

УДК 519.6

Ш.Х. Султонова, Н.Н. Меркулова

ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ УСИЛЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ОДНОШАГОВЫХ И МНОГОШАГОВЫХ МЕТОДОВ

Изучаются математические модели усиления иммунного ответа, представляющие собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Получены стационарные решения в безразмерном виде и показана их устойчивость. Результаты численных расчетов демонстрируют механизм действия стимулятора антителопродукции.

Ключевые слова: математическая модель, стационарные решения, устойчивость, численные методы.

Иммунология – это наука об иммунитете живых организмов, а главная задача иммунитета – уничтожение клеток (антигенов), которые генетически отличаются от собственных клеток организма. Вопросами защиты организма от вирусов занимается практическая медицина. Одним из способов борьбы с чужеродными вирусами является стимуляция антителопродукции. К настоящему времени в этом направлении накоплен огромный опыт, позволяющий применять в медицине математическое моделирование и численные методы [1–6].

Физико-математическая постановка задачи

В настоящей работе исследуется механизм действия САП с применением простейшей математической модели иммунного ответа Г.И. Марчука.

Считается, что в организм проникают антигены $V(t)$ (бактерии, вирусы). В процессе выработки антител $F(t)$ участвуют макрофаги M , В-лимфоциты и Т-лимфоциты. При попадании в организм антигены поглощаются макрофагами и распознаются Т- и В-лимфоцитами. Под действием Т-лимфоцитов происходит преобразование В-лимфоцитов в антителопродукторы и формируется популяция антител. Роль антител заключается в связывании антигенов и образовании иммунных комплексов.

В данной работе изучаются две возможные гипотезы о механизме действия стимулятора антителопродукции (САП), предложенные в [5]. В рассматриваемом иммунном ответе участвуют антигены $V(t)$, антитела $F(t)$, плазматические клетки $C(t)$ и «молчащие» плазматические клетки $B(t)$. По первой гипотезе, САП вовлекает в антителопродукцию «молчащие» клетки. Согласно второй гипотезе, после введения САП увеличивается время жизни плазматических клеток.

В работе рассматривается математическая модель усиления иммунного ответа [5], которая описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) с запаздывающим аргументом (задача Коши), в трех вариантах: M_0 – контрольная модель (без действия САП), M_1 – модель первой гипотезы, M_2 – модель второй гипотезы.

Уравнения модели M_0 с начальными условиями имеют вид

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= -\gamma FV, \\
 \frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F, \\
 \frac{dC}{dt} &= \alpha F(t - \tau^*)V(t - \tau^*) - \mu_c(C - C^*), \quad t \in (0, T), \\
 V(0) &= V_0, \quad C(0) = C^*, \quad F(0) = F^* = \frac{\rho C^*}{\mu_f},
 \end{aligned} \tag{1}$$

где $V(t)$ – количество неразмножающегося антигена в организме, $F(t)$ – количество антител, $C(t)$ – количество плазмоклеток, производящих антитела. Первое уравнение описывает уменьшение числа антигенов в организме, коэффициент γ отражает вероятность нейтрализации антигена антителами. Второе уравнение – производство антител плазмоклетками со скоростью ρ , уменьшение количества антител после взаимодействия с антигенами с коэффициентом η и их естественную гибель со скоростью μ_f . Третье уравнение характеризует изменение количества плазмоклеток в организме за счет взаимодействия антигенов с антителами с коэффициентом α и старения клеток с константой μ_c , τ^* является промежутком времени от момента стимуляции лимфоцитов до формирования клона плазматических клеток. Константа C^* характеризует нормальный уровень плазмоклеток в организме. Обычно начальные условия для уравнений с запаздыванием задаются на интервале $[-\tau^*, 0]$. Однако по биологическому смыслу $V(t) = 0$ при $t < 0$, и поэтому начальные условия задаются при $t = 0$.

Предполагается, что все параметры в (1) и V_0 , C^* , F^* неотрицательны. Тогда, согласно [6], решение задачи (1) существует и единственно при всех $t \geq 0$.

