

Исследуются вопросы построения математической модели гуморальной иммунной реакции организма при вторичном введении антигена с учетом аффинитета рецепторов клеток, принимающих участие в иммунном процессе. Приведены результаты численного моделирования задач динамики.

© Т.А. Лазебная, 2012

УДК 519.6

Т.А. ЛАЗЕБНАЯ

**ЗАДАЧИ ДИНАМИКИ
ИММУННОГО ПРОЦЕССА
ПРИ ВТОРИЧНОМ ВВЕДЕНИИ
АНТИГЕНА**

Введение. Дальнейшее исследование гуморального иммунного ответа вызвало интерес к математическому моделированию вторичной иммунной реакции, т. е. поведению иммунной системы при повторном введении антигена.

Детальное исследование взаимодействий, происходящих в иммунной системе при повторном введении антигена, привело к необходимости модификации модели (1) [1, 2].

Прежде всего это было вызвано необходимостью учета исходного разброса клеток по аффинитету их рецепторов, который носит стохастический характер. Различия аффинитета рецепторов однотипных клеток учитывается в неявном виде при рассмотрении их взаимодействия с антигеном. Напомним, что зависимость между числом клеток, отвечающих на антиген, и концентрацией последнего подчиняется нормальному закону распределения

$$\Phi_i(v) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_i^2}} \int_0^v \exp\left(-\frac{(u-x_i)^2}{2\sigma_i^2}\right) du,$$

где $i=1,2,3$ и аргументом v является логарифм концентрации антигена, а функцией $\Phi_i(v)$ доля клеток, простимулированных данной концентрацией антигена. Также в модели учитывается тот факт, что при избыточной концентрации антигена клетка не стимулируется, а наоборот, инактивируется, что свидетельствует о наступлении высокодозной иммунологической толерантности.

Для учета клеточного аффинитета B -лимфоцитов к различным дозам антигена в модели введен символ пересечения $(\cdot) \cap (\cdot)$, означающий величину равную пересечению площадей двух криволинейных трапеций, ограниченных сверху кривыми плотностей нормального распределения [3]. Преимуществом при стимуляции антигеном имеют иммунокомпетентные клетки, рецепторы которых обладают более высокой степенью авидности к антигену и которые вследствие их пролиферации составляют клон клеток, обладающих одинаковым аффинитетом.

Настоящая модель дискретного типа [4] построена на основе модели, представленной в [3]:

допустим, что в момент времени t_1 , $t_0 < t_1 < 361$, $t_0 \geq 1$, дополнительно вводится $y_1^B(t_1)$ молекул антигена, тогда если $\Delta > 0$, где

$$\Delta = (1 - \alpha_1) y_1(t-1) - (1 - \alpha_2) [y_2(t-1) + \tilde{\alpha}_4 y_4(t-1)], \text{ для } t = \overline{2, 30};$$

$$\Delta = (1 - \alpha_1) y_1(t-1) - (1 - \alpha_2) [y_2(t-1) + \tilde{\alpha}_3 y_3(t-1) + \tilde{\alpha}_4 y_4(t-1)], \\ t = \overline{31, 361};$$

- 1) при $t \neq t_1$ $y_1(t) = \Delta$, $y_2(t) = 0$,
- 2) при $t = t_1$ $y_1(t) = \Delta + y_1^B(t_1)$, $y_2(t) = 0$,
если же $\Delta \leq 0$, то
- 3) при $t \neq t_1$ $y_1(t) = 0$ $y_2(t) = -\Delta$,
- 4) при $t = t_1$ $y_1(t) = y_1^B(t_1)$, $y_2(t) = -\Delta$.

Прирост стимулированных антигеном клеток в момент времени t_1 определяется по следующей формуле:

$$\delta y^{st}(t_1) = a_0 [\kappa_1(t_0) \cap (\kappa_2(t_1))] + \\ + a_0 \int_{\eta}^{t_1} [\kappa_2(t_0) \cap \kappa_1(\tau)] \cap \kappa_2(t_1) \frac{y_3(\tau)}{\kappa_2(t_0) \cap \kappa_1(\tau)} \Phi_3(\tau) d\tau,$$

где $\kappa_1(t_0)$ обозначает

$$1 - \Phi_1(\lg y_1(t_0)), \quad \kappa_2(t_1) - (\Phi_1(\lg y_1(t_1)) - \Phi_2(\lg y_1(t_1))),$$

$\kappa_3(t_1) - (1 - \Phi_2(\lg y_1(t_1)))$, знак \cap обозначает площадь пересечения криволинейных трапеций, ограниченных сверху кривыми плоскостей нормальных распределений, указанных слева и справа от этого знака.

