

# Лекция 9

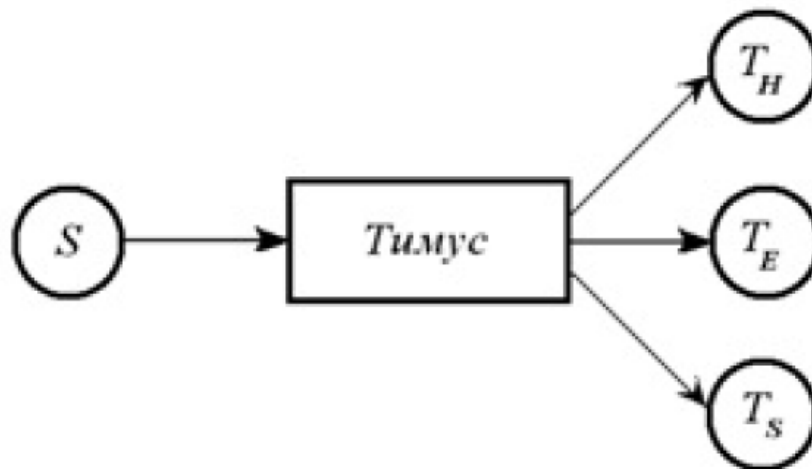
## Аурулардың қарапайым математикалық моделін құру

Мақсаты: иммундық жауап беру динамикасын түсіндіру. Ауруларға организмнің жауап беру процесінің қарапайым математикалық моделін құру.

**Биомедицинадағы математикалық  
моделдеу, қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.**

## Аурулардың қарапайым математикалық моделін құру

Бұл бөлімде Марчук ұсынған иммундық жауап беру жүйесінің сипаттамасы беріледі. Иммундық-компонентті жасушалардың (лимфоциттер және лейкоциттер) негізін қалаушылар, қан жасушаларының негізін қалаушылар тәрізді сүйек кемігінде өндіріледі. Бұл клеткаларды  $S$  деп белгіленеді. Бұл клеткалардың бір бөлігі айыр безіне түскен кезде  $T$  — лимфоциттер клондарының түзуілуіне себеп болады, олар өз кезегінде  $T_h$  лимфоциттер көмекшілеріне,  $T_e$  лимфоциттер эффекторына (киллер) және  $T_c$  лимфоциттер супрессорына бөлінеді(2.3.1 сурет).



2.3.1 Сурет

Сүйек кемігі жасушаларының тағы бір бөлігі  $B$  лимфоцит негізін қалаушыларды құрастырады, олар өз кезегінде  $B$  лимфоциттеріне айналады. Бағаналы клеткаларының бір бөлігі сүйек кемігінде қалып, жетілген макрофагтарға және перифериялық қан лейкоциттерінің басқа түрлеріне айналады (2.3.2-сурет).  $T$ -лимфо-



2.3.2 Сурет

*T* лимфо-

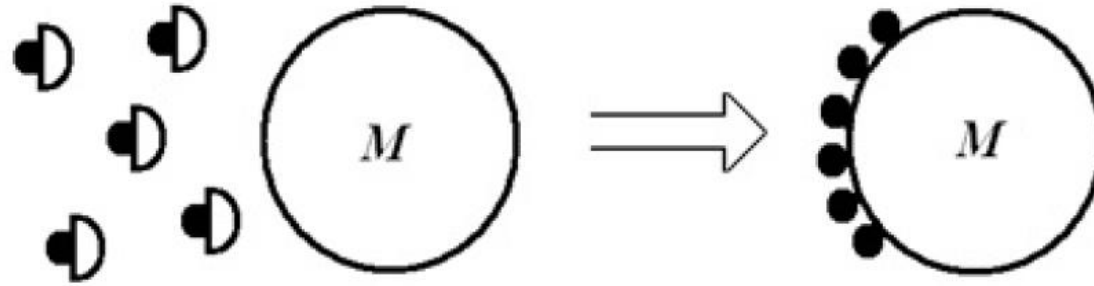
циттердің популяциясының әрқайсысы иммундық процесте өздерінің функциясын орындайды. Осылайша,  $T_h$  лимфоцит-көмекшілер арнайы антигенмен өзара әрекеттесіп *B* жасушаларының плазмалық жасушаларға айналдыруына ықпал етеді.  $T_e$  лимфоциттер эффекторлар негізінен ағзадағы жасушалардың генетикалық тазалығына жауап береді. Олар мутация немесе антиген нәтижесінде генетикалық

құрылымын өзгертіп, бұзылған жасушаларды құртады.  $T_c$  —супрессорлар дененің өз антигендері мен организмдегі түрлі антигендерге сезімталдық деңгейін сақтайды. Иммундық реакцияны реттеуде де супрессорлар үлкен рөл атқарады. *B* — лимфоциттер мен макрофагтар әртүрлі функцияларымен ерекшеленеді.

