

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ.
АЛГОРИТМЫ И ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ**

УДК 61.001.57

**Л. Б. АЛЬПЕРИН, И. А. ИСАВИНА, В. П. ЛОЗОВОЙ,
С. М. ШЕРГИН**

(Новосибирск)

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ
АУТОРЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА**

Введение. Основной биологической функцией иммунного ответа является поддержание постоянства внутренней среды организма путем инактивации и элиминации генетически чужеродных веществ — антигенов. В качестве антигена могут выступать инфекционные агенты (микрорганизмы и их токсины), раковые клетки, мутантные клетки самого организма и другие.

Антиген является первым регулятором иммунного процесса: его элиминация служит естественным сигналом для прекращения иммунного ответа. Однако в ряде случаев перед организмом возникает задача целесообразного ограничения интенсивности иммунного ответа (его нормирования) в условиях неполной элиминации антигена (проникновение на протяжении всей жизни организма небольших доз разнообразных антигенов через желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и т. д., хроническая инфекция, аутоиммунные заболевания), т. е. задача его ауторегуляции. В настоящее время известны следующие основные формы специфической ауторегуляции иммунной системы: регуляция иммунного ответа тимусзависимыми лимфоцитами (Т-клетками), которые могут усиливать или подавлять развитие реакций как клеточного, так и гуморального иммунитета; регуляция иммунного ответа В-клетками и антителами [1].

Поиск средств и способов направленного воздействия на главные регуляторные клетки с нахождением путей их избирательной активации или супрессии — одна из актуальных задач экспериментальной и клинической иммунологии [2]. Для ее решения необходимо выяснить законы функционирования иммунных систем с учетом регуляторного звена. Полезным инструментом для решения указанных задач могут служить математические модели процессов на основе накопленной к настоящему времени информации о механизмах работы иммунной системы [3—5 и др].

В настоящей работе предлагается математическая модель гуморального иммунного ответа на тимусзависимый антиген, учитывающая процесс его ауторегуляции.

Схематическая модель ауторегуляции иммунного ответа. Тимусзависимые антигены (ТЗА) получили свое название из-за снижения или полного отсутствия иммунного ответа на них у животных, подвергшихся неонатальной тимэктомии [6]. В дальнейшем было установлено, что для реализации иммунного ответа на ТЗА по гуморальному типу необходимо взаимодействие непосредственных предшественников плазмати-

ческих клеток-лимфоцитов, происходящих из костного мозга или фабрициевой сумки (*B*-клеток), и лимфоцитов, прошедших дифференцировку в тимусе (*T*-клеток) [7]. Оказалось что *T*-зависимые антигены по своим физико-химическим свойствам отличаются от *T*-независимых антигенов (ТНЗА). Первые в сравнении со вторыми имеют структуру с более редко повторяющимися антигенными детерминантами, меньшим молекулярным весом и т. д. [8].

Большинство известных природных и синтетических антигенов являются тимусзависимыми (сывороточные белки, бактериальные анатоксины, антигены чужеродных эритроцитов, трансплантационные, тканеспецифические антигены и др.). Анализ последних данных литературы показывает, что *T*-зависимость не является прерогативой какого-либо антигена, а есть свойство типа иммунного ответа [9]. Продукция *G*-антител более *T*-зависима, чем продукция *M*-антител. В самом общем случае ситуация выглядит следующим образом: первым сигналом, активирующим *B*-клетку, является антигенный стимул. Под влиянием этого стимула *B*-клетки способны, во-первых, превращаться в предшественников и продуцентов иммуноглобулина *M*; во-вторых, дифференцироваться в предшественников *TgG*-синтезирующих клеток. Однако в отсутствие *T*-клеток *IgG*-предшественники не пролиферируют и не дифференцируются в *IgG*-производящие клетки [10—14].

Таким образом, схема гистогенеза клеток иммунной системы включает в себя, по крайней мере, два типа *B*-лимфоцитов, способных обеспечивать накопление плазматических клеток, продуцирующих антитела *M*- и *G*-классов [1, 15]. Это *B*₁- и *B*₂-лимфоциты. Первые распознают антиген любой физико-химической природы (ТЗА или ТНЗА) и независимо от *T*-клеток способны превращаться в *IgM*-плазматциты. Они не имеют на своей поверхности рецепторов, необходимых для кооперации с *T*-клетками. Вторые в основном превращаются в *IgG*-плазматциты и требуют второго сигнала со стороны *T*-клеток [16—21].

Было показано, что *T*-лимфоциты, активирующие дифференцировку и пролиферацию *B*-предшественников *IgG* (синтезирующих плазматцитов),— особая категория *T*-клеток, характеризующаяся определенными антигенными и функциональными свойствами [22—24]. Эти клетки получили название *T*-хелперов (помощников).

Иммуносупрессивный эффект в организме осуществляется другой субпопуляцией *T*-клеток (*T*-супрессоры), отличающейся рядом признаков [25—30]. Показано, что при развитии иммунного ответа к ТЗА мишенью действия *T*-клеток-супрессоров являются *T*-клетки-помощники, имеющие на своей поверхности рецепторы, или акцепторное место, комплементарные супрессорной молекуле [31—33].

