



ИПМ им.М.В.Келдыша РАН • Электронная библиотека

Препринты ИПМ • Препринт № 25 за 1970 г.



Молчанов А.М.
**Кинетическая модель
иммунитета**

Рекомендуемая форма библиографической ссылки: Молчанов А.М. Кинетическая модель иммунитета // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 1970. № 25. 22 с. URL: <http://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=1970-25>

ОРДЕНА ЛЕНИНА ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ
АКАДЕМИИ НАУК СССР

А. М. Молчанов

КИНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИММУНИТЕТА

Препринт № 25

г. Москва, 1970 г.

Молчанов, А. М. Кинетическая модель иммунитета : препр. № 25 : [докл. на Симп. по вопр. мат. моделирования туберкулеза, Москва, 9 янв. 1970 г.] / А. М. Молчанов ; ИГПМ АН СССР. – М. : [б. и.], 1970. – 22 с. : 10 рис.

Реферат¹

Обсуждаются общие вопросы математического моделирования иммунитета. Рассмотрена простейшая модель. Показана близкая связь с моделями биохимических процессов и неизбежность колебательного течения иммунных явлений.

1. Введение. Общая схема иммунитета

Иммунитет – один из важнейших защитных механизмов человека и животных. Ему посвящены многочисленные клинические, экспериментальные и теоретические исследования. Однако, количественный подход в настоящее время развит недостаточно. Представляется, поэтому, своевременной попытка построения математической модели.

Основная цель модели – сформулировать количественные представления, выделить существенные переменные и параметры, а также выяснить общие закономерности временного течения иммунных процессов и, прежде всего, их колебательный характер.

Суть иммунных процессов – это борьба с неконтролируемым количественным ростом инфекционного начала. В самой общей форме в иммунитете можно выделить, по крайней мере, три одновременно текущих процесса.

- А. Размножение инфекционного начала.
- В. Воспроизводство иммунных агентов.
- С. Взаимодействие (взаимоуничтожение) инфекционного начала с иммунным.

Рассмотрим отдельно каждый из названных механизмов.

Простое наложение этих трех процессов – это, конечно, схематическое упрощение явления иммунитета. Можно, однако, думать, что наиболее существенные свойства иммунитета при таком рассмотрении потеряны не будут. Имеются общие основания для такого ожидания. Перечисленные механизмы относятся к величинам типа «потоков» (скоростей), которые могут весьма сложным образом зависеть от «количеств» (концентраций), но, обычно, обладают свойством линейности, так как

¹ Доложена на симпозиуме по вопросам математического моделирования туберкулеза, состоявшемся 9.1.1970 г. в Центральном институте туберкулеза МЗ СССР.

соответствуют мгновенным изменениям состояния и, следовательно, соответствуют схеме линеаризации явления

Особенно оправдано такое рассмотрение при изучении ранних стадий инфекции, когда все три процесса слабо выражены. Важность же задачи ранней диагностики вряд ли нуждается в специальном обосновании.

Кроме того, уточнение грубой модели – это, в основном, задача чисто техническая, а не принципиальная.

Опыт математического моделирования, накопленный к настоящему времени в различных областях естествознания, приводит к довольно четкому разделению функций человека и электронной вычислительной машины. Первый, принципиальный шаг построения грубой схематической модели обычно делает специалист в той конкретной области, которая подлежит моделированию. Иногда таким «специалистом» оказывается математик, представляющий в общих чертах главные особенности изучаемого явления. Наиболее частый и эффективный путь – совместная работа специалиста и математика «модельера».

Следующий этап – грубая модель передается в вычислительную машину и полностью изучается качественно и количественно. Обычно даже самые простые модели недоступны для чисто теоретического, формульного исследования. Более того, опыт показал, что численное исследование быстрее, дешевле и нагляднее даже в том (крайне, впрочем, редком) случае, когда возможно² параллельное аналитическое исследование.

