

Анализ данных и моделирование инфекционных заболеваний

А.А. Романюха, С.Г. Руднев, С.М. Зуев

Содержание

Введение	350
1. Моделирование инфекционных заболеваний	351
1.1. Базовая математическая модель инфекционного заболевания	353
1.2. Математическая модель противовирусного иммунного ответа	355
1.3. Математическая модель вирусного гепатита В	360
1.4. Математическая модель острой респираторной инфекции, вызванной вирусами гриппа А	362
1.5. Математическая модель бактериальной пневмонии	364
1.6. Математическое моделирование возрастных изменений попу- ляции периферических Т лимфоцитов	376
2. Параметризация в математических моделях заболеваний	383
2.1. Проблема "персонализации" модели	383
2.2. Что такое параметризация	384
2.3. Параметризация в моделях заболеваний	387
2.4. Сопоставление с данными наблюдений	390
2.5. Параметризация в базовой модели инфекционного заболева- ния	394
3. Задачи и направления дальнейших исследований	395
Литература	398

Введение

Исследования по созданию математических методов анализа клинико-лабораторных данных и математического моделирования инфекционных заболеваний под руководством проф. Г. И. Марчука начались в ВЦ СО АН СССР в 1973 году. К этому времени над аналогичными или смежными задачами работали группы математиков и биофизиков в Москве, Ленинграде, Киеве и некоторых других городах СССР, а также ряд коллективов в США, Великобритании, Италии и Израиле.

Отметим следующие характерные особенности подхода, сложившегося в коллективе под руководством Г. И. Марчука:

- 1) тесные профессиональные контакты с врачами и иммунологами, включая совместные исследования, семинары и публикации;
- 2) сочетание чисто прикладных исследований, отвечающих на конкретные вопросы клинической практики, с развитием новых теоретических моделей иммунного ответа и инфекционных заболеваний, предназначенных для объяснения и усвоения результатов анализа клинических и лабораторных данных;
- 3) стремление применить результаты теоретических исследований математических моделей в клинической практике.

Первый этап работ был посвящён построению и применению методов объективной количественной оценки тяжести заболевания. В ходе исследований было построено несколько индексов, позволяющих оценивать тяжесть различных инфекционных заболеваний. Применение индексов для анализа данных течения болезни дало чувствительный и объективный метод оценки эффективности лечения [23]. Эти исследования позволили количественно описать типичные варианты болезни и на основе имеющихся клинических данных выделить факторы, влияющие на динамику выздоровления. К числу таких факторов относятся анамнез больного и характеристики иммунного ответа.

Важным результатом этих исследований явилось формирование представления об инфекционной болезни как о динамическом процессе взаимодействия патогена, органа-мишени и иммунной системы. Показатели состояния больного — симптомы и результаты лабораторных исследований — являются следствиями этих взаимодействий и лишь косвенно отражают их динамику. Поэтому для изучения основных количественных закономерностей формирования неблагоприятных вариантов течения и исходов заболевания необходимо перейти к описанию болезни в терминах её базовых физических характеристик, таких как количество или концентрация клеток органа-мишени, иммунной системы и патогенов. Такое описание было реализовано в виде *базовой математической модели инфекционного заболевания*.

1. Моделирование инфекционных заболеваний

К настоящему времени в клинической иммунологии получены фундаментальные знания о закономерностях реакций иммунной системы организма при инфекционных заболеваниях [24, 27, 29]. Важным явилось открытие универсального характера процессов иммунной защиты — распознавания, обучения и памяти, — не зависящих от конкретных особенностей патологических процессов, инициируемых вирусами или бактериями.

Используемые для описания инфекционных заболеваний математические модели являются, как правило, сложными и нелинейными, и имеют большое количество параметров. Для оценки величин параметров можно использовать несколько подходов. Условно их можно разделить на два класса: *детализирующие* и *обобщающие*.

Пример обобщающего подхода предложен в работе [26]. Подход основан на предположении о согласованности изменений скоростей биохимических и физиологических процессов в организме с вариациями индивидуально для каждого организма параметра подобия H , характеризующего относительную интенсивность микродвижений взаимодействующих частиц в жидких средах исследуемого организма по сравнению с базовым организмом. В этом случае оценка параметров модели для конкретного больного сводится к оценке одного параметра H , а остальные меняются пропорционально различным степеням H . Эта гипотеза привлекательна, однако нуждается в экспериментальной проверке и анализе условий применимости. В частности, необходимо знать, каким свойствам должна удовлетворять модель, к которой применяется данный подход, насколько обоснованно предположение об однородности организмов, и ряд других вопросов. Подробнее этот подход будет рассмотрен в разделе 3.

Идея детализирующего подхода состоит в том, чтобы использовать как можно больше априорной информации, данных, непосредственно не связанных с конкретным инфекционным заболеванием, но характеризующих аналогичные процессы, наблюдаемые в экспериментах на животных или в опытах *in vitro*. Такой подход был использован при построении оценок параметров моделей вирусного гепатита В и гриппа А. Дополнительная информация используется для построения нулевого приближения значений параметров и границ допустимых значений параметров, а также для построения “идеального образа” изучаемого процесса на основе экспериментальных данных и теоретических представлений. Данные, характеризующие течение вирусных и бактериальных инфекций, как правило, представляют собой результаты разнообразных по целям и методикам измерений отдельных процессов, происходящих в организме при инфекционных заболеваниях, и не могут быть напрямую использованы для идентификации параметров моделей. В этой связи предлагается подход к построению обобщённой количественной картины заболевания, в которой процессы иммунного ответа и развития инфекционного возбудителя тщательно проанализированы и количественно согласованы. Недостатками такого подхода являются очевидная неоднозначность обобщённой картины, её грубость, что ограничивает область применения данного подхода первой фазой исследования модели.

