

СЕКЦИЯ 15: УПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЕМ КРУПНОМАСШТАБНЫХ СИСТЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИКО - БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ТЕХНОЛОГИЙ

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВВЕДЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ВАКЦИНЫ

Бабушкина Н.А.

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН,
Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.65*

babushkina_na@mail.ru

Аннотация: Представлена математическая модель двухэтапной реакции иммунной системы на введение вакцины с вирусными клетками, лишенной способности размножаться. Модель объединяет динамику и последовательность развития Т-клеточного и В-клеточного иммунного ответа. Показано, что для достижения эффективного количества антител необходимо двукратное введение вирусной вакцины.

Ключевые слова: математическая модель, противовирусная вакцина, иммунный ответ, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, антигены, антитела, живой вирус, вирусная клетка.

Введение

Современный этап развития медицины характеризуется широким использованием математических методов и вычислительной техники. Интерес математиков к иммунологии, генетике и вирусологии объясняется тем, что эти науки становятся ведущими биологическими дисциплинами. Для них характерен высокий темп накопления новых факторов и знаний, что требует их быстрого доведения до практического использования. Школой академика Г.И. Марчука была разработана фундаментальная математическая модель описания работы иммунной системы организма, которую можно использовать для изучения реакции системы иммунитета на введение вирусных вакцин против различных инфекционных заболеваний [1-5].

Вирусные вакцины представляют собой мощные иммунологические средства с вирусными антигенами, которыми являются живые вирусы заболевания, лишенные способности к размножению, но сохраняющие информацию о специфических рецепторах живого вируса. Таким образом, вирусные антигены сохраняют молекулярную идентичность с клетками вируса и являются антигенпрезентативными клетками живого вируса. Это позволяет эффективно стимулировать в организме иммунную реакцию как клеточного, так и гуморального видов иммунной защиты.

Математическое моделирование позволяет решать важные задачи качественного и количественного анализа эффективности вакцинации, которая зависит от дозы вирусных антигенов и от режимов повторных введений вакцины.

Использование математического моделирования позволяет исследовать динамику изменения численности антител для клеточного и гуморального иммунного ответа и определить длительность периода, в течение которого их численность будет превышать допустимый порог эффективности работы иммунной защиты.

Решение этих задач опирается на понимание законов работы системы иммунитета, а одним из инструментов познания таких законов являются вычислительные методы исследования математических моделей.

1 Основные понятия об иммунной системе организма

Иммунная система организма – это совокупность всех лимфатических органов и лимфатических клеток. К основным лимфатическим органам относятся тимус, селезёнка и лимфатические узлы.

Лимфатические клетки образуются в результате созревания и дифференцировки (т.е. изменения свойств клетки в процессе деления) из стволовых клеток костного мозга. Стволовая клетка костного мозга может стать предшественницей либо миелоидного ряда кроветворения (красная кровь), либо лимфоидного ряда кроветворения (белая кровь). Клетки миелоидного ряда созревают и дифференцируются в костном мозге и выходят в периферическую кровь в виде зрелых клеток эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов и макрофагов.

Клетки-предшественницы лимфоцитов выходят в периферическую кровь в незрелом виде, циркулируют там и поступают в тот или иной лимфатический орган, где проходят процесс созревания и дифференцировки, в результате чего образуются Т-лимфоциты и В-лимфоциты.

В крови здорового организма циркулирует порядка 10^{12} лимфоцитов, несущих информацию о значительном количестве антигенов, которые при попадании в организм могут быть сразу узнаны и обезврежены. Присутствие в организме широкого спектра антител против различных инфекционных заболеваний происходит в результате прививок или в результате перенесённых заболеваний.

Иммунная система осуществляет распознавание чужеродных антигенов и специфически на них реагирует. Распознавание чужеродных антигенов осуществляется Т- и В-лимфоцитами, которые имеют различные функции при реализации иммунного ответа. Процесс распознавания чужеродных антигенов осуществляется с помощью рецепторов, которые существуют как на поверхности антител, так и на поверхности чужеродных антигенов (рис. 1).