Параметры модели после приведения уравнений к безразмерному виду подбираются из условия устойчивости стационарного решения, о чем речь пойдет ниже. Значение T в безразмерном виде в дальнейшем полагается равным 14.

Пусть в соответствии с моделью M_1 в организме имеется определенное количество плазмоклеток («молчащие» клетки), которые не могут производить антитела. Для их описания в модель M_1 добавляется четвертое уравнение, описывающее изменение количества «молчащих» клеток $B(t)$. Тогда уравнения второй модели с начальными условиями будут иметь вид

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= -\gamma FV, \\
 \frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F, \\
 \frac{dC}{dt} &= \alpha_1 F(t - \tau^*)V(t - \tau^*) - \mu_c(C - C^*) + \delta_B B, \\
 \frac{dB}{dt} &= \alpha_2 F(t - \tau^*)V(t - \tau^*) - \mu_B B - \delta_B B, \quad t \in (0, T), \\
 V(0) &= V_0, \quad C(0) = C^*, \quad F(0) = F^* = \frac{\rho C^*}{\mu_f}, \quad B(0) = B_0.
 \end{aligned} \tag{2}$$

Параметры γ , ρ , $\eta\gamma$, μ_f , α_1 , μ_c в модели M_1 взяты такими же, как и в модели M_0 . В третьем и четвертом уравнениях добавлены члены $+\delta_B B$ и $-\delta_B B$, описывающие переход «молчащих» клеток в зрелые плазматические клетки. Параметр μ_B соответствует обратной величине времени жизни B -клеток, $\alpha_1 \neq \alpha_2$.

В модели M_2 до введения САП иммунный ответ развивается в соответствии с моделью M_0 , поэтому уравнения модели M_2 не приводятся. Отличие M_2 от M_0 состоит в параметре μ_c – обратной величине среднего времени жизни плазмноклеток, значение которого уменьшается после стимуляции, так как увеличивается время жизни клеток.

В моделях M_0, M_1, M_2 все рассматриваемые величины размерные. На примере модели M_0 показывается переход к безразмерному виду.

Вводятся обозначения

$$\tau = \mu_f t, \quad \Delta\tau = \mu_f \tau^*, \quad v = \frac{V}{V_m}, \quad c = \frac{C}{C_m}, \quad f = \frac{F}{F_m}; \quad (3)$$

$$t = \frac{\tau}{\mu_f}, \quad V = vV_m, \quad C = cC_m, \quad F = fF_m,$$

$$C_m = C^*, \quad F_m = \frac{\rho C^*}{\mu_f}, \quad V_m = \frac{\mu_f}{\eta\gamma} - \text{масштабные множители.}$$

После подстановки (3) в (1) получается система ОДУ

$$\begin{aligned} \frac{dv}{d\tau} &= -h_1 f v, \\ \frac{df}{d\tau} &= c - f - f v, \\ \frac{dc}{d\tau} &= h_2 v(\tau - \Delta\tau) f(\tau - \Delta\tau) - h_3(c - 1), \\ v(0) &= v_0, \quad f(0) = f_0, \quad c(0) = c_0, \end{aligned} \quad (4)$$

где $h_1 = \frac{\rho\gamma C^*}{\mu_f^2}$, $h_2 = \frac{\alpha\rho}{\mu_f\eta\gamma}$, $h_3 = \frac{\mu_c}{\mu_f}$ – безразмерные коэффициенты, $\Delta\tau$ – безразмерное время запаздывания, которое в дальнейшем полагается равным шагу сетки.