При исследовании модели бактериальной пневмонии был использован подход, основанный на предположении, что в организме реализуются те

варианты защитных реакций, которые удовлетворяют некоторому критерию оптимальности. В качестве такого критерия рассматривались суммарные затраты энергии на функционирование защитных систем организма и потери энергии, связанные с инфекционными заболеваниями. Этот подход можно считать попыткой синтеза разных приёмов идентификации, так как в нём для построения нулевого приближения используется априорная информация, а для уточнения значений параметров — предположение об оптимальности.

1.1. Базовая математическая модель инфекционного заболевания

Для исследования основных количественных закономерностей течения инфекционных процессов Г. И. Марчуком в 1975 году была предложена базовая математическая модель инфекционного заболевания [14]. Как уже отмечалось, основной задачей этой модели был переход к описанию болезни как физического процесса взаимодействия клеток и молекул иммунной системы, органа-мишени и патогена.

К моменту появления базовой модели инфекционного заболевания уже было опубликовано несколько математических моделей иммунного ответа [22, 43, 44, 50, 52]. Однако предложенная Г. И. Марчуком модель имеет ряд отличительных особенностей, в совокупности выделяющих её из ряда остальных моделей и позволяющих до сих пор использовать при теоретических исследованиях иммунной системы. Перечислим эти особенности:

- в качестве базового механизма иммунного ответа использована клонально-селекционная теория Бернета, сохранившая своё значение как элемент фундамента современной иммунологии;
- введена переменная m , описывающая повреждение органа-мишени, что превращает модель иммунного ответа в модель инфекционного заболевания;
- для описания процессов размножения иммунокомпетентных клеток использованы уравнения с запаздывающим аргументом, что позволяет более точно описать динамику иммунного ответа;
- введена обратная связь, описывающая снижение интенсивности иммунного ответа при увеличении степени поражения органа-мишени (функция $\xi(m)$).

Зависимыми переменными базовой модели являются

- $V(t)$ — количество чужеродных размножающихся антигенов (патогенов) в организме в момент времени t ;
- $F(t)$ — количество антител. Под антителами понимаются специфические молекулы иммунной природы, нейтрализующие патогены (иммуноглобулины, иммуноглобулиновые рецепторы и т. д.);

- $C(t)$ — количество плазматических клеток. Эта популяция включает как носителей, так и продуцентов антител;
- $m(t)$ — доля поражённой массы органа-мишени. Это обобщённая характеристика того повреждения, которое патоген наносит органу-мишени, $m(t) = 1 - M(t)/M^*$, где $M(t)$ — количество клеток органа-мишени в момент t , а M^* — количество клеток в норме. Введение в модель уравнения для величины $m(t)$ позволяет связать воедино описание иммунной реакции и патологических процессов, и рассматривать её как базовую модель инфекционного заболевания.

Базовая математическая модель инфекционного заболевания построена на основе соотношений баланса для каждой из зависимых переменных. Она имеет вид системы 4-х нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом.

Первое уравнение описывает динамику численности патогенов в организме:

$$\frac{dV}{dt} = \beta V - \gamma FV. \quad (1.1)$$

Первое слагаемое в правой части этого уравнения описывает процесс размножения патогенов, а второй — сокращение их численности в результате нейтрализации антителами.

Второе уравнение описывает динамику численности плазматических клеток:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha \xi(m) F(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_c(C - C^*). \quad (1.2)$$

Первое слагаемое в правой части характеризует образование плазматических клеток, τ — время, в течение которого происходит формирование клона плазматических клеток. Второе слагаемое описывает процесс поддержания популяции плазматических клеток в нормальных условиях за счёт притока из костного мозга и естественной гибели.

Третье уравнение описывает динамику численности антител:

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F. \quad (1.3)$$

Первое слагаемое в правой части описывает продукцию антител плазматическими клетками, второе — расход антител на нейтрализацию патогенов, а третье — уменьшение количества антител в результате естественной гибели.

Четвёртое уравнение описывает динамику относительного поражения органа-мишени:

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m. \quad (1.4)$$

Первое слагаемое в правой части характеризует повреждение органа-мишени под действием патогенов, а второе — его восстановление за счёт регенерации.

Введение функции $\xi(m)$ в уравнение (1.2) для плазматических клеток позволяет феноменологически описать снижение функции иммунной системы в зависимости от степени повреждения органа-мишени. Простейший вид этой функции $\xi(m) = 1 - m(t)$.

Подробное исследование аналитических свойств базовой модели инфекционного заболевания имеется в работе [1]. Модель оказалась полезной для изучения общих закономерностей течения инфекций и интерпретации некоторых результатов наблюдений, в частности, по биостимуляции иммунитета при хронических инфекциях и механизмов развития смешанных инфекций [15]. Примеры результатов зарубежных исследователей по изучению и применению базовой модели можно найти в [47, 76].