Рецепторы – это макромолекулярные белковые структуры на поверхности мембран любых клеток. Они несут информацию о специфической молекулярной особенности чужеродного антигена, попавшего в организм. Для распознавания чужеродного антигена рецепторы на поверхности антитела и антигена должны быть комплементарны друг другу. Понятие комплементарности рецепторов означает, что рецепторы антитела и чужеродного антигена должны подходить друг к другу как «ключ к замку», т.е. могут соединиться вместе и открыть возможность для уничтожения антигена.

Методы уничтожения антигена при клеточном и гуморальном иммунном ответе имеют существенные различия (рис. 1).

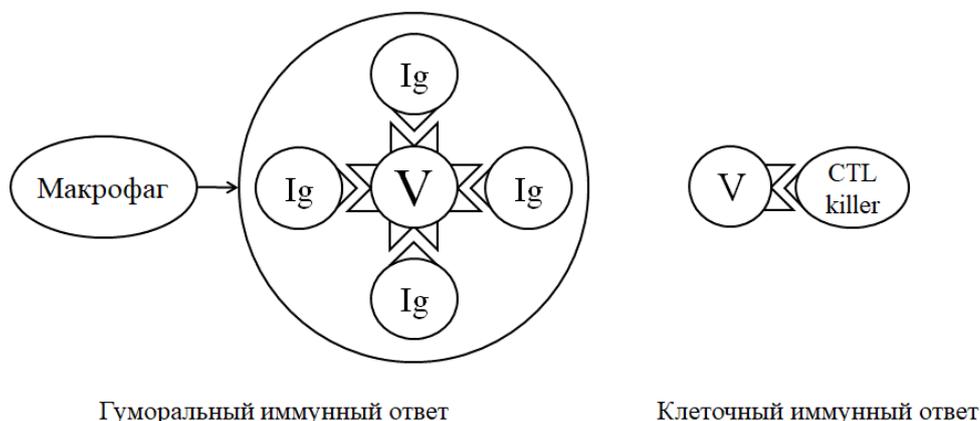


Рис. 1. Две схемы уничтожения вируса при гуморальном и при клеточном иммунном ответе.

При клеточном иммунном ответе антителами являются цитотоксические Т-лимфоциты-киллеры. В результате соединения антитела и антигена происходит каскадная реакция в месте их соединения, пробивается дырка в мембране антигена, и в результате этого погибают оба участника. Таким образом, если рецепторы антитела и антигена комплементарны друг другу, чужеродный антиген может быть сразу уничтожен. Так работает первый эшелон защиты организма от чужеродных элементов, который осуществляется Т-лимфоцитами-киллерами.

При гуморальном иммунном ответе антителами являются иммуноглобулины. В результате соединения множества иммуноглобулинов с антигеном образуются крупные чужеродные конгломераты, которые обнаруживаются и затем поглощаются макрофагами. Так с участием макрофагов происходит уничтожение чужеродных антигенов из организма.

Если рецепторы антител и чужеродного антигена не комплементарны и не подходят друг к другу «как ключ к замку», тогда начинается процесс стимуляции иммунной системы организма на образование большого количества антител с комплементарными рецепторами, который запускается как для Т-лимфоцитов, так и для В-лимфоцитов.

Рассмотрим две различные схемы стимуляции иммунной системы организма против чужеродных антигенов, которыми могут быть как вирусы, так и антигенпрезентативные клетки вирусных вакцин.

1.1 Клеточный иммунный ответ Т-лимфоцитов на введение противовирусной вакцины

Клеточная иммунная реакция связана с Т-системой иммунитета. Проникнув в организм, вирус попадает под контроль Т-лимфоцитов, которые циркулируют в крови. При встрече с вирусными антигенами вакцины Т-лимфоцит распознаёт специфические особенности рецепторов чужеродного вируса (рис. 2). Если они не комплементарны рецепторам Т-лимфоцитов, то включается иммунная

система и образуются антитела, имеющие рецепторы, комплементарные антигену. В результате деления и дифференцировки Т-лимфоцитов образуются клоны тупиковых клеток: ТЛ-киллеры и ТЛ-хелперы. Тупиковые клетки не размножаются и, выполнив свои функции, погибают.