В последнее время получены данные, свидетельствующие о наличии еще одной особой популяции *T*-лимфоцитов, участвующих в регуляции иммунного ответа. Эти клетки, получившие название *T*-амплификаторов (усилителей), по всей видимости, являются истинными антигенраспознающими *T*-клетками, которые в зависимости от дозы антигена и его свойств индуцируют преимущественно или *T*-супрессоры, или *T*-хелперы [22, 34, 35]. Таким образом, участие *T*-зависимых лимфоцитов в гуморальном иммунном ответе состоит в следующем. Антиген активирует предшественников *T*-амплификаторов, под влиянием которых в зависимости от дозы антигена «включаются» хелперные или супрессорные *T*-клетки. «Оптимальная» иммуногенная доза антигена ведет к активации *T*-хелперов, в условиях высокой и низкой дозы преимущественно активируется супрессорная функция. Развитие *T*-хелперов индуцирует пролиферацию и дифференцировку *T*-супрессоров, которые посредством секретлируемого ими фактора подавляют активность *T*-хелперов (*T*-*T*-кооперация) [1], регулируя тем самым иммунный ответ по *G*-типу. Кроме того, регуляторное действие *T*-супрессоров распро-

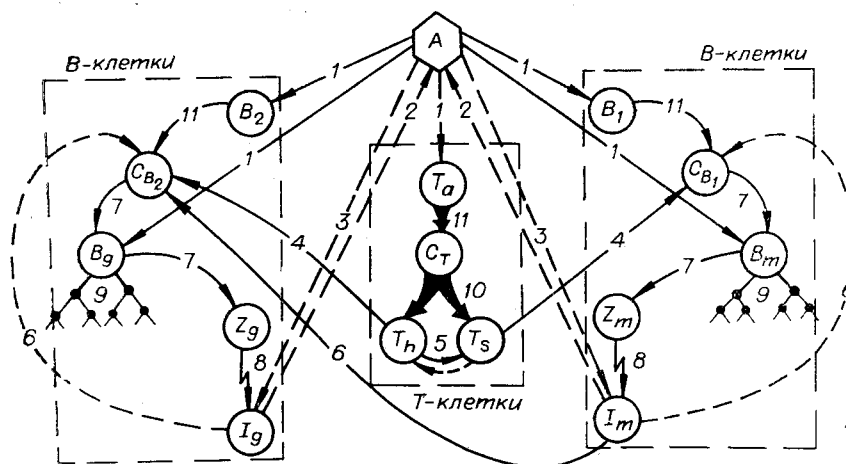


Рис. 1. Схематическая модель ауторегуляции иммунного ответа:

A — антиген; I_m, I_g — антитела M - и G -классов; T_a — антигенраспознающие T -клетки (амплификаторы); T_h — T -хелперы; T_s — T -супрессоры; B_1, B_2 — антигенраспознающие клетки — предшественники I_gM - и I_gG -синтезирующих клеток; B_m, B_g — активированные антигеном B_1 - и B_2 -клетки (клетки памяти); Z_m, Z_g — плазматиды, синтезирующие M - и G -антитела; C_T, C_{B_1}, C_{B_2} — комплексы $A-T_a, A-B_1, A-B_2$; 1 — стимуляция иммунокомпетентных клеток антигеном; 2 — элиминация антителами; 3 — супрессия антител антигеном; 4 — T - B -кооперация; 5 — T - T -кооперация; 6 — обратные связи в системах B -клеток; 7 — пролиферация и дифференцировка; 8 — синтез антител; 9 — образование каскада B -клеток; 10 — активация комплексом «антиген — T -клетка» T -хелперов или T -супрессоров в зависимости от концентрации антигена; 11 — образование комплексов «антиген — T -клетка», «антиген — B -клетка».

страняется и на синтез иммуноглобулинов класса M , подавляя их секрецию [36].

Вторым мощным регулятором иммунного процесса являются антитела. Имеются данные о существовании отрицательной обратной связи между уровнем антител данной специфичности и интенсивностью их продукции [37, 38]. Рядом авторов описано стимулирующее действие IgM в активации B_2 -клеток T -хелперным фактором и антигеном [39—41]. Последний механизм может быть интерпретирован как положительная обратная связь в регуляции иммунного ответа.

Таким образом, между иммунокомпетентными клетками организма существуют сложные и многообразные связи. В зависимости от дозы и особенностей антигена, от численности отдельных субпопуляций лимфоидных клеток и конкретных условий их деятельности эти связи могут либо усиливать, либо ограничивать, либо качественно модифицировать иммунный ответ.

Рассмотренные выше взаимоотношения между различными типами T - и B -клеток представлены в схематическом виде на рис. 1. Рисунок упрощен (на нем не показано участие в иммунном ответе макрофагов и некоторых классов антител). Отдельные детали рисунка не являются строго доказанными. В представленном изображении видна блочная структура модели; четко выделены связи между блоками, что позволяет идентифицировать возможные нарушения в системе и изучить последствия их возникновения.

Математическое описание модели. 1. Основные предположения и допущения. Оговорим основные предположения и допущения, положенные в основу модели:

а) антигенные молекулы при поступлении в организм реагируют с рецепторами только трех типов клеток — T_a, B_1 и B_2 , образуя с ними комплексы C_T, C_{B_1} и C_{B_2} ;

б) хотя первый контакт B_1 - и B_2 -клеток решающий, дальнейшая дифференцировка и активность их потомков — клеток B_m и B_g — требуют дополнительного антигенного стимула;

в) плазматические клетки Z_m и Z_g производят антитела только двух видов — M и G ;

г) встреча иммунокомпетентных клеток, антигена и антител происходит случайно; вероятность этой встречи пропорциональна количеству клеток взаимодействующих популяций, а следовательно, их произведению;

д) взаимодействие клеток происходит по законам бимолекулярной реакции;

е) концентрация макрофагов и других веществ, необходимых для реализации иммунного ответа, поддерживается всегда на оптимальном уровне.