Аналогичным способом приводятся к безразмерному виду уравнения остальных моделей. В случае модели M_1 имеем:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{d\tau} &= -h_1 f v, \\ \frac{df}{d\tau} &= c - f - f v, \\ \frac{dc}{d\tau} &= h_2 v(\tau - \Delta\tau) f(\tau - \Delta\tau) - h_3(c - 1) + h_4 b, \\ \frac{db}{d\tau} &= h_5 v(\tau - \Delta\tau) f(\tau - \Delta\tau) - h_6 b - h_7 b, \\ v(0) &= v_0, \quad f(0) = f_0, \quad c(0) = c_0, \quad b(0) = b_0, \end{aligned} \quad (5)$$

где $h_2 = \frac{\alpha_1\rho}{\mu_f\eta\gamma}$, $h_4 = \frac{\delta_B}{\mu_f}$, $h_5 = \frac{\alpha_2\rho}{\mu_f\eta\gamma}$, $h_6 = \frac{\mu_B}{\mu_f}$, $h_7 = \frac{\delta_B}{\mu_f}$, $B_m = C_m$.

Безразмерный вид модели M_2 не приводится, так как она отличается от (4) только параметром h_3 .

Для определения параметров моделей в работе находятся стационарные решения, которые затем исследуются на устойчивость.

Стационарные решения выводятся приравниванием правых частей к нулю. Без подробного рассмотрения приводятся стационарные решения изучаемых моделей, полученные в данной работе:

$$\begin{aligned} v_{ст} = 0, f_{ст} = 1, c_{ст} = 1 & \text{ для модели } M_0; \\ v_{ст} = 0, f_{ст} = 1, c_{ст} = 1, b_{ст} = 0 & \text{ для модели } M_1; \\ v_{ст} = 0, f_{ст} = 1, c_{ст} = 1 & \text{ для модели } M_2. \end{aligned}$$

Исследование устойчивости стационарного решения показывается на примере модели M_0 . Рассматриваются решения, мало отклоняющиеся от стационарного:

$$\xi_v = v - v_{ст}, \quad \xi_f = f - f_{ст}, \quad \xi_c = c - c_{ст}. \quad (6)$$

После подстановки (6) в (4) и необходимых преобразований с учетом малости величин второго порядка получается следующая система ОДУ:

$$\begin{aligned} \frac{d\xi_v}{d\tau} &= -h_1 \xi_v f_{ст} - h_1 \xi_f v_{ст}, \\ \frac{d\xi_f}{d\tau} &= \xi_c - (1 + v_{ст}) \xi_f - \xi_v f_{ст}, \\ \frac{d\xi_c}{d\tau} &= h_2 v_{ст} \xi_f + h_2 \xi_v f_{ст} - h_3 \xi_c. \end{aligned} \quad (7)$$

Матрица Якоби системы (7) представима в виде

$$A = \begin{pmatrix} -h_1 f_{ст} & -h_1 v_{ст} & 0 \\ -f_{ст} & -v_{ст} - 1 & 1 \\ h_2 f_{ст} & h_2 v_{ст} & -h_3 \end{pmatrix}.$$

Собственные значения матрицы A на стационарном решении имеют вид

$$\lambda_1 = -1; \quad \lambda_2 = -h_1; \quad \lambda_3 = -h_3.$$

Все $\lambda_i < 0, i = \overline{1,3}$, что означает асимптотическую устойчивость по Ляпунову [8] при $h_1, h_3 > 0$.

Исследование на устойчивость стационарных решений моделей M_1, M_2 проводится аналогично вышеизложенному. Устойчивость доказана при всех $h_i > 0, i = \overline{1,7}$. При этом показано, что особые точки моделей есть устойчивые узлы.

Результаты расчетов

Для получения численного решения был проведен вычислительный эксперимент на компьютере. Результаты расчетов оформлены в виде графиков и приводятся по тексту работы. Все рассмотрения проводились для промежутка времени $\tau \in [0, 14]$ при начальных данных: $v_0 = 0,04, f_0 = 0,065, c_0 = 1, h_1 = 0,5, h_2 = 0,45, h_3 = 0,2$ – для модели M_0 ; $v_0 = 0,04, f_0 = 0,065, c_0 = 1, b_0 = 0,5, h_1 = 0,5, h_2 = 0,45, h_3 = 0,2, h_4 = 0,01, h_5 = 0,1, h_6 = 0,7, h_7 = 0,01$ – для модели M_1 ; $v_0 = 0,04, f_0 = 0,065, c_0 = 1, h_1 = 0,5, h_2 = 0,45, h_3 = 0,1$ – для модели M_2 . Расчеты проводились с применением одношаговых методов (методы Рунге-Кутты четвертого порядка точности), многошаговых методов (методы Адамса) [7] и чисто неявного А-устойчивого метода (метод типа Гира) [7] при $n \geq 40$ (расчетный шаг $\Delta\tau = 14/n$). Досто-

верность программ, по которым велись расчеты, проверялась решением системы ОДУ, имеющей аналитическое решение.

