

Исследуются вопросы устойчивости по Ляпунову (асимптотической устойчивости) решений системы уравнений, представляющей модель гуморальной иммунной реакции на неразмножающийся молекулярно-дисперсный антиген. Модель основана на вероятностном подходе к описанию взаимодействий В-лимфоцитов и их продуктов с антигеном. Приведены результаты численного исследования задач динамики.

© Т.А. Лазебная, 2010

УДК 519.6

Т.А. ЛАЗЕБНАЯ

АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОДЕЛИ ГУМОРАЛЬНОЙ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ НА АНТИГЕН. II

Введение. В настоящей работе продолжается исследование поведения решений системы нелинейных дифференциальных уравнений, описывающей модель гуморальной иммунной реакции организма на антиген [1, 2], на устойчивость по Ляпунову и асимптотическую устойчивость. Исследуемая в работе модель построена на основе вероятностного подхода к описанию взаимодействий В-лимфоцитов и их продуктов с антигеном, с учетом допущений и постулатов, приведенных в [3]. Вопросы существования и единственности решений системы уравнений (1) с начальными условиями (2) подробно были исследованы в [2, 4], исследование непрерывной зависимости решений вышеупомянутой системы от начальных значений и параметров приведено в [5].

Из теоремы, доказанной в [5], вытекает, что при определенных естественных условиях гладкости на правые части (1) решение $y_i = y_i(t, y_i^0), i = \overline{1,5}$ задачи (1) – (2) является непрерывной функцией в точке (t, y_i^0) , где t – произвольное значение из некоторого конечного сегмента $[0, T]$. Следовательно, малая погрешность в начальных условиях не оказывает существенного влияния на характер процесса, если процесс рассматривается на некотором конечном отрезке времени t .

Однако нередко требуется исследовать процесс на любых больших промежутках изменения времени, что математически выражается, что решение задачи (1) – (2) следует рассматривать при $0 \leq t < \infty$, т. е. исследовать его асимптотическую устойчивость.

Постановка задачи. Пусть дана система уравнений

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{y}_1(t)}{dt} &= \{-\bar{y}_1(t) - \bar{y}_2(t)\} (y_1(t)), \\ \frac{d\bar{y}_2(t)}{dt} &= \{-\bar{y}_2(t) - \bar{y}_1(t) + y_3(t) + y_4(t)\} (y_2(t)), \\ \frac{dy_3(t)}{dt} &= [y_5 + \ln(1 - \Phi_3(t))] y_3(t), \\ \frac{dy_4(t)}{dt} &= y_3(t - \Gamma_1) \Phi_3(t - \Gamma_1) \frac{\Phi_1(\ell g y_1(t - \Gamma_1))}{\Phi_1(\ell g y_1(t_0))} (t - \Gamma_1) - y_6 y_4(t), \\ \frac{dy_5(t)}{dt} &= y_3(t) \Phi_3(t) \left(1 - \frac{\Phi_1(\ell g y_1(t))}{\Phi_1(\ell g y_1(t_0))} \right), \end{aligned} \quad (1)$$

с начальными условиями

$$\begin{aligned} y_1(t_0) &= y_1^0; \quad y_2(t_0) = y_2^0; \quad y_4(t_0) = 0; \quad y_5(t_0) = 0; \quad y_3(t) = 0 \text{ для } t \in [t_0, t_0 + \Gamma_2); \\ y_3(t_0 + \Gamma_2) &= \{ \Phi_1(\ell g y_1(t_0)) [1 - \Phi_2(\ell g y_1(t_0))] \} (y_3(t_0 + \Gamma_2)), \end{aligned} \quad (2)$$

где
$$0 < \bar{y}_i < 1; \quad i = \overline{1, 6}; \quad (y_i(t)) = \begin{cases} 1, & y_i(t) \geq 1 \\ 0, & y_i(t) < 1 \end{cases}, \quad i = \overline{1, 3};$$

$$\begin{aligned} \Phi_i(v) &= \frac{1}{\sqrt{2}} \int_{-\infty}^v \exp\left(-\frac{(u - x_i)^2}{2 \bar{y}_i}\right) du, \\ \bar{y}_i(t) &= y_i(t) / y_i^0, \quad i = \overline{1, 2}. \end{aligned} \quad (3)$$

Модель (1) описывает динамику иммунного ответа либо наступление иммунологической толерантности в зависимости от дозы введенного в организм антигена (Ag), существование двух порогов критической концентрации антигена, при достижении которых клетка либо активизируется, либо становится временно или постоянно нечувствительной к последующей стимуляции.