Полученные теоретические кривые сравниваются с экспериментальными данными и по отклонениям судят об относительной роли тех или иных факторов, ране сознательно отброшенных. Главные из них вводят в модель – что, разумеется, существенно усложняет ее – и проводят следующий тур исследования.

Разумное равновесие между желаемой точностью и разрастающейся громоздкостью модели всякий раз устанавливается естественным «эволюционным» путем. Очень важно, что уточненная модель отнюдь не отменяет свою более грубую, но зато и более простую предшественницу. У них, в сущности, разные сферы применения. Используя старое сравнение, можно сказать, что они ведут себя как директор и бухгалтер. На вопрос – «что делать?» – отвечает, обычно, грубая модель. На долю уточненной остаются количественные рекомендации.

² Предлагаемая ниже модель относится, к слову сказать, именно к такому исключительному случаю.

2. Механизм размножения инфекционного начала

Понятие «механизма» в математическом моделировании значительно абстрактнее и поэтому именно (как это ни покажется, быть может, странным) значительно проще понятия «механизма явления» в химии и в физике. Механизм в математике – это просто скорость изменения какой-либо величины, заданная в зависимости от этой величины и других величин, оказывающих влияние на интересующую нас скорость:

$$\frac{dx}{dt} = P(x, y). \quad (1)$$

Величина P нередко называется также «потоком» величины x . Изменение изучаемой величины x может складываться из разных потоков. О каждом из них говорят обычно как об отдельном «механизме».

Следует четко различать две совершенно различные задачи. Одна из них – по заданным значениям x (и остальных y) найти полную скорость

$$P = P(x, y). \quad (2)$$

Это задача построения модели, и здесь вполне допустимы грубые приближения для описания функции $P(x, y)$. Другая – по известной уже модели (т.е. функции $P(x, y)$) найти зависимость x от времени, или, как часто говорят, кинетику процесса

$$x = x(t). \quad (3)$$

Это уже дело математика или, в наш кибернетический век, электронной вычислительной машины, которая, впрочем, все равно без математика ничего сделать не может. Стоит, пожалуй, уточнить, что одной функции P , конечно, недостаточно. Система уравнений должна быть замкнутой, нужно знать правые части для всех величин x и y , описывающих состояние изучаемой системы.

Необходимо подчеркнуть, что при математическом моделировании несущественны любые конкретные детали конкретных химических или биохимических процессов, приводящих к данной суммарной характеристике $P(x, y)$. Несущественно даже, что такое этот «икс» – микроб, вирус или какие-нибудь химические соединения ими выделяемые. Неслучайно выше употреблен неопределенный термин «инфекционное начало». Сознательная абстрактность этого термина призвана сконцентрировать внимание на количественной («валовой», если можно так выразиться) стороне вопроса, отвлечься от несущественных подробностей этого начала.

Может показаться странным, что такой формальный подход, пренебрегающий, как будто, самим существом дела, способен дать хотя бы что-нибудь полезное.

Однако именно в крайней абстракции, в принципиальном отказе от рассмотрения структуры и состоит сила математического подхода. Ограничение чисто количественной стороной вопроса позволяет выявить глубокие кинетические аналогии между явлениями, происходящими на совершенно различных структурных уровнях. Интересующий нас механизм размножения инфекционного начала обнаруживает глубокое сходство с механизмом цепных реакций (типа горения) в химии, «размножением» нейтронов в урановых котлах и даже оборотом капитала по схеме «товар–деньги–товар» в экономических вопросах.

Одним словом, «проигрывая» в структуре, мы «выигрываем» в кинетике, четкости понимания динамики явлений во времени.

Факт независимости кинетики сложных систем от структуры элементов, их составляющих, имеет принципиальное методологическое значение. Более подробное обсуждение этого вопроса, тесно связанного с «законом больших чисел» выходит за рамки темы. Однако для дальнейшего весьма полезен метод аналогий, вытекающий из «принципа структурной нечувствительности кинетики». Этот метод позволяет предположительно угадывать возможные механизмы явлений, еще не изученных подробно.