ТЛ-киллеры – клетки, которые выполняют функцию уничтожения чужеродных антигенов путём соединения комплементарных рецепторов по типу «как ключ к замку». Это приводит к гибели обоих участников. Это первый эшелон защиты организма.

Часть цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров сохраняется в организме на несколько лет и образует популяцию клеток памяти клеточного иммунитета организма.

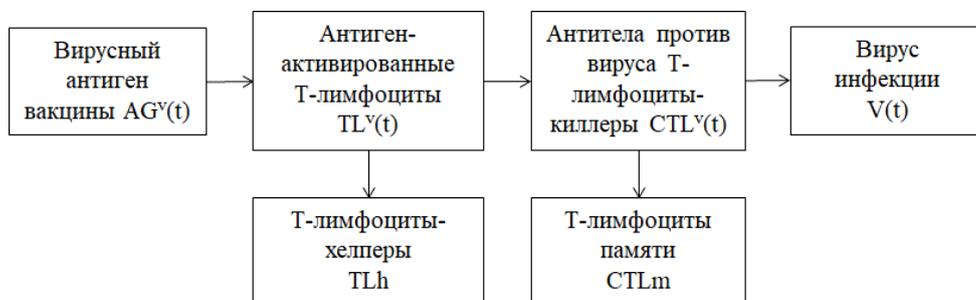


Рис.2. Схема клеточного иммунного ответа Т-лимфоцитов (ТЛ) на введение вакцины.

ТЛ-хелперы – это незрелые клетки Т-лимфоцитов (тимocyты), которые выполняют функцию помощников в развёртывании гуморального иммунного ответа, связанного с В-лимфоцитами. ТЛ-хелперы несут информацию о специфических рецепторах антигенпрезентативных клеток живого вируса и участвуют в сравнительном анализе данных с макрофага. В случае совпадения информации происходит стимуляция В-лимфоцитов и развёртывание гуморального иммунного ответа.

1.2 Гуморальный иммунный ответ В-лимфоцитов на введение противовирусной вакцины

В-лимфоцит приобретает способность к делению только после того, как он получает подтверждение чужеродности рецепторов вирусного антигена вакцины от Т-лимфоцитов-хелперов и макрофагов (рис. 3).

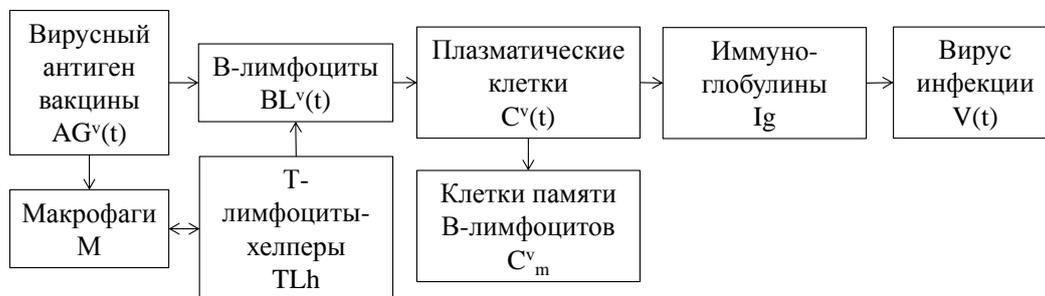


Рис. 3. Схема гуморального иммунного ответа В-лимфоцитов на введение вакцины

Макрофаги – это клетки миелоидного роста костномозгового кроветворения, которые выполняет функцию «чистильщика» крови от чужеродных элементов и погибших клеток, циркулирующих в крови. Макрофаг считывает информацию о рецепторах вирусного антигена вакцины и передаёт её Т-лимфоцитам-хелперам. В случае совпадения информации от макрофага и Т-лимфоцита-хелпера В-лимфоцит приобретает способность к делению и дифференцировке для производства клона плазматических клеток с заданными специфическими рецепторами. После 8-9 делений образуется многочисленная популяция тупиковых плазматических клеток, которые не способны к делению, но способны продуцировать иммуноглобулины, рецепторы которых строго комплементарны рецепторам вируса. Производство иммуноглобулинов происходит со скоростью $2 \cdot 10^3$ молекул в секунду в течение нескольких дней. Затем плазматическая клетка погибает.