Задача количественного моделирования вирусных и бактериальных инфекций определила необходимость построения более подробных математических моделей. Для этого в [18] была предложена математическая модель противовирусного иммунного ответа, а на её основе — модель противобактериального иммунного ответа.

1.2. Математическая модель противовирусного иммунного ответа

При построении математической модели противовирусного иммунного ответа предполагалось, что реакция иммунной системы на размножение вирусов внутри клеток-мишеней является ведущим фактором, влияющим на клиническое течение вирусного заболевания. Иммунная реакция на вирусное вторжение включает в себя реакцию Т и В систем иммунитета. Основным механизмом подавления инфекции является уничтожение заражённых вирусом клеток, осуществляемое цитотоксическими Т лимфоцитами. Попадая из заражённых клеток в кровь, вирусы нейтрализуются антителами, продуцируемыми в результате В-клеточного ответа. В соответствии с этой моделью, тяжесть течения болезни зависит от масштаба заражения вирусами органа-мишени и эффективности иммунного ответа.

При описании реакции иммунной системы учитывались два основных механизма управления пролиферацией и дифференцировкой лимфоцитов — *клональной селекции* и *двойного распознавания*. В этой модели, как и в базовой, учтён механизм неспецифической иммуносупрессии, обусловленной поражением органа-мишени и, следовательно, общим снижением функциональных возможностей организма.

При построении уравнений, описывающих развитие противовирусного Т-клеточного иммунного ответа, были сделаны следующие предположения:

- макрофаги (M) поглощают вирусы (V_f) и после их частичного разрушения (процессинга), выставляют вирусные антигены на своей поверхности в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса II;
- количество макрофагов в организме достаточно велико, чтобы презентующие антигены макрофаги (M_V) возникали со скоростью, пропорциональной количеству вирусов;
- стимуляция Т хелперов (H_E), участвующих в делении и дифференцировке цитотоксических Т лимфоцитов (E), зависит от численности предсуществующего клона клеток данной специфичности, а также от количества клеток M_V ;
- H_E , стимулированные M_V , делятся. При достаточном количестве клеток M_V возникшие в результате деления Т хелперы вновь стимулируются;
- под влиянием двух сигналов — от M_V и H_E — в результате деления увеличивается численность клона лимфоцитов E , обладающих цитотоксическим действием в отношении заражённых вирусом клеток (C_V). Количество образующихся в результате деления и дифференцировки клеток E , распознающих вирусные антигены в комплексе с молекулами ГКГ класса I, зависит от численности предсуществующего клона клеток данной специфичности, а также от количества клеток M_V и H_E ;
- клетки тропных к вирусу органов и тканей организма имеют на своей поверхности молекулы ГКГ класса I, которые у заражённых вирусом клеток образуют комплекс с вирусным антигеном. В течение некоторого времени заражённые вирусом клетки функционируют нормально, а затем гибнут вследствие разрушения цитотоксическими Т лимфоцитами или прямого цитотоксического действия вирусов;
- нефункционирующую вследствие разрушения вирусами часть органа-мишени (m) образуют повреждённые вирусом клетки, а также клетки, разрушенные цитотоксическими лимфоцитами.

При построении уравнений, описывающих развитие противовирусного В-клеточного (гуморального) иммунного ответа, предполагалось, что

- скорость стимуляции Т хелперов (H_B), участвующих в делении и дифференцировке В лимфоцитов (B), зависит от численности предсуществующего клона данной специфичности, а также от количества клеток M_V ;

- H_B , стимулированные M_V , делятся. При достаточном количестве клеток M_V возникшие в результате деления Т хелперы вновь стимулируются;
- под влиянием двух сигналов — от M_V и H_B — В лимфоциты дают начало клону плазматических клеток P , продуцирующих антитела F . Количество плазматических клеток, образующихся в результате деления и дифференцировки В лимфоцитов, зависит от предсуществующего клона В лимфоцитов данной специфичности, а также от количества клеток M_V и H_B ;
- антитела F нейтрализуют внеклеточные вирусные частицы, выходящие из заражённых клеток.

В модели рассматривается лишь популяция свободных, т. е. внеклеточных, вирусов, находящихся в лимфе и плазме крови. Предполагается, что процесс размножения вирусов в клетке можно описать выбором коэффициента размножения вирусов. Уравнения модели строятся на основе соотношений балансов компонентов, участвующих в иммунном ответе на вирусное вторжение.

Уравнение для количества свободных вирусов имеет вид

$$\frac{dV_f}{dt} = \nu C_V + nb_{CE}C_VE - \gamma_{VF}V_fF - \gamma_{VM}V_f - \gamma_{VC}V_f(C^* - C_V - m). \quad (1.5)$$

Первое слагаемое справа описывает увеличение численности популяции свободных вирусов вследствие их репликации в заражённых клетках и секреции в межклеточное пространство, второе — поступление вирусов, высвобождающихся при разрушении заражённых клеток цитотоксическими лимфоцитами. Остальные слагаемые описывают уменьшение количества вирусов за счёт нейтрализации их антителами, поглощения макрофагами и расхода на заражение клеток органа-мишени.

Уравнение для количества макрофагов, связанных с вирусами (M_V):

$$\frac{dM_V}{dt} = \gamma_{MV}M^*V_f - \alpha_M M_V. \quad (1.6)$$

В правой части уравнения описано увеличение численности популяции стимулированных вирусами макрофагов (M^* — количество макрофагов в организме, определяемое гомеостазом) и снижение численности в результате естественной гибели.