В частности, механизм A принадлежит широкому классу механизмов, встречающихся в самых различных областях естествознания. Наиболее подробно такие механизмы изучены в химической кинетике. Их общее название – «закон действующих масс» или «мономолекулярная реакция» – происходит именно из химии.

Формула очень проста,

$$A(x) = \alpha x, \quad (4)$$

скорость роста x тем выше, чем больше x уже накоплено. Истолкование очевидно – каждый из x микробов делится независимо от остальных. Темп деления – коэффициент α – определяется взаимными свойствами среды и микроба.

С точки зрения микроба коэффициент α означает «питательность» среды. Чем больше α , тем «лучше» среда. Существует, разумеется, максимальное, предельное значение этого коэффициента, определяемое внутренними свойствами самого микроба.

С точки зрения человека (постоянная «среда») коэффициент α характеризует опасность разных штаммов. Чем больше α , тем патогеннее штамм.

Наконец, с математической точки зрения параметр α задает масштаб времени. Его обратная величина,

$$\tau = \frac{1}{\alpha}, \quad (5)$$

определяет время, в течение которого количество x возрастает в e раз

$$x(t) = x_0 e^{\frac{t}{\tau}}. \quad (6)$$

Само собой разумеется, что механизм (4) является схематизацией (или, как принято говорить в физике, «идеализацией») истинного механизма. В нем не учтено, например, явление «взаимного угнетения», наступающее при высоких концентрациях инфекционного начала. Подобные эффекты можно учесть, вводя зависимость коэффициента α от x .

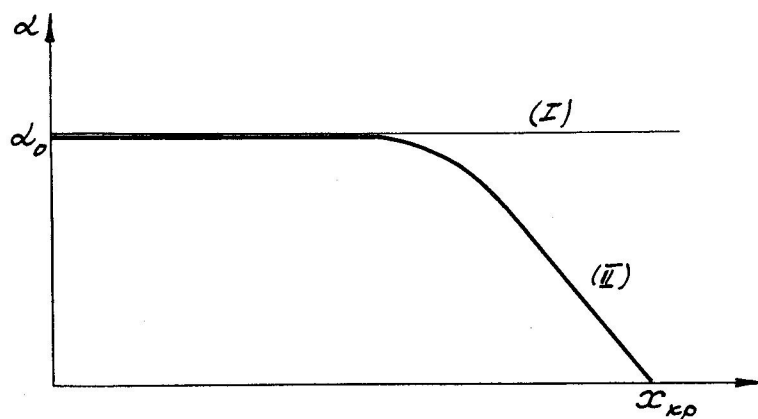


Рис. 1. Идеализация, соответствующая «закону действующих масс» (I), и учет взаимного угнетения (II), приводящий к прекращению размножения по достижении критической концентрации.

Однако большинство инфекционных заболеваний протекает, по-видимому, на «линейном участке» и взаимное угнетение наступает на стадиях, выходящих за пределы компетенции медика. Тем не менее, зависимость коэффициента α от x может оказаться хорошим приближенным приемом учета неиммунных защитных механизмов.

3. Работа иммунных систем. Механизм В

Естественно предположить, что работа иммунных систем требует от организма значительных затрат. Они не могут, поэтому, работать, а должны включаться в зависимости от степени опасности. Эту простую мысль можно схематизировать следующим образом. Предположим, что скорость V ,

