

Лекция 14

**Антигендердің екі түрінің енуіне организмнің
иммундық реакциясын модельдеу. Дененің
температуралық реакциясының аурудың динамикасына
әсері**

Мақсаты: ағзаға екі түрлі антигеннің енуіне немесе биинфекцияға иммундық жауап беру моделін қарастыру. Дене температурасының аурудың динамикасына әсер ету моделін талдау.

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

Созылмалы инфекцияны өршу арқылы емдеуге болады, яғни организмдегі патогендердің концентрациясын жоғарылату арқылы. Бұл үшін иммундық жүйе аурудың қоздырғышы туралы біраз уақыт «ұмытып» кетуі керек. Табиғи жағдайда мұны екі антигеннің бәсекелестігін қолдану арқылы жасауға болады, яғни аурудың қоздырғышы және арнайы енгізілген «биостимулятор» арқылы. Екі түрлі антигендердің ағзаға енуі немесе биинфекцияға иммундық реакцияның моделін құру қажеттілігі дәл осымен түсіндіріледі.

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

Антигендер бәсекелестігі туралы негізгі гипотеза

Иммундық реакцияны жүзеге асыруға кем дегенде үш жасушалық жүйе қатысатыны [9 дәріс] белгілі: Т-, е В-лимфоциттері және макрофагтар. Олардың бірлесу механизмі келесідей: V антигенінің бөлшектері макрофагтармен сіңіріліп өңделеді, нәтижесінде макрофагтардың бетінде антиген молекулаларының концентрацияланған «қыстырмасы» (обойма) пайда болады. Мұндай қыстырма В-лимфоцитке, оның ішінде Т-көмекші лимфоциттен сигнал болған кезде, көбею мен дифференциацияға дейін жеткізіледі, нәтижесінде антиденелер шығаратын плазмалық жасушалар клоны түзіледі.

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

Бұл реакцияның ерекше екенін ескеру жөн, яғни Т- және В-лимфоциттер де, түзілген антиденелер де тек V антигенмен әрекеттесе алады, ал басқаларымен байланыссыз. Макрофагтар – өзгеше. Аурудың қарапайым моделінде В-лимфоциттердің спецификалық рецепторлары F популяциясына енгізілгеніне назар аудару керек.

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

Бірнеше антигендерге жауап бергенде макрофагтар V антигендердің әр түрлі типтерін көрсете алатыны анық. Содан кейін, сол антигендерге тән В-лимфоциттердің тітіркенуі болады, олардың VF -комплекстері басқа антигендердің VF -комплекстерінен басым болады. Басқаша айтқанда, V_i антигеніне тән В-лимфоцитін ынталандыру ықтималдығы келесідей:

$$p_s(V_i) = \frac{F_i V_i}{\sum_{i=1}^N F_i V_i}$$

$i = \overline{1, N}$, N — әр түрлі антигендердің саны, $F_i V_i$ — V_i антигеніне арналған VF -кешендерінің саны;

$\sum_{i=1}^N F_i V_i$ — барлық N антигендеріне арналған VF кешендерінің жалпы саны.

Сонымен қатар, плазмалық жасушалар клондарының жалпы өнімділігі организмнің мүмкіндіктерімен шектелетіндігін ескеру қажет. Яғни, келесідей талап енгізілуі керек

$$\sum_{i=1}^N \rho_i C_i(t) \leq Q$$

мұндағы Q — әртүрлі спецификалық антиденелер шығаратын плазма жасушаларының мүмкін максималды өнімділігі. Егер бұл шарт орындалса, онда ресурстарды қайта бөлу болмайды. Әйтпесе, i -ші антигенге аралған антиденелердің өндіріс жылдамдығы q_i келесі формула бойынша анықталады деп есептейміз:

$$q_i = \frac{\rho_i C_i}{\sum_{i=1}^N \rho_i C_i} Q$$

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

немесе

$$q_i = \begin{cases} \rho_i C_i, & \sum_{i=1}^N \rho_i C_i \leq Q, \\ \frac{\rho_i C_i Q}{\sum_{i=1}^N \rho_i C_i}, & \sum_{i=1}^N \rho_i C_i > Q. \end{cases}$$

Антигендер бәсекелестігі туралы мұндай гипотеза екі инфекциялық модель құруда басты болып табылады. Бұдан кейін $N = 2$ аламыз.

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

Биинфекцияның жалпы моделі.

Антигендердің екі түрі қатысатын инфекциялық үрдістің жалпы моделін құрайық. Келесі жағдайды қарастырайық:

- Биинфекцияны тудыратын антигендер популяциясы бір-біріне тәуелсіз көбейеді.
- Аурудың қарапайым моделі - бұл антигендердің екі түріне арналған моноинфекциялық модель.
- Жалпы инфекциялық процесс (биинфекция) антигендердің бәсекесі, организмнің жалпы жағдайы (қарапайым модельдегі $\xi(t)$ функциясына ұқсас) және . иммундық жүйенің ресурстарының қайта бөлунуі арқылы жүзеге асатын екі моноинфекцияның өзара әрекеті ретінде қарастырылады.

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

Қабылданған болжамдар негізінде келесі теңдеулер жүйесін жазамыз, оны **жалпы биинфекция моделі** деп атаймыз:

$$\frac{dV_i}{dt} = (\beta_i - \gamma_i F_i) V_i$$

$$\frac{dC_i}{dt} = \xi p_s (V_i) \alpha_i F_i(t - \tau) V_i(t - \tau) - \mu_{c_i} (C_i - C_i^*)$$

$$\frac{dF_i}{dt} = q_i C_i - \eta_i \gamma_i F_i V_i - \mu_{f_i} F_i$$

$$\frac{dm_i}{dt} = \sigma_i V_i - \mu_{m_i} m_i$$

$i = \overline{1, N}$ — антигена «нөмірі»; $N = 2$ — антигендер саны

Төменде, осы модель негізінде, егер қажет болса, қосымша болжамдар жасай отырып, биинфекциялардың жекелеген түрлерін зерттейміз.

