

# УПРАВЛЕНИЕ В БИОЛОГИЧЕСКИХ И ПРИРОДНЫХ СИСТЕМАХ

---

УДК 519.8.812.007

*Н.И. Аралова, Л.Я.-Г. Шахлина, С.М. Футорный*

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ СПОРТСМЕНА ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

**Ключевые слова:** математическая модель функциональной системы дыхания, тренировочный процесс спортсменов, иммунная система спортсменов, перетренированность спортсменов.

### Введение

Организм — самостоятельно существующая единица органического мира, представляющая собой саморегулирующуюся систему, которая реагирует на различные изменения внешней среды. На внешние и внутренние раздражения организм человека реагирует как единое целое, может существовать лишь при постоянном взаимодействии с окружающей средой и самообновляться в результате такого взаимодействия. Согласно учению о функциональных системах, из которых состоит организм, координацию и интеграцию их деятельности обеспечивают нейрогуморальные механизмы биологической регуляции при адаптации организма к изменениям внешней и внутренней среды.

### Иммунологическая реактивность организма спортсмена

Спортивная тренировка предполагает укрепление здоровья, формирование и совершенствование двигательных навыков, расширение функциональных возможностей организма для достижения высоких спортивных результатов в избранном виде спорта за счет систематического воздействия на организм спортсмена физических нагрузок разной интенсивности и направленности [1]. Однако стремление к достижению высоких спортивных результатов, несоблюдение тренером индивидуального подхода при планировании тренировочных и соревновательных нагрузок спортсмена, превышающих функциональные возможности организма, недостаточный период построгогрузочного восстановления могут стать причиной перетренированности — патологического состояния организма, которое проявляется в перенапряжении (нарушении) функций систем организма, в том числе и систем неспецифической защиты организма и иммунитета [2–4].

Реакция системы иммунитета зависит от интенсивности и продолжительности физических нагрузок, интервала отдыха между ними, скорости построгогрузочного восстановления, т.е. формируется кумулятивный ответ на повторяющуюся систему спортивных физических и психоэмоциональных нагрузок [5].

Изменения функций системы иммунитета у лиц, занимающихся физической культурой и спортом, имеют дозозависимый эффект: максимальные физические

нагрузки угнетают функции иммунной системы, а оптимальные нормализуют и стимулируют их. Существует также обратная зависимость: нарушение деятельности иммунной системы может оказаться одним из ведущих факторов, лимитирующих работоспособность спортсмена [6, 7].

Состояние иммунной системы, развивающееся при физических нагрузках, превышающих функциональные возможности организма спортсмена, нарушение процессов адаптации к ним характеризуются как выраженный и стойкий вторичный иммунодефицит.

Физические нагрузки высокой интенсивности угнетают преимущественно Т-систему иммунитета из-за торможения образования лимфоцитов. Это выражается в уменьшении относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, снижении их метаболической и функциональной активности. В меньшей степени изменяются показатели В-системы иммунитета. На фоне уменьшения содержания и снижения функциональной активности Т-клеток В-лимфоциты, сохраняясь количественно, могут даже повысить на определенное время свою функциональную активность [5].

При иммунодефиците, возникающем вследствие физической перетренированности, наряду с общим угнетением Т-системы иммунитета нарушаются взаимоотношения между различными субпопуляциями иммунокомпетентных клеток [7, 8].

При систематическом физическом переутомлении суммирование стрессовых воздействий, недостаточные для восстановления интервалы отдыха, описанные выше нарушения в лимфоидных органах и тканях, носящие сначала компенсаторный характер, сменяются стойким уменьшением количества лимфоцитов, снижением их функциональной активности. На этой стадии начинается «клеточное опустошение» костного мозга, нарастают гипопластические процессы, что сопровождается переориентацией иммунологической реактивности в направлении развития аутоиммунных реакций и снижения резистентности организма. Описанный период характеризуется уменьшением количества Т-лимфоцитов, снижением их функциональной активности, появлением лимфоцитов, сенсibilизированных к тканевым аутоантигенам, циркулирующей противоорганных аутоантител и иммунных комплексов. По мнению Н.Д. Граевской, И.И. Долматовой [9], для спортсменов высокой квалификации существует «мобилизационный порог» резерва работоспособности, являющийся механизмом предохранения организма от перенапряжения, способствующий поддержанию гомеостаза. Иммунодефицитные состояния спортсменов высокой квалификации сопровождаются выраженным снижением титроиммуноглобулина и антител в сыворотке крови, что свидетельствует об истощении адаптационных резервных возможностей иммунной системы [10].

Используемые в спорте стимуляторы работоспособности, вызывающие истощение физиологического резерва организма, — важная причина срыва адаптации организма, одно из проявлений которого — иммунодефицитные состояния. Поэтому актуально исследование механизмов развития иммунодефицитного состояния организма спортсменов на системном уровне, в котором существенную роль могут сыграть математические модели с возможностью имитации функциональных состояний организма спортсмена.

Цель работы — построить математическую модель иммунной системы организма спортсмена для исследования процесса развития иммунодефицитных состояний.