Утверждается, что для задачи (1) – (3) справедлива теорема.

Теорема. Если выполнены ограничения (3), то решения системы уравнений (1) с начальными условиями (2) – устойчивы по Ляпунову, причем решения первых четырех уравнений системы (1) – асимптотически устойчивы.

Доказательство. Поскольку решения системы уравнений (1), удовлетворяющие начальным условиям (2), выписываются явно, то их устойчивость по Ляпунову можно установить непосредственно.

Очевидно, что все типы клеток, а именно: $y_4(t)$ – плазматические клетки (р1-клетки), $y_5(t)$ – клетки-памяти (г-клетки) и $y_2(t)$ – антитела (Ат), являются производными $y_3(t)$ – пролиферирующих клеток (р-клетки). Отсюда свои исследования начнем с изучения поведения пролиферирующих клеток $y_3(t)$, т. е. с изучения 3-го уравнения системы (1).

Решение этого уравнения, удовлетворяющее начальному условию

$$y_3(t_0 + \Gamma_2) = \{ {}_0\Phi_1(\ell g y_1(t_0)) [1 - \Phi_2(\ell g y_1(t_0))] \} (y_3(t_0 + \Gamma_2))$$

при $(y_3(t_0 + \Gamma_2)) = 1$ выписывается в следующем виде:

$$y_3(t) = C_0 e^{\int_{t_0 + \Gamma_2}^t \ln(1 - \Phi_3(v)) dv}, \text{ где } C_0 = a_0 \Phi_1(\ell g y_1(t_0)) [1 - \Phi_2(\ell g y_1(t_0))].$$

Если теперь мы зададим другое начальное условие:

$$\bar{y}_3(t_0 + \Gamma_2) = \{ a_0 \Phi_1(\ell g y_1(t_0)) [1 - \Phi_2(\ell g y_1(t_0))] \} (\bar{y}_3(t_0 + \Gamma_2)),$$

причем $|y_3(t_0 + \Gamma_2) - \bar{y}_3(t_0 + \Gamma_2)| < \epsilon$, то решение 3-го уравнения системы (1) при $(\bar{y}_3(t_0 + \Gamma_2)) = 1$ будет

$$y_3(t) = \bar{C}_0 e^{\int_{t_0 + \Gamma_2}^t \ln(1 - \Phi_3(v)) dv}, \text{ где } \bar{C}_0 = \bar{a}_0 \Phi_1(\ell g y_1(t_0)) [1 - \Phi_2(\ell g y_1(t_0))].$$

Проведем оценку роста степени экспоненты

$$I(t) = \int_{t_0 + \Gamma_2}^t \ln(1 - \Phi_3(v)) dv \text{ при } t \rightarrow \infty. \quad (4)$$

Для этого представим $1 - \Phi_3(v)$ в виде

$$\begin{aligned} 1 - \Phi_3(v) &= 1 - \frac{1}{\sqrt{2}} \int_{-\infty}^v e^{-\frac{(-x_3)^2}{2}} dx = 0,5 - \frac{1}{\sqrt{2}} \int_{x_3}^v e^{-\frac{(-x_3)^2}{2}} dx = \\ &= 0,5 - \frac{1}{\sqrt{2}} \int_0^{t_1} e^{-u^2} du = 0,5 - \frac{1}{2} \operatorname{erf}(t_1), \text{ где } t_1 = \frac{u - x_3}{\sqrt{2}}. \end{aligned} \quad (5)$$

Известно, что функция $\Phi_3(v)$ изменяется от 0 до 1 с ростом v , поэтому по идее

$\int_{t_0}^t \ln(1 - \Phi_3(v)) dv$ будет тем больший, чем $\Phi_3(v)$ ближе к единице. А поскольку полагаем, что $\Phi_3(v)$ близко к 1, то для оценки функции ошибок $\operatorname{erf}(t_1)$, через

которую можно представить функцию $\Phi_3(v)$, используем ее асимптотическое представление в виде бесконечного ряда [6]:

$$erf(t_1) = 1 - \frac{1}{t_1} \cdot e^{-t_1^2} \cdot \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k \Gamma\left(k + \frac{1}{2}\right)}{t_1^{2k+1}},$$

где $|R_n| < \frac{\Gamma\left(n + \frac{1}{2}\right)}{|t_1|^{n+\frac{1}{2}} \cos \frac{\pi}{2}}$, $t_1 = |t_1|e^{i\theta}$ и $|\theta| < \frac{\pi}{2}$.