$$y_3(t) = \begin{cases} 0, t_0 \leq t < t_0 + 18, & t < t_1, \\ a_0 \kappa_2(t_0) e^{\alpha_5(t-18)} \prod_{s=t_0+18}^t [1 - \Phi_3(s)], & t_0 + 18 \leq t \leq t_1, \\ a_0 (\kappa_2(t_0) \cap \kappa_3(t_1)) e^{\alpha_5(t-18)} \prod_{s=t_0+18}^t [1 - \Phi_3(s)], & t_1 \leq t < t_1 + 18, \\ a_0 (\kappa_2(t_0) \cap \kappa_3(t_1)) e^{\alpha_5(t-18)} \prod_{s=t_0+18}^t [1 - \Phi_3(s)] + \\ + \delta y^{st}(t_1) e^{\alpha_5(t-t_1-18)} \prod_{s=t_1+18}^t [1 - \Phi_3(s)], & t_1 + 18 \leq t \leq 361; \end{cases}$$

$$y_4(t) = \begin{cases} 0, t_0 \leq t < \eta, & \eta < t_1, \\ \int_{\eta}^{t-9} \kappa_2(t_0) \cap \kappa_2(\tau) \frac{y_3(\tau)}{\kappa_2(t_0)} \Phi_3(\tau) e^{-\alpha_6(t-\tau-9)} d\tau, & \kappa \leq t < t_1 + 9, \\ \int_{\eta}^{t-9} [\kappa_2(t_0) \cap \kappa_3(t_1)] \cap \kappa_2(\tau) \frac{y_3(\tau)}{\kappa_2(t_0) \cap \kappa_3(t_1)} \Phi_3(\tau) * \\ * e^{-\alpha_6(t-\tau-9)} d\tau, & t_1 + 9 \leq t < t_1 + 27, \\ \int_{\eta}^{t-9} a_0 [\kappa_2(t_0) \cap \kappa_3(t_1)] \cap \kappa_2(\tau) e^{\alpha_5(\tau-18)} \prod_{s=t_0+18}^{\tau} [1 - \Phi_3(s)] * \\ * \Phi_3(\tau) e^{-\alpha_6(t-\tau-9)} d\tau + \int_{\eta}^{t-9} a_0 \{[\kappa_1(t_0) \cap \kappa_2(t_1)] \cap \kappa_2(v) + \\ + \int_{\eta}^{t_1} \{[\kappa_2(t_0) \cap \kappa_1(\tau)] \cap \kappa_2(t_1)\} \cap \kappa_2(v) \frac{y_3(\tau)}{\kappa_2(t_0) \cap \kappa_1(\tau)} * \\ * \Phi_3(\tau) d\tau \} e^{\alpha_5(v-\tau-18)} \prod_{s=t_1+18}^v [1 - \Phi_3(s-t_1)] \Phi_3(v-t_1) * \\ * e^{\alpha_6(t-v-9)} dv, & t_1 + 27 \leq t \leq 361; \end{cases}$$

$$y_5(t) = \begin{cases} 0, t_0 \leq t < \eta, \quad \eta < t_1, \\ \int_{\eta}^t \kappa_2(t_0) \cap \kappa_1(\tau) \frac{y_3(\tau)}{\kappa_2(t_0)} \Phi_3(\tau) d\tau, \quad \eta \leq t < t_1, \\ \int_{\eta}^t [\kappa_2(t_0) \cap \kappa_3(t_1)] \cap \kappa_1(\tau) \frac{y_3(\tau)}{\kappa_2(t_0) \cap \kappa_3(t_1)} \Phi_3(\tau) d\tau, \quad t_1 < t < t_1 + 18, \\ \int_{\eta}^t a_0 [\kappa_2(t_0) \cap \kappa_3(t_1)] \cap \kappa_1(\tau) e^{\alpha_5(\tau-18)} \prod_{s=t_0+18}^{\tau} [1 - \Phi_3(s)] * \\ * \Phi_3(\tau) d\tau + \int_{\eta}^t a_0 \{ [\kappa_1(t_0) \cap \kappa_2(t_1)] \cap \kappa_1(v) + \\ + \int_{\eta}^{t_1} \{ [\kappa_2(t_0) \cap \kappa_1(\tau)] \cap \kappa_2(t_1) \} \cap \kappa_1(v) \frac{y_3(\tau)}{\kappa_2(t_0) \cap \kappa_1(\tau)} * \\ * \Phi_3(\tau) d\tau \} e^{\alpha_5(\tau-t_1-18)} \prod_{s=t_1+18}^v [1 - \Phi_3(s-t_1)] \Phi_3(v-t_1) dv, \\ t_1 + 18 \leq t \leq 361 \end{cases}$$