Таким образом, с запаздыванием в несколько дней от момента введения вакцины включается второй эшелон защиты организма, который реализует гуморальный иммунный ответ.

Другая часть плазматических клеток не продуцирует иммуноглобулины. Функция этих клеток состоит в том, чтобы хранить информацию о специфичности данного антигена. Это клетки памяти популяции В-лимфоцитов. При повторной встрече с вирусом иммуноглобулины способны его распознать и уничтожить без дополнительной стимуляции иммунной системы.

2 Математическая модель противовирусной вакцины

Математическая модель описывает два этапа развития иммунного ответа организма после однократного введения антигена вирусной вакцины, несущего информацию о специфичности рецепторов живого вируса. Первый этап связан со стимуляцией клеточного иммунного ответа Т-лимфоцитов на введение вакцины. В процессе деления и дифференцировки Т-лимфоцитов образуются цитотоксические Т-лимфоциты-киллеры, которые участвуют в борьбе с живым вирусом инфекционного заболевания (рис. 2).

Второй этап связан со стимуляцией гуморального иммунного ответа В-лимфоцитов на введение вакцины. В процессе деления и дифференцировки В-лимфоцитов образуется популяция тупиковых плазматических клеток, которые, в свою очередь, продуцируют антитела против антигена в виде различного рода иммуноглобулинов (рис. 3).

2.1 Математическая модель развития клеточного иммунного ответа Т-лимфоцитов на вирусный антиген вакцины

Система дифференциальных уравнений математической модели записывается в соответствии с схемой развития клеточного иммунного ответа (рис. 2).

Динамика численности вирусных антигенов вакцины $AGV(t)$ описывается дифференциальным уравнением вида:

$$d AGV(t)/dt = -\alpha AGTL(t) AGV(t), t \in [t_0, t_L], \text{ при } AGV(t_0) = AGV_0, \quad (1)$$

где AGV_0 – вводимая доза вирусных антигенов вакцины, t_0 – момент введения вакцины, $\alpha_{AG}^{TL}(t)$ – темп расхода вирусных антигенов вакцины при передаче информации о рецепторах вируса инфекционного заболевания Т-лимфоцитам.

Функция $\alpha_{AG}^{TL}(t)$ записывается в виде:

$$\alpha_{AG}^{TL}(t) = 1/\pi K_1 \times \arctg(2\alpha_1 \beta_1 t / (1 - \beta_1 2t^2)), \quad (2)$$

где $K_1 = 0,96$, $\alpha_1 = 0,1$ – постоянные параметры и $\beta_1 = 1/t_1^{*AG}$, где $t_1^{*AG} = 3$ суток – время, за которое расходуется половина дозы вирусных антигенов вакцины, введённых в организм [4].

Динамика численности антиген-активированных Т-лимфоцитов $TL^V(t)$ описывается дифференциальным уравнением вида:

$$dTLV(t)/dt = \alpha_{TL} AGV(t) - \beta_{TL} TL^V(t) - \beta_{TLh} TL^V(t), \text{ при } TLV(t_0) = TLn, \quad (3)$$

где TLn – количество наивных Т-лимфоцитов организма в норме, $\alpha_{TL} = 2,43$ – скорость передачи информации от антигена вакцины Т-лимфоцитам, $\beta_{TL} = 0,3$ – скорость расхода Т-лимфоцитов на образование цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров, $\beta_{TLh} = 0,3$ – скорость расхода Т-лимфоцитов на образование клеток памяти, которые будут участвовать в гуморальном иммунном ответе.