Уравнение для количества Т лимфоцитов-помощников H_E , обеспечивающих пролиферацию цитотоксических Т лимфоцитов, имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dH_E}{dt} = & b_H^E [\xi(m)\rho_H^E M_V(t - \tau_H^E)H_E(t - \tau_H^E) - M_V H_E] - \\ & - b_p^{H_E} M_V H_E E + \alpha_H^E (H_E^* - H_E). \end{aligned} \quad (1.7)$$

Первое слагаемое справа описывает увеличение численности клеток H_E за счёт деления, происходящего под действием стимуляции макрофагами M_V , при этом учитывается время задержки появления новых клеток (τ_H^E); второе слагаемое описывает переход стимулированных клеток H_E в состояние деления. Третье слагаемое описывает уменьшение количества клеток H_E вследствие кооперации их с цитотоксическими T клетками (E). Четвёртое слагаемое характеризует приток T клеток-помощников из тимуса, а пятое — уменьшение их численности в результате естественной гибели клеток.

Уравнение для количества T клеток-помощников гуморального иммунного ответа (H_B) имеет структуру, аналогичную уравнению для H_E :

$$\begin{aligned} \frac{dH_B}{dt} = & b_H^B [\xi(m) \rho_H^B M_V(t - \tau_H^B) H_B(t - \tau_H^B) - M_V H_B] - \\ & - b_p^{H_B} M_V H_B B + \alpha_H^B (H_B^* - H_B). \end{aligned} \quad (1.8)$$

Уравнение для количества цитотоксических T лимфоцитов имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} = & b_p^E [\xi(m) \rho_E M_V(t - \tau_E) H_E(t - \tau_E) E(t - \tau_E) - M_V H_E E] - \\ & - b_{EC} C_V E + \alpha_E (E^* - E). \end{aligned} \quad (1.9)$$

Первое слагаемое справа описывает увеличение численности клеток E за счёт деления в результате стимуляции макрофагами M_V и T клетками-помощниками, при этом учитывается время задержки появления новых клеток (τ_E); второе слагаемое описывает переход стимулированных клеток E в состояние митоза. Третье слагаемое описывает расход клеток E на разрушение заражённых вирусами клеток. Четвёртое слагаемое характеризует поступление предшественников цитотоксических T лимфоцитов из тимуса, пятое — их естественную гибель.

Уравнение для количества B лимфоцитов имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} = & b_p^B [\xi(m) \rho_B M_V(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - M_V H_B B] + \\ & + \alpha_B (B^* - B). \end{aligned} \quad (1.10)$$

Первое слагаемое справа описывает появление B лимфоцитов в результате деления под действием стимуляции макрофагами M_V и T клетками-помощниками H_B , при этом учитывается время задержки τ_B ; второе слагаемое описывает переход стимулированных B клеток в состояние деления, третье — приток B лимфоцитов из костного мозга, четвёртое — естественную гибель клеток.

Уравнение для количества плазматических клеток имеет вид

$$\frac{dP}{dt} = b_p^P \xi(m) \rho_P M_V(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \alpha_P (P^* - P). \quad (1.11)$$

Первое слагаемое справа описывает образование плазматических клеток за счёт деления и дифференцировки стимулированных В лимфоцитов в течение времени τ_P ; второе слагаемое — поддержание нормального уровня плазматических клеток за счёт баланса процессов размножения и дифференцировки В лимфоцитов и естественной гибели.

Уравнение для концентрации антител имеет вид

$$\frac{dF}{dt} = \rho_F P - \gamma_{FV} F V_f - \alpha_F F. \quad (1.12)$$

Первое слагаемое справа описывает продукцию антител плазматическими клетками, второе — расход антител на нейтрализацию вирусов, а третье — их естественную гибель.

Динамика количества заражённых вирусом клеток (C_V) описывается уравнением

$$\frac{dC_V}{dt} = \sigma V_f (C^* - C_V - m) - b_{CE} C_V E - b_m C_V. \quad (1.13)$$

Первое слагаемое справа описывает заражение нормальных клеток печени вирусами, а второе и третье — разрушение заражённых клеток цитотоксическими Т лимфоцитами и под действием вирусов, соответственно.

Уравнение для доли разрушенной ткани органа-мишени (m) имеет вид

$$\frac{dm}{dt} = b_{CE} C_V E + b_m C_V - \alpha_m m. \quad (1.14)$$

Первые два слагаемых описывают разрушение клеток печени вследствие цитотоксического действия Т лимфоцитов и вирусов, а последнее — регенерацию органа-мишени.

При значительном повреждении органа-мишени происходит снижение функциональных возможностей организма, в том числе и иммунной системы. Этот процесс учитывается введением функции $\xi(m) = 1 - m/C^*$, характеризующей зависимость коэффициента размножения лимфоцитов от величины m .