Аурудың созылмалы формаларын өршу жолымен емдеу

$V_1(t)$ — созылмалы инфекция қоздырғыштарының концентрациясы, ал $V_2(t)$ — организмге енгізілген биостимулятор концентрациясы. V_2 антигені көбеймейді делік ($\beta_2 = 0$) және патогенді емес ($\sigma_2 = 0, m_2 \equiv 0$) деп болжам жасалады. Онда оның динамикасы келесі теңдеумен сипатталады:

$$\frac{dV_2}{dt} = -\gamma_2 F_2 V_2 + f(t)$$

$f(t) = Q(n)\delta(t - n\Delta t)$ биостимуляторларды сырттан қабылдауды сипаттайтын функция («биостимуляторларды енгізу»), δ — дельта-функция,

$Q(n) = Q_0 + an, Q_0 > 0, a > 0, n = \overline{1, M}$ M — инъекция саны, Δt — инъекциялар арасындағы уақыт.

Осылайша, $f(t)$ функциясы Δt уақыт аралығында биостимуляторларды ағзаға дискретті енгізуді модельдейді және енгізілген доза уақыт өткен сайын артады.

Биостимуляторларды $t = t^0$ сәттен бастап инъекция жасау арқылы ағзаға енгізе бастайды делік. Онда $t < t^0$ $V_2(t) \equiv 0$. Биостимуляторлар ертерек енгізілмеген және организм олармен «таныс емес» делік. Онда $t \leq t^0$ ағзада V_2 антигенге тән плазма жасушалары мен антиденелердің қалыпты деңгейі сақталады:

$$C_2(t) = C_2^*$$

$$F_2(t) = \rho_2 C_2^* / \mu_{f_2} = F_2^*$$

Модельденген процестің мағынасы аясында $t < t^0$ ағзада қоздырғыштары V_1 антигендер болып табылатын аурудың созылмалы түрі бар. Бұл тұрақты форма деп есептейік және $t \leq t^0$ келесі жүйе орын алады:

$$V_1(t) = \frac{\mu_{c_1} \mu_{f_1} (\beta_1 - \gamma_1 F_1^*)}{\beta_1 (\alpha_1 \rho_1 - \mu_{c_1} \eta_1 \gamma_1)} = V_{12} = \text{const} > 0$$

$$F_1(t) = \beta_1 / \gamma_1 = F_{12} = \text{const} > 0$$

$$C_1(t) = F_{12} \left(\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_{12} \right) / \rho_1 = C_{12} = \text{const} > 0$$

$$\bar{m} = \sigma \bar{V} / \mu_m$$

Мұндағы $X_{12} = \{V_{12}, F_{12}, C_{12}, m_{12}\}$ — $\alpha \rightarrow \infty$ және $\mu_{c_1} \tau \leq 1$ тұрақтылық шарттары сақталатын аурудың (созылмалы) екінші түрінің стационарлық шешімі.

Болжамдарға сәйкес, бұл модель келесі процесті сипаттайды: биостимуляторларды енгізгенге дейін организмге V_1 антигендері қоздыратын тұрақты созылмалы түр әсер етеді. $t = t^0$ уақыт моментінен бастап Δt интервалмен денеге V_2 биостимуляторлар енгізіледі, олардың концентрациясы созылмалы антиген концентрациясынан асып түседі. Уақыт өте келе енгізілген дозаның жоғарылауына байланысты $V_1(t) \ll V_2(t)$ шарты орындалады. Бұл бәсекелестікке байланысты иммундық жүйені қоздырғыштармен ынталандыру ($p_s(V_1) \approx 0$) коэффициентінің күрт төмендеуіне әкеледі және иммундық жүйе «созылмалы» антигенді «ұмытады».

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

Бұл, өз кезегінде, соңғысына концентрациясын жоғарылатуға мүмкіндік береді, ол биостимуляциялы терапия курсы жалғастыра отырып, ақырында $V_{эф}$ деңгейіне жетіп, иммундық тиімді реакцияға, демек, моноинфекция жағдайында қалпына келтіруге. Біздің жағдайда $p_s(V_I) \approx 0$. Сондықтан $t_1 = t^0 + M\Delta t$ уақытта, $V_I(t)$ $V_{эф}$ - ке жақын тұрған кезде, биостимуляторлардың инъекциясы тоқтайды және олар денеден өз антиденелерімен шығарылады. Дене қайтадан аурудың қоздырғыштарымен жалғыз қалады. Олардың концентрациясының едәуір жоғарылауына байланысты иммундық жүйенің тиімді ынталандыруы жүреді, бұл антиденелердің көп мөлшерін қалыптастыруға әкеледі. Патогендердің концентрациясы нөлге жақын мәндерге дейін күрт төмендейді. Ағза қалпына келеді.

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

Өзін-өзі бақылауға арналған **сұрақтар**:

- Биинфекцияны модельдеу кезіндегі негізгі болжамдар қандай?
- Биостимуляторларды қолдану арқылы созылмалы ауруды емдеудің шарттарын жазыңыз
- Аурудың динамикасына температураның әсерін сипаттаңыз

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.**