

УДК 577.3

**БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ.
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ**

МНОГОБАРЬЕРНЫЙ ИММУНИТЕТ

А. М. МОЛЧАНОВ

*Институт прикладной математики АН СССР, Москва.
Институт биологической физики АН СССР, г. Пуцино
(Московская область)*

Рассмотрены общие кинетические закономерности протекания иммунных процессов. Выяснена глубокая аналогия с физическими и биохимическими колебательными процессами. Указаны условия, при которых кинетика иммунных процессов имеет автоколебательный характер.

1. Ведущие процессы многобарьерного иммунитета

Кинетическая модель [1] иммунитета строится в предположении об одновременном протекании следующих процессов: *А.* Размножение инфекционного начала. *В.* Воспроизводство иммунных агентов. *С.* Взаимодействие инфекционного начала с иммунным. *Д.* Спонтанная гибель иммунных агентов.

Обозначив через x количество микробов, а через y количество иммунных агентов, можно написать дифференциальные уравнения, описывающие временное течение иммунного процесса в целом:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= A(x) - C(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= B(x) - C(x, y) - D(y). \end{aligned} \tag{1}$$

Иммунные явления даже при наиболее интенсивном их развитии соответствуют в сущности весьма малым изменениям организма в целом. Можно поэтому в некоторых отношениях — однако далеко не во всех — ограничиться простейшими предположениями, соответствующими схеме линеаризации системы вблизи положения равновесия.

Прежде всего это относится к процессу *А*, который достаточно описывать в рамках грубого приближения, соответствующего «закону действующих масс»:

$$A(x) = \alpha x. \tag{2}$$

Параметр α задает темп размножения инфекционного начала в данной «среде» — изучаемом организме — и характеризует взаимное свойство инфекции и среды.

Совершенно аналогичное предположение следует сделать относительно процесса *Д*:

$$D(y) = \epsilon y. \tag{3}$$

Однако коэффициент ϵ намеренно обозначен буквой, традиционно приберегаемой для обозначения малых величин. Следует предположить, что

темп спонтанной гибели иммунных агентов мал, иначе не будет вообще никакого иммунного процесса.

Несколько более точное предположение следует принять для описания механизма С:

$$C(x, y) = \gamma(x) y. \quad (4)$$

За основу, как и раньше, взят «закон действующих масс» (количество уничтоженных микробов пропорционально количеству имеющихся иммунных факторов), однако следует учесть падение эффективности имму-

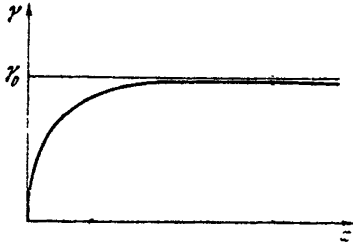


Рис. 1

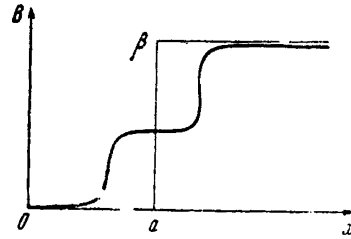


Рис. 2

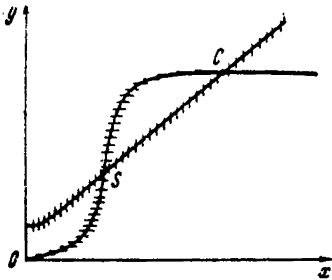


Рис. 3

Рис. 1. Эффективность иммунного начала $\gamma(x)$ обращается в нуль при исчезающих концентрациях x и выходит на предельное значение γ_0 при уменьшении «времени поиска врага»

Рис. 2. Мощность иммунной защиты V . Ломаная $Oa\beta$ соответствует «разрывной трактовке» в духе принципа «все или ничего». Двухступенчатая модель дала бы лучшее приближение этого «двухбарьерного» иммунитета

Рис. 3. Изоклины «нуль» и «бесконечность». Стационарные точки O , S и C

ного начала при малых концентрациях x , связанное с уменьшением «вероятности встречи». Естественно предположить существование предельной эффективности γ_0 , которая соответствует «немедленному» включению в борьбу каждого, вновь возникшего иммунного агента (рис. 1).