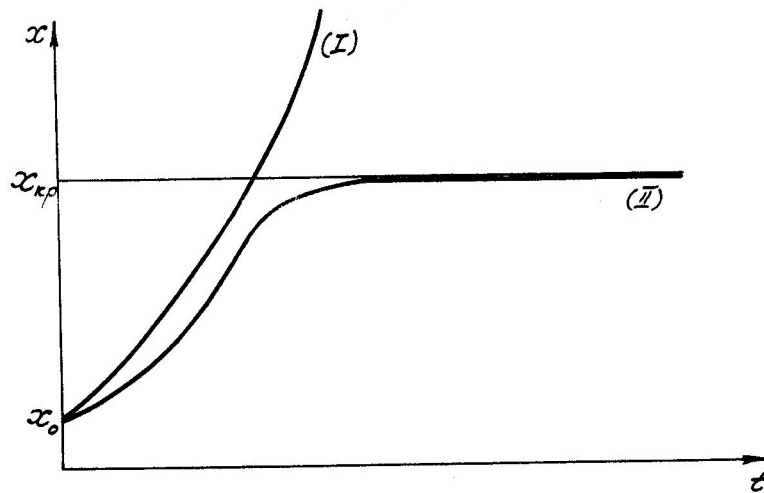


Рис. 2. Явление «насыщения» при учете взаимного угнетения (II) и экспоненциальный рост (I) в идеализированной схеме.

$$\frac{dy}{dt} = B \quad (7)$$

образования иммунных агентов зависит от количества инфекционного начала x в организме:

$$B = B(x) \quad (8)$$

и растет с ростом x . Уравнение (7) – хороший пример незамкнутой системы. Правая часть этого уравнения определяется значением x . Необходимо, поэтому, знание $\frac{dx}{dt}$.

Такое предположение – зависимости B только от x – является весьма сильной гипотезой относительно структуры и работы иммунной системы (включая нервную систему, гуморальную систему и т.д.). Предполагается идеальная работа всех элементов иммунной системы, идеальная настолько, что интенсивность производства B иммунных агентов определяется без малейшего запаздывания прямо мгновенным значением x .

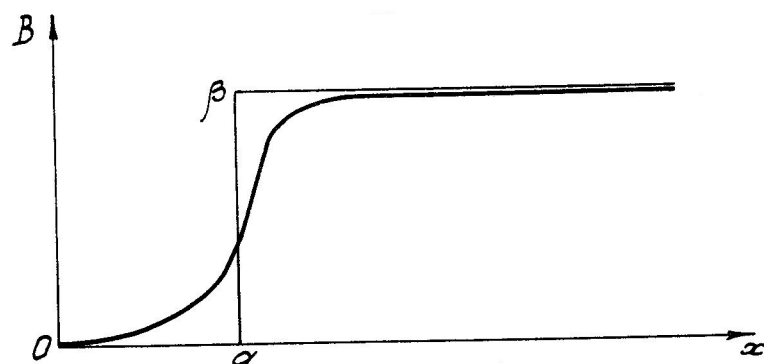


Рис. 3. Скорость B работы иммунных систем зависит от x . Ломаная $O\alpha\beta$ соответствует идеализированной схеме, работающей по принципу «все или ничего».

Идеализация иного рода связана с пренебрежением рядом других факторов, могущих привести к убывающей (на некоторых участках, особенно при больших значениях x) зависимости B от x .

Накопленный опыт математического моделирования показывает, что довольно сложные влияния могут быть учтены достаточно эффективно несложным видоизменением «кривой действия». Главной причиной является уже упоминавшийся выше принцип независимости кинетики от структуры.

В рассматриваемом случае главные поправки можно надеяться учесть рассмотрением «многостадийного» иммунитета.

4. Взаимодействие инфекционного начала с иммунными силами.

В самой общей форме взаимодействие состоит в уничтожении инфекционного начала. Однако при этом гибнут и сами иммунные агенты. Поэтому механизм C входит в оба уравнения, как для x , так и для y ,

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -C \\ \frac{dy}{dt} &= -C \end{aligned} \quad (9)$$

со знаком минус, так как означает уменьшение обоих количеств.