2. Построение модели. Представим регуляцию иммунного ответа как процесс, зависящий от скорости изменения концентраций регулируемых и регулирующих клеток, а также клеток-стимуляторов и клеток-продуцентов иммунного ответа. Тогда принятый нами механизм ауторегуляторных процессов в иммунной системе может быть описан системой нелинейных дифференциальных уравнений, каждое из которых характеризует динамику развития той или иной клеточной популяции. В качестве переменных в модели фигурируют концентрации иммунокомпетентных клеток, антигена и антител в крови. Поскольку иммуноциты располагаются в организме локально (селезенка, лимфатические узлы и др.), то вводить понятие их концентраций можно лишь условно, например, отнеся общее их число к объему крови и считая, что в одном литре молярного раствора содержится $6 \cdot 10^{23}$ клеток [5].

Запишем балансовые соотношения для численности клеток каждой популяции. Для краткости аргумент t (время) будем опускать.

Уравнение, описывающее баланс антигенраспознающих T -клеток-амплификаторов, будет иметь вид

$$\frac{dT_a}{dt} = v_1(A, T_a) - \gamma_1(A) A T_a - \lambda_1 T_a. \quad (1)$$

Скорость поступления T -клеток-амплификаторов в лимфоидные органы зависит от концентраций антигена и самих клеток: она возрастает в определенных границах по мере роста концентрации антигена (при фиксированном уровне T_a), убывает при увеличении концентрации клеток-амплификаторов и равна константе при $A = 0$, $T = 0$. Функциональная зависимость (1а), описывающая этот процесс, представляет собой некоторую модификацию формулы Моно, широко применяемой при изучении роста клеточных популяций [42]:

$$v_1(A, T_a) = (v_1^{(0)} + v_1^{(1)}A) / (v_1^{(2)} + \mu_1^{(2)}T_a) (v_1^{(3)} + \mu_1^{(3)}A). \quad (1a)$$

Взаимодействие антигена и T -клеток-амплификаторов, несущих на своей поверхности рецепторы, специфические к данному антигену, вызывает образование комплексов «антиген — T_a -клетка». Будем считать, что при достаточно больших концентрациях антигена скорость их образования не зависит от A и определяется в основном числом клеток T_a . В соответствии с этим коэффициент $\gamma_1(A)$ обуславливается зависимостью (1б):

$$\gamma_1(A) = \gamma_1^{(0)} / (\gamma_1^{(1)} + \mu_1 A). \quad (1б)$$

Здесь и в дальнейшем коэффициенты $\lambda_i = 1/\tau_i$, $i = 1, 2, \dots, 15$, представляют собой величину, обратную среднему времени жизни клеток соответствующей популяции.

Динамика образования комплексов «антиген — T -клетка — усилитель», концентрация которых обозначена через C_T , описывается уравнением

$$\frac{dC_T}{dt} = \gamma_1(A) A T_a - \lambda_2 C_T. \quad (2)$$

Уравнения

$$\frac{dT_h}{dt} = v_3(C_T) - \alpha_3(T_s)T_h - \gamma_3 C_{B_2}T_h - \lambda_3 T_h; \quad (3)$$

$$\frac{dT_s}{dt} = v_4(C_T) + \alpha_4(T_h)T_s - \lambda_4 T_s \quad (4)$$

характеризуют развитие T -клеточных популяций, осуществляющих ауторегуляторную функцию в реакции иммунитета.

В этих уравнениях первые члены справа описывают поступление в лимфатические узлы T -хелперов и T -супрессоров со скоростью, величина которой, согласно принятой нами гипотезе, регулируется клетками-амплификаторами, активированными антигеном. Качественная картина изменения скорости поступления хелперных и супрессорных T -клеток в зависимости от величины концентрации комплексов «антиген — T_a -клетка» (а следовательно, от дозы антигена) представлена на рис. 2. Она отражает тот факт, что организм интенсивно отвечает только на определенную дозу антигена (интервал (C_T^*, C_T^{**})); удаление от нее в обе стороны приводит к ослаблению ответа антителами.

Возможна следующая аппроксимация представленных на рис. 2 функциональных зависимостей:

$$v_3(C_T) = v_3^{(0)}U(C_T - C_T^*)U(C_T^{**} - C_T);$$

$$v_4(C_T) = v_4^{(0)}[U(C_T^* - C_T) + U(C_T - C_T^{**})],$$

где U — симметричная единичная функция.

Согласно принятому нами механизму ауторегуляции иммунного процесса, активность T -клеток-помощников подавляется T -клетками-супрессорами, дифференцировка которых индуцируется пролиферирующими T -хелперами. Этот механизм представлен в модели вторыми членами в уравнениях (3) и (4). Функции $\alpha_3(T_s)$ и $\alpha_4(T_h)$ предусматривают некоторые ограничения взаимной регуляции хелперов и супрессоров при их высокой концентрации:

$$\alpha_3(T_s) = \alpha_3^{(0)}T_s / (\alpha_3^{(1)} + \mu_3 T_s),$$

$$\alpha_4(T_h) = \alpha_4^{(0)}T_h / (\alpha_4^{(1)} + \mu_4 T_h).$$

Третий член в уравнении (3) описывает затрату T -хелперов на взаимодействие с B -клетками-предшественниками IgG -синтезирующих плазматитов, что, как уже отмечалось, необходимо для реализации гуморального иммунного ответа по G -типу.