Одношаговые методы Рунге-Кутты являются условно устойчивыми, и неустойчивость методов наблюдается при количестве узлов сетки $n < 10$. Расчеты проводились для различного количества узлов сетки, и было установлено, что при $n \geq 40$ наблюдается сходимость методов. На рис. 1 – 3 представлено поведение антигенов, антител, плазмоклеток и «молчащих» клеток с течением времени в моделях M_0 , M_1 , M_2 при $n = 40$.

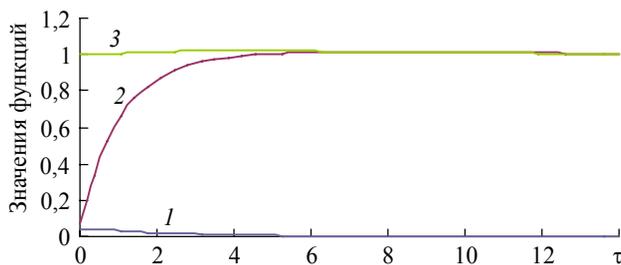


Рис. 1. Поведение $v(\tau)$, $f(\tau)$, $c(\tau)$ с течением времени в модели M_0 :
1 – $v(\tau)$; 2 – $f(\tau)$; 3 – $c(\tau)$

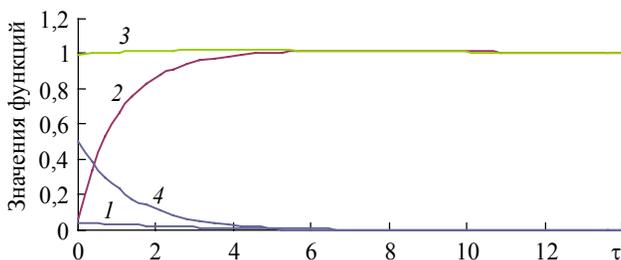


Рис. 2. Поведение $v(\tau)$, $f(\tau)$, $c(\tau)$, $b(\tau)$ с течением времени в модели M_1 :
1 – $v(\tau)$; 2 – $f(\tau)$; 3 – $c(\tau)$; 4 – $b(\tau)$

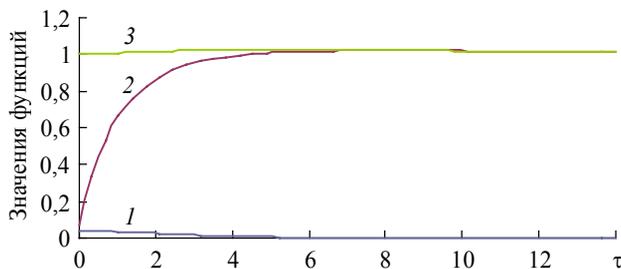


Рис. 3. Поведение $v(\tau)$, $f(\tau)$, $c(\tau)$ с течением времени в модели M_2 :
1 – $v(\tau)$; 2 – $f(\tau)$; 3 – $c(\tau)$

Анализ полученных результатов показывает, что в модели M_0 при незначительном изменении количества плазматических клеток количество антител постепенно растет от 0,065 до 1,00509, а количество антигенов убывает (рис. 1). В соответствии с моделью M_1 под действием САП «молчащие» клетки созревают в плазматические клетки, вследствие чего количество плазмоклеток увеличивается

