

Н.И. Ходаковский, Б.В. Кузьменко

Построение модели состояния здорового человека на основе работы иммунной системы

Исследованы возможности построения моделей здоровья человека путем укрепления иммунной системы. Эти исследования позволили обосновать создание систем программного обеспечения для сопровождения лечебного процесса на основе реализации стратегий иммунного ответа.

The possibility of constructing models of the human health by the immune system strengthening is investigated. These researches give the possibility of proving the software systems creation for supporting the healing process through the implementation of the immune response strategies.

Досліджено можливості побудови моделей здоров'я людини шляхом використання укріплення імунної системи. Ці дослідження дозволили обґрунтувати створення систем програмного забезпечення для супроводу лікувального процесу на основі реалізації стратегії імунної відповіді.

Введение. Для создания систем программного обеспечения сопровождения лечебного процесса весьма актуален выбор стратегии лечения с учетом особенностей состояния конкретного больного. Исследование фундаментальных и модельных результатов [1–3] позволяет на основе моделей взаимодействия антигенов и антител на различном уровне, вплоть до внутриклеточного и генетического, подойти к построению математических моделей поддержания здоровья человека. Основную роль в таком подходе играет иммунная система (ИС) как комплекс программ по управлению бионанообъектами в организме человека.

В статье использованы подходы к построению математических моделей на основе соотношения баланса основных бионанообъектов, участвующих в иммунном ответе. Ввиду такой концепции уделено внимание стратегии работы программ ИС как реакции на действия различных антигенов и ряда дестабилизирующих факторов. Анализ работы программ иммунного ответа в работе проводится с учетом основных закономерностей и механизмов функционирования ИС.

Постановка задачи

Необходимость создания систем программного обеспечения сопровождения лечебного процесса неотделима от понимания стратегии

иммунного ответа. В статье поставлена задача реализовать возможности иммунной системы в поддержании здоровья пациента при лечении различных заболеваний путем построения соответствующих математических моделей на основе использования эффективной работы ИС.

Исходные принципы математического моделирования иммунного ответа

Фундаментальные механизмы иммунной защиты, сформулированные в клонально-селекционной теории Ф. Бернета [1], позволяют использовать для математического моделирования иммунного ответа основные положения указанных механизмов. В организме существует определенный уровень иммунокомпетентных клеток (ИКК) со своими рецепторами – антителами, специфичными ко всевозможным антигенам. Незначительная доза антигенов, попадая в организм, начинает размножаться в клетках органа-мишени; часть антигенов сбрасывается в кровь, где сталкивается с рецепторами иммунокомпетентных клеток – с антителами, образуя комплексы антитело-антиген, поглощающиеся антителообразующими клетками. Спустя некоторое время после стимуляции в организме формируются плазматические клетки, вырабатывающие антитела. Пораженная часть органа не стимулирует выход плазматических клеток; в результате чего процесс регенерации тканей органа-мишени запускается в ответ на повреждение.

Описанные условия работы иммунной системы обобщены в виде механизма иммунного

Ключевые слова: моделирование иммунной системы, иммунный ответ, модель инфекционного заболевания, система поддержания состояния здоровья.

ответа (рис. 1), где ИКК+РА – иммунокомпетентные клетки с рецепторами–антителами, КАА – комплексы антиген–антитело, ССОМ – сигнал о состоянии органа–мишени (сигнал запуска программы формирования плазматических клеток), СРОМ – сигнал о регенерации органа–мишени (сигнал запуска программы регенерации органа–мишени), ПО-М – пораженный орган–мишень, ПК – плазматические клетки).

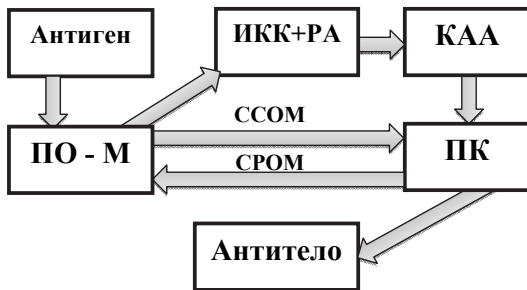


Рис. 1. Схема работы иммунного ответа

В соответствии с изложенными фактами и представлениями о динамике иммунного ответа можно выделить переменные модели, которые есть непрерывными функциями: $V = V(t)$ – концентрация размножающихся антигенов (патогенов) в пораженной части органа–мишени; $C = C(t)$ – концентрация антиген-специфических лимфоцитов (носителей и продуцентов антител) в лимфоидной ткани; $F = F(t)$ – концентрация антител (молекул иммунной природы – иммуноглобулинов, рецепторов иммунокомпетентных клеток, нейтрализующих антигены в крови; $m(t)$ – относительная характеристика пораженного органа.