Добавляя к приведённой системе уравнений начальные условия общего вида, получаем математическую модель противовирусного иммунного ответа, позволяющую численно исследовать закономерности течения ви-

русных инфекций. Начальные условия задаются в виде:

$$\begin{aligned}
 V_f(t_0) &= V_f^0, & M_V(t_0) &= M_V^0, & H_E(t_0) &= H_E^0, \\
 H_B(t_0) &= H_B^0, & E(t_0) &= E^0, & B(t_0) &= B^0, \\
 P(t_0) &= P^0, & F(t_0) &= F_0, & C_V(t_0) &= C_V^0, & m(t_0) &= m_0, \\
 M_V(t)H_E(t) &= \phi_1(t), & & -\tau_H^{(E)} \leq t < 0, \\
 M_V(t)H_B(t) &= \phi_2(t), & & -\tau_H^{(B)} \leq t < 0, \\
 M_V(t)H_E(t)E(t) &= \phi_3(t), & & -\tau_E \leq t < 0, \\
 M_V(t)H_B(t)B(t) &= \phi_4(t), & & -\tau \leq t < 0, \tau = \max(\tau_B, \tau_P).
 \end{aligned}$$

Построенная модель применяется для количественного моделирования и исследования динамики острого течения вирусного гепатита В и гриппа А.

1.3. Математическая модель вирусного гепатита В

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В, характеризуется следующими основными особенностями:

- низкий темп размножения вируса делает возможным остановку размножения вируса только за счёт иммунного ответа;
- незначительное повреждающее действие вируса на заражённую клетку, как следствие время жизни заражённой клетки не отличается от времени жизни здоровой клетки;
- болезнь всегда является результатом первичной инфекции, после которой поддерживается устойчивый иммунитет;
- течение и исход болезни в значительной мере определяются амплитудой и согласованностью Т- и В-клеточного иммунного ответов.

На основе современных представлений о механизмах, определяющих течение вирусного гепатита В, можно считать, что модель противовирусного иммунного ответа описывает ведущие процессы этого заболевания. Задача оценки параметров модели (1.5)-(1.14) для вирусного гепатита В решалась следующим образом:

- по экспериментальным и литературным данным строится нулевое приближение α_{0i} параметров модели, при этом используются результаты прямых измерений или предположение, что межклеточные взаимодействия в ходе иммунного ответа следуют законам химической кинетики;
- с использованием клинических и экспериментальных данных, а также современных представлений о механизмах вирусного гепатита В строится *обобщённая картина болезни*, представляющая собой количественное описание её динамики в терминах переменных модели ($y_{obs j}$);

- на основе нулевого приближения α_{0i} и данных обобщённой картины проводится уточнение ряда параметров модели;
- результаты идентификации проходят проверку по независимым экспериментальным и клиническим данным.

Данный подход подробно описан в работах [16, 20, 30]. Здесь мы остановимся на описании двух приёмов, использованных для преодоления возникших трудностей.

Амплитуда изменений части переменных модели (V_f , F , E и B) на протяжении болезни составляет 10^5 - 10^{12} раз. Физический смысл задачи требует, чтобы эти данные были приближены с одинаковой относительной точностью. В противном случае сравнительно низкие значения V_f в начале и конце болезни завышаются на несколько порядков, что недопустимо искажает описание болезни. Поэтому традиционная оценка ошибки вида $\Phi(\alpha) \sim \sum_{j=1}^M (y(t_j, \alpha) - y_{obs\ j})^2$, где $y_{obs\ j}$ — данные наблюдений и обобщённой картины, а $y(t_j, \alpha)$ — вектор решения системы уравнений модели в точке t_j , не позволяла получить приемлемых оценок параметров. В связи с этим был использован следующий функционал невязки:

$$\Phi(\alpha) = \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N \left[\left(\frac{y^{(i)}(t_j, \alpha) - y_{obs\ j}^{(i)}}{y_{obs\ j}^{(i)}} \right)^2 + \left(\frac{y^{(i)}(t_j, \alpha) - y_{obs\ j}^{(i)}}{y^{(i)}(t_j, \alpha)} \right)^2 \right], \quad (1.15)$$

в котором данные наблюдений i -й переменной модели в момент времени t_j обозначены как $y_{obs\ j}^{(i)}$, а соответствующее решение модели — как $y^{(i)}(t_j, \alpha)$; M — общее количество моментов наблюдений, N — размерность вектора зависимых переменных модели; α — вектор идентифицируемых параметров. Для решения задачи поиска минимума функционала $\Phi(\alpha)$ использовались метод многогранника и квазинытоновский метод Дэвидона-Флетчера-Пауэлла.

Однако ввиду сложности и нелинейности модели использование функционала (1.15) само по себе ещё не гарантирует получения приемлемого приближения решений модели (1.5)-(1.14) к данным обобщённой картины. Численные эксперименты показали, что трудность состоит в выборе идентифицируемых параметров, значения которых меняются в процессе минимизации функционала $\Phi(\alpha)$. Если количество одновременно варьируемых параметров превышало 5-7, и если выбор набора параметров был неудачен, то процесс приводил к такому локальному минимуму, в котором решение модели приближало данные неудовлетворительно.

Анализ механизмов развития инфекционного заболевания позволяет представить заболевание как последовательность фаз или стадий, для каждой из которых характерны определённые процессы и зависимости.