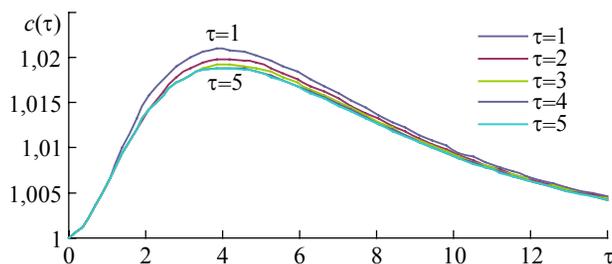
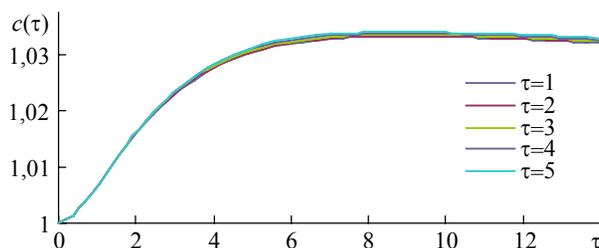
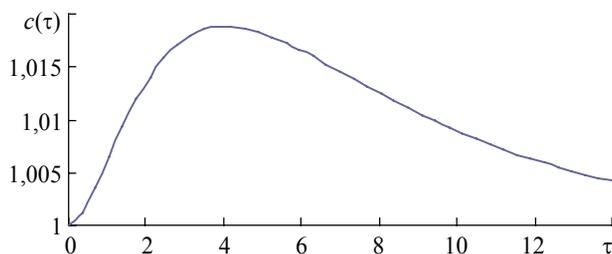
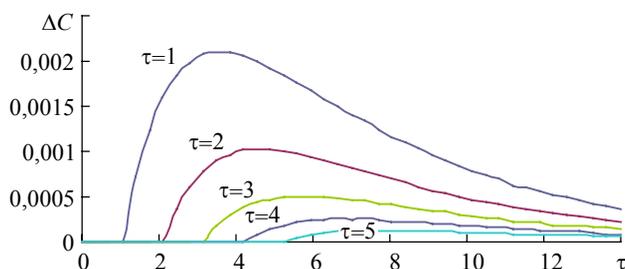
от 1 до 1,02248 и быстрее растет количество антител от 0,065 до 1,01443 (рис. 2). Согласно второй гипотезе, в модели M_2 введение САП приводит к увеличению времени жизни S -клеток. Следовательно, их количество меняется медленнее, чем в модели M_0 , что способствует соответственно увеличению количества антител (рис. 3). Как следует из графиков, во всех моделях идет вывод антигенов из организма, т.е. выздоровление организма. Однако по сравнению с моделью M_0 в моделях M_1 и M_2 процесс выздоровления организма идет быстрее.

Метод Адамса согласно классической теории устойчивости [7] является абсолютно устойчивым методом и не дает ограничений на шаг интегрирования. Процесс вычислений организуется как «предиктор-корректор»: начальные значения предсказываются по методу Рунге-Кутты четвертого порядка точности; затем таблица значений для $v(\tau)$, $f(\tau)$, $c(\tau)$ (модель M_0) продолжается по явной и неявной формулам метода Адамса. По явной формуле значения предсказываются, по неявной – уточняются до достижения заданной точности. Использование абсолютно устойчивых методов усложняет процесс вычислений по сравнению с методами Рунге-Кутты, но не требует ограничений на шаг сетки. Численные значения, полученные по методам Адамса и Рунге-Кутты четвертого порядка, мало отличаются между собой и совпадают с точностью до четвертого знака после запятой. Результаты численных расчетов по методу Гира сравнивались с методом Адамса в одноименных точках сетки. Поведение погрешности во всех случаях носит характер «затухающей» волны и максимальное отличие между значениями не превосходит 0,0003.

В работе исследовалось действие САП в зависимости от времени его введения. При этом моделировалось введение САП путем изменения параметров h_4 , h_7 в модели M_1 и h_3 в модели M_2 для $\tau = 1, 2, 3, 4, 5$. Для удобства дальнейших обсуждений принимается следующий счет безразмерного времени: $\tau = 1$ – один день, $\tau = 2$ – два дня и т.д. Результаты, представленные на рис. 4 и 5, показывают характер изменения количества плазмноклеток $c(\tau)$ в зависимости от времени введения САП. Как следует из рисунков, в этом случае модели M_1 и M_2 предсказывают в рассматриваемом промежутке времени качественно различные динамики течения процесса.

