

Мат. модель иммунного ответа

30/03

Основн. универсальн. ср-вом защиты организма от бактериальн-х и вирус-х атак явл-ся иммунная с-ма человека. Иммунная с-ма отвечает на увеличение концентрации болезнетворных бактерий (или вирусов) выработкой антител, борющихся с

этими бактериями (вирусами). Т.о. в мо-
дели должны участвовать 2 основн. компо-
нента: кону-ция вирусов в орг-ме
 $V(t)$ и кону-ция антител $F(t)$

Однако размножение антител зависи-
ст от кону-ции плазмоеклеток $P(t)$, я авл-ся
носителями и продуцентами антител. Т.о.
диффр. модель иммунного ответа должна
состоять из 3х др-ний:

$$\frac{dV}{dt} = \alpha(F)V(t), \quad (1)$$

$$\frac{dP}{dt} = -\beta(P - P^*) + f(V, F), \quad (2)$$

$$\frac{dF}{dt} = -\gamma(V)F + \delta P(t), \quad (3)$$

1е др-ние описывает размнож-е виру-
сов, где коэфф-т размнож-я $\alpha(F)$ убывает
при возрастании кону-ции антител $\alpha(F)$
 $= \alpha_1 - \alpha_2 F$.

2е др-ние описывает убывание плазмо-
клеток до равновес. сост-я $P(t) = P^*$,
if $V=0$ и $F=0$; $f(V, F)$ определяет рост
плазмоеклеток при поспе V и F , т.е.

$f(V, F) = \mu F(t-\tau) V(t-\tau)$. Влияние $f(V, F)$ на рост $P(t)$ имеет запаздывание по времени τ .

Послед. ур-ние (3) описывает естеств. убыль антимета с коэф-том распада $\gamma(V)$, растущим с ростом конц-ции вирусов $\gamma(V) = \gamma_1 + \gamma_2 V(t)$. Слагаемое $\delta P(t)$ описывает рост антимета за счет плазмноклеток.

Вконецательно, с-ма ур-ний имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = (\alpha_1 - \alpha_2 F) V, \\ \frac{dP}{dt} = -\beta(P - P^*) + \mu F(t-\tau) V(t-\tau), \\ \frac{dF}{dt} = -(\gamma_1 + \gamma_2 V(t)) F(t) + \delta P(t) \end{cases} \quad (4)$$

Данная с-ма имеет 2 т. равновесия. Их опред-я приравняем прав. части ур-ний к 0.

$$\begin{cases} (\alpha_1 - \alpha_2 \tilde{F}) \tilde{V} = 0, \\ -\beta(\tilde{P} - P^*) + \mu \tilde{F} \tilde{V} = 0, \\ -(\gamma_1 + \gamma_2 \tilde{V}) \tilde{F} + \delta \tilde{P} = 0, \end{cases} \quad (5)$$

где $\tilde{V}, \tilde{P}, \tilde{F}$ - равновес. знач-я

те реш-е этой с-мы: $\tilde{V}_1 = 0, \tilde{P}_1 = P^*, \tilde{F}_1 =$

$= \frac{\delta}{\gamma_1} P^* \} (6) - \text{это состояние здорового человека}$

Оно устойчиво при малых отклонениях от уст. состояния. If $V(t) = V(t)$, $P(t) = P^* + p(t)$, $F(t) = \frac{\delta}{\gamma_1} P^* + \varphi(t)$, (7) где $V(t)$, $p(t)$, $\varphi(t)$ - малые величины, то подставив (7) в с-му (4) и пренебрегая квадратичн. членами, получим:

$$\begin{cases} V'(t) = (\alpha_1 - \frac{\alpha_2 \delta P^*}{\gamma_1}) V(t), \\ p'(t) = -\beta p(t) + \frac{\delta \mu P^*}{\gamma_1} V(t), \\ \varphi'(t) = -\gamma_1 \varphi(t) - \frac{\delta \gamma_2 P^*}{\gamma_1} V(t) + \delta p(t). \end{cases}$$

Хар. ур-ние этой с-мы имеет вид: $(\lambda + \beta)$. $(\lambda + \gamma_1)(\lambda + \varphi) = 0$, $\varphi = \frac{\alpha_2 \delta P^*}{\gamma_1} - \alpha_1$.

If $\alpha_2 \delta P^* > \alpha_1 \gamma_1$, то все хар. числа < 0 мы имеем устойч. т. равновесие $\Rightarrow$ в этом случае внедрение малых количеств вируса ликвидируется иммунной с-мой.

If $\alpha_2 \delta P^* \leq \alpha_1 \gamma_1$, то одно хар. число > 0 и с-ма неустойчива, т.е. вирусы начинают активно размножаться $\Rightarrow$ иммунная с-ма

орг-ма нарушена. Усл-е $\alpha_2 \bar{D} P^* < \alpha_1 \mu_1$ вып-ся, if малы коэфф-ты α_2 и $\bar{D}$. Это означает, что в орг-ме либо слабое влияние антител на размножение вирусов (мало α_2), либо уменьшено производство антител за счет плазмаскелеток (мало $\bar{D}$).

Возможен спец случай, когда $\alpha_2 \bar{D} P^* = \alpha_1 \mu_1$ и одно хар. число = 0. Этот случай маловероятен.

