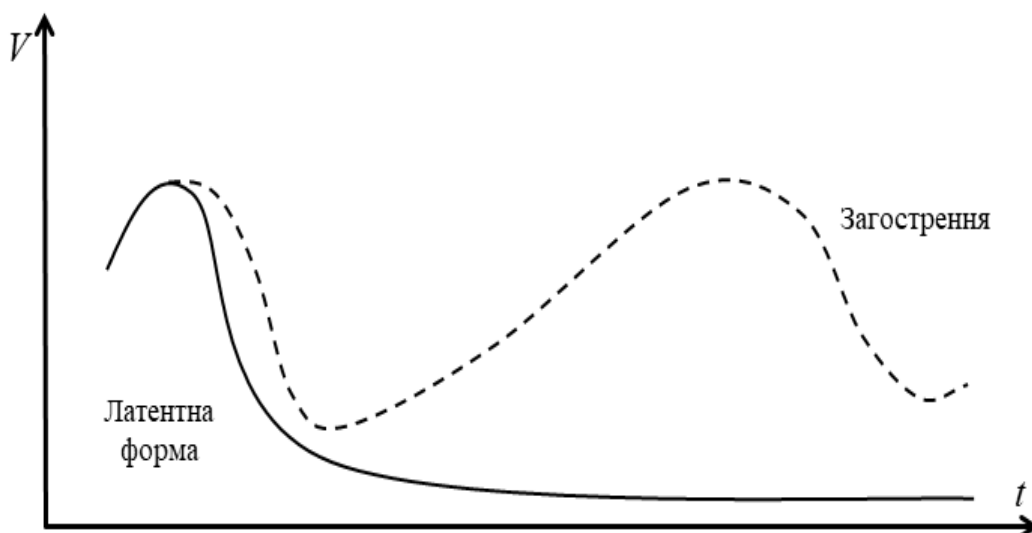


Рис. 3. Моделювання поведінки антигену при хронічному перебігу захворювання

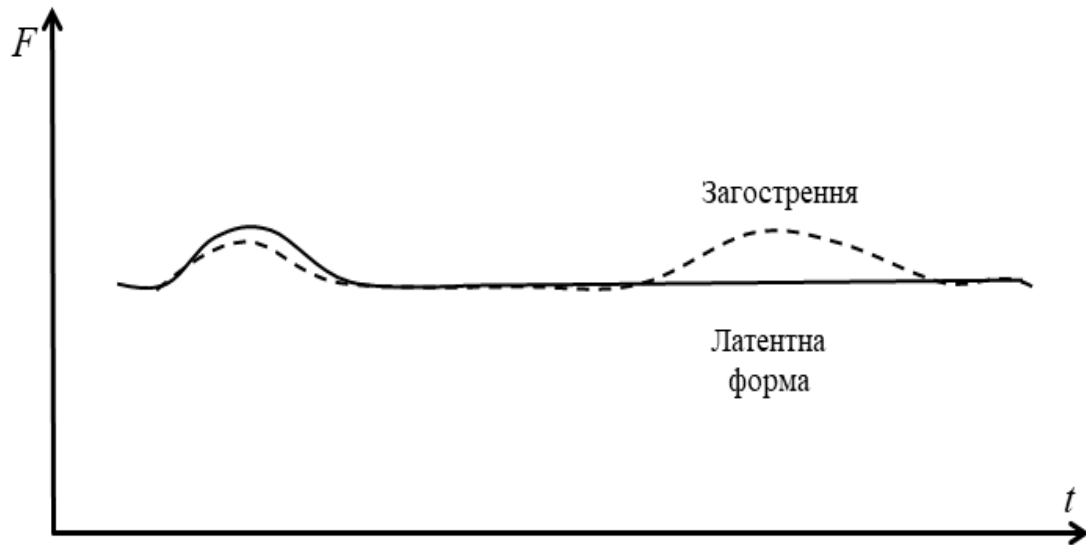


Рис. 4. Моделювання поведінки антитіл при хронічному перебігу захворювання

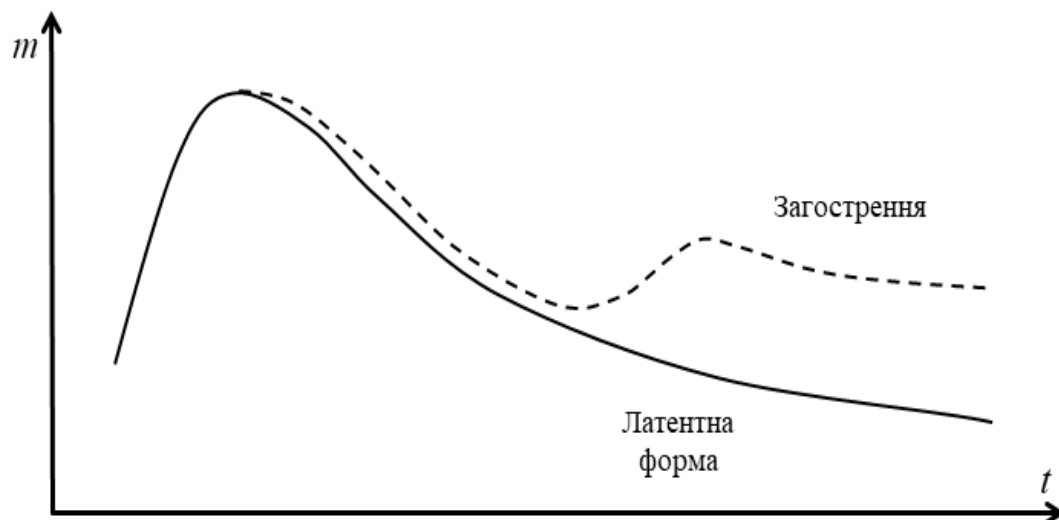


Рис. 5. Моделювання поведінки органів при хронічному перебігу захворювання



В результаті моделювання отримані результати, що описують поведінку системи при хронічному перебігу захворювання.

Для латентної форми характерна одноразова атака антигену з подальшим збереженням рівня. Відповідно до цього рівень антигенів залишається постійним після відбиття першої атаки. Органи з часом відновлюються.

При хронічному перебігу захворювання з загостреннями звертає на себе увагу більш сильна перша атака при декілька слабкій імунній відповіді. Рівень антигену підвищується практично відразу після неповного одужання і зростає до тих пір, поки не відбудеться загострення. Антитіла зберігають постійний рівень після першого захворювання і їх кількість піднімається тільки в момент загострення з подальшим зниженням до константного рівня. Органи відновлюються після першої атаки, але загострення призводить до різкого погіршення стану.

Отримані результати моделювання цілком відповідають конкретним клінічним результатам. Заснована на дослідженнях академіка Г.І. Марчука, математична модель дозволяє аналізувати не тільки поведінку імунної системи людини при інфекційних захворюваннях, а й оцінювати поведінку імунітету в цілому.

Висновки. Розглянуто модель інфекційних захворювань академіка Г.І. Марчука і показано, що вона може бути застосовна для моделювання імунної відповіді організму людини в цілому. Проаналізовано моделі загального і хронічного захворювань. Напрямок подальших досліджень є розробка методу визначення коефіцієнтів моделі для практичного застосування.