Динамика численности цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров $CTL^V(t)$ описывается дифференциальным уравнением вида:

$$dCTL^V(t)/dt = \alpha_{CTL}(t) TL^V(t) - \beta_m CTL^V(t) - \beta_{CTL} V(t), \text{ при } CTL^V(t_0) = 0,0001, \quad (4)$$

где $CTL^V(t_0)$ – численность цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров в момент введения вакцины, $TL^V(t)$ – численность активированных Т-лимфоцитов, $\alpha_{CTL}(t)$ – скорость образования цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров, которая описывается функцией вида:

$$\alpha_{CTL}(t) = \alpha_{CTL}^{max} [1 - 1/\pi K_2 \times \arctg(2\alpha_2 \beta_2 t / (1 - \beta_2 2t^2))], \quad (5)$$

где $\alpha_{CTL}^{max} = 2,43$ – максимальная скорость образования цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров, $K_2 = 0,96$, $\alpha_2 = 0,1$ – постоянные параметры, и $\beta_2 = 1/t_2^{*CTL}$, где $t_2^{*CTL} = 9,5$ суток – время, за которое образуется половина максимального количества цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров, β_{CTL}^m – скорость расхода на образование клеток памяти, β_{CTL} – скорость расхода цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров на уничтожение живого вируса $V(t)$.

В связи с тем, что процесс дифференцировки и созревания цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров происходит как в селезёнке, так и в других лимфоидных органах, продолжительность этого процесса точно не определена. В данной модели было принято считать, что продолжительность процесса образования цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров из Т-лимфоцитов-предшественников соответствует времени дифференцировки и созревания стволовых клеток в гранулоцитарном ростке

крововетворения, которое происходит в костном мозге. Известно, что время дифференцировки в гранулоцитарном ростке крововетворения для мышей равно 19 суткам [9].

Динамика численности вирусов описывается дифференциальным уравнением вида:

$$dV(t)/dt = \alpha_V V(t) - \beta_{VTCT}LV(t) V(t), \text{ при } V(t_0) = \text{porog}, \quad (6)$$

где $\alpha_V = \text{const}$ – скорость размножения вирусов, $\beta_{VT} = \text{const}$ – коэффициент, учитывающий вероятность гибели вируса при встрече с Т-лимфоцитом киллером.

2.2 Математическая модель развития гуморального иммунного ответа В-лимфоцитов на вирусный антиген вакцины

Система дифференциальных уравнений математической модели записывается в соответствии со схемой развития гуморального иммунного ответа (рис. 3). Начало процесса деления В-лимфоцитов происходит с задержкой во времени от момента введения вакцины.

Длительность задержки Z связана с периодом образования Т-лимфоцитов-хелперов, которые наряду с макрофагами участвуют в проведении сравнительного анализа, подтверждающего чужеродность вирусного антигена вакцины.

Поэтому процесс образования антител при гуморальном иммунном ответе происходит на периоде времени $t \in [t_Z, t_L]$, при $t_Z = t_0 + Z$, где Z – длительность периода задержки начала гуморального иммунного ответа.

Тогда динамика численности вирусных антигенов вакцины $AG^V(t)$ с момента начала гуморального иммунного ответа описывается дифференциальным уравнением вида:

$$dAG^V(t)/dt = -\alpha_{AGBL}AG^V(t) - \alpha_{AGTL}(t) AG^V(t), t \in [t_Z, t_L], \text{ при } AG^V(t_0) = AG^V_0, \quad (7)$$

где AG^V_0 – вводимая доза вирусных антигенов вакцины, t_0 – момент введения вакцины, α_{AG}^{BL} – доля расхода вирусных антигенов вакцины на передачу информации В-лимфоцитам, $\alpha_{AG}^{TL}(t)$ – темп расхода вирусных антигенов вакцины при передаче информации Т-лимфоцитам.

Функция $\alpha_{AG}^{TL}(t)$ записывается в виде уравнения (2) модели с сохранением значений параметров уравнения.

Динамика численности антиген-активированных В-лимфоцитов для гуморального иммунного ответа вычислялась из следующего уравнения:

$$dBLV(t)/dt = \alpha_{BL}AG^V(t) - \beta_{BL}BLV(t), \text{ при } BLV(t_0) = BLn, \quad (8)$$

где $\alpha_{BL}(t)$ – темп передачи информации о специфичности рецепторов вирусных антигенов вакцины В-лимфоцитам, β_{BL} – скорость расхода антиген-активированных В-лимфоцитов на образование популяции плазматических клеток.

