

УДК 577.3

**БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ.  
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ**

**АНАЛИЗ МОДЕЛИ ОДНОБАРЬЕРНОГО ИММУНИТЕТА**

**А. М. МОЛЧАНОВ, В. Г. НАЗАРЕНКО, И. Г. ШАТУРНЫЙ**

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

Проведено исследование типов динамического поведения простейшей модели однобарьерного иммунитета, рассмотренной в работах [1, 2]. Получена формула для оценки запаса устойчивости нестерильного иммунитета.

**1. Нормирование системы или сведение к собственным  
временам и масштабам**

Рассмотрим систему дифференциальных уравнений, описывающих простой однобарьерный иммунитет [2]:

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{X}} &= \tilde{\alpha}\tilde{X} - \gamma_1\tilde{Y}, \\ \dot{\tilde{Y}} &= \tilde{\beta}(\tilde{X}) - \gamma_2\tilde{Y}, \end{aligned} \tag{1}$$

где  $\tilde{X}$  — количество инфекционного начала;  $\tilde{Y}$  — количество иммунного фактора;  $\tilde{\alpha}$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  — коэффициенты, характеризующие размножение и убыль инфекционного начала и гибель иммунного фактора;  $\tilde{\beta}(\tilde{X})$  — иммунная сила организма, зависящая от критического значения  $\tilde{X}$ .

Относительно  $\tilde{\beta}(\tilde{X})$  делается два основных предположения: существование критического значения  $\tilde{X} = a$ , когда включается иммунная защита, и ступенчатость иммунной защиты:

$$\tilde{\beta}(\tilde{X}) = \begin{cases} 0 & \tilde{X} \leq a \\ \tilde{\beta} & \tilde{X} > a \end{cases} \tag{2}$$

Приведем систему (1) к собственным временам и масштабам. Разделив оба уравнения на  $\gamma_2$  и введя новое время  $\tau = \gamma_2 t$ , мы приведем время к масштабу, в котором за единицу времени взято истощение иммунной силы в  $e$  раз. Масштаб по  $X$  и  $Y$  выбираем так, чтобы критическое значение инфекции равнялось единице и коэффициент при  $Y$  в первом уравнении тоже был единицей.

В итоге мы получили систему с двумя параметрами  $\alpha$  и  $\beta$

$$\begin{aligned} \dot{X} &= \alpha X - Y, \\ \dot{Y} &= \beta(X) - Y. \end{aligned} \tag{3}$$

Фазовая плоскость  $(X, Y)$  системы (3) делится на две части: при  $X$  от 0 до 1 — зона выключенного иммунитета, а при  $X \geq 1$  — зона включенного иммунитета.

Поведение системы зависит от значения безразмерных параметров  $\alpha$  и  $\beta$ . Кривые на этой плоскости, выделяющие зоны с однотипным динамическим поведением, образуют «структурный портрет» системы на плоскости  $(X, Y)$  при заданных значениях параметров.

Мы заранее ничего не знаем о значении параметров  $\alpha$  и  $\beta$ , поэтому будем исследовать всю параметрическую плоскость. Величина  $\alpha$  определяется не только инфекционным началом, но зависит и от среды, и вполне возможно, что  $\alpha$  для одного и того же инфекционного начала может сильно различаться. Можно предположить, что реальные значения  $\alpha$  и  $\beta$  будут находиться вблизи единицы. В этом заключается одно из основных преимуществ систем, приведенных к собственным временам и характерным масштабам.

## 2. Структурный и фазовый портреты системы

Исследуем систему (3), она имеет одну или три стационарных точки, границей является условие  $\alpha = \beta$ . Обозначим стационарные точки через  $O, S, C$ . Можно проверить, что точки  $O$  и  $C$  являются седлами, точка  $S$  может оказаться либо фокусом, либо центром [3].

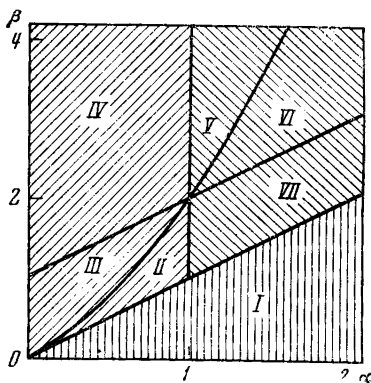


Рис. 1. Структурный портрет системы

I—VII — зоны основных типов динамического поведения

Легко показать, что наклон сепаратрис седла равен  $K=0$  и  $K=1+\alpha$ . Отметим сепаратриссы, входящие в седло, значком (+), а выходящие — значком (—) у соответствующей буквы седла. Нас будет интересовать взаимное расположение сепаратрисс  $(C_+, C_-, O_+, O_-)$ .

Начнем со случая максимального вырождения, когда сепаратрисса  $C_+$  совпадает с  $O_-$ , а сепаратрисса  $C_-$  с  $O_+$ . Условием совпадения для сепаратрисс  $C_-$  и  $O_+$  является  $\beta = 1 + \alpha$ , а для  $O_-$  и  $C_+$   $\beta = \alpha(1 + \alpha)$ . На структурном портрете (рис. 1) точкой максимального вырождения является  $\alpha = 1, \beta = 2$ .