Література

1. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии: вычислительные методы и эксперименты /Г.И.Марчук //.-М.: Наука, 1991-276с.
2. *Марри Дж.* Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях /Дж.Марри //.-М.:Мир, 1983-397с.
3. *Романюха А.А.* Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний /А.А.Романюха //.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012-217с.
4. *Неймарк Ю.И.* Математические модели в естествознании и технике /Ю.И.Неймарк //.-Н. Новгород: Издательство Нижегородского университета, 2004-281с.



ГЕОМЕТРИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИММУНИТЕТА ЧЕЛОВЕКА КАК СИСТЕМЫ С ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ

В.П. Северин, Д.А. Ницын, Е.С. Сидоренко

Аннотация

Рассмотрена базовая модель иммунитета человека, как ответ организма на вторжение антигена. Построена модель иммунного ответа на основе модели инфекционных болезней Марчука. Проанализированы результаты работы выбранной модели на примерах общего иммунной реакции и хронических заболеваний.

GEOMETRIC MODELING OF HUMAN IMMUNITY AS A SYSTEM WITH FEEDBACK

V. Severyn, D. Nitsyn, O. Sydorenko

Summary

Antigens detecting and their destruction or neutralization of their pathogenic action (genetically alien organisms, cells and molecules) is the main purpose of the immune system. Antigen can have as an external origin (bacteria, viruses, toxins, medicines, medical prostheses, transplanted organs, etc.), and internal (tumor cells, aging own tissues, organisms of normal microflora, etc.). The basic model of human immunity as a response to an antigen invasion is considered. The model of the immune response based on the Marchuk model of infectious diseases is constructed. The results of the work of the chosen model on examples of the general immune response and chronic diseases are analyzed.