с начальными условиями:

$$y_1(t_0) = y_1^0; \quad y_2(t_0) = y_2^0; \quad y_4(t_0) = 0; \quad y_5(t_0) = 0;$$

$$y_3(t) = 0 \quad \text{для } t \in [t_0, t_0 + 18);$$

$$y_3(t_0 + 18) = \{ a_0 \Phi_1(1gy_1(t_0)) [1 - \Phi_2(1gy_1(t_0))] \} \theta(y_3(t_0 + 18));$$

где $y_1(t)$ – концентрация антигена в момент времени t (Аг);

$y_2(t)$ – количество антител в момент времени t (Ат);

$y_3(t)$ – количество пролиферирующих В-клеток в момент времени t (p -клетки);

$y_4(t)$ – количество плазматических клеток в момент времени t (pl -клетки);

$y_5(t)$ – количество клеток-памяти в момент времени t (r -клетки);

a_0 – количество иммунокомпетентных B_1 -клеток в момент времени t_0 .

$$\theta(y_i(t)) = \begin{cases} 1, y_i(t) \geq 1 \\ 0, y_i(t) < 1 \end{cases}, i = \overline{1, 3}.$$

Введение $\theta(y_i(t))$ обусловлено биологическим смыслом, заложенным в модель, так как количество молекул антигена, либо антител не может быть меньше единицы.

В вышеприведенной модели $\alpha_1, \alpha_2, \tilde{\alpha}_3, \tilde{\alpha}_4, \alpha_5, \alpha_6$ – коэффициенты, характеризующие, соответственно, период полураспада антигена, период полураспада антител, скорость продукции антител пролиферирующими клетками, скорость продукции антител плазматическими клетками, период митотического цикла клеток, период полураспада плазматических клеток, η – время начала выхода клеток из пролиферации.

Были выделены три типа пересечения:

$(\Phi_1(y^2(t)) - \Phi_1(y^1(t))) \cap \kappa_2(t), \quad y^2(t) \geq y^1(t); 2) \kappa_2(t_0) \cap \kappa_3(t_1);$
 $(\Phi_1(y^2(t)) - \Phi_1(y^1(t))) \cap \kappa_1(t), \quad y^2(t) \geq y^1(t),$ для которых было создано специальное программное обеспечение.

Механизм, заложенный в модель, следующий: покоящаяся клетка при получении антигенного стимула превращается в стимулированную клетку, которая через определенное время переходит в пролиферирующую клетку, делящуюся спонтанно. Через не жестко детерминированный промежуток времени клетка перестает делиться и, если получает специфический антигенный стимул в это время, то через определенное время превращается в плазматическую клетку, если же нет, то она переходит в покоящееся состояние, т. е. становится, так называемой, клеткой-памяти. При повторном введении в организм антигена мы наблюдаем более мощный вторичный иммунный ответ в отличие от первичного, так как к этому моменту накоплено уже какое-то количество клеток-памяти, которые потенциально все могут быть простимулированы антигеном и дать начало более мощному пулу пролиферирующих клеток и т. д. Пролиферирующие и плазматические клетки с определенными скоростями секретируют специфические антитела, которые, в свою очередь, связывают антиген.

В случае дискретной модели в силу явных рекуррентных соотношений отсутствует необходимость в доказательстве существования решений, но остается задача определения ряда свойств этих решений. Для этого пришлось перейти к непрерывному аналогу вышеприведенной системы и уже для него были доказаны существование, единственность, ограниченность и неотрицательность решений, их устойчивость и непрерывная зависимость от параметров аналогично тому, как это сделано в [5, 6].

Разработанное программное обеспечение [7] позволяет определить: динамику первичного или вторичного иммунного ответа (рис. 1); или наступление иммунологической толерантности в зависимости от концентрации введенного в организм антигена (рис. 2); дозы антигена, индуцирующего максимальный иммунный ответ; абсолютный уровень и динамику В-клеток и иммуноглобулинов после первичного введения антигена, а также после повторного введения антигена в зависимости от интенсивности первого антигенного стимула, интенсивности второго антигенного стимула, интервала между стимулами.