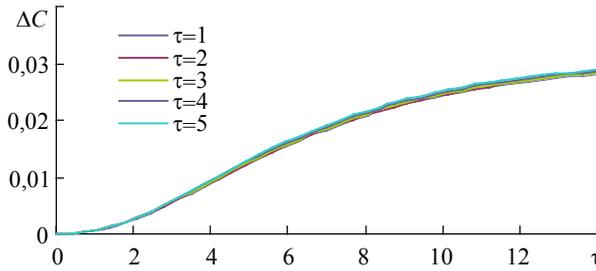
В самом деле, в случае модели M_1 (рис. 4) в динамике количества зрелых плазмноклеток наблюдается понижение высоты пика в зависимости от времени введения САП: чем позже вводим САП, тем ниже опускается пик. При этом результаты в модели M_1 отличаются от результатов, полученных в модели M_0 (рис. 6), ростом количества плазмноклеток. В модели M_0 максимальное значение $c(\tau)$ равно 1,020, а в модели M_1 оно достигается при введении САП через день ($\tau=1$) и равно 1,021. Это пиковое значение появляется на пятый день после иммунизации. Модель M_2 дает иную картину динамики S -клеток, и ярко выраженного пика при этом не наблюдается. Однако максимальное значение $c(\tau)$ равное 1,034 появляется на десятый день и держится два дня, а затем незначительно убывает до 1,033. Результаты качественно похожи между собой и мало отличаются вне зависимости от времени введения фактора (рис. 5).

Одной из характеристик роста количества плазмноклеток является величина ΔC , равная разности между количеством плазмноклеток в модели M_1 (модели M_2) и их количеством в модели M_0 (в контроле). Изучалось поведение величины ΔC в моделях M_1 и M_2 в зависимости от времени введения САП. Изменение данной величины показано на рис. 7, 8. В модели M_1 ΔC достигает максимального значения равного 0,0021 на четвертый день при введении САП через день, затем плавно убывает. Аналогичная картина наблюдается и в остальных случаях.

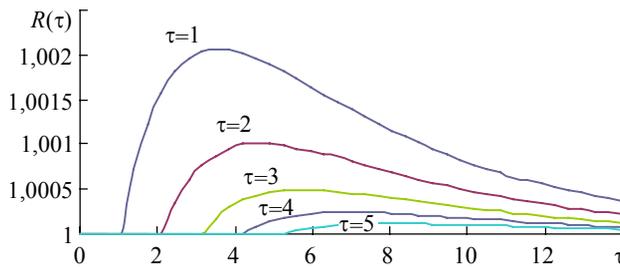
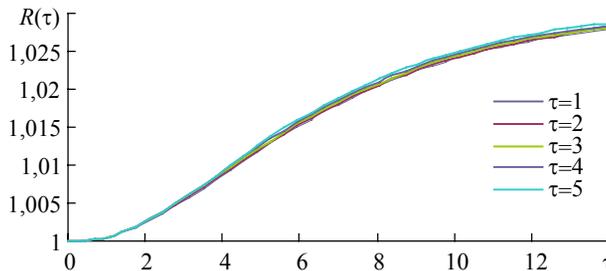
Рис. 4. Динамика $c(\tau)$ в зависимости от времени введения САП (модель M_1)Рис. 5. Динамика $c(\tau)$ в зависимости от времени введения САП (модель M_2)Рис. 6. Динамика $c(\tau)$ в модели M_0 Рис. 7. Величина ΔC для модели M_1

Из рис. 7 видно, что более позднее введение фактора приводит к понижению высоты пика величины ΔC : при введении САП через день она равна 0,0021, через два дня — 0,001 и т.д.

Другая картина наблюдается при исследовании величины ΔC в модели M_2 (рис. 8). В данном случае поведение ΔC не зависит от времени введения фактора и возрастает от 0 до 0,029.