Динамика численности плазматических клеток $CV(t)$ вычислялась из следующего уравнения:

$$dCV(t)/dt = \alpha_{CV}(t) BLV(t) - \beta_{mCV} CV(t), \quad (9)$$

где $\alpha_{CV}(t)$ – темп образования плазматических клеток из одного В-лимфоцита, которая описывается функцией вида:

$$\alpha_{CV}(t) = \alpha_{CV} \max[1 - 1/\pi K_3 \times \arctg(2\alpha_3\beta_3 t / (1 - \beta_3 2t^2))], \quad (10)$$

где $\alpha_{CV}^{max} = \text{const}$ – максимальная скорость образования плазматических клеток, $K_3 = \text{const}$ и $\alpha_3 = \text{const}$ – постоянные параметры, параметр $\beta_3 = 1/t_3^{*CV}$ зависит от значения t_3^{*CV} , которое равно времени образования половины от максимального количества плазматических клеток, β_{mCV}^m – скорость расхода плазматических клеток на образование клеток памяти популяции В-лимфоцитов.

Динамика численности иммуноглобулинов $Ig(t)$ вычислялась из следующего уравнения:

$$dIg(t)/dt = \alpha_{Ig}(t) CV(t) - \beta_{Ig} V(t). \quad (11)$$

где α_{Ig} – скорость образования иммуноглобулинов из одной плазматической клетки. Известно, что $\alpha_{Ig}^{max} = 2 \cdot 10^3$ – максимальная скорость образования иммуноглобулинов, β_{Ig} – скорость расхода иммуноглобулинов на уничтожение живого вируса в организме $V(t)$.

Динамика численности вирусов описывается дифференциальным уравнением вида:

$$dV(t)/dt = \alpha_V V(t) - K_{Ig} \beta_{VIg} Ig(t) V(t), \text{ при } V(t_0) = \text{porog} \quad (12)$$

где $\alpha_V = \text{const}$ – скорость размножения вирусов, $\beta_{VIg} = \text{const}$ – коэффициент, учитывающий вероятность гибели вируса при встрече с макрофагом, K_{Ig} – коэффициент расхода иммуноглобулинов на один вирус.

Параметры модели, которые определены как const, требуют уточнения их значений.

Заключение

В работе представлена математическая модель, описывающая этапы развития иммунного ответа организма на введение вирусного антигена против инфекционного заболевания. В модели описан механизм стимуляции двух популяций иммунных клеток, отражающих клеточный и гуморальный способ иммунной защиты организма от инфекционного вируса, разработанный ранее в работах научной школы под руководством Г.И. Марчука [1-5].

Традиционный для медицины и биологии экспериментальный подход к проблеме расчёта длительности периодов дифференцировки и созревания Т- и В-лимфоцитов в лимфатических органах является весьма затруднительным и трудно реализуемым. В этой ситуации можно использовать теоретические подходы, основанные на модельных представлениях, которые были реализованы в виде математических моделей [6-12]. Основы для построения таких моделей связаны с описанием процесса пролиферации и созревания клеток в гранулоцитарном ростке костномозгового кроветворения, которое представлено в ряде работ [9-12].

Динамика увеличения численности гранулоцитов на периоде их дифференцировки, продолжающейся в течение 19 суток, показана на рис. 4. [13].