Основную роль в предлагаемой модели играет описание процесса V . Именно в механизме воспроизводства иммунных агентов организм выступает как единое целое, с характерной для биологических систем существенной нелинейностью. Иммунный процесс весьма сложен. Он включает работу каких-то рецепторов, следящих за уровнем инфекционной опасности, и исполнительных органов, производящих различные типы иммунных агентов. Важную роль играет нервная система, гуморальная регуляция, специфические и неспецифические реакции клеток лимфоидного ряда, включение различных тканевых барьеров. Полный учет в деталях всех этих факторов невозможен. По счастью, для поставленной задачи он и не нужен. Все эти системы в задаче об иммунитете интересуют нас только с точки зрения их вклада в производство иммунных агентов. Можно поэтому говорить просто об «иммунной защите» и измерять ее мощность в некоторых общих условных единицах, например в «убойной силе» (рис. 2).

Главное предположение — зависимость мощности V только от x — соответствует гипотезе идеальной работы всех следящих и управляющих систем, которые включают очередной «эшелон» защиты, как только в этом возникает надобность. Это, конечно, идеализированное представление, но даже оно позволяет сделать существенные выводы о характере протекания иммунных процессов.

2. Фазовый портрет однобарьерного иммунитета

В математическом анализе модели важную роль играют две кривые. Одна из них — «изоклина нуль» — определяется уравнением

$$B(x) - C(x, y) - D(y) = 0. \quad (5)$$

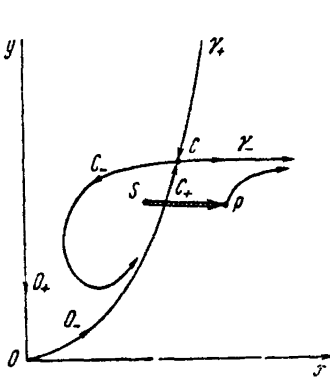


Рис. 4

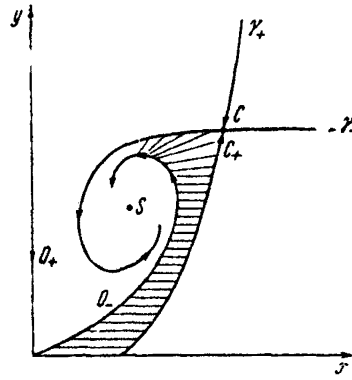


Рис. 5

Рис. 4. Между сепаратрисами O_- и O_+ расположена область нестерильного иммунитета. Все траектории притягиваются в устойчивую точку S . Инфекция SP , перебрасывающая организм через сепаратрису C_+ , приводит к гибели

Рис. 5. Увеличение «запаса прочности» иммунитета при сдвиге сепаратрисы O_- внутрь области, охватываемой сепаратрисой C_+

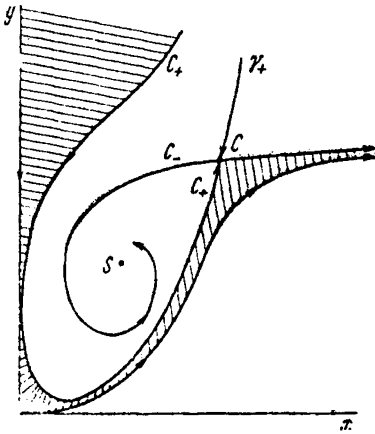


Рис. 6

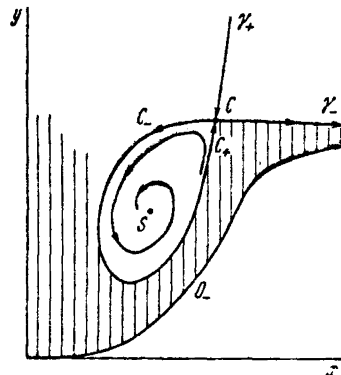


Рис. 7

Рис. 6. Скрытый период — область между O_+ и C_+ (заштрихованная область слева) и прогрессирующее заболевание (в области между C_+ и O_-), приводящее к летальному исходу — движение O_- и γ_- (заштрихованная область справа)

Рис. 7. Момент рождения неустойчивого предельного цикла из петли сепаратрис

Выше этой линии количество иммунных агентов уменьшается, а ниже ее — растет. На рис. 3 эта линия обозначена горизонтальной штриховкой. «Изоклина бесконечность» (вертикальная штриховка).

$$A(x) - C(x, y) = 0 \quad (6)$$

играет аналогичную роль, но уже по отношению к инфекционному началу. Микромам «хорошо» справа от этой линии и «плохо» — слева. Пересечение этих двух линий определяет стационарные точки S и C . В критическую точку C (седло) входят две интегральные кривые γ_+ и C_+ (входящие сепаратриссы). Имеются также ровно две выходящие сепаратриссы C_- и γ_- .