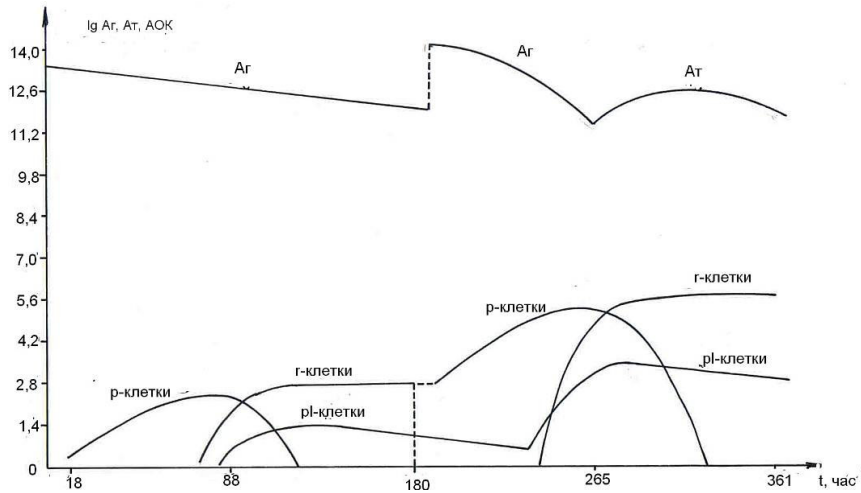


РИС. 1. Динамика вторичного иммунного ответа

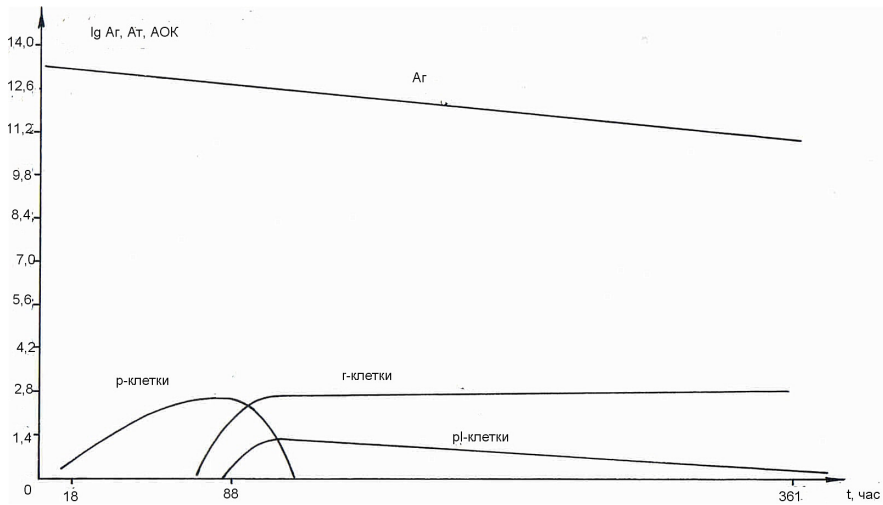


РИС. 2. Наступление иммунологической толерантности

Т.О. Лазебна

ЗАДАЧИ ДИНАМИКИ ІМУННОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ВТОРИННОМУ ВВЕДЕННІ АНТИГЕНУ

Досліджуються питання побудови математичної моделі гуморальної імунної реакції організму при вторинному введенні антигену з урахуванням афінитету рецепторів клітин, які приймають участь в імунному процесі. Наведені результати числового моделювання задач динаміки.

T.A. Lazebna

DYNAMICS TASKS OF IMMUNE PROCESS UNDER SECONDARY ANTIGEN INTRODUCTION

The aspects of mathematical modelling of humoral immune reaction under secondary antigen introduction have been investigated in consideration of affinity of cells receptors involved in immune process. 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 гуморального 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.* О математическом моделировании вторичной иммунной реакции организма // Биоматематика и медицинская информатика. – Киев: Ин-т кибернетики имени В.М. Глушкова АН Украины, 1992. – С. 32 – 39.
5. *Лазебная Т.А.* Аналитическое исследование модели гуморальной иммунной реакции на антиген. I // Компьютерная математика. – 2010. – № 1. – С. 110–117.
6. *Лазебная Т.А.* Аналитическое исследование модели гуморальной иммунной реакции на антиген. II // Теорія оптимальних рішень. – 2010. – № 9. – С. 111–119.
7. *Михалевич В.С., Иванов В.В., Дынько Т.А. и др.* Комплекс программ по моделированию развивающихся систем с приложениями в экономике и биологии (МРС-1). – Киев: Ин-т кибернетики им. В.М. Глушкова АН УССР, 1985. – 711 с.

Получено 21.05.2012