Исходя из [2], строим математическую модель инфекционного заболевания на основе соотношений баланса для каждой из зависимых переменных, в предположении, что *организм* описывается однородным замкнутым объемом, в котором все компоненты процесса равномерно распределены. Учитывая изменение численности клеточных популяций, участвующих в процессе иммунного ответа на отрезке времени $[t^0, T]$, где $t^0 = 0$ в момент инфицирования, с учетом повреждения и регенерации органов, можно перейти к системе нелинейных дифференциальных уравнений с за-

пазывающим аргументом и разрывной правой частью, записанных в нормальной форме Коши:

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

с начальными условиями

$$V(0) = V^0, F(0) = F^0, C(0) = C^0, m(0) = m^0 \quad (2)$$

и фазовыми ограничениями

$$V(t) \geq 0, F(t) \geq 0, C(t) \geq 0, m(t) \geq 0, \quad (3)$$

где $\beta > 0$ – скорость (темп) размножения антигенов; $\gamma > 0$ – коэффициент, учитывающий вероятность встречи вирусов с антителами и силу их взаимодействия, $\alpha > 0$ – коэффициент стимуляции иммунной системы; $\rho > 0$ – скорость производства антител одной плазматической клеткой; $\mu_c, \mu_f > 0$ – величины, обратные продолжительности жизни плазматических клеток и антител соответственно; $\eta > 0$ – количество антител, необходимое для нейтрализации одного вируса; $\sigma > 0$ – скорость поражения органа; $\mu_m > 0$ – скорость восстановления массы пораженного органа; $C^* > 0$ – предсуществующий уровень иммунокомпетентных клеток (плазматических); $\tau > 0$ – время, необходимое для формирования каскада плазматических клеток; $\xi(m)$ – невозрастающая неотрицательная функция, учитывающая нарушение нормальной работы иммунной системы вследствие значительного поражения органа:

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < 0,1; \\ (1-m) \frac{10}{9}, & 0,1 \leq m \leq 1. \end{cases} \quad (4)$$

Модель (1) – (3) описывает общие закономерности, присущие всем инфекционным заболеваниям. Фактически эта модель определяет вид зависимости тяжести и исхода инфекции от характеристик иммунитета и свойств антигена.

Формирование управляемой модели иммунного ответа

Результаты, описывающие закономерности стратегий иммунного ответа на возникновение заболевания, позволяют осуществлять управление системой иммунного ответа. В качестве управления, регулирующего интенсивность процессов иммунного ответа и способствующего ускоренному восстановлению пораженных органов и тканей, выступают используемые при лечении средства – внешнее управление, а также вырабатываемые самим организмом различные гормоны и медиаторы – внутреннее управление.

На основании базовой модели инфекционного заболевания (1) можно исследовать работу управляемой модели исходя из следующих предположений. Для управления в модели могут использоваться лечебные медицинские препараты путем введения дополнительных членов в правые части уравнений модели (1).

Для управления функционированием иммунной системы при хронических формах заболеваний применяется биостимуляция $u_1(t)$, основанная на введении непатогенных, размножающихся антигенов [2]. На уровне модели, определяющей поведение иммунной системы, получим модификацию системы (1), путем добавления трех дифференциальных уравнений, отражающих характер процесса лечения:

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt} &= -\gamma_1 F_1 V_1 + u_1; \\ \frac{dF_1}{dt} &= \rho_1 C_1 - \eta_1 \gamma_1 F_1 V_1 - \mu_{f1} F_1; \\ \frac{dC_1}{dt} &= \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} \times \\ &\times \alpha_1 F_1 (t - \tau) V_1 (t - \tau) - \mu_{c1} (C_1 - C_1^*). \end{aligned} \quad (5)$$

Эффективность лечения острых форм заболеваний и заболеваний с возможным летальным исходом считается с помощью реализации иммунотерапии ($u_2(t)$), основанной на введении готовых иммуноглобулинов или донорских антител, которые позволяют изменить динамику болезни в пользу выздоровления. В результате введения управляющей функции