## Математическая модель развития заболевания

Пусть в соответствии с моделью иммунитета [11]  $V(t)$  — концентрация размножающихся патогенных антигенов,  $C(t)$  — концентрация плазматических клеток популяции носителей и продуцентов антител (иммунокомпетентные клетки и иммуноглобулинпродуценты),  $F(t)$  — концентрация антител (субстраты иммунной системы, нейтрализующие антигены (иммуноглобулины, рецепторы клеток)),  $m(t)$  — относительная характеристика пораженного органа. Тогда изменение числа антигенов в организме можно записать соотношением

$$dV = \beta \cdot V \cdot dt - \gamma \cdot F \cdot V \cdot dt,$$

где  $dV$  — приращение антигенов за интервал времени  $dt$  за счет размножения. Очевидно, что он пропорционален  $V$  и некоторому числу  $\beta$ , которое будем называть коэффициентом размножения антигенов. Член  $\gamma \cdot F \cdot V \cdot dt$  описывает число антигенов, которые будут нейтрализованы антителами  $F$  за интервал времени  $dt$ . Число таких антигенов будет пропорционально и количеству антител в организме, и числу антигенов,  $\gamma$  — коэффициент, связанный с вероятностью нейтрализации антигенов антителами.

Имеем уравнение

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma \cdot F) \cdot V.$$

Исходя из гипотезы формирования каскадных популяций плазматических клеток, запишем соотношение, описывающее прирост плазматических клеток по сравнению с  $C^*$  — постоянным уровнем плазматических клеток в здоровом организме:

$$d(C - C^*) = dC = Q(t - \tau) dt,$$

$$Q(t) = \alpha \cdot F \cdot V.$$

Эти уравнения описывают следующий процесс: иммунокомпетентный  $B$ -лимфоцит стимулируется комплексом антигена с  $Ig$ -рецептором при наличии сигнала от специфического  $T$ -помощника, активированного антигеном на макрофагах, и начинает каскадный процесс образования клеток, синтезирующих антитела, нейтрализующие антигены данного сорта. Так как в модели под антителами понимают субстраты, способные связываться с антигенами, то количество лимфоцитов, стимулированных таким образом, будет пропорционально  $F \cdot V$ .

Более полное уравнение имеет вид

$$dC = \alpha \cdot F \cdot (t - \tau) \cdot V \cdot (t - z) dt - \mu_C (C - C^*) dt,$$

где  $\alpha \cdot F \cdot (t - \tau) \cdot V \cdot (t - z) dt$  — генерация плазматических клеток за время  $\tau$ , на протяжении которого формируется каскад плазматических клеток,  $\alpha$  — коэффициент, учитывающий вероятность встречи антиген-антитело, возбуждение каскадной реакции и число новообразованных клеток,  $\mu_C (C - C^*) dt$  описывает уменьшение числа плазматических клеток за счет старения,  $\mu_C$  — коэффициент, обратный времени их жизни.

Тогда

$$\frac{dC}{dt} = \alpha \cdot F \cdot (t - \tau) \cdot V \cdot (t - z) - \mu_C (C - C^*). \quad (1)$$

Баланс числа тел, реагирующих с антигеном, определяется соотношением

$$dF = \rho \cdot C \cdot dt - \eta \cdot \gamma \cdot F \cdot V \cdot dt - \mu_f \cdot F \cdot dt,$$

где  $\rho \cdot C \cdot dt$  описывает генерацию антител плазматических клеток за интервал времени  $dt$ ,  $\rho$  — скорость производства антител одной плазматической клеткой,  $\eta \cdot \gamma \cdot F \cdot V \cdot dt$  описывает уменьшение числа антител за интервал времени  $dt$  за счет связи с антигенами,  $\mu_f \cdot F \cdot dt$  описывает уменьшение популяции антител вследствие старения,  $\mu_f$  — коэффициент, обратно пропорциональный времени распада антител.

В самом деле, как указывалось при выводе уравнения (2), количество антигенов, выбывающих за интервал времени  $dt$  за счет нейтрализации их антителами, равняется  $\eta \cdot \gamma \cdot F \cdot V \cdot dt$ ,  $\eta$  — количество антител, необходимое для нейтрализации одного антигена.

Имеем уравнение

$$\frac{dF}{dt} = \rho \cdot C - (\eta \cdot \gamma \cdot V + \mu_f) \cdot F.$$

Приведенные соотношения не учитывают ослабления жизнедеятельности организма в ходе заболевания, связанного с уменьшением активности органов, обеспечивающих поставку иммунологического материала (лейкоцитов, лимфоцитов, антител и т.п.), необходимых для борьбы с размножающимися антигенами. Логично предположить, что производительность таких органов связана с размерами поражения органа-мишени.

Пусть  $M$  — характеристика здорового органа (масса или площадь),  $M'$  — соответствующая характеристика здоровой части пораженного органа. Тогда относительную характеристику поражения органа-мишени  $m$  можно записать

$$m = 1 - \frac{M'}{M}.$$

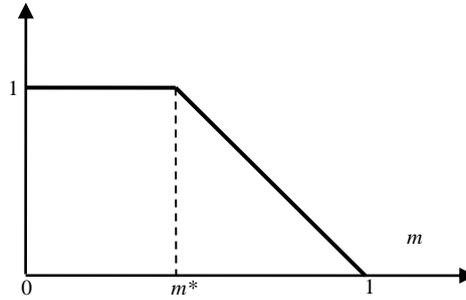
Очевидно, что  $m = 0$  для непораженного органа и  $m = 1$  для полностью пораженного органа.