В нашем случае достаточно положить, что $erf(t_1) \approx 1 - \frac{e^{-t_1^2}}{t_1 \cdot \sqrt{\pi}}$, (6)

так как ошибка, допускаемая при этом, будет $R_{erf(t_1)} \leq \frac{e^{-t_1^2}}{2t_1^3 \cdot \sqrt{\pi}}$.

Подставляя (5) и (6) в (4), получаем

$$\begin{aligned} I(t) &= \int_{t_0+\Gamma_2}^t \ln(1 - \Phi_3(v)) dv = \int_{t_0+\Gamma_2}^t \ln \frac{e^{-t_1^2}}{2t_1 \cdot \sqrt{\pi}} dt_1 = \\ &= \int_{t_0+\Gamma_2}^t (-t_1^2 - \ln 2t_1 \sqrt{\pi}) dt_1. \\ I(t) &= \int_{t_0+\Gamma_2}^t (-t_1^2 - \ln 2t_1 \sqrt{\pi}) dt_1 = -\frac{t^3 - \Gamma_2^3}{3} - (\ln 2t \sqrt{\pi} - \ln 2\Gamma_2 \sqrt{\pi})t + \Gamma_2 \ln 2\Gamma_2 \sqrt{\pi} \text{ при } t_0 = 0. \end{aligned}$$

Таким образом, получим, что

$$|y_3(t) - \overline{y_3}(t)| = |C_0 - \overline{C_0}| \cdot e^{I(t)} = |C_0 - \overline{C_0}| \cdot e^{-\frac{t^3 - \Gamma_2^3}{3} - (\ln 2t \sqrt{\pi} - \ln 2\Gamma_2 \sqrt{\pi})t + \Gamma_2 \ln 2\Gamma_2 \sqrt{\pi}}.$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} |y_3(t) - \overline{y_3}(t)| = |C_0 - \overline{C_0}| \cdot \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{e^{-\frac{t^3 - \Gamma_2^3}{3}}}{e^{-(\ln 2t \sqrt{\pi} - \ln 2\Gamma_2 \sqrt{\pi})t + \Gamma_2 \ln 2\Gamma_2 \sqrt{\pi}}} \text{ при } t > \Gamma_2.$$

Под знаком предела получили неопределенность $\frac{\infty}{\infty}$. Прологарифмируем числитель и знаменатель выражения, стоящего под знаком предела, получаем

$$I_1(t) = \frac{5(t - \Gamma_2)}{\frac{t^3 - \Gamma_2^3}{3} - \ln 2t\sqrt{t - \Gamma_2} - \ln 2\Gamma_2\sqrt{t - \Gamma_2} - t + \Gamma_2}.$$

При $t \rightarrow \infty$ в этом выражении получили неопределенность $\frac{\infty}{\infty}$. Применим правило Лопиталю и следовательно

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I_1(t) = \frac{5}{t^2 + \ln 2t\sqrt{t}} = 0.$$

Следовательно,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} |y_3(t) - \bar{y}_3(t)| = |C_0 - \bar{C}_0| \cdot \lim_{t \rightarrow \infty} I_1(t) = 0,$$

доказывает, что решение $y_3(t)$ – асимптотически устойчиво.

Учитывая, что $y_3(t)$ – равномерно ограничено [5] и асимптотически устойчиво, $\Phi_3(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 1$, $\frac{\Phi_1(\lg y_1(t))}{\Phi_1(\lg y_1(t_0))} \leq 1$ при $y_1(t) \leq y_1(t_0)$ можно полагать, что

решение четвертого уравнения системы (1) также асимптотически устойчиво, а решение пятого уравнения системы (1) – просто устойчиво при $t \rightarrow \infty$.