Структура поля интегральных кривых — фазовый портрет системы — определяется взаимным расположением стационарных точек и поведением сепаратрисс (см. также рис. 10). Наиболее важные типы кинетики изображены на рис. 4—9. Особенно существенны критические (переходные) ситуации, возникающие при совпадении сепаратриссы C_+ с O_- (на рис. 4) или с C_- (на рис. 7).

3. Особенности многобарьерного иммунитета

Главная особенность многобарьерного иммунитета — наличие нескольких стационарных точек. Это резко увеличивает число возможных типов протекания иммунных процессов. Так, например, уже в простейшем случае двухбарьерного иммунитета возможны три седловых точки, между которыми располагаются две стационарные точки типа фокуса. Подобная ситуация возникает, если на рис. 2 провести «изоклину бесконечность», которая пересечет «изоклину нуль» в пяти точках (рис. 10).

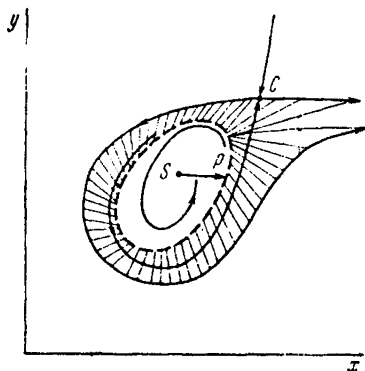


Рис. 8

Рис. 8. «Островок здоровья» внутри неустойчивого предельного цикла, охватывающего устойчивую точку S . Отрезок SP дает предельную величину допустимой дозы инфекции

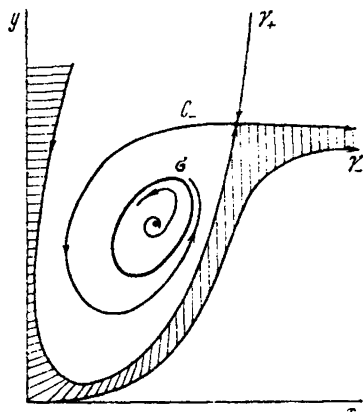


Рис. 9

Рис. 9. Устойчивый режим соответствует периодическому включению и выключению иммунной защиты — движение по устойчивому предельному циклу δ . В остальном картина вполне аналогична изображенной на рис. 8

Как мы уже видели на примере однобарьерного иммунитета, «переключение» типов поведения происходит в моменты слияния одной из входящих сепаратрисс с одной из входящих. Двухбарьерный иммунитет располагает семью «переключающими» сепаратриссами. Всего в нем десять сепаратрисс, но три из них (O_+ , γ_- и γ_+) не оказывают влияния на качественную картину. Перечисление всех возможностей, а тем более их анализ, не входят в задачу данной работы.

Однако один из типов протекания процесса представляет существенный интерес из-за глубокого биологического смысла возникающих режимов. Рассмотрим критическую точку в пространстве параметров, ко-

рой соответствует совпадение сепаратрисс C_- и C_+ , образующих единую петлю, охватывающую точки S , K и P . Сдвинем немного параметры таким образом, чтобы при «расщеплении» сепаратрисс линия C_- шла чуть выше C_+ в том районе, где C_+ входит в точку S . Нетрудно показать, что при таком сдвиге петля C_-C_+ рождает устойчивый предельный цикл Z , охватывающий стационарные точки S , K и P (рис. 11).

