УДК 519.6

Т.А. ЛАЗЕБНАЯ

О НЕКОТОРЫХ ВОПРОСАХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ ГУМОРАЛЬНОГО ТИПА

Исследуются вопросы существования и единственности решений системы уравнений, представляющей модель гуморальной иммунной реакции на неразмножающий- ся молекулярно-дисперсный антиген. Модель основана на вероятностном подходе к описанию взаимодействий В-лимфоцитов и их продуктов с антигеном.

Введение. Попытка смоделировать иммунные идиотипические сети (ИС) – один из наиболее сложных вопросов моделирования в иммунологии. Существует множество подходов к конструированию математических моделей идиотипических сетей, но почти у всех за основу обычно берется закон действующих масс. Исследуемая в работе модель построена на основе вероятностного подхода к описанию взаимодействий В-лимфоцитов и их продуктов с антигеном, что принципиально отличается от ранее использованных подходов моделирования ИС [1, 2]. Таким образом, взаимодействия антигена с иммунокомпетентными В-клетками рассматриваются как вероятностный процесс, определяемый концентрацией антигена. Исходный разброс клеток по аффинитету их рецепторов также носит стохастический характер. Различия аффинитета рецепторов однотипных клеток учитываются в неявном виде при рассмотрении их взаимодействия с антигеном. Поскольку число молекул антигена на много порядков превышает число иммунокомпетентных клеток, а убыль антигена вследствие связывания его рецепторами пренебрежимо мала, постулируется, что зависимость между числом клеток, отвечающих на антиген, и концентрацией последнего подчиняется нормальному закону распределения

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

где v – логарифм концентрации антигена; $\Phi_i(v)$ при $i = 1$ – доля простимулированных антигеном клеток; при $i = 2$ – доля супрессированных антигеном клеток; при $i = 3$ – доля клеток, вышедших из пролиферации.

Данная работа посвящена математическому исследованию модели гуморальной иммунной реакции на неразмножающийся молекулярно-дисперсный антиген, которая представлена в виде

$$\frac{d\overline{y}_1(t)}{dt} = \left\{-\alpha_1 \overline{y}_1(t) - \overline{y}_2(t)\right\} \theta\left(y_1(t)\right),$$

$$\frac{d\overline{y}_2(t)}{dt} = \left\{-\alpha_2 \overline{y}_2(t) - \overline{y}_1(t) + \alpha_3 y_3(t) + \alpha_4 y_4(t)\right\} \theta\left(y_2(t)\right),$$

$$\frac{dy_3(t)}{dt} = \left[\alpha_5 + \ell n\left(1 - \Phi_3(t)\right)\right] y_3(t),$$

$$\frac{dy_4(t)}{dt} = y_3(t-\gamma_1)\Phi_3(t-\gamma_1)\frac{\Phi_1\left(\ell g y_1(t-\gamma_1)\right)}{\Phi_1\left(\ell g y_1(t_0)\right)}\theta(t-\gamma_1) - \alpha_6 y_4(t),$$

$$\frac{dy_5(t)}{dt} = y_3(t)\Phi_3(t)\left(1 - \frac{\Phi_1\left(\ell g y_1(t)\right)}{\Phi_1\left(\ell g y_1(t_0)\right)}\right), \tag{1}$$

с начальными условиями

$$y_1(t_0) = y_1^0;\ y_2(t_0) = y_2^0;\ y_4(t_0) = 0;\ y_5(t_0) = 0;\ \ y_3(t) = 0 \text{ для } t \in [t_0, t_0 + \gamma_2);$$

$$y_3(t_0 + \gamma_2) = \left\{\alpha_0 \Phi_1\left(\ell g y_1(t_0)\right)\left[1 - \Phi_2\left(\ell g y_1(t_0)\right)\right]\right\}\theta\left(y_3(t_0 + \gamma_2)\right), \tag{2}$$

где $$0 < \alpha_i < 1;\quad i = \overline{1,6};\quad \theta\left(y_i(t)\right) = \begin{cases} 1, & y_i(t) \ge 1 \\ 0, & y_i(t) < 1 \end{cases},\ i = \overline{1,3};$$

$$\overline{y}_i(t) = y_i(t) / y_1^0, i = \overline{1,2}.$$

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

Одна из оптимизационных задач в рамках модели (1) формулируется следующим образом:

найти значение функционала $I = t - t_0 \to \min\limits_{y_1(t_0), \alpha_1, \alpha_5, \alpha_6}$ при $y_1(t) \in Y_1$,