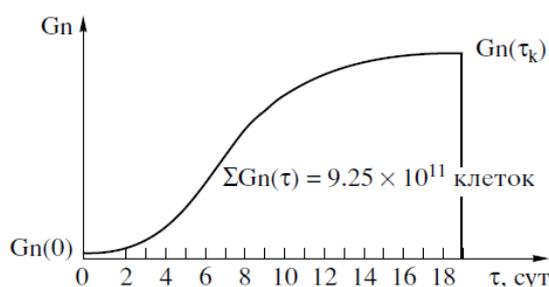


Рис. 4. Распределение клеток по возрастам в гранулоцитарном ростке костного мозга в норме (по данным [11])

Результаты исследований, представленные в работах [9-10], позволяют сделать вывод о том, что скорость пролиферации дифференцирующихся клеток в гранулоцитарном ростке кроветворения регулируется численностью образующихся созревающих клеток ростка. Опираясь на уравнение Михаэлиса, описывающее кинетику химических реакций в присутствии катализатора [9], можно принять для данной модели, что скорость пролиферации дифференцирующихся клеток в лимфоидных ростках кроветворения также регулируется и зависит от численности созревающих в них клеток. При малой начальной численности незрелых клеток ростка скорость пролиферации велика. Однако по мере дифференцировки и увеличения численности зрелых клеток ростка скорость пролиферации уменьшается. Функция, описывающая изменение скорости пролиферации дифференцирующихся клеток в лимфоидных ростках кроветворения, записывается в виде уравнений (5) и (10) модели.

Предполагалось, что в процесс дифференцировки незрелых Т- и В-лимфоцитов происходят морфологические перестройки, и в результате процесса дифференцировки образуются антитела, имеющие на поверхности мембран рецепторы, комплементарные живому вирусу инфекционного заболевания.

Для определения длительности периодов дифференцировки клеток при клеточном и гуморальном иммунном ответе можно экспериментальными и клиническими методами определить моменты времени t_3^{*CV} , которое равно времени образования половины от максимального количества

образующихся плазматических клеток, а также значение момента времени t_2^{*CTL} , за которое образуется половина от максимального количества цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров. Количественная оценка длительности этих интервалов позволит определить длительность задержки иммунного ответа после первого введения вирусной вакцины и рассчитать моменты для повторного её введения для получения максимальной эффективности прививки.

Литература

1. Марчук Г.И. Простейшая математическая модель вирусного заболевания // В кн.: Применение математических методов в клинической практике. – Новосибирск: Наука, 1976. – С.24-42.
2. Марчук Г.И. Иммунология и математические модели реакции организма на антиген. – М.: Наука, 1980. – 336с.
3. Marchuk, G. I., Asachenkov, A. L., Belykh, L. N., & Zuev, S. M. Mathematical modelling of infectious diseases. // In: Immunology and epidemiology. – Berlin, Heidelberg: Springer, 1986. – P.64-81.
4. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. – М.: Наука, 1991. – 304с.
5. Marchuk, G. I. Mathematical modelling of immune response in infectious diseases. – Dordrecht: Springer Science & Business Media, 1997. – Vol. 395. – 350p.
6. Blumenson, L. E. A comprehensive modeling procedure for the human granulopoietic system: Detailed description and application to cancer chemotherapy // Mathematical Biosciences. Vol. 26. 1975, № 3-4. – P. 217-239.
7. Boggs, S. S., & Boggs, D. R. Relationship of stem-cell pool size to onset of differentiation // Radiation research. Vol. 59. 1974, №1. – P. 50-56.
8. Boggs, S. S., Chervenick, P. A., & Boggs, D. R. The effect of postirradiation bleeding or endotoxin on proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells // Blood. Vol. 40. 1972, № 3. – P.375-389.
9. Моничев А.Я. Динамика кроветворения. – М.: Медицина, 1984. – 176с.
10. Груздев Г.П., Моничев А.Я., Щербова Е.Н. Итоги математического моделирования процесса кроветворения (стволовая клетка) // В кн.: Вопросы кибернетики. – М., 1979. – С.64-106.
11. Балантер Б.И., Ханин М.А., Чернавский Л.С. Введение в математическое моделирование патологических процессов. – М.: Медицина, 1980. – 264с.
12. Бабушкина Н.А. Использование математического моделирования для оценки токсического действия некоторых медицинских препаратов // Автоматика и телемеханика. 2002, № 1. – С.125-139.
13. Чертков, И. Л., Фриденштейн, А. Я. Клеточные основы кроветворения. – М.: Медицина, 1977. – 272с.