Рис. 8. Величина ΔC для модели M_2

В работе исследовалась динамика коэффициента усиления иммунного ответа $R(\tau)$, равного отношению количества плазмноклеток в соответствии с моделью M_1 (моделью M_2) к их количеству в модели M_0 . Характер динамики коэффициента усиления иммунного ответа $R(\tau)$ с течением времени для модели M_1 показан на рис. 9. Из полученных результатов видно, что во всех случаях наблюдается рост значений $R(\tau)$ от 0 до пикового, затем их плавное убывание. При этом происходит

Рис. 9. Динамика коэффициента усиления иммунного ответа $R(\tau)$ для модели M_1 Рис. 10. Динамика коэффициента усиления иммунного ответа $R(\tau)$ для модели M_2

сдвиг пикового значения вправо в зависимости от времени введения САП и наблюдается его понижение: при введении САП через день максимальное значение равно 1,002 и достигается примерно на четвертый день, при введении САП через два дня оно равно 1,001 и достигается на пятый день и т.д. При введении САП на пятый день значения $R(\tau)$ приближаются к единице. На рис. 10 изображено поведение коэффициента усиления иммунного ответа $R(\tau)$ для модели M_2 . Как видно из рисунка, кривые мало отличаются между собой вне зависимости от времени

введения фактора. Значения $R(\tau)$ меняются от 1 до 1,028, т.е. незначительно отклоняются от единицы.

Заключение

Таким образом, в работе изучены три математические модели иммунологии с применением численных методов. Из проведенного вычислительного эксперимента на компьютере можно сделать следующие выводы:

1) более раннее введение САП в заболевший организм ускоряет процесс выздоровления;

2) гипотезы, высказанные в работе [5], подтверждены проведенными исследованиями. Из анализа расчетов следует, что введение САП в случае модели M_1 дает ярко выраженные результаты на примере поведения ΔC и $R(\tau)$. САП в модели M_2 почти не зависит от времени ее введения;

3) имеет смысл увеличить интервал наблюдения за характеристиками иммунного ответа, позволяющий увидеть динамику поведения плазмоклеток в случае модели M_2 .

ЛИТЕРАТУРА

1. *Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты* / ред. Г.И. Марчук. М.: Наука, 1991. 299 с.
2. *Математические модели в иммунологии и медицине* / ред. Г.И. Марчук. М.: Мир, 1986. 150 с.
3. *Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии* / Г.И. Марчук. М.: Наука, 1985. 240 с.
4. *Луговская Ю.П. Математическое моделирование оптимальных процессов лечения инфекционных заболеваний: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Самара, 2009.*
5. *Математические модели в иммунологии и медицине: сб. статей / пер. с англ. под ред. Г.И. Марчука, Л.Н. Белых. М.: Мир, 1986. 310 с.*
6. *Белых Л.Н., Марчук Г.И. Качественный анализ простейшей математической модели инфекционного заболевания // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. Новосибирск: Наука, 1982. С. 5–26.*
7. *Меркулова Н.Н., Михайлов М.Д. Методы приближенных вычислений: учеб. пособие. Томск: ТМЛ-Пресс, 2007. Ч. 2. 288 с.*
8. *Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров. М.: Наука, 1968. 720 с.*

Статья поступила 20.03.2013 г.

Sultonova Sh.Kh., Merkulova N.N. THE RESEARCH OF A MATHEMATICAL MODEL OF IMMUNE RESPONSE REINFORCEMENT WITH APPLICATION OF ONE-STEP AND MULTISTEP METHODS. Mathematical models of immune response reinforcement as systems of ordinary differential equations are studied. Stationary solutions are obtained in a dimensionless form and their stability is shown. The results of numerical calculations demonstrate the mechanism of the antibody stimulator action.

Keywords: mathematical model, stationary solutions, stability, numerical methods.

SULTONOVA Shahnoza Haidarovna (Tomsk State University)

E-mail: sultonova_sh@sibmail.com

MERKULOVA Nina Nikolaevna (Tomsk State University)