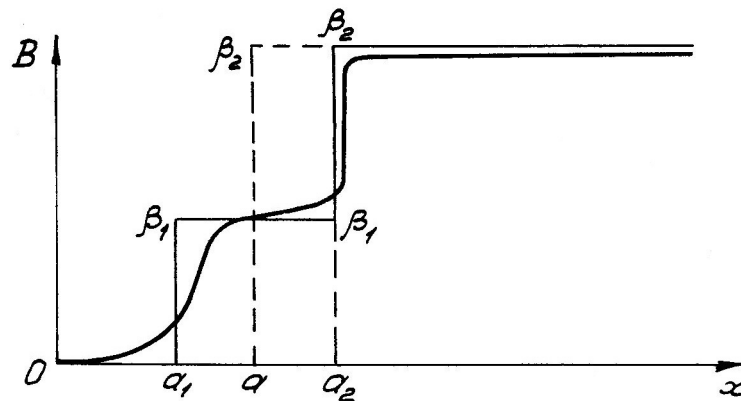


Рис. 4. Двухступенчатая модель $O\alpha_1\beta_1\beta_1\beta_2$ сложного иммунитета, включающего различные барьеры. Ломаная $O\alpha\beta_2\beta_2$ задает одноступенчатое приближение этого иммунитета.

Наиболее простое предположение («закон действующих масс») состоит в том, что величина C пропорциональна количеству иммунного агента y ,

$$C = \gamma y. \quad (10)$$

Коэффициент γ зависит от эффективности иммунного начала. Кроме того, он зависит

от «вероятности встречи» x с y и должен, поэтому, обращаться в нуль при малых значениях x , точнее при $x \rightarrow 0$.

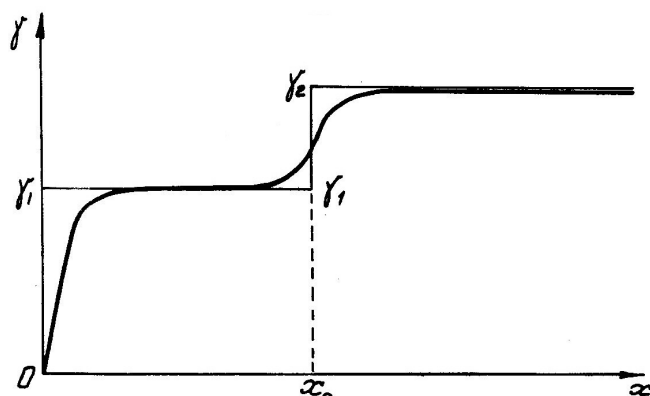


Рис. 5. Зависимость эффективности иммунного начала от x . Рост γ в окрестности точки x_0 может представлять удобный способ описания включения более мощных защитных барьеров.

Формула (10) существенно основана на предположении, что каждый из y иммунных агентов обязательно «срабатывает».

В случае «несвоевременной доставки на поле боя» иммунных агентов может происходить падение их активности, что равносильно уменьшению их полного количества. Этот эффект можно учесть двумя способами: либо дописыванием отрицательных квадратичных членов в формуле (10), либо падением γ на некотором участке.

5. Кинетика иммунного процесса

Отдельные механизмы, разобранные выше, соответствуют крайним, идеализированным (асимптотическим, как сказал бы математик) ситуациям, для реализации которых необходимо предпринимать (в эксперименте) специальные предосторожности.

Полное кинетическое описание,

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y), \end{aligned} \tag{11}$$

течения иммунного процесса в реальном заболевании, требует значения механизмов $f(x, y)$ и $g(x, y)$ с учетом всевозможных взаимодействий.

Введем дополнительное, очень существенное предположение, что различные

механизмы просто суммируются:

$$\begin{aligned} f(x, y) &= A(x) - C(x, y), \\ g(x, y) &= B(x) - C(x, y). \end{aligned} \tag{12}$$

Подобное предположение может оказаться неверным во многих задачах естествознания.

Однако именно в случае модели иммунитета есть основания для суммации. Дело в том, что величины x и y описывают, в сущности, весьма малые отклонения организма в целом от равновесия. Сами по себе эти отклонения могут меняться в широких пределах, но по отношению к организму в целом – а только при таком подходе можно получить правильный масштаб сравнения – они весьма малы.