**Биомедицинадағы математикалық  
моделдеу, қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.**

Сау организмде антигендерді байланыстыратын және бейтараптандыратын қабілетті иммуноглобулиндерді шығаратын плазма жасушаларының пайда болуы үнемі орын алады. Бактериялы немесе вирустық ауру организмге еніп кеткен антигендер иммундық жүйеден тығыз түрде көрсетілген реакцияға тап болмайынша, аурудың жасырын даму кезеңін болжайды. Осы кезеңде иммундық жүйе арнайы антигеннің бейтараптандыру реакциясына бейімделеді. Оның мәні мынада: антителогенез процесі жасушалардың үш түрінің: макрофаг,  $B$  — лимфоцит,  $T$  — лимфоцит бірлескен операциясы болып табылады. Антигенді беретін негізгі жасуша — макрофаг.  $M$  макрофаг жасушалары  $V$  антигенін кездестіріп, оларды жұтып қояды, өңдейді, содан кейін макрофагтар оның бетінде антигендік детерминанттар құрсауын құрайды. Бұл жағдай 2.3.3 суретте бейнеленген.

**Биомедицинадағы математикалық  
моделдеу, қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.**

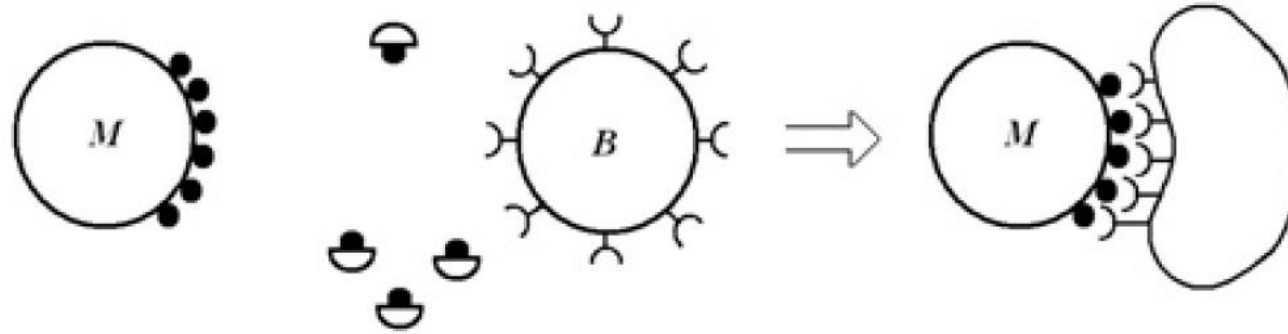


2.3.3 Сурет

Сау организмде антигендерді байланыстыратын және бейтараптандыратын қабілетті иммуноглобулиндерді шығаратын плазма жасушаларының пайда болуы үнемі орын алады. Бактериялы немесе вирустық ауру организмге еніп кеткен антигендер иммундық жүйеден тығыз түрде көрсетілген реакцияға тап болмайынша, аурудың жасырын даму кезеңін болжайды. Осы кезеңде иммундық жүйе арнайы антигеннің бейтараптандыру реакциясына бейімделеді. Оның мәні мынада: антителогенез процесі жасушалардың үш түрінің: макрофаг,  $B$  — лимфоцит,  $T$  — лимфоцит бірлескен операциясы болып табылады. Антигенді беретін негізгі жасуша - макрофаг.  $M$  макрофаг жасушалары  $V$  антигенін кездестіріп, оларды жұтып қояды, өңдейді, содан кейін макрофагтар оның бетінде антигендік детерминанттар құрсауын құрайды. Бұл жағдай 2.3.3 суретте бейнеленген.

**Биомедицинадағы математикалық  
моделдеу, қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.**

Макрофагдар бұл құрсауды  $B$ -лимфоциттерге береді, нәтижесінде  $V$  антигендік детерминанттарды лимфоциттердің бетіне байланыстырады (2.3.4 сурет).



2.3.4 Сурет

Иммунитеттің жоғарыда аталған процесі гуморальдық деп аталады, бірақ қайтадан пайда болған немесе сыртқы жасушаларды бұзатын  $T_e$  лимфоциттерінің көмегімен орындалатын жасушалық иммунитет организм үшін маңызды болып табылады. Қолданыстағы математикалық моделдер антигенге иммундық жауаптың келесі классификациясын болжайды: субклиникалық үлгі, қалпына келудің өткір түрі, өлімге әкелетін нәтиже, созылмалы үлгі.