Линии  $\beta = 1 + \alpha$  и  $\beta = \alpha(1 + \alpha)$  являются границами, где происходит смена порядка прохождения сепаратрисс. Проведем на структурном портрете еще линию нейтральности  $\alpha = 1$  для точки  $S$ .

Мы получим разбиение структурного портрета на зоны (рис. 1) с однотипным динамическим поведением. Всего система имеет семь основных типов фазовых портретов.

Необходимо отметить, что в системе возможны два типа выздоровления: стерильный, когда инфекционное начало полностью подавляется, и нестерильный, когда устанавливается равновесие между синтезом иммунной защиты и размножением микробов, и, конечно, возможен третий исход, когда система не справляется с инфекцией.

В нашей системе стерильный иммунитет соответствует отрицательным значениям  $X$ , это происходит из-за неучета обращения в ноль  $\gamma_1$  при малых значениях  $X$ .

На рис. 2 показан фазовый портрет для зоны I: в ней имеется одна стационарная точка  $O$ . Из рисунка видно, что система в этой зоне параметров сильно неустойчива, сепаратриссы  $O_+$  и  $O_-$  образуют область  $P$ . На данном портрете имеются характерные для всех фазовых портретов области стерильного иммунитета  $M$  и абсолютной неустойчивости  $W$ , по-

падение в эти области обусловлено либо большим запасом иммунности, либо очень сильным начальным заражением.

Зона II имеет фазовый портрет, показанный на рис. 3. Зона расположена наряду с III и IV в той части плоскости, где  $\alpha < 1$  и имеются три стационарные точки. Из рис. 3 видно, что в области неустойчивости  $P$

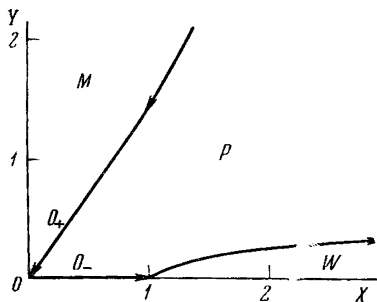


Рис. 2. Фазовый портрет системы для  $\alpha=0,8, \beta=0,4$  (зона I)  
 $P$  — основная зона протекания болезни (неустойчива),  $M$  — зона стерильного иммунитета,  $W$  — зона абсолютной неустойчивости

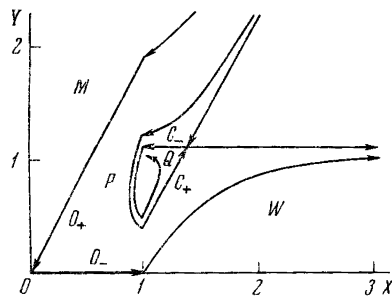


Рис. 3. Фазовый портрет системы для  $\alpha=0,8, \beta=1,12$  (зона II). Характерно появление области стерильного иммунитета  $Q$

возникает область нестерильного иммунитета  $Q$ , образуемая сепаратрисой  $C_+$  и характеризующаяся запасом устойчивости по инфекции.

На рис. 4 приведен фазовый портрет для зоны III. Хорошо видно, что неустойчивая область  $P$  вытеснена областью нестерильного иммуните-

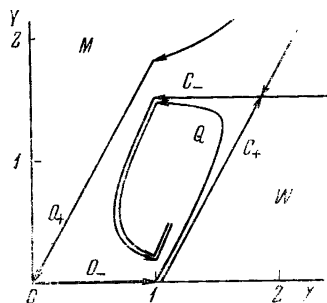


Рис. 4

Рис. 4. Фазовый портрет системы для  $\alpha=0,8, \beta=1,5$  (зона III). Область  $P$  вытесняется областью  $Q$

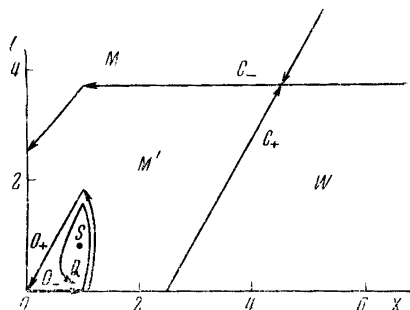


Рис. 5

Рис. 5. Фазовый портрет системы для  $\alpha=0,8, \beta=3,6$  (зона IV)  
 $M'$  — область стерильного иммунитета

та  $Q$ , запас устойчивости увеличился. Из рис. 5 фазового портрета зоны IV видно, что область нестерильного иммунитета окружена областью стерильного иммунитета  $M$ , которая увеличивается так же, как и запас устойчивости, с ростом  $\beta$ .

При  $\alpha > 1$  мы попадаем из зоны IV в V. Зоны V, VI, VII лежат в той части плоскости, где точка  $S$  неустойчива.