Перейдем к описанию динамики развития популяций тимуснезависимых лимфоцитов.

Составим балансовые соотношения для звена, осуществляющего функцию выработки G -антител:

$$\frac{dB_2}{dt} = v_5(A, B_2) - \gamma_5(A)AB_2 - \lambda_5 B_2; \quad (5)$$

$$\frac{dC_{B_2}}{dt} = \gamma_5(A)AB_2 - \gamma_6(I_m, I_g)T_h C_{B_2} - \lambda_6 C_{B_2}; \quad (6)$$

$$\frac{dB_g}{dt} = \gamma_6(I_m, I_g)T_h C_{B_2} + \alpha_7(A, T_h)B_g - \gamma_7 AB_g - \lambda_7 B_g; \quad (7)$$

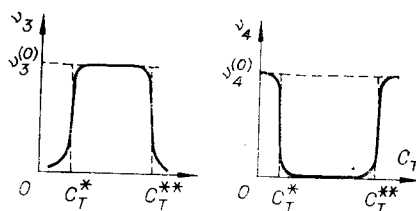


Рис. 2. Скорость поступления хелперных и супрессорных T -клеток в зависимости от концентрации комплексов C_T .

$$\frac{dZ_g}{dt} = \gamma_7 AB_g - \lambda_8 Z_g; \quad (8)$$

$$\frac{dI_g}{dt} = \nu_9 Z_g - \gamma_9 AI_g - \lambda_9 I_g. \quad (9)$$

Функциональные зависимости $\nu_5(A, B_2)$ и $\gamma_5(A)$ аналогичны (1а) и (1б) соответственно.

Второй член в уравнении (6) описывает переход в результате иммуногенного сигнала со стороны антигена и T -клеток-хелперов клеток-предшественников B_2 во второе состояние B_g — быстроделющихся незрелых плазматиков. Коэффициент $\gamma_6(I_m, I_g)$ характеризует усиливающий эффект на синтез IgG со стороны антител класса M и блокирующий — со стороны антител класса G :

$$\gamma_6(I_m, I_g) = (\gamma_6^{(0)} + \mu_6 I_m) / (\gamma_6^{(1)} + \mu_6^{(1)} I_g).$$

В соответствии с клонально-селекционной теорией Бернета при попадании антигена в организм лимфоцит, имеющий на своей поверхности рецепторы, комплементарные к активным участкам данного антигена, дает начало каскадному процессу образования клеток, секретирующих иммуноглобулины, способные нейтрализовать антиген этого типа [43—45]. Каскадное размножение клеток B_g (незрелых плазматиков) описывается вторым членом в уравнении (7). Исходя из экспериментальных данных можно считать, что функция $\alpha_7(A, T_h)$ должна быть равна нулю при $A = 0$ и $T = 0$ и стремиться к постоянному значению при фиксированном T и достаточно больших концентрациях A . Положим поэтому

$$\alpha_7(A, T_h) = \alpha_7^{(0)} AT_h / (\alpha_7^{(1)} + \mu_7 A).$$

Третий член уравнения (7) — это скорость перехода антигенактивированных клеток-предшественников (B_g) в зрелые плазматические клетки (Z_g), которые образуются из клеток B при вторичном взаимодействии с антигеном. Клетки Z_g практически утрачивают способность делиться, но скорость синтеза антител, описанная первым членом справа в уравнении (9), очень велика. Коэффициент ν_9 характеризует интенсивность производства зрелыми плазматическими антителами класса G . Взаимодействие антител с антигеном учитывает член $\gamma_9 AI_g$, отражая конечный эффект реакции иммунитета.

Следующие пять уравнений описывают работу звена, ответственного за синтез IgM ;

$$\frac{dB_1}{dt} = \nu_{10}(A, B_1) - \gamma_{10}(A) AB_1 - \lambda_{10} B_1; \quad (10)$$

$$\frac{dC_{B_1}}{dt} = \gamma_{10}(A) AB_1 - \gamma_{11} T_s C_{B_1} - \lambda_{11} C_{B_1}; \quad (11)$$

$$\frac{dB_m}{dt} = \nu_{12}(I_m) C_{B_1} + \alpha_{12}(A) B_m - \gamma_{12} AB_m - \lambda_{12} B_m; \quad (12)$$

$$\frac{dZ_m}{dt} = \gamma_{12} AB_m - \lambda_{13} Z_m; \quad (13)$$

$$\frac{dI_m}{dt} = \nu_{14} Z_m - \gamma_{14} AI_m - \lambda_{14} I_m. \quad (14)$$

Балансовые соотношения (10), (13), (14) составлены аналогично (5), (8), (9). Коэффициент γ_{11} характеризует интенсивность супрессирующего воздействия на производство M -антител. Член $\nu_{12}(I_m) C_{B_1}$ описывает переход клеток B_g в B_m в результате их взаимодействия с антигеном. Коэффициент $\nu_{12}(I_m)$ учитывает отрицательную обратную связь в производстве M -антител:

$$\nu_{12}(I_m) = \nu_{12}^{(0)} / (\nu_{12}^{(1)} + \mu_{12} I_m).$$

Функция $\alpha_{12}(A)$ характеризует интенсивность размножения клеток B_m , которая равна нулю при $A=0$ и стремится к постоянному значению при больших дозах антигена:

$$\alpha_{12}(A) = \alpha_{12}^{(0)}A / (\alpha_{12}^{(1)} + \mu_{12}^{(1)}A).$$

Чтобы замкнуть систему, запишем теперь уравнение для изменения концентрации антигена