Очевидно, что исследование тривиального решения для первых четырех уравнений системы (1) можно свести к исследованию тривиального решения системы, состоящей из первых двух уравнений системы (1), записав их в виде квазилинейной системы дифференциальных уравнений при $(y_i(t)) = 1$:

$$\frac{dz}{dt} = Az + (t, z), \tag{7}$$

где A – постоянная матрица и $(t, z) \in C$ ($t \in \langle \infty, \infty \rangle$, $\|z\| \in H$), причем

$(t, z) = o(\|z\|)$ равномерно по t , т. е.

$$\frac{(t, z)}{\|z\|} \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 \text{ при } z \rightarrow 0,$$

($\|z\|$ – евклидова норма вектора $z = \{y_1, y_2\}$, $(t, z) = y_3(t) + y_4(t)$).

Эта система допускает тривиальное решение $z = 0$.

Воспользуемся следующей теоремой Ляпунова [9]: Если все собственные значения $\lambda_j(A)$ ($j=1, \dots, n$) матрицы A имеют отрицательные вещественные части $\operatorname{Re} \lambda_j(A) < 0$, ($j=1, \dots, n$), то тривиальное решение $z = 0$ квазилинейной системы (7) асимптотически устойчиво по Ляпунову при $t \rightarrow \infty$.

Запишем характеристическое уравнение для системы (7):

$$\det|A - E| \equiv \begin{vmatrix} -1 & - \\ -1 & -2 \end{vmatrix} = 1 + (1 + 2) + 1 \cdot 2 - 1 = 0.$$

Существует два корня:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{(\lambda_1 + \lambda_2)}{2} \pm \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2}{4} + 1}.$$

Очевидно, что $\operatorname{Re} \lambda_{1,2}(A) < 0$.

Теорема доказана.

Задачи динамики формулируются следующим образом: определить динамику функций $y_i(t), i = \overline{1,5}$ при заданных начальных условиях (2) с учетом ограничений (3). Решение задач динамики сводится к решению системы уравнений (1) на отрезке $[t_0, T]$, что, в свою очередь, сводится к численному интегрированию этой системы уравнений на отрезке $[t_0, T]$ при заданных начальных условиях.

Разработанное программное обеспечение для исследования модели (1) является составной частью пакета прикладных программ для моделирования развивающихся систем с приложениями в экономике и биологии (МРС-1) [7], использовано при разработке АРМ врача-эндокринолога для системы поддержки принятия решений при индивидуализации и оптимизации терапии [8]. Оно позволяет определять динамику первичного иммунного ответа или наступление иммунологической толерантности в зависимости от концентрации введенного в организм антигена (рис. 1); дозы антигена, индуцирующие максимальный иммунный ответ (рис. 2); абсолютный уровень и динамику В-лимфоцитов и антител после первичного введения антигена в зависимости от интенсивности антигенного стимула, а также после повторного введения антигена в зависимости от интенсивности первого антигенного стимула, интенсивности второго антигенного стимула, интервала между стимулами; время наступления иммунного ответа при различных начальных дозах антигена.