* теперь зучо т. равновесия, когда $\tilde{F}_2 = \frac{\alpha_1}{\alpha_2}$. Тогда $\tilde{D}/\tilde{V}_2$ и $\tilde{P}_2$, согласно (5), имеем с-му уравнений:

$$\begin{cases} -\beta \tilde{P}_2 + \frac{\alpha_1 \mu}{\alpha_2} \tilde{V}_2 = -\beta P^*, \\ \delta \tilde{P}_2 - \frac{\alpha_1 \mu_2}{\alpha_2} \tilde{V}_2 = \frac{\alpha_1 \mu_1}{\alpha_2} \end{cases} \quad (8)$$

Реш-е этой с-мы имеет вид $\tilde{V}_2 = \frac{\beta}{\alpha_1 D} (\alpha_2 \bar{D} P^* - \alpha_1 \mu_1)$; $\tilde{P}_2 = \frac{1}{\alpha_2 D} (\alpha_2 \beta \mu_2 P^* - \alpha_1 \mu \mu_1)$; $\tilde{F}_2 = \frac{\alpha_1}{\alpha_2}$ (9), где $D = \beta \mu_2 - \mu \bar{D}$. If $D=0$, то с-ма не имеет реш-а

If линеаризовать с-му (4) в окрест-ти

$m. (\tilde{V}_2, \tilde{F}_2, \tilde{P}_2)$, получим мн. с-мы:

$$\begin{cases} \varphi' = -\alpha_2 \tilde{V}_2 \varphi(t), \\ p' = \mu \tilde{F}_2 \varphi(t) - \beta p(t) + \mu \tilde{V}_2 \varphi(t), \\ \varphi' = -\gamma_2 \tilde{F}_2 \varphi(t) + \delta p(t) - (\gamma_1 + \gamma_2 \tilde{V}_2) \varphi(t), \end{cases} \quad (10)$$

где $\varphi(t) = F(t) - \tilde{F}_2$; $p(t) = P(t) - \tilde{P}_2$; $\varphi(t) =$
 $(V(t) - \tilde{V}_2)$

Дар ур-ние для мн. с-мы (10) имеет вид:

$$\begin{vmatrix} \vartheta & 0 & -\alpha_2 \tilde{V}_2 \\ \frac{\alpha_1 \mu}{\tilde{\alpha}_2} & -(\beta + \vartheta) & \mu \tilde{V}_2 \\ -\frac{\alpha_1 \gamma_2}{\tilde{\alpha}_2} & \delta & -(\vartheta + \gamma_1 + \gamma_2 \tilde{V}_2) \end{vmatrix} = 0 \quad (11)$$

Откуда имеем кубич. ур-ние ϑ/ϑ : $f'(\vartheta) =$
 $= \vartheta^3 + (\vartheta^2 (\beta + \gamma_1 + \gamma_2 \tilde{V}_2) - \vartheta (\alpha_1 \gamma_2 + \mu \delta - \beta \gamma_2) \tilde{V}_2 - \beta \gamma_1) + \alpha_1 (\mu \delta - \beta \gamma_2) \tilde{V}_2 = 0 \quad (12)$

Исследуем реш-е ур-ния: ур-ние может иметь либо 1, либо 3 действит. корня.

$$f'(\vartheta) = 3\vartheta^2 + 2\vartheta (\beta + \gamma_1 + \gamma_2 \tilde{V}_2) - (\alpha_1 \gamma_2 + \mu \delta - \beta \gamma_2) \tilde{V}_2 + \beta \gamma_1 = 0 \quad (13)$$

If $(\alpha_1 \gamma_2 + \mu \delta - \beta \gamma_2) \tilde{V}_2 > \beta \gamma_1$, то ур-ние (13) имеет 2 действит. корня разных знаков,

причем в отриц. корне $f(x)$ принимает $\max$, а в положит. — $\min$. $\Rightarrow$ ур-ние (12) будет иметь положит. корень, т.е. это положение неустойч.

If $(\alpha_1 x_1^2 + \alpha_2 - \beta x_2) \sqrt{2} < \beta x_1$, то ур-ние (13) при условии положит. дискриминанта будет иметь 2 действит. корня одного знака, причем в меньшем корне $f(x)$ принимает $\max$, а в большем — $\min \Rightarrow$ ур-ние (12) будет иметь положит. корень, т.е. это положение неустойч. Телот-е лб устойчив, if 2 корня совпадают и все корни < 0 .

If ур-ние (13) не будет иметь действит. корней, ф-ция $f(x)$ лб как монотонно возрастающ., так и монотонно убывающ. В этом случае ур-ние (12) будет иметь 1 действит. корень и устойчивость будет зависеть от его знака.

Это означает, что при одних знач-х параметров (3 корня) гл т. равновесия неустойч и

$V(t) \rightarrow \infty$. При других пар-рах модели имеем 1 отриц. корень. В этом случае д-я т. равновесия устойч. и с-ма возвращается к $\bar{V}_2$ при $t \rightarrow \infty$. Это хроническое заболевание. Рост вирусов ограничен, но в орг-ме всегда есть $V(t) \approx \bar{V}_2$ и $F(t) \approx \frac{\alpha_1}{\alpha_2}$.

Дополнительная литература

1. «Мат. модели в иммунологии» Г. И. Марчук, 1980