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} = & \alpha_{15}(A)A - [\beta_1(A)T_a + \beta_5(A)B_2 + \beta_{10}(A)B_1 + \beta_7B_g + \\ & + \beta_{12}B_m + \beta_9I_g + \beta_{14}I_m + \lambda_{15}]A. \end{aligned} \quad (15)$$

Первый член справа описывает размножение в организме болезнетворных бактерий и вирусов в задачах инфекционного иммунитета. Коэффициент их размножения принят зависимым от A и описывает так называемое «популяционное давление», ограничивающее бесконечный рост антигена:

$$\alpha_{15}(A) = \alpha_{15}^{(0)} / (\alpha_{15}^{(1)} + \mu_{15}A).$$

Для неразмножающегося антигена $\alpha_{15}^{(0)} = 0$.

Остальные члены уравнения (15) описывают уменьшение антигена за счет его взаимодействия с различными T - и B -клетками.

Показано, что одной из существенных особенностей иммунной системы, определяющих динамику ее реакций, является элемент запаздывания [3, 4]. В предлагаемой модели запаздывание вводится в уравнения (6)—(8), (12), (13) с учетом следующих процессов;

1) установлено, что класс иммуноглобулинов M синтезируется первым после антигенной стимуляции, т. е. пик синтеза IgM появляется раньше, а IgG — позже [46, 47], при этом B -предшественники IgG -секретирующих клеток возникают одновременно с IgM -предшественниками; это свидетельствует, по-видимому, о запаздывании пролиферации и дифференцировки T -хелперов в сравнении с B -клетками, запуск которых к синтезу LgG осуществляют T -хелперы, поэтому в уравнениях (6) и (7) появляется переменная с запаздывающим аргументом ($t - \tau_0$);

2) предполагается, что скорость образования клона зрелых плазматических клеток определяется числом B_1 - и B_2 -лимфоцитов, стимулированных ранее в момент времени, отстоящий от текущего на время запаздывания соответственно τ_1 и τ_2 (уравнения (8), (12), (13)).

Таким образом, принятый нами механизм иммунного процесса описывается следующей системой нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом:

$$\begin{aligned} \frac{dT_a}{dt} &= v_1(A, T_a) - \gamma_1(A)AT_a - \lambda_1T_a; \\ \frac{dC_T}{dt} &= \gamma_1(A)AT_a - \lambda_2C_T; \\ \frac{dT_h}{dt} &= v_3(C_T) - \alpha_3(T_s)T_h - \gamma_3C_{B_2}T_h - \lambda_3T_h; \\ \frac{dT_s}{dt} &= v_4(C_T) + \alpha_4(T_h)T_s - \lambda_4T_s; \\ \frac{dB_2}{dt} &= v_5(A, B_2) - \gamma_5(A)AB_2 - \lambda_5B_2; \\ \frac{dC_{B_2}}{dt} &= \gamma_5(A)AB_2 - \gamma_6(I_m, I_g)T_h(t - \tau_0)C_{B_2} - \lambda_6C_{B_2}; \\ \frac{dB_g}{dt} &= \gamma_6(I_m, I_g)T_h(t - \tau_0)C_{B_2} + \alpha_7(A, T_h(t - \tau_0))B_g - \\ & - \gamma_7AB_g(t - \tau_1) - \lambda_7B_g; \end{aligned} \quad (16)$$

$$\begin{aligned}\frac{dZ_g}{dt} &= \gamma_7 AB_g(t - \tau_1) - \lambda_8 Z_g; \\ \frac{dI}{dt} &= \gamma_{10}(A) AB_1 - \gamma_{11} I_s C_{B_1} - \lambda_{11} C_{B_1};\end{aligned}$$

$$\frac{dB_m}{dt} = \nu_{12}(I_m) C_{B_1} + \alpha_{12}(A) B_m - \gamma_{12} AB_m(t - \tau_2) - \lambda_{12} B_m;$$

$$\frac{dZ_m}{dt} = \gamma_{12} AB_m(t - \tau_2) - \lambda_{13} Z_m;$$

$$\frac{dI_m}{dt} = \nu_{14} Z_m - \gamma_{14} AI_m - \lambda_{14} I_m;$$

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= \alpha_{15}(A) A - [\beta_1(A) T_a + \beta_5(A) B_2 + \beta_{10}(A) B_1 + \\ &+ \beta_7 B_g + \beta_{12} B_m + \beta_9 I_g + \beta_{14} I_m - \lambda_{15}] A,\end{aligned}$$

где

$$\begin{aligned}\nu_i(A, x) &= (\nu_i^{(0)} + \nu_i^{(1)} A) / (\nu_i^{(2)} + \mu_i^{(2)} x) (\nu_i^{(3)} + \mu_i^{(3)} A), \\ i &= 1, 5, 10; \quad x = T_a, B_1, B_2;\end{aligned}$$

$$\gamma_i(A) = \gamma_i^{(0)} / (\gamma_i^{(1)} + \mu_i A), \quad i = 1, 5, 10;$$

$$\alpha_i(x) = \alpha_i^{(0)} x / (\alpha_i^{(1)} + \mu_i x), \quad i = 3, 4, 12; \quad x = T_s, T_h, A.$$