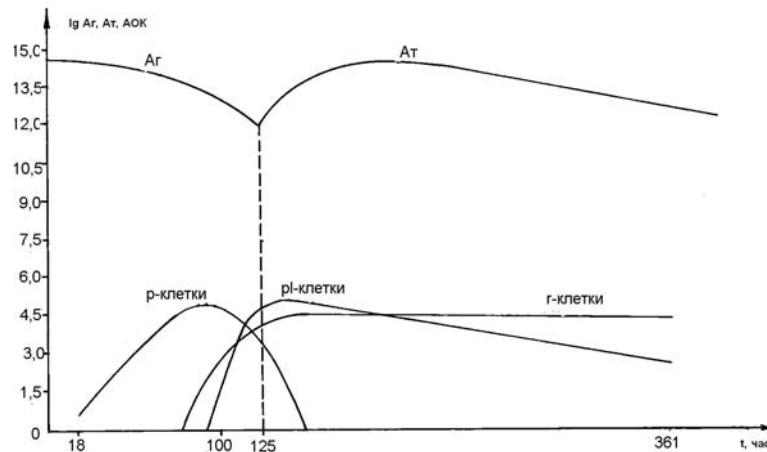


РИС. 1. Динамика первичного иммунного ответа

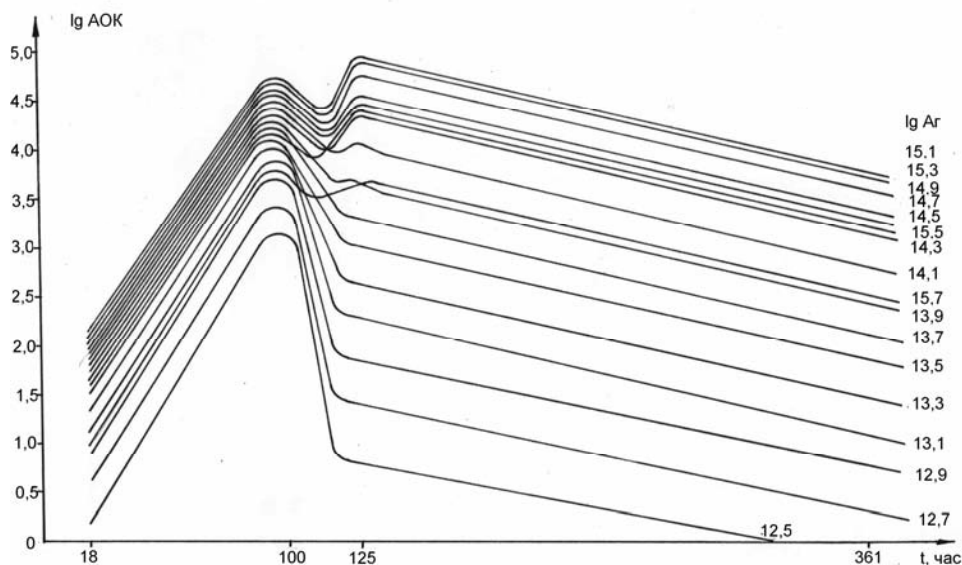


РИС. 2. Динамика антителообразующих клеток АОК (р-клетки + р1-клетки) при различных концентрациях антигена Аг

В результате проведенных численных экспериментов с моделью (1) – (3) для интервала выхода клеток из пролиферации 3,5 – 6 суток установлена адекватность результатов модельных просчетов со следующими важными экспериментальными фактами (экспериментальные исследования по доказательству адекватности модели проводились в лаборатории иммунологической толерантности НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи РАМН доктором биол. наук Л.Н. Фонталиным, доктором мед. наук В.Г. Нестеренко и др.) [10, 11]:

- 1) число антителообразующих (АОК) клеток (т. е. общее количество р- и р1-клеток) максимально на 4–6 день после стимуляции (рис. 2);
- 2) общее число АОК-клеток не больше 10^6 (рис. 2);
- 3) число клеток-памяти не больше 10^5 (рис. 1);
- 4) в диапазоне не менее 0,3 логарифма стимулирующих доз антигена (на правом краю дозовой кривой перед толерующей концентрацией) число г-клеток меньше исходного числа В-лимфоцитов (рис. 3);
- 5) имеется зависимость максимального числа АОК-клеток от дозы Аг. «Плато» соответствующей кривой не шире 0,6 логарифма интервала начальных доз Аг (рис. 3);

б) содержание свободных антител на пике первичного иммунного ответа не ниже исходной дозы антигена в некоторых интервалах дозового диапазона и др.

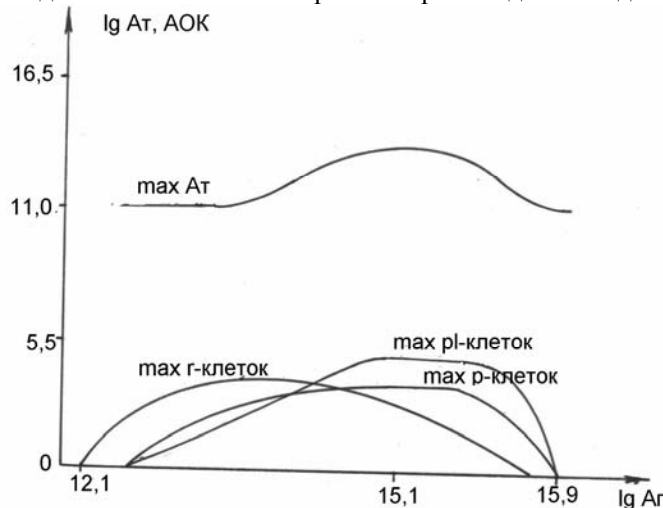


РИС. 3. Зависимость абсолютного уровня В-лимфоцитов (р-клеток, рІ-клеток, г-клеток) и антител от интенсивности антигенного стимула