Пусть уравнение

$$\frac{dm}{dt} = \sigma \cdot V \cdot (1 - m) - \mu_m \cdot m,$$

где  $\sigma \cdot V \cdot (1 - m)$  характеризует степень поражения органа-мишени,  $dt$  — интервал времени, на протяжении которого относительная величина пораженного органа  $\sigma \cdot V$  увеличивается пропорционально количеству антигенов,  $\sigma$  — некоторая константа (своя для каждого заболевания),  $(1 - m)$  — множитель, характеризующий действие антигенов на еще не пораженную часть органа-мишени,  $\mu_m$  — коэффициент пропорциональности, характеризующий скорость изменения массы (площади) пораженного органа. Уменьшение множителя  $(1 - m)$  происходит за счет восстановительной деятельности организма.

Очевидно, что при значительном поражении жизненно важных органов эффективность вырабатывания антител падает, что приводит к летальному исходу. Для учета фактора поражения жизненно важных органов в (1) заменим  $\alpha$  на функцию  $\alpha \cdot \xi(m)$ . Рассмотрим график  $\xi(m)$  [11].



Функция  $\xi(m)$  в интервале  $0 \leq m \leq m^*$  равняется единице. Это означает, что трудоспособность иммунологических органов в этом интервале не зависит от сложности заболевания. Но дальше, при  $m^* \leq m \leq 1$ , их производительность быстро падает, что соответствует линейной части графика на этом интервале. Заметим, что в реальных условиях график функции  $\xi(m)$  может иметь более сложную форму, но качественно он состоит из постоянной  $\xi = 1$  в начале изменения аргумента и убывающей функции. Очевидно, что для различных заболеваний крутизна этой части графика и величина  $m^*$  будут отличаться. Зададим функцию  $\xi(m)$ ,  $0 \leq \xi(m) \leq 1$ , характеризующую степень поражения нормального функционирования иммунной системы вследствие значительного поражения органа-мишени:

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & m \leq m^*, m^* = 0,1, \\ \frac{1-m}{1-m^*}, & m > m^*, m = 0,1. \end{cases}$$

Таким образом, динамику процесса заболевания можно представить системой обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma \cdot F) \cdot V, \\ \frac{dC}{dt} &= \alpha \cdot F \cdot (t - \tau) \cdot V \cdot (t - z) - \mu_C (C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho \cdot C - (\eta \cdot \gamma \cdot V + \mu_f) \cdot F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma \cdot V \cdot (1 - m) - \mu_m \cdot m. \end{aligned} \tag{2}$$

Отметим, что в приведенной модели имеется объединенная популяция иммунокомпетентных и антителообразующих клеток  $C(t)$ . При отсутствии вирусов в организме  $C(t) = C^* > 0$ , т.е.  $C^*$  — нормальный уровень иммунокомпетентных клеток в здоровом организме. Если такие клетки отсутствуют, т.е.  $C^* = 0$ , то организм толерантный (восприимчивый) к данному антигену. Однако может оказаться, что организм не имеет информации о данном антигене, т.е. не содержит иммунокомпетентных клеток. Возможно, что в таких случаях в реакцию вступают иммунокомпетентные клетки со схожими по специфичности рецепторами, способные вызвать иммунный ответ против это-

го антигена. В дальнейшем будем считать, что в организме присутствует ненулевой уровень клеток  $C^*$  со своими рецепторами  $F^*$ , способный вызвать иммунную реакцию.

Как отмечалось выше, заболевание, с точки зрения математического моделирования, является внутренним возмущающим воздействием, вызывающим патологическое состояние, ход которого контролируется иммунной системой.

Очевидно, что на течение заболевания существенно влияют параметры, которые используются в модели (2). Естественно предположить, что величины  $\sigma$  и  $\mu_m$  — функции величины объемной скорости регионарных кровотоков через капилляры органа-мишени, но, исходя из основной функции системы дыхания [12], динамика системного и регионарных кровотоков непосредственно связана с изменениями газового портрета организма и интенсивностью обменных процессов в отдельных тканевых регионах. Исходя из этого, для изучения течения заболевания и влияния на этот процесс системы кровообращения воспользуемся математической моделью массопереноса респираторных газов в организме в динамике дыхательного цикла [12], описывающей массообмен газов, как управляемый механизмами саморегуляции процесс, дополнив ее уравнениями динамики течения заболевания (2).

Для наглядности приведем ту часть модели, которая относится к системе крови тканевых капилляров и тканевой жидкости органов. Пусть  $p_a O_2$ ,  $p_a CO_2$ ,  $p_a N_2$  — напряжения респираторных газов в артериальной,  $p_{\bar{v}} O_2$ ,  $p_{\bar{v}} CO_2$ ,  $p_{\bar{v}} N_2$  — смешанной венозной крови, крови легочных капилляров ( $p_{lc} O_2$ ,  $p_{lc} CO_2$ ,  $p_{lc} N_2$ ), крови тканевых капилляров ( $p_{ct_i} O_2$ ,  $p_{ct_i} CO_2$ ,  $p_{ct_i} N_2$ ) и тканевой жидкости ( $p_{t_i} O_2$ ,  $p_{t_i} CO_2$ ,  $p_{t_i} N_2$ ) соответственно:

$$\frac{dp_{ct_i} O_2}{d\tau} = \frac{1}{V_{ct_i} \left( \alpha_1 + \gamma \cdot Hb \frac{\partial \eta_{ct_i}}{\partial p_{ct_i} O_2} \right)} \times$$

$$\times (\alpha_1 Q_i (p_a O_2 - p_{ct_i} O_2) + \gamma \cdot Hb \cdot Q_i (\eta_a - \eta_{ct_i}) - G_{t_i} O_2), \quad (3)$$