Иммунитеттің жауабын сипаттайтын жұқпалы аурудың ең қарапайым математикалық моделі иммундық жауапқа тартылған компоненттердің әрқайсысы үшін баланстық қатынастардың негізінде құрылады. Ең қарапайым моделді құру кезінде антиген проблемасына қатысты жасушалық және гуморальдық иммунитеттер арасында айырмашылық болмайды. Бұл модельде дененің иммундық жауап өнімдерін қолданатын макрофагтардың жеткілікті қорлары, сондай-ақ иммундық жүйенің қалыпты жұмыс істеуі үшін қажетті басқа да арнайы емес факторлар бар деп болжанады. Моделде үш компонент қарастырылған: антиген, антиденелер және антиденелерді шығаратын плазмалық жасушалар. Антигендер ретінде патогендік бактериялар немесе вирустар әрекет етеді. Ауырған кезде антигендер шабуылына ұшыраған органның зақымдану дәрежесі өте маңызды, себебі ол иммундық жүйенің белсенділігінің төмендеуіне әкеледі. Бұл математикалық моделдерде көрініс табуы керек.

**Биомедицинадағы математикалық  
моделдеу, қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.**



## Математикалық модель

Жұқпалы аурулардың негізгі факторлары:  $V(t)$  - *көбейіп отыратын патогенді антигендердің концентрациясы*,  $F(t)$  - *антиденелердің концентрациясы*. *Антиденелер* деп антигендерді (иммуноглобулиндер, жасушалардың рецепторлары) бейтараптандыратын иммундық жүйенің субстраттары айтылады.  $C(t)$  - *плазмалық жасушалардың концентрациясы*,  $m(t)$  - *зардап шеккен органның салыстырмалы сипаттамасы*.

Денедегі антигендердің санының өзгеруін сипаттайтын теңдеудің формасы:

$$dV = \beta V dt - \gamma F V dt, \quad (2.34)$$

Бұл жерде теңдеудің ~~он~~ **оң** жағындағы бірінші мүше антигендердің  $dt$  уақыт аралығында  $dV$  өсуін сипаттайды. Ол  $V$  және *антигендердің көбею коэффициенті* деп аталатын белгілі бір санға  $\beta$  пропорционалды.  $\gamma F V dt$  -  $dt$  уақыт аралығында  $F$  антиденелер арқылы бейтараптандырылған антигендердің санын сипаттайды,  $\gamma$  - антиденелерді антигендермен кездескен кездегі бейтараптандыру ықтималдығына байланысты коэффициент. (2.34) қатынасты  $dt$ -ға бөлу арқылы келесі теңдеу алынды:

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F) V. \quad (2.35)$$

Плазма жасушаларының каскадтық популяциясының қалыптасуының ең қарапайым гипотезасын қолдану арқылы плазмадағы клеткалардың қалыпты деңгейден  $C^*$  жоғары деңгейін сипаттайтын теңдеу алынады. Сау денеде плазма жасушаларының тұрақты деңгейі:

$$d(C - C^*) = dC = Q(t - \tau) dt, \quad (2.36)$$

$$Q(t) = \alpha F V. \quad (2.37)$$

Толық теңдеудің формасы:

$$dC = \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) dt - \mu_c (C - C^*) dt. \quad (2.38)$$

(2.38) теңдеудің оң жақтағы бірінші мүшесі плазма жасушаларының генерациясын сипаттайды,  $\tau$  — плазма жасушаларының каскадының қалыптасу уақыты,  $\alpha$  — антиген-антиденің кездесу ықтималдығын ескеретін, каскадтық реакцияның және жаңадан пайда болған жасушалардың саны ықтималдығын ескеретін коэффициент. Теңдеудің оң жағындағы екінші мүшесі қартаюға байланысты плазма жасушаларының санының азаюын сипаттайды,  $\mu_c$  — олардың өмір сүру ұзақтығына қарсы коэффициент. (2.38) қатынасын  $dt$ -ға бөлу арқылы келесі теңдеу алынады:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_c (C - C^*). \quad (2.39)$$

Антигендермен әрекеттесетін антиденелер санының балансына арналған теңдеу келесі қатынастан туындайды:

$$dF = \rho C dt - \eta \gamma F V dt - \mu_f F dt. \quad (2.40)$$

$\rho C dt$  -  $dt$  уақыт аралығында плазмалық жасушалар арқылы антиденелерді генерациялауды сипаттайды,  $\rho$  - бір плазмалық жасуша арқылы антиденелерді өндіру жылдамдығы болса,  $\eta \gamma F V dt$  антигендер салдарынан  $dt$  уақыт аралығында антиденелер санының азайюын сипаттайды. ( $\eta$  бір антигенді бейтараптандыруға қажетті антиденелердің саны).  $\mu_f F dt$  - үшінші мүше - қартаюға байланысты антиденелердің популяциясының төмендеуін сипаттайды, мұндағы  $\mu_f$  - антиденелердің ыдырау уақытына кері пропорционалды коэффициент. (2.40) қатынасты  $dt$  - ға бөлу арқылы келесі теңдеу алынады:

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F. \quad (2.41)$$

Нысана органның зақымдалуымен байланысты гипотеза мұндай органның өнімділігі нысана органның зақымдануының салыстырмалы сипаттамасына арналған теңдеуді сараптауға әкеледі. Келесі Формула бойынша  $m$  мәнін енгіземіз:

$$m = 1 - \frac{M'}{M}. \quad (2.42)$$

Бұл нысана органның зақымдануының салыстырмалы сипаттамасы болады, мұнда  $M$  — сау органның сипаттамасы (массасы немесе ауданы), ал  $M'$  — зақымдалған органның сау бөлігінің сипаттамасы. Зақымдалмаған орган үшін бұл табиғи түрде "нөлге" тең және толық зардап шеккен орган үшін ол "бірге" тең болады. Моделге төртінші теңдеу келесідей енгізіледі.

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m. \quad (2.43)$$

**Биомедицинадағы математикалық  
моделдеу, қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.**

(2.43) теңдеудің бірінші мүшесі органның зақымдану дәрежесін сипаттайды.  $dt$  уақыт аралығы үшін, зардап шеккен органның салыстырмалы мөлшерінің ұлғаюы -  $\sigma V$  мүшесі арқылы сипаттатын антигендердің мөлшеріне пропорционалды, мұндағы  $\sigma$  - әр аурудың өзіне тән тұрақты. Бұл сипаттаманың төмендеуі ағзаның қалпына келтіру қызметінің арқасында туындайды. Бұл мүше  $\mu_m$  пропорционалды коэффициенті бойынша  $m$ -нен тәуелді болады, ол өз кезегінде органның қалпына келтіру кезеңіне  $e$  есе кері мәнді сипаттайды.

Бұл модельде органдардың зақымдалу коэффициентін өнімділікпен ауыстыру арқылы теңдеуде зақымдану факторын ескеруге болады.

**Биомедицинадағы математикалық  
моделдеу, қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.**

Осылайша, сызықтық емес қарапайым дифференциалдық теңдеулер жүйесіне келесідей болмақ:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F) V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m) \alpha V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_c (C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m.\end{aligned}\tag{2.44}$$

**Биомедицинадағы математикалық  
моделдеу, қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.**

(2.44) теңдеулер жүйесіне  $t = t_0$  үшін бастапқы шарттар қосылады. Әдетте, кешігуі бар теңдеулер үшін бастапқы шарттар  $[t_0 - \tau, t_0]$  аралықта беріледі. Дегенмен, сипатталған процестердің биологиялық мәніне сәйкес, денеде  $t_0$  сәтке дейін вирустар болған жоқ:  $t < t_0$  үшін  $V(t) \equiv 0$ , сондықтан бастапқы шарттар  $t_0$  нүктесінде беріледі. Кейінірек, осы типтегі теңдеулер үшін бастапқы шарттардың берілуі,  $t < t_0$  үшін  $V(t) \equiv 0$  дегенді білдіреді. Берілген жүйе үшін келесі шарттар орын алады:

$$V(t_0) = V_0, \quad C(t_0) = C_0,$$

$$F(t_0) = F_0, \quad m(t_0) = m_0. \quad (2.45)$$

(2.44) жүйесі (2.45) бастапқы шарттармен бірге *аурудың қарапайым математикалық моделі* деп аталады.



## Сұрақтар:

- Иммундық жауап беру жүйесін сипаттаңыз.
- Ауруларға организмнің жауап беру процесінің қарапайым математикалық моделін құруда негізгі белгісіздерді атаңыз.
- Аталған параметрлерге арнап теңдеулер құрыңыз.

Әдебиет: негізгі, қосымша.

1 Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии (изд. 2-е, испр. и дополн.) Издательство РХД, 2011 г. 560 стр. ISBN 978-5-93972-847-8.

2 Murry J.D. Mathematical Biology, New York, Springer-Verlag, 3d edition, vol. I, 2007, vol. II, 2008.

3. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. Москва, «Мир», 1983

4. Маусымбекова С.Д. Биомедицинадағы математикалық моделдеу. Қазақ университеті, 2018, Алматы.

**Биомедицинадағы математикалық  
моделдеу, қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.**