К системе (16) необходимо присоединить начальные данные (для $-\tau_i \leq t \leq 0$): для первичного иммунного ответа —

$$\begin{aligned}T_a(0) &= T_a^0, \quad B_1(0) = B_1^{(0)}, \quad B_2(0) = B_2^{(0)}, \\ A(0) &= A^0, \quad C_T(0) = T_h(0) = T_s(0) = C_{B_1}(0) = B_m(0) = \\ &= Z_m(0) = I_m(0) = C_{B_2}(0) = B_g(0) = Z_g(0) = T_g(0) = 0;\end{aligned} \quad (17)$$

для вторичного иммунного ответа —

$$\begin{aligned}T_a(0) &= T_a^0, \quad B_m(0) = B_m^0, \quad B_g(0) = B_g^0, \quad A(0) = A^0, \\ C_T(0) &= T_h(0) = T_s(0) = C_{B_1}(0) = B_1(0) = Z_m(0) = I_m(0) = \\ &= C_{B_2}(0) = B_2(0) = Z_g(0) = I_g(0) = 0.\end{aligned} \quad (18)$$

Уравнения (16) с начальными условиями (17) или (18) были положены в основу имитационного моделирования исследуемой системы.

Изучалась динамика первичного и вторичного иммунного ответа при заданных начальных условиях и параметрах модели и нулевом запаздывании (рис. 3, 4). Численные значения параметров частично были взяты из работ [5, 48, 49]. Значения остальных параметров оценены экспертным путем. Все концентрации клеток на рисунках даны в молях и отложены в логарифмическом масштабе.

Из рис. 3 видно, что концентрации иммуноглобулинов G и M , достигая соответственно на 14-й и 15-й день после начала реакции своего максимального значения, в дальнейшем имеют тенденцию к спаду; концентрация антигена при этом продолжает возрастать. Этот режим может быть интерпретирован как «гибель» организма (стремление концентрации антигена к своему максимальному значению при спаде концентраций IgM и IgG практически до нуля).

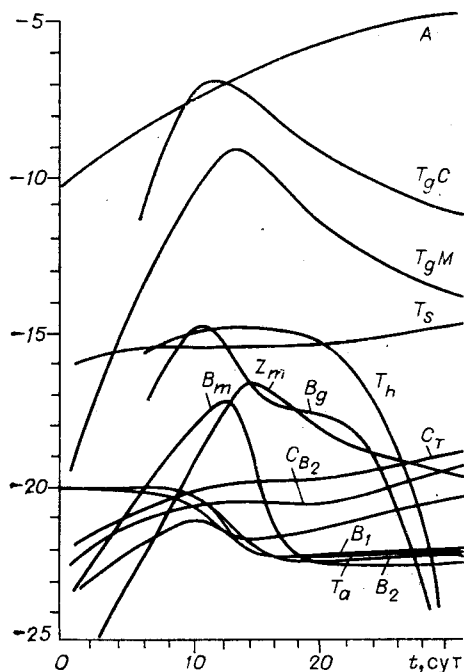


Рис. 3. Динамика первичного иммунного ответа (в молях):

$$T_a(0) = 10^{-20}, B_1(0) = 10^{-20}, B_2(0) = 10^{-20}, A(0) = 10^{-10}.$$

(По оси ординат отложен десятичный логарифм концентрации (в молях)).

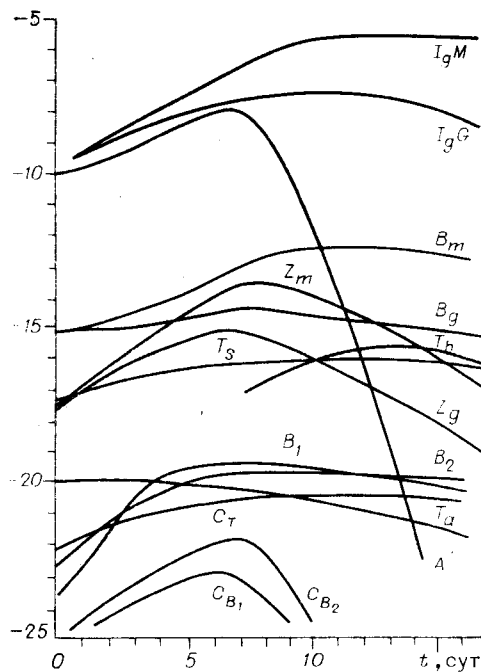


Рис. 4. Динамика вторичного иммунного ответа (в молях):

$$T_a(0) = 10^{-20}, B_m(0) = 10^{-15}, B_g(0) = 10^{-15}, A(0) = 10^{-10}.$$

(По оси ординат отложен десятичный логарифм концентрации (в молях)).

Чтобы проследить, как зависит характер иммунной реакции от начальной дозы антигена, были проведены расчеты при различных значениях начальной дозы антигена A_0 и фиксированных значениях всех других параметров. При этом коэффициент $\alpha_{15}^{(0)}$, характеризующий размножение антигена, принят равным 100. Значение A_0 варьировалось в пределах $[10^{-17}—10^3]$ моль.

Результаты расчетов показали, что во всем диапазоне изменения A_0 характер первичного иммунного ответа не меняется (элиминация антигена не наступает). Во вторичном иммунном ответе возможны оба режима функционирования (элиминация антигена — «выздоровление» и «гибель» организма).

Уменьшение коэффициента размножения антигена ($\alpha_{15}^{(0)} = 50$) привело к реализации режима «выздоровление» в первичном иммунном ответе и расширению соответствующей зоны — во вторичном. Этот факт подтверждает предположение о взаимосвязи между начальной дозой антигена, коэффициентом его размножения и исходом иммунного процесса.