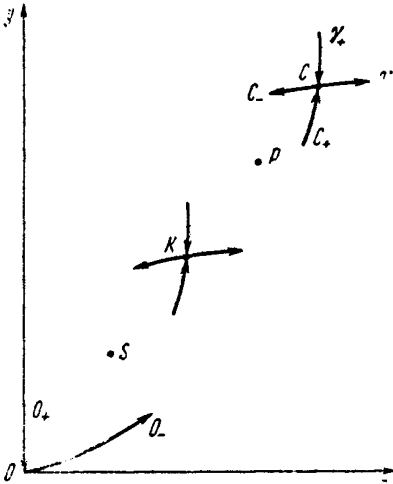


Рис. 10

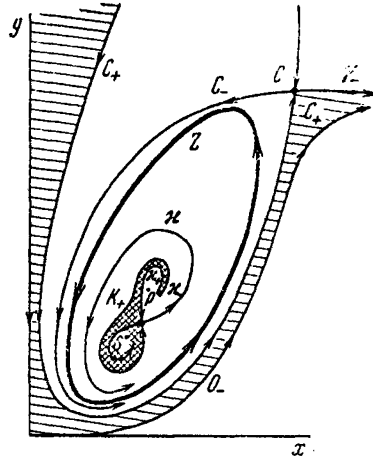


Рис. 11

Рис. 10. Взаимное расположение сепаратрисс седловых точек O , K и C определяет структуру поля, интегральных кривых и картину протекания иммунного процесса

Рис. 11. Кривые, начинающиеся внутри сепаратриссы C_+ , «наматываются» на предельный цикл Z . Тонкая полоска между сепаратриссами K_+ и K_- «наматывается» на устойчивый фокус S

Если, кроме того, точка P неустойчива, а точка S устойчива, то возникающая картина вызывает невольную ассоциацию с хроническим протеканием заболевания. Небольшая область самовыздоровления, ограниченная сепаратриссой K_+ , мало устойчива. Небольшая доза инфекции перебрасывает организм из точки S в область, где развитие заболевания выводит систему на предельный цикл Z . Временные улучшения, соответствующие прохождению части цикла, лежащей левее точки S , перемежаются значительно более длительными периодами ухудшения. Особенно опасно (и длительно) пребывание системы в окрестности критической точки C . Достаточно небольшой дозы инфекции (или некоторого ослабления перенапряженной иммунной защиты), чтобы система попала в губительную зону за сепаратриссой C_- .

4. Сравнение с экспериментом

Разобранная модель демонстрирует большое разнообразие типов поведения. Необходима поэтому обработка уже имеющихся статистических данных и, особенно, направленная постановка экспериментов на животных с целью классификации типов иммунитета. Теоретический анализ показывает, что стратегия и тактика лечения решающим образом зависят от характера протекания иммунного процесса.

Целесообразно поэтому радикальное упрощение модели для получения простейших количественных характеристик. Наиболее удобной мо-

делью такого рода является «разрывная трактовка» однобарьерного иммунитета:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \alpha x - \gamma y, \\ \dot{y} &= \beta(x) - \gamma y, \end{aligned} \quad (7)$$

где функция $\beta(x)$ разрывна

$$\beta(x) = \begin{cases} 0 & x \leq a \\ \beta & x > a. \end{cases} \quad (8)$$

Подробный количественный анализ этой модели составляет предмет отдельной публикации. Здесь мы ограничимся замечанием относительно количества существенных параметров в модели. Формально в нее входят четыре параметра α , β , γ и a . Однако масштабным преобразованием число параметров можно уменьшить до двух:

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt} &= \alpha\xi - \eta, \\ \frac{d\eta}{dt} &= \beta(\xi) - \eta, \end{aligned} \quad (9)$$

где функция $\beta(\xi)$ является «ступенькой».

$$\beta(\xi) = \begin{cases} 0 & \xi \leq 1 \\ \beta & \xi > 1. \end{cases} \quad (10)$$

Простейшая количественная классификация форм иммунитета может быть основана на этой модели.

В заключение заметим, что эпидемиологический аспект проблемы имеет давнюю историю математического моделирования.

* * *

Автор благодарен Е. Е. Селькову, отыскавшему старую работу Лотка [2]. Канд. мед. наук В. Р. Левину и д-ру биол. наук С. Э. Шнолю автор признателен за полезное обсуждение общих вопросов иммунитета. Весьма стимулирующим было доброжелательное обсуждение работы в Центральном институте туберкулеза МЗ СССР 9 января 1970 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молчанов А. М., Кинетическая модель иммунитета. Препринт ИПМ, 1970.
2. Lotka A. J., Elements of Physical Biology, Baltimor, 1925.

Поступила в редакцию
15.VI.1970

MULTIBARRIER IMMUNITY

A. M. MOLCHANOV

*Institute of Applied Mathematics, Acad. Sci. USSR, Moscow;
Institute of Biological Physics, Acad. Sci. USSR, Pushchino
(Moscow region)*

Common kinetic regularities of immunic processes are considered. Deep analogy with physical and biochemical oscillation processes is revealed. Conditions are found under which the kinetics of immunic processes can be of a purely autooscillative character.