$$\frac{dp_{ct_i} CO_2}{d\tau} = \frac{1}{V_{ct_i} \left( \alpha_{21} + \gamma_{BH} \cdot BH \frac{\partial z_{ct_i}}{\partial p_{ct_i} CO_2} \right)} \times$$

$$\times (\alpha_2 Q_i (p_a CO_2 - p_{ct_i} CO_2) + \gamma_{BH} \cdot BH \cdot Q_i \cdot Hb \cdot Q_i z_a - G_{t_i} CO_2) -$$

$$- \left( \alpha_2 Q_i - (1 - \eta_{ct}) \cdot \gamma_{Hb} \cdot Hb \cdot V_{ct_i} \frac{\partial \eta_{ct_i}}{\partial \tau} \right), \quad (4)$$

$$\frac{dp_{ct_i} N_2}{d\tau} = \frac{1}{V_{ct_i} \alpha_3} (\alpha_3 Q_i p_a N_2 - \alpha_3 p_{ct_i} N_2 \cdot Q_i - G_{t_i} N_2), \quad (5)$$

$$\frac{dp_{t_i} O_2}{d\tau} = \frac{1}{V_{t_i} \left( \alpha_1 + \gamma_{Mb} \cdot Mb \frac{\partial \eta_{t_i}}{\partial p_{t_i} O_2} \right)} (G_{t_i} O_2 - q_{t_i} O_2), \quad (6)$$

$$\frac{dp_{t_i} CO_2}{d\tau} = \frac{1}{V_{t_i} \alpha_2} (G_{t_i} CO_2 + q_{t_i} CO_2), \quad (7)$$

$$\frac{dp_{t_i} N_2}{d\tau} = \frac{G_{t_i} N_2}{V_{t_i} \alpha_3}, \quad (8)$$

где

$$\eta_{ct_i} = 1 - 1,75 \exp(-0,052 m_{ct_i} p_{ct_i} O_2) + 0,75 \exp(-0,12 m_{ct_i} p_{ct_i} O_2), \quad (9)$$

$$m_{ct_i} = 0,25(pH_{ct_i} - 7,4) + 1, \quad (10)$$

$$pH_{ct_i} = 6,1 + \lg \frac{BH}{\alpha_2 p_{ct_i} CO_2}, \quad (11)$$

$$z_{ct_i} = \frac{p_{ct_i} CO_2}{p_{ct_i} CO_2 + 35}. \quad (12)$$

В (3)–(12)  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_{1t_i}$ ,  $\alpha_{2t_i}$ ,  $\alpha_{3t_i}$  — коэффициенты растворимости респираторных газов в крови и околотканевой жидкости,  $Q_{t_i}$  — объемная скорость системного кровотока в капиллярном русле тканевого резервуара  $t_i$ ;  $V_{ct_i}$ ,  $V_{t_i}$  — объемы крови и тканевой жидкости соответственно,  $Hb$  — гемоглобин крови,  $Mb$  — миоглобин тканей,  $BH$  — остаток буферных оснований

Тканевая кровь, которая частично отдала кислород и насытилась углекислым газом за счет циркуляции, возвращается в легкие, где во время очередного дыхательного цикла осуществляется ее обогащение кислородом и вымывание углекислоты. Уравнения напряжений респираторных газов для смешанной венозной крови имеют вид

$$\frac{dp_{\bar{v}} O_2}{d\tau} = \frac{1}{V_{\bar{v}} (\alpha_1 + \gamma \cdot Hb \frac{\partial \eta_{\bar{v}}}{\partial p_{\bar{v}} O_2})} \left[ \alpha_1 \left( \sum_{t_i} Q_{t_i} \cdot p_{ct_i} O_2 - Q \cdot p_{\bar{v}} O_2 \right) - \gamma \cdot Hb \cdot Q \cdot \eta_{\bar{v}} \right], \quad (13)$$

$$\begin{aligned} \frac{dp_{\bar{v}} CO_2}{d\tau} = & \frac{1}{V_{\bar{v}} (\alpha_2 + \gamma_{BH} \cdot BH \frac{\partial z_{\bar{v}}}{\partial p_{\bar{v}} CO_2})} \left[ \alpha_2 \left( \sum_{t_i} Q_{t_i} - Q p_{\bar{v}} CO_2 \right) + \right. \\ & \left. + \left( \sum_{t_i} \gamma_{BH} \cdot BH \cdot Q_{t_i} \cdot z_{2ct_i} - \gamma_{BH} \cdot BH \cdot Q \cdot z_{2\bar{v}} \right) + \right. \\ & \left. + \left( \sum_{t_i} (1 - \eta_{ct_i}) \cdot \gamma_{Hb} \cdot Hb \cdot Q \cdot z_{\bar{v}} - (1 - \eta_{\bar{v}}) \cdot \gamma_{Hb} \cdot Hb \cdot Q \cdot z_{\bar{v}} \right) + \right. \\ & \left. + \sum_{t_i} \gamma_{Hb} \cdot Hb \cdot V_{ct_i} \frac{\partial \eta_{ct_i}}{\partial \tau} \right], \quad (14) \end{aligned}$$

$$\frac{dp_{\bar{v}} N_2}{d\tau} = \frac{1}{V_{\bar{v}} \alpha_3} \left( \sum_{t_i} \alpha_3 \cdot Q_{t_i} \cdot p_{ct_i} N_2 - \alpha_3 \cdot p_{\bar{v}} N_2 \cdot Q_{t_i} \right). \quad (15)$$