$u_2(t)$, модель, определяющая поведение иммунной системы, будет состоять из уравнения (1) с учетом модификации динамики функции $F(t)$, которая, отражая характер процесса лечения, может быть описана дифференциальным уравнением:

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma F V - \mu_f F + u_2. \quad (6)$$

Использование принципов иммунокомпьютинга при обработке информации молекулами белков и иммунными сетями для поддержания гомеостаза организма человека

Принципы обработки информации молекулами белков и иммунными сетями, используемыми в иммунокомпьютинге (ИК), позволяют изучать и создавать алгоритмы управления иммунным ответом в здоровом и больном организме [3].

В ИК организма человека применяются алгоритмы и процессы обработки информации, которые используют специальный тип вычислений и аппаратную реализацию. Новый математический базис сформирован в результате анализа пространственной структуры молекул белка.

Для понимания и оценки уровня реализации типа вычислений необходимо рассмотреть механизм иммунного ответа, который имеет две важнейшие функции: иммунизации и апоптоза.

Функция иммунизации, в свою очередь, имеет две составляющие:

- систему данных и алгоритмов, которые «вшиты» в иммунную систему и передаются по наследству;
- систему данных и алгоритмов, которые формируются и настраиваются в процессе работы иммунной системы.

Первая составляющая выражается неспецифическим врожденным иммунитетом и обуславливает однотипные реакции на любые чужеродные вторжения. Главным клеточным компонентом системы неспецифического иммунитета служат фагоциты (*T*-лимфоциты), основная функция которых захватывать и переваривать проникающие извне агенты.

Вторая составляющая срабатывает всякий раз, когда происходит вторжение молекулярно-дисперсного вещества (белок, полисахарид, вирус). В этом случае реакцию обеспечивает специфический иммунитет. Он приобретается в контакте организма с антигеном и характеризуется формированием иммунологической памяти. Его клеточными носителями служат лимфоциты и иммуноглобулины в виде антител. Специфические антитела продуцируются специальными клетками – В-лимфоцитами. Для понимания значимости явления иммунного гомеостаза необходимо учитывать роль механизма апоптоза – процесса гибели и поддержания определенного количества клеток в организме. Апоптоз – активная форма гибели клетки в результате реализации ее генетической программы.

Запуск специфического иммунного ответа

Задача иммунной системы состоит в том, чтобы клетка, потерявшая функции целостности была разрушена, а ее обломки выведены из организма. Для выполнения указанных функций используются В-лимфоциты и Т-лимфоциты. Формальная В-клетка (В-лимфоцит) может быть определена как

$$B \rightarrow cell = \langle P, I_p, I_s, I_m \rangle, \quad (7)$$

где P – рецептор клетки; I_p – индикатор состояния рецептора; I_s – индикатор состояния клетки; I_m – индикатор мутации [3].

Формальная Т-клетка (Т-лимфоцит – макрофаг) может быть определена как

$$T \rightarrow cell = \langle K, P_0, P_1, \dots, P_k \rangle, \quad (8)$$

где K – тип Т-клетки; P_1, \dots, P_k – рецепторы Т-клетки; P_0 – связанный рецептор Т-клетки.

Рассмотрим работу формальной иммунной сети (ФИС) как объединения В-клеток, Т-клеток и свободных пептидов (СП):

$$ФИС = \langle B - cells \cup T - cells \cup СФП(s) \rangle. \quad (9)$$

Принципиальная разница между ИК и другими типами вычислений происходит от функций их базовых элементов и в соответствии с их биологическими прототипами и математическими моделями. Если искусственный нейрон считается пороговым сумматором, соеди-

ненным с другими строго фиксированными нейронами, то базовые принципы ИК совсем иные. Основной принцип – это свободное связывание базовых элементов ИК (формальных протеинов) в рамках формальной иммунной сети (ФИС).

В качестве вычислений ИК предлагает следующие подходы к задачам искусственного интеллекта: распознавание образов и анализ данных на основе принципов молекулярного узнавания, представления языков и вывода решений задач на основе аналогий между словами и биомолекулами. Для реальных задач исходные данные в общем случае многомерны и допускают представление в виде массивов (векторов) вещественных или целых чисел. Основная особенность ИК-алгоритма распознавания образов – проекция произвольных данных в пространство ФИС [3]. Такое преобразование обладает следующими преимуществами и имеет строгое математическое обоснование в терминах сингулярного разложения (СР) матриц, и позволяет наглядно представить и визуализировать любую ситуацию как точку одно- двух- или трехмерного пространства.