Графики зависимости максимальной концентрации IgM , IgG и регуляторных клеток T_h и T_c от дозы вводимого антигена представлены на рис. 5, 6. Из анализа этих графиков можно сделать вывод, что организм интенсивнее реагирует на определенную область концентрации антигена. Это явление получило название низко- и высокочонной толерантности. В рамках модели оно объясняется соответствующими уровнями регуляторных T -клеток-помощников и T -клеток-супрессоров, что хорошо согласуется с последними литературными данными [1, 2, 47].

Заключение. Проведенный расчет показывает, что модель позволяет описать различные формы иммунного реагирования: полное вымывание антигена из организма без болезни, уничтожение антигена

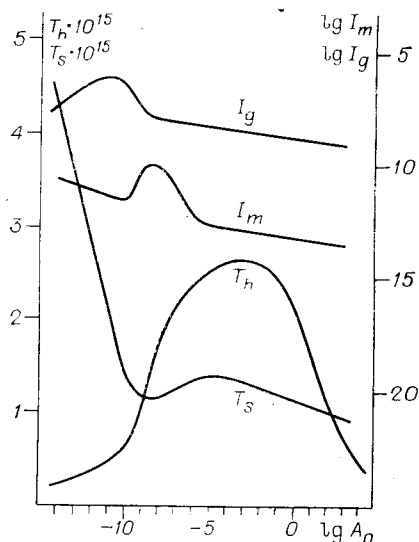


Рис. 5. Зависимость первичного иммунного ответа от начальной дозы антигена $A(0) = A_0$.

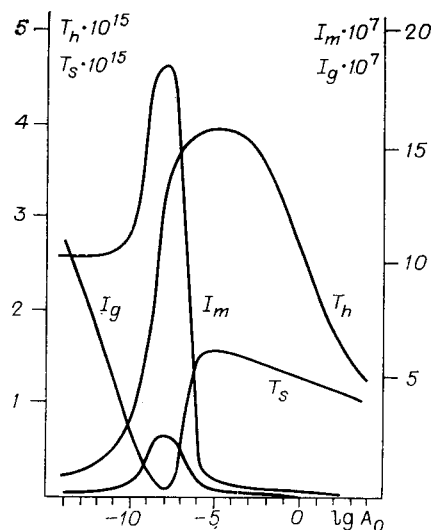


Рис. 6. Зависимость вторичного иммунного ответа от начальной дозы антигена $A(0) = A_0$.

вследствие борьбы организма, «неограниченный» рост антигена. На основании расчетов исследована зависимость характера инфекционного процесса от коэффициента размножения антигена, объяснено явление толерантности.

Предметом дальнейших разработок станет исследование поражений гуморального иммунитета (иммунодефицитных состояний) при различных формах иммунной недостаточности. Применительно к модели это означает снижение порядка основной системы уравнений (16), что позволяет, наряду с численными, применить методы качественного и асимптотического анализа дифференциальных уравнений. Результаты этого исследования будут приведены в нашей следующей работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А. Иммунологическая толерантность. М., «Медицина», 1978.
2. Петров Р. В. Современные проблемы клинической иммунологии.— «Советская медицина», 1978, № 7, с. 8—15.
3. Марчук Г. И. Простейшая математическая модель вирусного заболевания.— В кн.: Применение математических методов в клинической практике. Методы обработки и анализа клинико-биохимических данных вирусных заболеваний. Новосибирск, изд. ВЦ СО АН СССР, 1976.
4. Дибров Б. Ф., Лившиц М. А., Волькенштейн М. В. Математическая модель иммунной реакции.— «Биофизика», 1978, т. 23, № 3, с. 494—499.
5. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. М., «Наука», 1975.
6. Миллер Дж., Дукор П. Биология тимуса. М., «Мир», 1967.
7. Claman H. N., Charperon E. A., Tripetti R. F. Thymus-marrow cell combinations synergism in antibody production.— «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 1966, vol. 122, N 4, p. 1167—1171.
8. Feldmann M., Globerson A.— In: Curr. Top. Develop. Biol. Vol. 18. N. Y.—L., 1974 p. 1—10.
9. Miller J. E. A. P.— «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1975, vol. 249, p. 9—26.
10. Gershon R. K.— «Transplant. Rev.», 1975, vol. 26, p. 170—185.
11. Katz D. H., Hamacka T., Benacerraf B. Immunological tolerance in bone marrow-derived lymphocytes.— «J. Exp. Med.», 1974, vol. 139, N 6, p. 1464—1476.
12. Trenkner E. The use of allogenic T-lymphocytes and bacterial lipopolysaccharide to induce immune responses to monovalent haptens in vitro.— «J. Immunol.», 1974, vol. 113, N 3, p. 918—924.