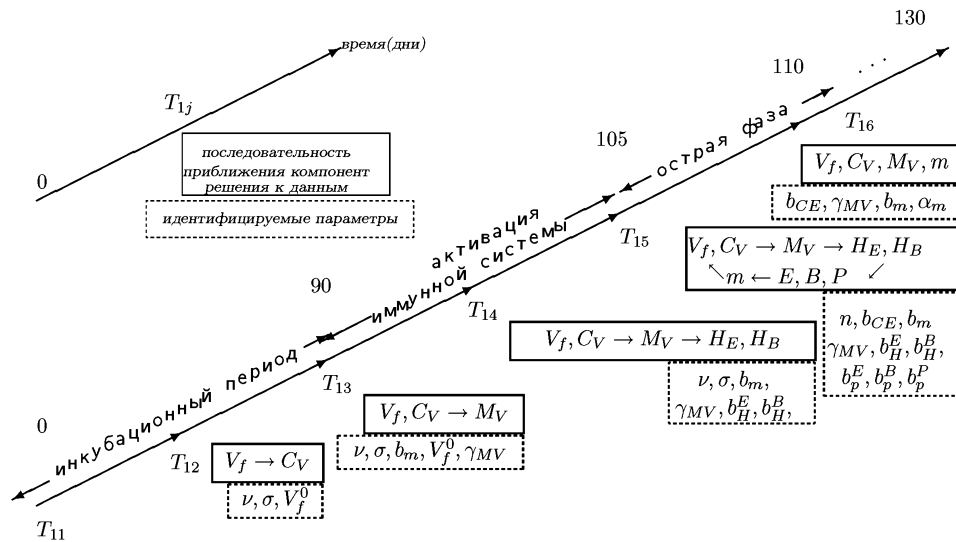


Рис. 1. Схема последовательной идентификации параметров модели по данным обобщённой картины острого течения вирусного гепатита В

Среди моделируемых процессов и переменных можно выделить ведущие, т. е. определяющие все остальные процессы и переменные. Использование этой информации позволяет свести задачу идентификации коэффициентов модели на интервале $T_{1,M} = [t_1, t_M]$ к последовательности задач приближения решения модели к данным на интервалах $T_{1,2}, T_{1,3}, \dots, T_{1,M}$ с помощью функционала (1.15). Последовательные фазы развития болезни, ведущие процессы и соответствующие им параметры показаны на рис. 1. Применение данного подхода позволило успешно решить задачу приближения решения модели противовирусного иммунного ответа к данным обобщённой картины вирусного гепатита В.

1.4. Математическая модель острой респираторной инфекции, вызванной вирусами гриппа А

Как уже отмечалось, механизмы иммунного ответа имеют универсальный характер и, следовательно, модель противовирусного иммунного ответа должна описывать любую вирусную инфекцию. Поэтому при переходе к моделированию новой вирусной инфекции должны меняться величины только тех параметров, которые характеризуют свойства вируса, а именно их инфекционность (γ_{VC}), скорость размножения (ν) и патогенность (b_m). Однако реальная ситуация сложнее; рассмотрим это на примере острой респираторной инфекции вирусами гриппа А.

Свойства вируса гриппа А резко отличаются от свойств вируса гепатита В:

- вирус гриппа А быстро размножается в клетках эпителия дыхательных путей: через сутки из заражённой клетки выходит $5 \cdot 10^2 - 10^3$ вирусных частиц (при гепатите В — через 2-3 суток и по 5-15 вирусов в сутки);
- клетка эпителия после выхода из неё вирусов гриппа А погибает, а клетка печени (гепатоцит) продолжает продуцировать вирусы гепатита В до тех пор, пока его не распознает и не разрушит цитотоксический Т лимфоцит.

Для образования в результате иммунного ответа большого количества лимфоцитов и антител требуется как минимум 5-6 дней. За это время вирус гриппа А способен заразить и разрушить все клетки эпителия дыхательных путей, что привело бы к очень тяжёлому заболеванию. Однако чаще всего этого не происходит, и большинство людей болеют гриппом в лёгкой форме. Значительная часть клеток эпителия не заражается вирусами гриппа. Устойчивость клеток эпителия к вирусу вызывается действием интерферона α (IFN- α).

Известно что IFN- α могут вырабатывать все клетки организма при попадании в них вируса, однако анализ данных по кинетике его синтеза показывают, что основным источником IFN- α являются макрофаги. Некоторое количество этих клеток присутствует во всех тканях организма, в том числе и в эпителии дыхательных путей. Для описания развития вирусной инфекции с учётом защитного действия IFN- α в модель противовирусного иммунного ответа дополнительно вводятся следующие переменные:

- $M_I(t)$ — концентрация макрофагов, продуцирующих IFN- α (в эпителии верхних отделов дыхательных путей);
- $I(t)$ — концентрация IFN- α (в эпителии верхних отделов дыхательных путей);
- $C_R(t)$ — концентрация клеток эпителия, защищённых от вирусной инфекции (в эпителии верхних отделов дыхательных путей).

Для описания динамики этих переменных используются следующие уравнения:

$$\frac{dM_I}{dt} = \gamma_{MI} V_f (M_I^* - M_I) - \alpha_{MI} M_I, \quad (1.16)$$

$$\frac{dI}{dt} = \rho_I M_I - \alpha_I I - \sigma_I I (C^* - C_V - C_R - m), \quad (1.17)$$

$$\frac{dC_R}{dt} = \sigma_R I (C^* - C_V - C_R - m) - \alpha_R C_R. \quad (1.18)$$

Уравнение (1.16) описывает изменение концентрации макрофагов, продуцирующих IFN- α . Первое слагаемое в правой части описывает продукцию интерферона в неактивированных макрофагах ($M_I^* - M_I$), скорость которой пропорциональна концентрации свободных вирусов V_f . Второе слагаемое описывает потерю активированными макрофагами способности продуцировать интерферон. Предполагается, что после потери способности продуцировать интерферон макрофаг под воздействием V_f может быть снова переведён в состояние продукции интерферона. В действительности это предположение верно лишь для первых 6–7 дней после начала инфекции, затем макрофаг на некоторое время переходит в рефрактерное состояние и не вырабатывает интерферон.