Если принять эту правдоподобную гипотезу, то «правило суммации» можно интерпретировать в рамках более широкого подхода изучения поведения систем вблизи положения равновесия. Независимость механизмов и связанная с ней аддитивность их (при сохранении нелинейности каждого из них) становятся тогда частными случаями более общих построений. Для наших ближайших целей достаточно считать «гипотезу суммации» в форме (12) основой для построения простейшей модели.

В теории колебаний широко распространена весьма удобная графическая форма представления кинетики системы – фазовый портрет.

Основную роль в построении играют две линии – «изоклина нуль» и «изоклина бесконечность». «Изоклина нуль» – это геометрическое место точек с горизонтальной касательной. Из системы (11) вытекает, что уравнение этой линии получится, если приравнять нулю производную по времени от величины y :

$$g(x, y) = 0. \tag{13}$$

Общий вид такой линии можно представить, учитывая характер функций $B(x)$ и $C(x, y)$.

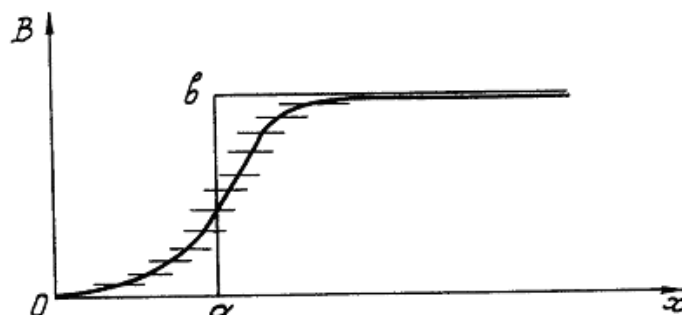


Рис. 6. Геометрическое место точек с горизонтальной касательной. При «разрывной трактовке» линия $O\alpha$ и линия b становятся интегральными кривыми системы.

«Изоклина бесконечность» в простейшем случае есть прямая, проходящая через начало координат и пересекающая «изоклину нуль» в трех точках O, S и K .

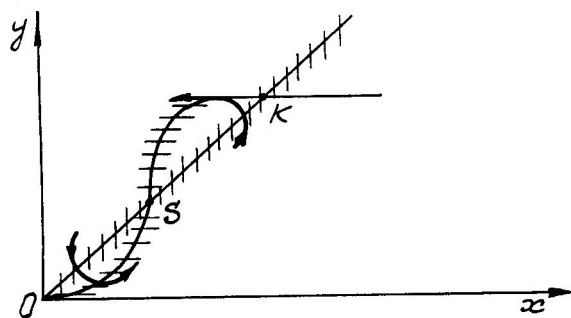


Рис. 7. Стационарные точки системы – пересечение двух изоклин.

В криволинейном «двуугольнике» SK (а также в двуугольнике OS) рост y сопровождается падением x . Поэтому стационарные точки O и K являются седловыми точками.

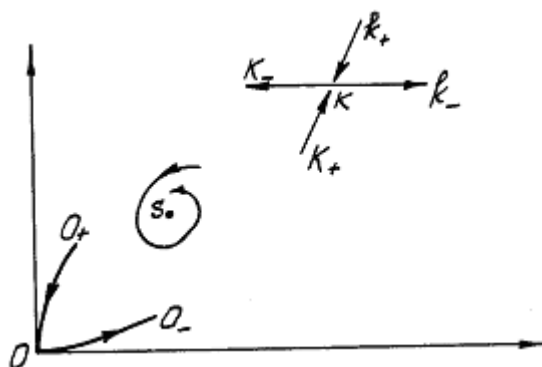


Рис. 8. Типичная структура окрестностей стационарных точек. Сепаратриссы, входящие в седла O и K , отмечены индексом «+», выходящие – индексом «-».