Система (3)–(15) при заданных  $\dot{V}$ ,  $Q$ ,  $Q_{t_i}$  описывает изменения парциальных давлений и напряжений респираторных газов в крови и тканевых жидкостях регионов и органов во время дыхательного цикла,  $\eta$  — степень насыщения гемоглобина кислородом,  $Q$  — объемная скорость системного и  $Q_{t_i}$  локальных кровотоков,  $q_{t_i}O_2$  — скорость потребления кислорода  $i$ -м тканевым резервуаром,  $q_{t_i}CO_2$  — скорость выделения углекислого газа в  $i$ -м тканевом резервуаре. Скорости  $G_{t_i}O_2$  потока кислорода из крови в ткань и  $G_{t_i}CO_2$  углекислого газа из ткани в кровь определяются соотношением

$$G_{t_i} = D_{t_i} S_{t_i} (p_{ct_i} - p_{t_i}),$$

где  $D_{t_i}$  — коэффициенты проницаемости газов через аэрогематический барьер,  $S_{t_i}$  — площадь поверхности газообмена.

Цель управления [12] — вывод возмущенной системы в стационарный режим, при котором выполняются соотношения

$$|G_{t_i}O_2 - q_{t_i}O_2| \leq \varepsilon_1, \quad |G_{t_i}CO_2 + q_{t_i}CO_2| \leq \varepsilon_2,$$

где  $\varepsilon_1$ ,  $\varepsilon_2$  — заранее заданные достаточно малые положительные числа. При этом на управляющие параметры накладываются ограничения

$$0 \leq \dot{V} \leq \dot{V}_{\max}, \quad 0 \leq Q \leq Q_{\max}, \quad 0 \leq Q_{t_i} \leq Q, \quad \sum_{i=1}^m Q_{t_i} = Q,$$

где  $m$  — количество тканевых резервуаров в организме.

Кроме того, для разрешения конфликтной ситуации между исполнительными органами регуляции (дыхательными мышцами, сердечными мышцами и гладкими мышцами сосудов), потребляющими кислород, и остальными тканями и органами [12] введены соотношения

$$q_{rm}O_2 = f(V), \quad q_{hm}O_2 = \varphi(Q), \quad q_{sm}O_2 = \phi(Q).$$

Действие механизмов саморегуляции направлено на поддержание состояния равновесия в организме, стабильных кислородных и углекислотных режимов организма при возмущениях внутренней и внешней среды. Как отмечалось ранее, болезнь может рассматриваться как внутреннее возмущающее воздействие. В случае заболевания критерий качества самоорганизации оценивается минимумом функционала [13]

$$\int_{t^*}^{t+\Delta t} \left[ \rho_1 \sum_{i=1}^n \lambda_i (G_{t_i}O_2(\xi) - q_{t_i}O_2(\xi))^2 + \rho_2 \sum_{i=1}^n \lambda_i (G_{t_i}O_2(\xi) + q_{t_i}O_2(\xi))^2 + \rho_3 \sum_{i=1}^n \lambda_i (G_{t_i}N_2(\xi))^2 + \rho_4 f_k^2(m(\xi), V(\xi)) \right] d\xi, \quad (16)$$

где  $G_{t_i}O_2(\xi)$ ,  $G_{t_i}CO_2(\xi)$ ,  $G_{t_i}N_2(\xi)$  — потоки кислорода, углекислого газа и азота через тканево-капиллярные мембраны  $i$ -й ткани в момент времени  $\xi$ ,  $q_{t_i}O_2(\xi)$ ,  $q_{t_i}CO_2(\xi)$  — скорости утилизации и выведения углекислого газа из  $i$ -й ткани,

$f_k(m(\xi), V(\xi))$  — функция, характеризующая степень поражения вирусами органа-мишени  $k$ -го тканевого резервуара,  $\rho_4$  — коэффициент, характеризующий степень влияния типа моделируемого заболевания на уровень газового гомеостаза,  $t^*$  — момент времени, начиная с которого, оценивается критерий качества управления,  $\Delta t$  — время, на протяжении которого оценивается динамика газов и параметры иммунной системы для определения показателя качества управления.

Функция  $f_k(m, V)$ , используемая в (16), определяет степень поражения органа-мишени в данный момент времени, и в упрощенном варианте может быть задана в виде  $f_k(m, V) = a_k m + b_k V$ , где  $a_k, b_k$  — некоторые коэффициенты. В нашем предположении  $a_k = b_k = 1$ . Функция  $f_k(m, V)$  должна быть неотрицательной, причем  $f_k(m, V) = 0$  лишь в случае, когда в организме отсутствуют вирусы ( $V = 0$ ) и ткань органа мишени не поражена ( $m = 0$ ).

Очевидно, что существует взаимное влияние системы дыхания и иммунной системы. Можно предположить, что течение энергетических процессов в тканях органа-мишени обеспечивается лишь его непораженной частью. В этом случае масса метаболизирующей части органа-мишени будет определяться по формуле

$$V_{t_k}(\tau) = V_{t_k}^0(1 - m(\tau)),$$

где  $V_{t_k}^0$  — общая масса тканей здорового органа-мишени.

Величина  $V_{t_k}$  фигурирует в уравнениях (6)–(8), описывающих динамику напряжений кислорода, углекислого газа и азота в  $k$ -м тканевом регионе. Изменение величины  $q_{t_i} O_2$  приводит к почти мгновенному изменению величины кровотока через капилляры тканей органа-мишени, что, в свою очередь, ведет к корректированию величин параметров иммунной системы. При имитации поражения органа-мишени следует учитывать, в какой мере здоровые клетки органа-мишени способны воспроизвести обменные функции пораженных клеток и какова энергетическая стоимость этих действий.