Уравнение (1.17) описывает изменение концентрации IFN- α . Слагаемые в правой части описывают продукцию интерферона индуцированными макрофагами, разрушение свободного интерферона в межклеточном пространстве и его связывание с рецепторами интактных клеток эпителия, соответственно.

Уравнение (1.18) описывает изменение концентрации эпителиальных клеток, устойчивых к вирусной инфекции под действием интерферона. Первое слагаемое справа описывает переход интактных эпителиальных клеток в состояние противовирусной устойчивости, второе — потерю этого состояния.

Учёт в модели противовирусного иммунного ответа защитного антивирусного действия интерферона требует небольших изменений уравнений для V_f и C_V :

$$\frac{dV_f}{dt} = \nu C_V + nb_{CE}C_V E - \gamma_{VF}V_f F - \gamma_{VM}V_f - \gamma_{VC}V_f(C^* - C_V - C_R - m), \quad (1.19)$$

$$\frac{dC_V}{dt} = \sigma V_f(C^* - C_V - C_R - m) - b_{CE}C_V E - b_m C_V. \quad (1.20)$$

Видоизменённая таким образом модель удовлетворительно описывает клинические данные по острой респираторной инфекции вирусами гриппа А [45].

1.5. Математическая модель бактериальной пневмонии

Основными процессами, лежащими в основе инфекционной патологии, являются иммунный ответ и воспаление. Несмотря на углублённую разработку различных биологических и медицинских аспектов воспалительной реакции её сущность и значение для организма до конца не раскрыты [35, 40]. Особенностью существующих математических моделей инфекционных заболеваний, вызванных бактериями, является то, что они по-

дробно описывают механизмы специфического иммунитета [3, 54, 61]. Однако, как показывает анализ механизмов ряда инфекций (например, вызванных условно-патогенной микрофлорой), роль специфических компонент иммунитета в возникновении заболеваний не является столь очевидной и определяющей по сравнению с фазой их завершения [13, 51, 64].

Наряду со специфическим иммунитетом в противобактериальной защите лёгких участвуют и другие защитные механизмы, связанные прежде всего с функционированием системы фагоцитов, поглощающих патоген на всех стадиях инфекционного процесса [21]. Для ряда инфекций фагоциты являются единственным типом клеток, уничтожающих микроорганизмы. Ранее были построены и исследованы математические модели, описывающие динамику фагоцитарных защитных реакций в организме [55, 56]. Однако в них не учитывалось, что в результате иммунного ответа скорость и эффективность фагоцитоза могут быть существенно повышены.

Одним из заметных проявлений воспалительной реакции при бактериальной инфекции в лёгких является резкое увеличение объёма жидкости в альвеолах (альвеолярный отёк). Это создаёт условия для увеличения скорости доставки защитных клеток и веществ из крови в лёгкие, но вместе с тем приводит к изменению структуры взаимодействий фагоцитов и бактерий в участке повреждения. Влияние отёка на развитие инфекции ранее в математических моделях не исследовалось.

В связи с этим возникла задача построения математической модели противобактериальной иммунной защиты, описывающей механизмы согласования рассматриваемых иммунофизиологических процессов. Эта задача была решена на примере одного из инфекционных патологических процессов — очаговой пневмонии, вызываемой условно-патогенными микроорганизмами. Особенность таких инфекций заключается в том, что в условиях нормального функционирования системы фагоцитов (главным образом, альвеолярных макрофагов) болезнь не возникает даже при постоянном поступлении микроорганизмов из внешней среды. Если же под влиянием некоторых факторов (таких как вирусные инфекции, переохлаждение, курение и т. п.) происходит нарушение функции фагоцитов, то размножение микроорганизмов приводит к повреждению и отёку лёгких, сопровождаемому усиленным притоком нейтрофилов (фагоцитов, несколько отличающихся от альвеолярных макрофагов) и других компонент плазмы крови. Развитие этих процессов происходит в первые часы и сутки после начала инфекции.

Известно, что противобактериальный иммунный ответ является в основном гуморальным [7], т. е. приводит к выработке антител. Ввиду широкой распространённости условно-патогенных бактерий во внешней среде и частой встречаемости их в составе нормальной микробной флоры человека в крови постоянно поддерживается высокий уровень антител. Например,

количество специфических антител к *S.aureus* обычно составляет не менее 0,02% от общей концентрации антител [63, 70]. С развитием инфекции часть антигенного материала с током межклеточной жидкости попадает в лимфатические узлы лёгких (ЛУ), где происходит иммунный ответ, приводящий через 5-7 суток к значительному увеличению продукции антител плазматическими клетками, которые образуются в результате каскадного деления и дифференцировки специфических В лимфоцитов. Антитела поступают из ЛУ через кровоток в участок воспаления, где взаимодействуют с поверхностными антигенами бактерий, что способствует увеличению скорости фагоцитоза [78].