Общий вид фазового портрета определяется взаимным расположением сепаратрисс K_-, O_+ и O_-, K_+ . Интересно, что уже на простейшей модели, соответствующей «разрывной трактовке» в духе принципа «все или ничего», реализуются все логические возможности. Сепаратрисса K_- – может лежать выше или ниже O_+ , и независимо от этого O_- может лежать выше или ниже K_+ . Здесь мы ограничимся указанием одной из наиболее интересных возможностей, когда K_- – сепаратриссы расположены внутри области, ограниченной O – сепаратриссами, причем K_- – лежит внутри области, ограниченной K_+ и k_+ сепаратриссами (иначе точка S будет неустойчивым фокусом).

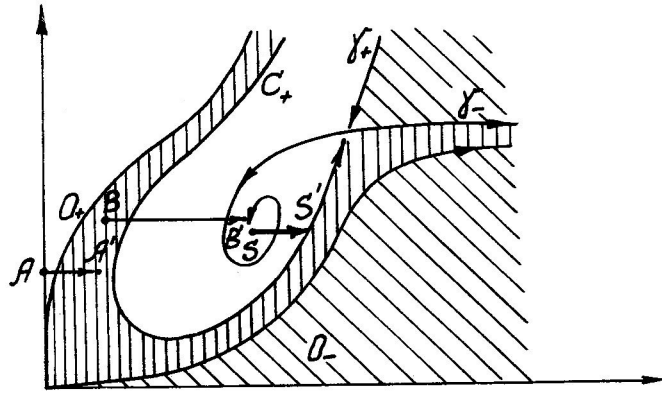


Рис. 9. Выше O_+ лежит область стерильного иммунитета. Область между сепаратриссами O_+ и C_+ соответствует прогрессирующему заболеванию. Точки, лежащие правее γ_+ , и точки, лежащие ниже γ_- – соответствуют необратимой форме болезни.

Фазовый портрет позволяет наглядно сформулировать основные понятия, связанные с механизмом действия иммунных сил.

Часть положительного квадранта, расположенная над сепаратриссой O_+ , входящей в седло O , формально является областью стерильного иммунитета. Любая траектория, начинающаяся в этой области, кончается в одной из точек оси y . Это означает, что инфекционное начало исчезает полностью ($x=0$) и даже остается некоторое количество ($y=y_0$) «неиспользованных» иммунных агентов. Но если этот запас невелик (как, например, в точке A на рис. 9), то небольшая доза инфекции (изображенная на графике горизонтальным сдвигом из A в A') приведет к заболеванию. Изображающая точка будет двигаться в области между сепаратриссами C_+ и O_- , а затем (если не принять вовремя меры) попадет в окрестность уходящей сепаратриссы γ_- .

Эти соображения тем серьезнее, что нужно принять во внимание неизбежный (в модели не учитываемый) спонтанный распад иммунных агентов. При «выключенной» иммунной защите запас антител постепенно растрачивается и система попадает в опасную близость к точке O , где малейшая инфекция перебрасывает её за сепаратриссу O_+ .

Иное дело область между сепаратриссами C_+ и γ_+ . Любая траектория в этой области «накручивается» на устойчивую стационарную точку S . Запас устойчивости этой точки характеризуется «дозой» инфекции SS' , которую нужно внести, чтобы вызвать заболевание.

Стоит отметить, что из рисунка 9 понятно действие вакцинации, перебрасывающей систему из точки B в точку B' , где происходит уже самоизлечение. Отчетливо видна важность учета фазы. Если точка B успеет попасть в область между сепаратриссами C_+ и O_- , вакцинация ничего, кроме ухудшения, вызвать не может.

Приведенные соображения позволяют заключить, что фазовый портрет, подобный приведенному, описывает систему нестерильного иммунитета.

В этом случае в организме содержится критическая доза инфекции, ничтожное превышение которой «включает» иммунные механизмы, восстанавливающие утраченное равновесие.

В этом случае в организме содержится критическая доза инфекции, ничтожное превышение которой «включает» иммунные механизмы, восстанавливающие утраченное равновесие.

Однако при других соотношениях мощности иммунной защиты и активности инфекционного начала модель может описывать явление стерильного иммунитета. Более подробно обсуждение количественных связей должно составить предмет отдельной публикации.