Возможны два варианта учета воздействия энергетического обмена.

1. Предположим, что скорость потребления кислорода тканями органа-мишени не зависит от степени поражения клеток, т.е. метаболические функции непораженных клеток заменяют метаболические функции пораженных клеток без дополнительных энергозатрат.

2. Предположим, что единица массы непораженной части тканей органа-мишени не изменяет своей скорости потребления кислорода, а общая скорость утилизации кислорода для тканей органа-мишени будет изменяться в соответствии с соотношением

$$q_{t_k} O_2(\tau) = q_{t_k}^0 O_2(1 - m(\tau)),$$

где  $q_{t_k}^0 O_2$  — заданная скорость потребления кислорода тканями органа-мишени в нормально функционирующем целостном организме и соответственно

$$q_{t_k} CO_2(\tau) = RQ_{t_r} \cdot q_{t_k} O_2(\tau),$$

где  $RQ$  — дыхательный коэффициент, который может изменяться в зависимости от уровня потребления кислорода организмом (в состоянии основного обмена  $RQ = 0,8$ , при физической нагрузке может быть больше единицы).

Принимая во внимание факт, что в поставленной задаче следует учитывать особенности организма спортсмена высокой квалификации, целесообразно применить тот вариант модели [12], в котором предполагается выбор кровотока для состояния краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной адаптации [14, 15]: минимизировать функционалы:

$$J_{brain} = \int_{\tau_0}^T \frac{(G_{brain}O_2 - q_{brain}O_2)^2 V_{ct_{brain}}}{W_{brain}} d\tau + \int_{\tau_0}^T \frac{(G_{brain}CO_2 + q_{brain}CO_2)^2 V_{ct_{brain}}}{W_{brain}} d\tau,$$

$$J_{heart} = \int_{\tau_0}^T \frac{(G_{heart}O_2 - q_{heart}O_2)^2 V_{ct_{heart}}}{W_{heart}} d\tau + \int_{\tau_0}^T \frac{(G_{heart}CO_2 + q_{heart}CO_2)^2 V_{ct_{heart}}}{W_{heart}} d\tau,$$

$$J_{scel.m.} = \int_{\tau_0}^T \frac{(G_{scel.m}O_2 - q_{scel.m}O_2)^2 V_{ct_{scel.m}}}{W_{scel.m}} d\tau +$$

$$+ \int_{\tau_0}^T \frac{(G_{scel.m}CO_2 + q_{scel.m}CO_2)^2 V_{ct_{scel.m}}}{W_{scel.m}} d\tau,$$

$$J_{other.tis} = \int_{\tau_0}^T \frac{(G_{other.tis}O_2 - q_{other.tis}O_2)^2 V_{ct_{other.tis}}}{W_{other.tis}} d\tau +$$

$$+ \int_{\tau_0}^T \frac{(G_{other.tis}CO_2 - q_{other.tis}CO_2)^2 V_{ct_{other.tis}}}{W_{other.tis}} d\tau,$$

где  $\tau_0$  — момент начала возмущающей нагрузки,  $T$  — длительность этого воздействия,  $W_{brain}$ ,  $W_{heart}$ ,  $W_{scel.m.}$ ,  $W_{other.tis}$  — масса мозга, сердца, скелетных мышц и других тканей соответственно,  $V_{ct_{brain}}$ ,  $V_{ct_{heart}}$ ,  $V_{ct_{scel.m.}}$ ,  $V_{ct_{other.tis}}$  — объем крови, омывающий соответствующую группу тканей.

Использование при математическом моделировании анализа взаимосвязи иммунной системы с системами дыхания, кровообращения дает возможность прогнозировать развитие состояния иммунодефицита за счет возможных специфических реакций на это состояние вышеупомянутых систем.

Следует отметить, что повышение температуры тела — эффективная защитная реакция организма, способствующая активации иммунной системы [7]. Поэтому целесообразно дополнить представленную модель уравнениями, характеризующими процессы теплообмена и терморегуляции [16].

Пусть  $T_A$ ,  $T_{lc}$ ,  $T_a$ ,  $T_{ct_i}$ ,  $T_i$ ,  $T_{\bar{v}}$  — средняя температура в альвеолярном пространстве, крови легочных капилляров, артериальной крови, крови тканевых капилляров тканевого резервуара, тканевой жидкости и смешанной венозной крови.

Обозначим  $c$ ,  $\rho$  удельную теплоемкость и плотность крови в отдельных структурах,  $c_{t_i}$ ,  $v_{t_i}$ ,  $\mu_{t_i}$  — соответственно удельная теплоемкость, масса и скорость изменения теплопроизводства для  $i$ -го тканевого резервуара,  $\gamma_{t_i}$  — коэффициент теплопроводности между объемами крови и ткани,  $S_{t_i}$  — пло-

щадь поверхности, на которой осуществляется теплообмен в системе кровь–ткани. Пусть  $D_{t_i, t_{i-1}}(\tau)$   $D_{t_i, t_{i+1}}(\tau)$  — тепловые потоки, формирующие теплопередачу между тканевым объемом  $t_i$  и тканевыми объемами  $t_{i-1}$ ,  $t_{i+1}$ , прилегающими по длине обобщенного капилляра,  $Q_{t_i}$  — объемная скорость крови в тканевых капиллярах. Тогда уравнение изменения температуры артериальной крови представим в виде

$$c \cdot \rho \cdot V_a \frac{dT_a(\tau)}{d\tau} = c \cdot \rho \cdot (Q_{lc} \cdot T_{lc}(\tau) + Q_{Sh} \cdot T_{\bar{v}}(\tau) - Q_a \cdot T_a(\tau)),$$

где  $Q_{Sh}$  — объемная скорость крови в легочном шунте.