Заключение. Можно отметить, что проведенный численный анализ модели представляет собой эвристическую ценность, позволяя предсказать некоторые не измеряемые в настоящее время величины, либо те величины, для определения которых требуется использование трудоемких и дорогостоящих методик, аппаратуры, препаратов и т.п., и возможно, наметить новые пути коррекции иммунного ответа, индивидуализации терапии больных, заболевания которых обусловлены тем или другим иммунодефицитным состоянием. Полученные результаты моделирования указывают на возможность и необходимость проведения новых как математических, так и экспериментальных исследований в области иммунологии.

Т.О. Лазебна

АНАЛІТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОДЕЛІ ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ РЕАКЦІЇ НА АНТИГЕН. II

Досліджуються питання стійкості по Ляпунову та асимптотичної стійкості рішень системи рівнянь, яка описує модель гуморальної імунної реакції на молекулярно-дисперсний антиген, що не розмножується. Модель базується на ймовірнісному підході до опису взаємодій В-лімфоцитів та їх продуктів з антигеном. Наведені результати числового дослідження задач динаміки.

T.A. Lazebna

ANALITICAL INVESTIGATION OF MODEL OF HUMORAL IMMUNE REACTION ON ANTIGEN. II

The aspects of stability by Lyapunov and asymptotic stability of equations system solutions have been investigated. The system presented describes model of humoral immune reaction on non-reproducing molecular-disperse antigen, which is based on relative approach for described reactions of B-lymphocytes and its products with antigen. The numerical investigation results of dynamics tasks are presented.

1. *Иванов В.В., Яненко В.М., Дынько Т.А.* О математическом и программном обеспечении для моделирования иммунной реакции организма гуморального типа // Математическое обеспечение и программно-технические средства для моделирования развивающихся систем. – Киев: Ин-т кибернетики им. В.М. Глушкова АН УССР, 1986. – С. 133–143.
2. *Лазебная Т.А.* О некоторых вопросах моделирования иммунной реакции гуморально-го типа // Теорія оптимальних рішень. – 2009. – № 8. – С. 154–160.
3. *Иванов В.В., Яненко В.М., Фонталин Л.Н., Нестеренко В.Г.* Моделирование идиотип-антиидиотипических взаимодействий иммунной сети с учетом деления лимфоцитов на субпопуляции // Математические модели в иммунологии и медицине. – М.: Мир, 1986. – С. 123–135.
4. *Дынько Т.А.* Исследование математической модели гуморальной иммунной реакции на антиген // Моделирование функционирования развивающихся систем с изменяющейся структурой. – Киев: Ин-т кибернетики им. В.М. Глушкова АН УССР, 1989. – С. 49–57.
5. *Лазебная Т.А.* Аналитическое исследование модели гуморальной иммунной реакции на антиген. I // Компьютерная математика. – 2010. – № 1. – С. 110–117.
6. *Градштейн И.С., Рыжик И.М.* Таблицы интегралов, сумм, рядов и произведений. – М.: Физматгиз, 1963. – 1100 с.
7. *Комплекс программ по моделированию развивающихся систем с приложениями в экономике и биологии (МРС-1) // Михалевич В.С., Иванов В.В., Дынько Т.А. и др. / Киев: Ин-т кибернетики им. В.М. Глушкова АН УССР, 1985. – 711 с.*
8. *Оцінки ризиків техногенних та медико-екологічних катастроф: закономірності індивідуалізованого захисту та терапії ВС-УЛН Чорнобильської катастрофи / В.П. Бут., М.П. Захараш, В.М. Яненко та ін; Під ред. В.П. Бут., М.П. Захараша, В.М. Яненка. – К.: Видавництво СБ України, 2007. – 543 с.*
9. *Демидович Б.П.* Лекции по математической теории устойчивости. – М.: Наука, 1967. – 472 с.
10. *Нестеренко В.Г.* Аутологические идиотип-антиидиотипические взаимодействия и регуляция иммунного ответа // Иммунология. – 1982. – № 2. – С. 5–15.
11. *Фонталин Л.Н., Певницкий Л.А.* Иммунологическая толерантность. – М.: Медицина, 1978. – 313 с.

Получено 11.05.2010