При  $\alpha = 1$  сепаратриса  $O_-$  совпадает с сепаратриссой  $O_+$ , что соответствует нейтральности точки  $S$  и наличию замкнутых интегральных кривых внутри петли сепаратрисс.

Для  $\alpha > 1$  сепаратрисса  $O_-$  сдвигается наружу, а сепаратрисса  $O_+$  идет в седло, раскручиваясь из точки  $S$ , и область нестерильного иммунитета  $Q$  превращается в стерильный иммунитет  $M'$  (рис. 6).

При уменьшении  $\beta$  мы переходим в зону VI, самую интересную по своему динамическому поведению (рис. 7).

В этом случае сепаратрисса  $C_-$  отжимает сепаратриссу  $O_+$ , идущую из точки  $S$ , и создает поток самовыздоровления  $M'$ . Сепаратрисса  $O_-$  отжимает  $C_+$ , идущую из той же точки  $S$ , создает поток с летальным исходом  $W'$ .

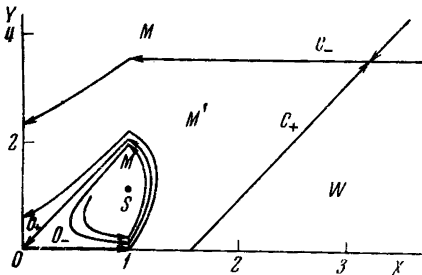


Рис. 6

Рис. 6. Фазовый портрет системы для  $\alpha=1,1$ ,  $\beta=3,6$  (зона V). Область  $M'$  вытесняет область  $Q$

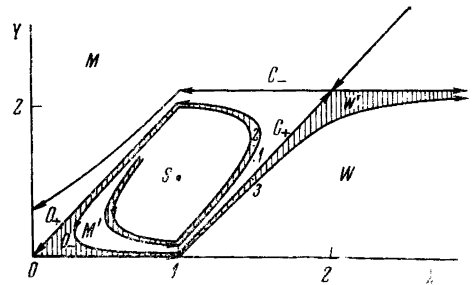


Рис. 7

Рис. 7. Фазовый портрет системы для  $\alpha=1,1$ ,  $\beta=2,25$  (зона VI)  
 $W'$  — область неустойчивости

Фазовый портрет зоны VII (рис. 8) характеризуется тем, что сепаратриссы  $O_+$  и  $O_-$  отжимают сепаратриссу  $C_-$  и создают летальный поток  $P$ . Сепаратрисса  $C_-$  в свою очередь заставляет сепаратриссу  $C_+$  раскручиваться из точки  $S$ , создавая летальный поток  $W'$ .

Для сравнения фазовых портретов, имеющих область нестерильного иммунитета, желательно получить количественную оценку по устойчивости.

Приведем формулу

$$s = \frac{\beta - \alpha}{\alpha(1 + \alpha)}. \quad (4)$$

Эта формула определяет запас устойчивости по инфекции в зонах III, IV.

Для зоны II запишем следующую формулу:

$$s = \frac{2\alpha^2 + \alpha - \beta}{\alpha(1 + \alpha)}, \quad (5)$$

которая представляет собой расстояние от точки  $S$  до сепаратриссы  $C_+$  по направлению  $X$ .

Необходимо отметить, что эти формулы имеют смысл для  $\alpha \leq 1$ . Для  $\alpha > 1$  точка  $S$  становится неустойчивой, поэтому в этом случае говорить о запасе устойчивости не имеет смысла.

### 3. Обсуждение

Из рассмотренных фазовых портретов видно, что иммунная защита организма может иметь колебательный характер, причем колебания могут быть затухающими и неустойчивыми. Затухающие колебания приводят к нестерильному иммунитету, а неустойчивые могут приводить

как к гибели, так и к стерильному иммунитету. При неправильном лечении могут возникнуть рецидивы. Например, если мы дадим лекарство в точке 1 (рис. 7), где много микробов и иммунного фактора, но в которой возможно самовыздоровление, то можно попасть в точку 2, из которой больной попадает в зону относительного здоровья, но затем через некоторое время болезнь снова обострится (точка 3).

В заключение следует отметить, что рассмотренная модель не дает полного описания иммунитета ввиду сложности процесса (см. многобарьерность [2]), однако некоторые типы могут быть описаны приведенной моделью, на основании которой можно выбрать определенную стратегию и тактику лечения.

\* \* \*

Авторы благодарят В. Г. Ерохина и Ш. И. Барилко за техническое обеспечение проведенной работы и Н. И. Мысину за помощь в оформлении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Молчанов А. М., Кинетическая модель иммунитета, Препринт, 1970.
2. Молчанов А. М., Биофизика, 16, № 3, 1971.
3. Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А., Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний, Физматгиз, М., 1963.

Поступила в редакцию  
15.VI.1970

---

#### ANALYSIS OF THE MODEL OF ONE-BARRIER IMMUNITY

A. M. MOLCHANOV, V. G. NAZARENKO, I. G. SHATURNIY

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

The types of dynamic behaviour of a simplest model of one-barrier immunity considered in the papers [1, 2] are studied.

---