Изменение температур в структурах кровь–ткани описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$c \cdot \rho \cdot V_{ct_i} \frac{dT_{ct_i}(\tau)}{d\tau} = c \cdot \rho \cdot Q_{t_i} \cdot (T_a(\tau) + T_{ct_i}(\tau)) + G_{t_i} \cdot (T_a(\tau)),$$

$$c_{t_i} \cdot V_{ct_i} \frac{dT_{t_i}(\tau)}{d\tau} = \mu_{t_i} - G_{t_{ii}} \cdot (T(\tau)) - D_{t_i, t_{i-1}}(\tau) + D_{t_i, t_{i+1}}(\tau),$$

$$G_{t_{ii}}(T(\tau)) = \gamma_{t_i} S_{t_i} [T_{t_i}(\tau) - T_{ct_i}(\tau)], \quad i = \overline{1, n}.$$

Уравнения для изменения температур в смешанной венозной крови и крови легочных капилляров имеет вид

$$c \cdot \rho \cdot V_{\bar{v}} \frac{dT_{\bar{v}}(\tau)}{d\tau} = c \cdot \rho \cdot \left( \sum_{t_i} Q_{t_i} \cdot T_{t_i}(\tau) - Q T_{\bar{v}}(\tau) - Q \cdot T_{\bar{v}}(\tau) \right),$$

$$c \cdot \rho \cdot V_{lc} \frac{dT_{lc}(\tau)}{d\tau} = c \cdot \rho \cdot Q_{lc} \cdot (T_{\bar{v}}(\tau) - T_{lc}(\tau) - Q \cdot T_{\bar{v}}(\tau)) - G_{RW},$$

где  $Q = \sum_{t_i} Q_{t_i} = Q_{Sh} + Q_{lc}$ ,  $G_{RW}$  — величина теплового потока, представляющего

тепловые потери в окружающую среду респираторным путем.

### Заключение

Характер данной разработки чисто теоретический. Однако представленная модель может оказаться полезной для определения взаимосвязи величины и направленности двигательной активности и реакций иммунной системы. Дальнейшие разработки могут превратить модель в достаточно простой и надежный инструмент исследования и иметь как теоретическую, так и практическую значимость.

Построение математической модели системы иммунитета спортсмена высокой квалификации направлено на профилактику развития хронического перенапряжения системы иммунитета за счет коррекции тренировочной нагрузки. Работы в этом направлении позволят уточнить некоторые положения, на основе которых строится модель. Опыт работы с описанными выше имитационными моделями позволяет корректировать тренировочные и соревновательные нагрузки с учетом функциональных возможностей организма спортсмена для профилактики развития иммунодефицитных состояний.

*Н.І. Аралова, Л. Я.-Г. Шахліна, С.М. Футорний*

## МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ СПОРТСМЕНА ВИСОКОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ

У практиці спортивної підготовки хронічне фізичне перенапруження функцій провідних систем організму, в тому числі системи імунітету, є наслідком навантажень, неадекватних функціональним можливостям організму спортсмена. У сучасному спорті неправильна організація тренувального процесу, його недостатня індивідуалізація, значні тренувальні та змагальні навантаження, які перевищують функціональні можливості організму, можуть стати причиною перетренованості — патологічного стану організму спортсмена, який призводить до стану перенапружень функцій систем організму, в тому числі системи неспецифічного захисту організму та імунітету. В процесі напружених фізичних та психоемоційних навантажень хронічне перенапруження системи імунітету — імунодефіцитні стани проявляються у підвищенні сприйняття організмом спортсмена генетично сторонніх факторів, зокрема інфекцій. Зміни функцій системи імунітету в осіб, які займаються фізичною культурою та спортом, мають дозозалежний характер: максимальні фізичні навантаження пригнічують функції імунної системи, а оптимальні нормалізують та стимулюють її. Також існує обернена залежність — порушення діяльності імунної системи може виявитися одним з провідних факторів, які обмежують працездатність спортсмена. Тому в практиці спорту вищих досягнень актуальна задача оптимізації процесу вибору тренувальних навантажень, одним із способів розв'язку якої є імітаційне моделювання. Мета даної роботи — побудова математичної моделі імунної системи спортсмена високої кваліфікації. Для дослідження процесу перетренованості — патологічного стану організму спортсмена, який призводить до перенапруження систем організму, в тому числі і системи імунітету, запропоновано математичну модель імунної системи організму спортсмена високої кваліфікації, яка включає в себе математичні моделі масопереносу та масообміну респіраторних газів у організмі людини, моделі конфліктно-керованих процесів при самоорганізації функціональної системи дихання, моделі розвитку імунодефіцитних станів та рівнянь, які характеризують процеси теплообміну і терморегуляції. Особливістю запропонованої моделі є урахування особливостей організму спортсмена високої кваліфікації у вигляді автоматичного вибору кровообігу, відповідного до короткотермінової, середньотермінової чи довготермінової адаптації.