$y_2(t) \in Y_2$, $y_3(t) \in Y_3$, $y_4(t) \in Y_4$, $y_5(t) \in Y_5$, $t \in [t_0, T]$, где Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5 – заданные множества значений с учетом соотношений (1)–(2) при ограничениях

$$\alpha_1^- \le \alpha_1 \le \alpha_1^+; \alpha_5^- \le \alpha_5 \le \alpha_5^+; \alpha_6^- \le \alpha_6 \le \alpha_6^+,$$
$$y_3(t) + y_4(t) \le M^{АОК}, \; y_5(t) \le M^{КП},$$

где $M^{АОК}$ и $M^{КП}$ – соответственно максимальные количества антителообразующих клеток и клеток-памяти, наблюдаемых в организме при эксперименте.

Решение данной задачи может интерпретироваться как наступление иммунного ответа за минимальное время, т.е. определение момента времени, когда количество антигена в организме $y_1(t)$ будет равным нулю, и сводится к минимизации функционала I при $y_1(T^*) = 0$, где T^* – искомое значение; T^* определяется из соотношения

$$y_1(t_0)e^{\alpha_1 t_0} - \int_{t_0}^{T^*} y_2(\tau)e^{\alpha_1 \tau} d\tau < \varepsilon,$$

где $y_2(\tau)$ находится при решении системы уравнений (1).

В настоящей работе исследуются вопросы существования и единственности решений вышеприведенной системы уравнений (1).

Предположение о существовании и единственности решений уравнений модели (1) на любом конечном временном интервале при заданных начальных условиях, по существу, вытекает из соответствующей общей теоремы для систем дифференциальных уравнений с условием Липшица [3]. Рассмотрим этот вопрос более подробно.

Если дана начальная задача для нормальной системы уравнений первого порядка вида

$$\frac{dy_i}{dt} = f_i(t, y_1, ..., y_m),$$
$$y_i(t_0) = y_i^0, i = 1, 2, ..., m, \tag{3}$$

и функции $f_i(t, y_1, ..., y_m)$ определены в области D, представляющей собой $(m+1)$-мерный параллелепипед $D = \{|t - t_0| \le a, \; |y_i - y_i^0| \le b_i \; (i = 1, 2, ..., m)\}$ с центром в точке $(t_0, y_1^0, ..., y_m^0)$, то справедлива теорема 2.8 (2.9) (см. [3]):

Если функции $f_i(t, y_1, ..., y_m)$, $(i = 1, ..., m)$ в области D непрерывны и удовлетворяют условию Липшица по переменным $y_1, ..., y_m$, то на отрезке $[t_0, T]$ существует решение начальной задачи (3) (притом единственное).

Очевидно, что правые части системы уравнений (1) непрерывны, так как они представляют собой суперпозицию непрерывных функций, которые рассматриваются на конечном временном отрезке $[t_0, T]$. Покажем теперь, что правые части системы уравнений (1) удовлетворяют условию Липшица по переменным $y_i(t)$, $i=\overline{1,5}$, на отрезке $[t_0, T]$.

Рассмотрим исходную систему уравнений (1) на двух отрезках $[t_0, t_1]$ и $[t_1, T]$, где t_1 – последняя точка, в которой $y_1(t) \geq 1$. Такое разбиение отрезка интегрирования системы (1) на два отрезка обусловлено биологическим смыслом, заложенным в модель, а именно: количество молекул антигена не может быть меньше 1, т.е. если $y_1(t) < 1$, то полагаем $y_1(t) = 0$.

Начнем с 3-го уравнения системы (1). Для него условие Липшица выполнено, так как

$$\left|f_3\left(t, y_3^2\right) - f_3\left(t, y_3^1\right)\right| \leq \left|\alpha_5 + \ell n\left(1 - \Phi_3(t)\right)\right| \cdot \left|y_3^2 - y_3^1\right|.$$

Поскольку 0<$\Phi_3(t)$<1, то $\max\limits_t \ell n(1-\Phi_3(t)) = \ell n 1 = 0$, а значит

$$\left|f_3\left(t, y_3^2\right) - f_3\left(t, y_3^1\right)\right| \leq \alpha_5 \left|y_3^2 - y_3^1\right|.$$