13. **Wahl S. M., Rosensteich D. L.** Role of B-lymphocytes in cell-mediated immunity.—“J. Exp. Med.”, 1976, vol. 144, N 5, p. 1175—1187.
14. **Watson J., Epstein R., Nakoinis I., Ralph P.** The role of humoral factors in the initiation of *in vitro* primary immune responses.—“J. Immunol.”, 1973, vol. 110, N 1, p. 43—52.
15. **Брондз Б. Д., Рохлин О. В.** Молекулярные и клеточные основы иммунологического распознавания. М., «Наука», 1978.
16. **Dukor P., Hartmann K. U.**—“Cell. Immunol.”, 1973, vol. 7, p. 349—356.
17. **Dresser D. W.**—In: Immunological Tolerance: Mechanisms and Potential Therapeutic Applications. N. Y., 1974, p. 147—151.
18. **Mitchell G. F.**—In: Immunological Tolerance: Mechanisms and Potential Therapeutic Applications. N. Y., 1974, p. 283—296.
19. **Goodman J. W., Bellone C. J., Hanes D. et al.**—In: Progress in Immunology. II. Vol. 2. Amsterdam, 1974, p. 27—37.
20. **Cohn M., Blomberg B.**—“Scand. J. Immunol.”, 1975, vol. 4, p. 1—24.
21. **Dresser D. W.**—“Brit. Med. Bull.”, 1976, vol. 32, p. 147—151.
22. **Feldmann M., Beverley C. L., Woody J., Konzic L. F. C.** T-T interactions in the induction of suppressor and helper T-cells: analysis of membrane phenotype of precursor and amplifier cells.—“J. Exp. Med.”, 1977, vol. 145, N 4, p. 793—801.
23. **Jandinski J., Cantor H., Tadakuma T., Peavy D. L., Pierce C. W.** Separation of helper T-cells from suppressor T-cells expressing different Ly components.—“J. Exp. Med.”, 1976, vol. 143, N 6, p. 1382—1390.
24. **Moretta L., Webb S. R., Grossi C. E., Lydyard P. M., Cooper M.** Functional analysis of two human T-cell subpopulations: help and suppression of B-cell responses by T-cells bearing receptors for I_gM or I_gG.—“J. Exp. Med.”, 1977, vol. 146, N 1, p. 184—200.
25. **Kerbel R. S., Eidinger D.**—“Europ. J. Immunol.”, 1972, vol. 2, p. 114—118.
26. **Петров Р. В. (ред.).** Регуляторные клетки иммунной системы.— В кн.: Иммунология. Т. 7. М., 1978.
27. **Weksler M. B., Shell D., Siskind G. W.**—“Cell. Immunol.”, 1974, vol. 7, p. 98—103.
28. **Konttinen S., Feldmann M.**—“Eur. J. Immunol.”, 1976, vol. 6, N 6, p. 246—304.
29. **Waksman B. H.**—In: Immunological Tolerance: Mechanisms and Potential Therapeutic Applications. N. Y., 1974, p. 431—439.
30. **Taylor P. B., Basten A.**—“Brit. Med. Bull.”, 1976, vol. 32, p. 152—157.
31. **Dutton R. W., Swain S. L.** Genetic restrictions on cell interactions in the immune response.—“Theor. Immunol.”, New York—Basel, 1978, p. 303—340.
32. **Ekstedt R. D., Waterfield J. D., Nespeli L., Möller G.**—“Scand. J. Immunol.”, 1977, vol. 6, N 3, p. 247—253.
33. **Tada T., Taniguchi M., David C. S.** Properties of the antigen-specific suppressive T-cell factor in the regulation of antibody response of the mouse.—“J. Exp. Med.”, 1976, vol. 144, N 3, p. 713—725.
34. **Feldmann M., Howard J. G., Desaymard C.**—“Transplant. Rev.”, 1975, vol. 23, p. 78—97.
35. **Erb P., Vogt P., Meier B. et al.** The role of macrophages in the generation of T helper cells.—“J. Immunol.”, 1977, vol. 119, N 1, p. 206—209.
36. **Tada T., Okimura K., Taniguchi M.** Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat.—“J. Immunol.”, 1973, vol. III, N 3, p. 952—961.
37. **Graf M. W., Uhr J. W.** Regulation of antibody formation by serum antibody.—“J. Exp. Med.”, 1969, vol. 130, N 5, p. 1176—1186.
38. **Bystryń J. C., Graf M. W., Uhr J. W.** Regulation of antibody formation by serum antibody.—“J. Exp. Med.”, 1970, vol. 132, N 6, p. 1279—1287.
39. **Henry C., Jerne N. K.** Competition of 19S and 7S antigen receptors in the regulation of the primary immune response.—“J. Exp. Med.”, 1968, vol. 129, N 1, p. 133—152.
40. **Dennert G., Pohlit H., Rajewsky K.**—In: Cell Interactions and Receptors Antibodies in Immune Responses. N. Y., 1972, p. 3—7.
41. **Wason W. M.** Regulation of the immune response with antigen specific I_gM antibody: A dual role.—“J. Immunol.”, 1973, vol. 110, N 5, p. 1245—1252.
42. **Monod J.** Recherches sur la Croissance des Cultures Bacteriennes. Paris, 1942.
43. **Burnet F. M.** The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. N. Y., Nashville, Tenn., Vanderbilt Univ. Press., 1959.
44. **Бернет Ф.** Клеточная иммунология. М., «Мир», 1971.
45. **Burnet F. M.** Clonal selection and after.—“Theor. Immunol.”, New York—Basel, 1978, p. 63—65.
46. **Takemori T., Tada T.** Selective roles of thymus-derived lymphocytes in the antibody response.—“J. Exp. Med.”, 1974, vol. 140, N 1, p. 253—266.
47. **Петров Р. В.** Иммунология и иммуногенетика. М., «Медицина», 1976.
48. **Davis B. D., Dulbecco R., Eisen H. N. et al.** Microbiology. N. Y., 1968.
49. **Eisen H. N., Siskind G. W.**—“Biochemistry”, 1964, vol. 3, p. 996.

Поступила в редакцию 23 апреля 1979 г.