**Ключові слова:** математична модель функціональної системи дихання, тренувальний процес спортсменів, імунна система та перетренованість спортсменів.

*N.I. Aralova, L.Ya.-G. Shakhlina, S.M. Futorny*

## MATHEMATICAL MODEL OF THE IMMUNE SYSTEM OF HIGH QUALIFICATION ATHLETE

In the practice of sports training, chronic physical over-tension of functions of the leading systems of the body, including the immune system, is a consequence of load that are inadequate to the functional capabilities of athlete's body. In the modern sport, incorrect organization of the training process, inadequate individualization, large training and competitive loads exceeding the functional capabilities of the body can lead to overtraining — a pathological state of the athlete's body, which leads to a state of over-tension of the functions of the body's systems, including the system of nonspecific protection of the organism and immunity. In the process of intense physical and psycho-emotional stress, chronic overstrain of the immune system — immunodeficiency states — manifests itself in an increase in the susceptibility of the athlete's body to genetically alien factors, in particular infections. Changes in the functions of the immune system in persons engaged in physical education and sports have a dose-dependent effect: maximum physical activity depresses the functions of the immune system, while optimal ones normalize and stimulate them. There is also an inverse relationship: impairment of the immune system may be one of the leading factors limiting the performance of an athlete. Therefore, in the practice of professional sport, a task of optimizing process of choosing training loads, one of the solutions to which is simulation is relevant. The purpose of this work is to construct a mathematical model of a high-skilled athlete's immune system. For the study of

overtraining — a pathological state of an athlete's body that results in a state of over-tension of functions of the organism's systems, including immune systems, a mathematical model of a high-skilled athlete's immune system is proposed. This mathematical model includes models of mass transfer and mass exchange of respiratory gases in the dynamics of the respiratory cycle, functional self-respiration, the development of immunodeficiency states, temperature equations. The peculiarities of the proposed model are the consideration of the peculiarities of an athlete of high qualification in the form of automatic selection of blood flow corresponding to short-term, medium-term or long-term adaptation.

**Keywords:** mathematical model of the functional respiratory system, the training process of athletes, the immune system of athletes, athletes overtraining.

1. Спортивная медицина. Л.Я.-Г. Шахлина, Б.Г. Коган, Т.А. Терещенко, В.П. Тищенко, С.М. Футорный. К. : Наук, думка, 2016. С. 51–69.
2. Макарова Г.А., Поляев Б.А. Переутомление и хроническое физическое перенапряжение ведущих органов и систем организма спортсменов. *Спортивная медицина*. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 872–899.
3. Макарова Г.А. Практическое руководство для спортивных врачей. Ростов н/Д. : Баро-Пресс, 2002. С. 301–324.
4. Спортивная медицина. Л.Я.-Г. Шахлина, Б.Г. Коган, Т.А. Терещенко, В.П. Тищенко, С.М. Футорный. К. : Наук, думка, 2016. С. 199–227.
5. Шахлина Л. Я.-Г., Футорный С. М., Калитка С.В. Хроническое физическое перенапряжение системы иммунитета в состоянии перетренированности спортсмена. *Спортивна медицина і фізична реабілітація*. 2017. № 1. С. 11–18.
6. Макарова Г.А. Справочник детского спортивного врача. Клинические аспекты. М. : Сов. спорт, 2008. 437 с.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунологии). СПб. : ЭЛ-БИ, 2008. 1. С. 15–49.
8. Бажора Ю.І., Запорожан Б.М., Кресюн В.Й., Годзієва І.М. Клінічна імунологія. Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2000. 384 с.
9. Граевская Н.Д., Долматова Т.И. Спортивная медицина. М.: Сов. спорт, 2005. Ч. 2. С. 173–184.
10. Таймазов В.А., Цыган В.Н., Мокеева Е.Г. Спорт и иммунитет. СПб. Олимп 2003. 200 с.
11. Марчук Г.И. Простейшая математическая модель вирусного заболевания. ВЦ СЦ АН СССР. Новосибирск. Препринт. 1975. 36 с.
12. Гриценко В.И., Вовк М.И., Котова А.Б., Белов В.М., Минцер О.П., Кифоренко С.И., Онопчук Ю.Н., Козак Л.М., Ермакова И.И. Гомеостаз функциональной системы дыхания как результат внутрисистемного и системно-средового информационного взаимодействия. Гомеостаз функциональной системы дыхания как результат внутрисистемного и системно-средового информационного взаимодействия. *Биоэкология. Единое информационное пространство*. Киев. 2001. С. 59–104.
13. Семчик Т.А. Математичні моделі процесу розвитку гіпоксії при інфекційних захворюваннях, ішемічній хворобі серця та їх аналіз: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. Київ, 2007. 20 с.
14. Аралова Н.И. Математическая модель механизмов краткосрочной и среднесрочной адаптации функциональной системы дыхания лиц, работающих в экстремальных условиях. *Кибернетика и вычислительная техника*. 2015. Вып. 182. С. 16–21.
15. Аралова Н.И., Шахлина Л.Я.-Г. Математические модели функциональной самоорганизации системы дыхания человека при изменении гормонального статуса организма. *Международный научно-технический журнал «Проблемы управления и информатики»*. 2018. № 3. С. 132–141.
16. Аралова Н.И. Математическая модель надежности работы оператора систем непрерывного взаимодействия в условиях измененного температурного режима. *Wshodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe*. 2015. № 1. С. 81–89.

Получено 14.11.2018  
После доработки 16.01.2019