Покажем выполнимость условия Липшица по y_1 для 4-го уравнения системы (1), во избежание излишней громоздкости не учитывая запаздывание γ_1:

$$\left|f_4\left(t, y_1^2, y_3^2, y_4^2\right) - f_4\left(t, y_1^1, y_3^1, y_4^1\right)\right| \leq \left|\frac{y_3(t)\Phi_3(t)}{\Phi_1\left(\ell g y_1(t_0)\right)}\right| \cdot \left|\Phi_1\left(\ell g y_1^2(t)\right) - \Phi_1\left(\ell g y_1^1(t)\right)\right| \leq$$

$$\leq \frac{1}{\sigma_1\sqrt{2\pi}} \cdot \left|\frac{y_3(t)\Phi_3(t)}{\Phi_1\left(\ell g y_1(t_0)\right)}\right| \cdot \left|\int\limits_{-\infty}^{\ell g y_1^2(t)} e^{-\frac{(u-x_1)^2}{2\sigma_1^2}} du - \int\limits_{-\infty}^{\ell g y_1^1(t)} e^{-\frac{(u-x_1)^2}{2\sigma_1^2}} du\right| =$$

$$= C_1 \cdot \left|\int\limits_{\ell g y_1^1(t)}^{\ell g y_1^2(t)} e^{-\frac{(u-x_1)^2}{2\sigma_1^2}} du\right| \leq$$

$$\leq C_1 \left|\int\limits_{\ell g y_1^1(t)}^{\ell g y_1^2(t)} du\right| = C_1 \left|\ell g y_1^2(t) - \ell g y_1^1(t)\right| \leq C_1 \cdot \max\left\{\frac{1}{y_1^2(t)\,\ell n 10}, \frac{1}{y_1^1(t)\,\ell n 10}\right\} \cdot \left|y_1^2(t) - y_1^1(t)\right| \leq$$

$$\leq C_1 \cdot \frac{1}{\min\left\{y_1^2(t), y_1^1(t)\right\} \cdot \ell n 10} \left|y_1^2(t) - y_1^1(t)\right| = C_1 \cdot \frac{1}{\ell n 10} \left|y_1^2(t) - y_1^1(t)\right| =$$

$$= C_2 \left|y_1^2 - y_1^1\right|,$$

где $\quad C_2 = \dfrac{1}{\sigma_1\sqrt{2\pi}\cdot \ell n10}\cdot\dfrac{y_3(t)\Phi_3(t)}{\Phi_1\left(\ell g y_1(t_0)\right)}.$

Уточним величину C_2.

Поскольку решение 3-го уравнения системы (1) не зависит от решения других уравнений модели, его можно записать в явном виде:

$y_3(t) = C_0 e^{\alpha_5(t-\gamma_2)+\int\limits_{t_0+\gamma_2}^{t}\ell n(1-\Phi_3(v))dv}$, где $C_0 = a_0\Phi_1\left(\ell g y_1(t_0)\right)\left[1-\Phi_2\left(\ell g y_1(t_0)\right)\right]$.

Учитывая это, получаем

$$C_2 = a_0\left[1-\Phi_2\left(\ell g y_1(t_0)\right)\right]e^{\alpha_5(t-\gamma_2)+\int\limits_{t_0+\gamma_2}^{t}\ell n(1-\Phi_3(v))dv}\cdot\frac{\Phi_3(t)}{\sigma_1\sqrt{2\pi}\cdot\ell n10}.$$

Поскольку $0<\Phi_3(t)<1,\ 0<\Phi_2(\ell g y_1(t_0))<1$, то для доказательства того, что C_2 ограничена, необходимо доказать ограниченность следующего выражения:

$$C_2 \le \frac{a_0}{\sigma_1\sqrt{2\pi}\cdot\ell n10}e^{\alpha_5(t-\gamma_2)+\int\limits_{t_0+\gamma_2}^{t}\ell n(1-\Phi_3(v))dv} \approx \frac{a_0}{\sigma_1\sqrt{2\pi}\cdot\ell n10}e^{\alpha_5(t-\gamma_2)+\sum\limits_{i=t_0+\gamma_2}^{t}\ell n(1-\Phi_3(i))} =$$

$$= \frac{a_0}{\sigma_1\sqrt{2\pi}\cdot\ell n10}e^{\alpha_5(t-\gamma_2)}\prod_{i=t_0+\gamma_2}^{t}\left(1-\Phi_3(i)\right) \le \frac{a_0}{\sigma_1\sqrt{2\pi}\cdot\ell n10}e^{\alpha_5(t-\gamma_2)}\left(1-\Phi_3(t)\right).$$

Очевидно, что $\lim\limits_{t\to\infty}e^{\alpha_5(t-\gamma_2)}\left(1-\Phi_3(t)\right)=0$ и значение C_2 будет отлично от нуля при $\Phi_3(t)<1$. Таким образом, можно найти такую константу

$$C = \max_{t\in[t_0,T]} e^{\alpha_5(t-\gamma_2)}\left(1-\Phi_3(t)\right), \tag{4}$$