Для рассмотрения особенностей распознавания образов в ИК необходимо определить образ как n -мерный вектор–столбец $X = [x_1, \dots, x_n]^T$, где x_1, \dots, x_n – вещественные числа и « T » – символ матричного транспонирования.

Далее определим распознавание образов как отображение $f(X) \rightarrow \{1, \dots, c\}$ любого образа X в одно из целых чисел $1, \dots, c$, представляющих классы.

Задача распознавания образов может быть сформулирована, когда даны число классов c , набор из m обучающих образов X_1, \dots, X_m , класс любого обучающего образа $f(X_1) = c_1, \dots, f(X_m) = c_m$ и произвольный n -мерный вектор Z .

В указанной задаче необходимо найти класс вектора Z : $f(Z)$. Для решения задачи необходимо сформировать обучающую матрицу $A = [X_1, \dots, X_m]^T$ размерности $m \times n$ и вычислить

максимальное сингулярное число s , а также левый и правый сингулярные векторы L и R обучающей матрицы по следующей итеративной схеме:

$$\begin{aligned} L_{(0)} &= [1 \dots 1]^T, \\ R^T &= L_{(k-1)}^T A, \quad R_{(k)} = R / |R|, \\ \text{где } |R| &= \sqrt{r_1^2 + \dots + r_n^2}, \\ L &= AR_{(k)}, \quad L_{(k)} = L / |L|, \end{aligned} \quad (10)$$

где $|L| = \sqrt{l_1^2 + \dots + l_m^2}$, $s_{(k)} = L_{(k)}^T AR_{(k)}$, $k = 1, 2, \dots$ до выполнения условия

$$|s_{(k)} - s_{(k-1)}| < \varepsilon, \quad s = s_{(k)}, \quad L = L_{(k)}, \quad R = R_{(k)}.$$

После получения сингулярного числа s и правого сингулярного вектора R как *антите-ла-пробы*, имеем для всякого $i = 1, \dots, m$ компоненту l_i левого сингулярного вектора L (как клетку ФИС) и класс c_i , соответствующий обучающему образу X_i .

На этапе распознавания в данной задаче для всякого n -мерного образа Z вычислим его энергию связи с R :

$$w(z) = Z^T R / s, \quad (11)$$

где s – хранимое сингулярное число, а R – хранимый правый сингулярный вектор обучающей матрицы A . Затем выбираем l_i , которая имеет минимальное расстояние d с w :

$$d = \min_i |w - l_i|, \quad i = 1, \dots, m. \quad (12)$$

Решением задачи будем считать нахождение класса c_i как искомого класса образа Z . Алгоритмы работы ИК позволяют использовать последние в разработке иммунокомпьютеров, которые по ряду показателей превышают возможности современных компьютеров.

Реакция иммунной системы на хронический характер заболевания

Действие антител и тяжесть патологического процесса при хроническом заболевании проявляются при анализе иммуноглобулинов Ig M, Ig G и Ig A. Поскольку при стационарном хроническом заболевании уровни Ig M и Ig G обычно остаются в норме, то основным инди-

катором хронического процесса во многих случаях оказывается Ig A, уровень которого снижается по мере увеличения тяжести хронического процесса. Этот многократно проверенный факт говорит о существовании некоторой закономерности, которую попытаемся установить на основе анализа уравнения баланса иммуноглобулинов Ig A, концентрацию которых обозначим через F :

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma F V - \mu_f F. \quad (13)$$

Заметим, что в отсутствие антигенов ($V = 0$) приходим к стационарному уравнению баланса

$$0 = \rho C^* - \mu_f F^*, \quad (14)$$

где C^* и F^* – уровни плазматических клеток и антител Ig A, определяемых гомеостазом. Из последнего соотношения следует связь F^* с C^* :

$$F^* = \frac{\rho C^*}{\mu_f}. \quad (15)$$

Предположим теперь, что $V \neq 0$, но процесс стационарный, т.е. имеем дело со случаем хронического заболевания. Тогда $dF/dt = 0$, и мы приходим к соотношению

$$\rho \bar{C} - \eta \gamma \bar{F} V - \mu_f \bar{F} = 0. \quad (16)$$

Чертой сверху отмечены элементы, соответствующие хроническому состоянию.