6. Уточнение модели

Разобранная модель учитывает гибель иммунных агентов только при взаимодействии их с инфекционным началом. Реально они гибнут и сами по себе, но темп гибели, по-видимому, резко снижается. Это обстоятельство можно учесть, вводя в уравнение для y малый поправочный член

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \alpha x - \gamma(x)y \\ \frac{dy}{dt} &= \beta(x) - \gamma(x)y - \varepsilon y \end{aligned} \right\}. \quad (14)$$

Смысл этой поправки нетрудно выяснить, заметив, что система (14) имеет частное решение

$$\left. \begin{aligned} x &= 0, \\ \frac{dy}{dt} &= -\varepsilon y \end{aligned} \right\}. \quad (15)$$

В этом случае уравнение для y содержит только введенную малую поправку $-\varepsilon y$.

Решение имеет вид

$$\left. \begin{array}{l} x = 0, \\ y = y_0 e^{-\varepsilon t} \end{array} \right\}. \quad (16)$$

Следовательно, ε есть обратная величина,

$$\varepsilon = \frac{1}{T}$$

«времени спонтанного полураспада» иммунного начала.

В исходной модели все точки оси y были стационарными точками. В более полной модели это свойство сохраняется только в предельной ситуации, когда $\varepsilon \rightarrow 0$:

$$\left. \begin{array}{l} x = 0 \\ y = y_0 \end{array} \right\}. \quad (17)$$

В исходной модели существовала область стерильного иммунитета, состоявшая из точек «притяжения» оси y -ов. Учет спонтанной гибели (в полной модели) приводит к возникновению медленного движения вниз по оси y и фазовый портрет уточненной системы не имеет области стерильного иммунитета.

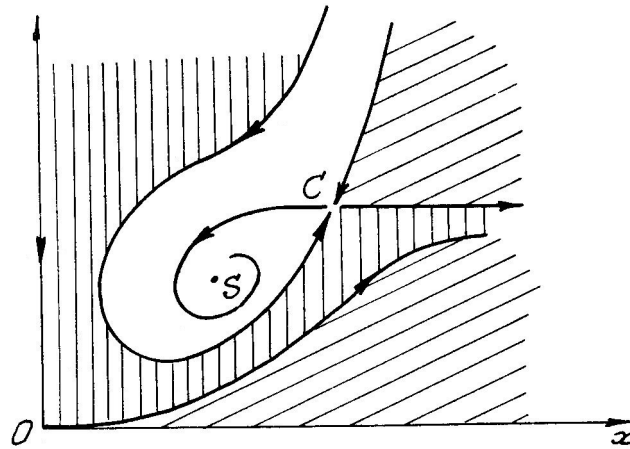


Рис. 10. Фазовый портрет уточненной системы.

Столь резкая качественная разница является, конечно, всего лишь иным выражением неустойчивости³ состояний стерильного иммунитета. Эта важная особенность обсуждалась выше в иной терминологии.

Практически, при достаточно малых ε , системы, изображенные на рис. 9 и на рис. 10, приводят к весьма близким результатам.

Дело в том, что движение, вызываемое малым ε , может быть настолько

³ Говоря математически, исходная модель принадлежит классу «негрубых» систем – целая прямая положений равновесия.

медленным, что для развития существенных, необратимых изменений потребуется время T , превосходящее время жизни организма в целом.

В такой ситуации достаточно большой запас медленно расходуемого иммунного начала равнозначен нестерильному иммунитету.

В заключение автор пользуется случаем выразить благодарность канд. мед. наук Левину В. Р. и д-ру биол. наук Шнолю С. Э. за ценное обсуждение медицинских и биологических аспектов модели.

Электронную версию препринта подготовили:
Г. Р. Смирнова, Т. Б. Лузянина, И. В. Флоринский
(Институт математических проблем биологии РАН)

Проект «Электронные ИПМ-препринты А. М. Молчанова»
Координатор проекта: И. В. Флоринский
iflorinsky@yahoo.ca

Пушино
2012