что значение C_2 будет меньше, либо равно $\dfrac{a_0}{\sigma_1\sqrt{2\pi}\cdot\ell n10}\cdot C.$

В силу нелинейности функций, входящих в (4), трудно оценить величину C, но это можно сделать численно. При $x_3=114, \sigma_3=10, \alpha_5=0,086, \gamma_2=18$ (что соответствует реальным значениям параметров модели (1)), было получено $C<0,2\cdot10^4$, а значит $C_2<\dfrac{a_0}{\sigma_1\sqrt{2\pi}\cdot\ell n10}\cdot C=0,7\cdot10^5$ при $a_0=80,\quad \sigma_1=0,4.$

Выполнимость условия Липшица по y_3 для 4-го уравнения системы (1) вытекает из следующего:

$$\left|f_4\left(t, y_1^2, y_3^2, y_4^2\right) - f_4\left(t, y_1^1, y_3^1, y_4^1\right)\right| \leq C_3\left|y_3^2 - y_3^1\right|,$$

где $C_3 = \Phi_3(t)\dfrac{\Phi_1(\ell g y_1(t))}{\Phi_1(\ell g y_1(t_0))} \leq 1$, поскольку $\max\limits_{t\in[t_0,T]} \Phi_1(\ell g y_1(t)) = \Phi_1(\ell g y_1(t_0)) > 0$ по условиям поставленной задачи.

Выполнимость условия Липшица по y_4 для 4-го уравнения системы (1) вытекает из следующего уравнения:

$$\left|f_4\left(t, y_1^2, y_3^2, y_4^2\right) - f_4\left(t, y_1^1, y_3^1, y_4^1\right)\right| \leq \left|-\alpha_6\right| \cdot \left|y_4^2 - y_4^1\right| = \alpha_6\left|y_4^2 - y_4^1\right|.$$

Аналогично можно доказать выполнимость условия Липшица для 1, 2 и 5-го уравнений модели (1) на отрезке $[t_0, t_1]$, где $y_1(t) \geq 1$, а значит решение системы уравнений (1) на отрезке $[t_0, t_1]$ существует и, притом, является единственным.

Рассмотрим случай, когда $y_1(t) < 1$, и, полагая $y_1(t) = 0$, продолжим решение системы уравнений (1) с отрезка $[t_0, t_1]$ на отрезок $[t_1, T]$, взяв за начальные данные решение системы уравнений (1) на отрезке $[t_0, t_1]$.

При $y_1(t) = 0$ будем иметь следующую систему уравнений:

$$\frac{d\overline{y}_2(t)}{dt} = \left\{-\alpha_2\overline{y}_2(t) + \alpha_3 y_3(t) + \alpha_4 y_4(t)\right\}\theta\left(y_2(t)\right),$$

$$\frac{dy_3(t)}{dt} = \left[\alpha_5 + \ell n\left(1 - \Phi_3(t)\right)\right] y_3(t),$$

$$\frac{dy_4(t)}{dt} = -\alpha_6 y_4(t),$$

$$\frac{dy_5(t)}{dt} = y_3(t)\Phi_3(t),$$

с начальными условиями $\overline{y_2}(t_1) = \overline{y_2}; y_3(t_1) = y_3; y_4(t_1) = y_4; y_5(t_1) = y_5$,

где $\overline{y_2}, y_3, y_4, y_5$ – решения системы (1) на отрезке $[t_0, t_1]$.

Выполнимость условия Липшица для этой системы очевидна [4]. Таким образом, на отрезке $[t_1, T]$ существует решение вышеприведенной системы уравнений, которое является продолжением решения системы уравнений (1) на отрезок $[t_1, T]$ и, притом, единственное.

Т.О. Лазебна

ПРО ДЕЯКІ ПИТАННЯ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУННОЇ РЕАКЦІЇ ГУМОРАЛЬНОГО ТИПУ

Досліджуються питання існування єдино можливих 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.
T.A. Lazebna

ON SOME ASPECTS OF MODELLING OF HUMORAL IMMUNE REACTION

The aspects of existence and uniqueness of equations system solutions have been investigated. The system presented describes model of humoral immune reaction on non-reproducting molecular-disperse antigen, which is based on relative approach for described reactions of B-lymphocytes and its products with antigen.

1. *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.
2. *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.
3. *Тихонов А.Н., Васильева А.Б., Свешников А.Г.* Дифференциальные уравнения. – М.: Наука, 1985. – 231 с.
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.

Получено 27.03.2009