Введем далее в рассмотрение гипотезу о том, что при хроническом состоянии уровень плазматических клеток определяется гомеостазом, т.е. $\bar{C} = C^*$.

Это значит, что иммунная система перестает стимулироваться FV -комплексами и организм перестает реагировать на V -антигены (если их уровень длительное время остается одним и тем же). Тогда соотношение (16) примет вид

$$\rho C^* - \eta \gamma \bar{F} V - \mu_f \bar{F} = 0, \quad (17)$$

откуда следует

$$\bar{F} = \frac{\rho}{\mu_f + \eta \gamma \bar{V}} C^* = \frac{F^*}{1 + \frac{\eta \gamma \bar{V}}{\mu_f}}. \quad (18)$$

Поскольку $\eta \gamma \bar{V} / \mu_f > 0$, то из (18) имеем

$$\bar{F} < F^* .$$

При хроническом заболевании уровень *активных* антител (в данном случае *Ig A*) должен быть ниже нормы, причем, чем больше дефицит в антителах, тем более тяжелая форма хронического процесса имеет место. Это можно пояснить качественно следующим образом. Предположим, что хронизация процесса привела к возникновению толерантности по отношению к данным антигенам (бактериям или вирусам). Таким образом, организм перешел на нормальное производство плазматических клеток, соответствующее уровню гомеостаза C^* . Плазматические клетки вырабатывают определенное количество антител. Однако некоторая часть этих антител используется на блокировку возбудителей хронической инфекции. В результате уровень антител \bar{F} в организме снижается в сравнении с нормой.

Хронические формы болезни обусловлены недостаточно эффективной реакцией иммунной системы. Выраженная температурная реакция, уменьшая максимальное значение концентрации антигена и стимулируя антителогенез, способствует переходу хронической формы болезни в острую с выздоровлением.

Таким образом, температурная реакция – важный механизм самозащиты и самоизлечения организма. С одной стороны, в рамках модели, повышение температуры тела уменьшает максимальное значение концентрации антигена в ходе заболевания и, следовательно, снижает степень поражения органа–мишени. С другой стороны, повышение температуры стимулирует производство белковых и других компонентов иммунной системы, способствующих скорейшей нейтрализации и выведению антигена из организма. Применение жаропонижающих лекарственных препаратов приводит к уменьшению резистентности организма, создавая благоприятные условия для развития популяции вирусов или бактерий. Следствием этого может быть хронизация болезни.

Заключение. Исследование примеров работы ИС позволило обосновать возможность создания систем программного обеспечения для сопровождения лечебного процесса на основе реализации стратегий иммунного ответа. Результаты моделирования работы ИС дают возможность использовать ответные реакции последней в корректировке лечебного процесса, а также в поддержании здорового состояния пациента.

Создание систем программного обеспечения сопровождения лечебного процесса – эффективно в условиях корректировки отдельных подпрограмм в зависимости от состояния конкретного больного. Результаты моделирования на основе процессов взаимодействия антигенов и антител на различном уровне, вплоть до внутриклеточного и генетического, подтверждают возможность создания систем поддержания здоровья человека. Весомым результатом данной статьи есть обоснование подхода об использовании в организме иммунной системы как комплекса программ по управлению бионанообъектами в организме человека на уровне иммунного ответа при действии различных антигенов и ряда дестабилизирующих факторов.

1. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. – М.: Наука, 1991. – 276 с.
2. Болодурина И.П., Луговскова Ю.П. Оптимальное управление иммунологическими реакциями организма человека // Проблемы управления. – 2009. – № 5. – С. 44–52.
3. Tarakanov A.O., Skormin V.A., Sokolova S.P. Immunocomputing: Principles and Applications. – New York.: Springer, 2003. – 230 p.
4. Нестерук Г.Ф., Осовецкий Л.Г., Харченко А.Ф. Информационная безопасность и интеллектуальные средства защиты информационных ресурсов. Иммунология систем информационных технологий. – СПб.: СПбГУЭФ, 2003. – 364 с.

Поступила 01.09.2014
Тел. для справок: +38 044 526-0678 (Киев)
E-mail: nhodak@ukr.net
© Н.И. Ходаковский, Б.В. Кузьменко, 2014