В соответствии с описанной схемой противобактериальной иммунной защиты лёгких в качестве переменных математической модели пневмонии рассматриваются следующие величины, зависящие от времени: $K=K(t)$ — концентрация бактерий в объёме жидкости $V=V(t)$ тех сегментов лёгких, в которых развивается пневмония; $M_A=M_A(t)$ — концентрация альвеолярных макрофагов в $V(t)$; $N_A=N_A(t)$ — концентрация нейтрофилов в $V(t)$; $M_K=M_K(t)$ — концентрация антиген-презентирующих клеток (макрофагов, дендритических клеток и др.) в лимфатических узлах лёгких (ЛУ); $H_B=H_B(t)$ — концентрация специфических Т клеток помощников гуморального иммунного ответа в ЛУ; $B=B(t)$ — концентрация специфических В лимфоцитов в ЛУ; $P=P(t)$ — концентрация плазматических клеток в ЛУ; $F=F(t)$ — концентрация специфических антител в крови; $m=m(t)$ — концентрация разрушенных клеток в объёме $V(t)$.

Математическая модель пневмонии имеет вид системы 10 нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздыванием:

$$\begin{aligned} \frac{dK}{dt} = & \beta K - g(t)(l_1 g_1 + l_2 g_2) M_A K - \\ & - (l_1 h_1 + l_2 h_2) N_A K \frac{F}{F^*} - \frac{dV}{dt} \cdot \frac{K}{V}, \end{aligned} \quad (1.21)$$

$$\begin{aligned} \frac{dM_A}{dt} = & \gamma K + \alpha_M (M_A^* - M_A) - \\ & - c_1 g(t)(l_1 g_1 + l_2 g_2) M_A K - \frac{dV}{dt} \cdot \frac{M_A}{V}, \end{aligned} \quad (1.22)$$

$$\begin{aligned} \frac{dN_A}{dt} = & \chi K M_A + \alpha_N (N_A^* - N_A) - \\ & - c_2 (l_1 h_1 + l_2 h_2) N_A K \frac{F}{F^*} - \frac{dV}{dt} \cdot \frac{N_A}{V}, \end{aligned} \quad (1.23)$$

$$\frac{dV}{dt} = \delta (V^{max} - V) K + \alpha_V (V^* - V), \quad (1.24)$$

$$\frac{dM_K}{dt} = (M_K^{max} - M_K) \gamma_{MK} K - \alpha_{MK} M_K, \quad (1.25)$$

$$\begin{aligned}\frac{dH_B}{dt} &= b_H \left[\rho_H M_K(t - \tau_H) H_B(t - \tau_H) - M_K H_B \right] - \\ &\quad - b_P M_K H_B B + \alpha_H (H_B^* - H_B),\end{aligned}\quad (1.26)$$

$$\begin{aligned}\frac{dB}{dt} &= b_P^B \left[\rho_B M_K(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - \right. \\ &\quad \left. - M_K H_B B \right] + \alpha_B (B^* - B),\end{aligned}\quad (1.27)$$

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= b_P^P \rho_P M_K(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \\ &\quad + \alpha_P (P^* - P),\end{aligned}\quad (1.28)$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho_F P + \alpha_F (F^* - F),\quad (1.29)$$

$$\frac{dm}{dt} = \sigma K + \alpha_m (m^* - m) - \frac{dV}{dt} \cdot \frac{m}{V}.\quad (1.30)$$

Начальные условия соответствуют возникновению инфекции в момент времени $t = 0$:

$$\begin{aligned}K(0) &= K_0, \quad M_A(0) = M_A^*, \quad N_A(0) = N_A^*, \quad V(0) = V^*, \quad M_K(0) = 0, \\ H_B(0) &= H_B^*, \quad B(0) = B^*, \quad P(0) = P^*, \quad F(0) = F', \quad m(0) = m^*; \\ M_K(t)H_B(t) &= 0 \quad \forall t \in [-\tau_H, 0); \\ M_K(t)H_B(t)B(t) &= 0 \quad \forall t \in [-\tau, 0), \quad \tau = \max(\tau_B, \tau_P).\end{aligned}\quad (1.31)$$

Известно, что большинство пневмоний у взрослых людей возникает на фоне респираторных вирусных инфекций. Уменьшение скорости фагоцитоза бактерий альвеолярными макрофагами по сравнению с нормальной, приводящее к развитию пневмонии (например, при вирусной инфекции), описывается в модели функцией $g(t)$ (в уравнениях (1.21) и (1.22)). На основании количественных данных о зависимости величины кратности снижения скорости фагоцитоза макрофагов при вирусной инфекции от концентрации иммунных комплексов [51], мы предположили, что функция, описывающая временное снижение скорости фагоцитоза, имеет вид $g(t) = 1 - (1 - a_1^{-1}) \cdot e^{-a_2 t}$, где a_1 — максимальная кратность снижения скорости фагоцитоза при вирусной инфекции, а параметр a_2 характеризует темп восстановления фагоцитарной способности макрофагов.

Последние слагаемые в правой части уравнений (1.21)-(1.23) и (1.30) описывают на основе закона сохранения массы поправку в изменение концентраций клеток, вносимую изменением объёма жидкости в участке повреждения. Соответствующие оценки параметров построены на основе те-

ории химической кинетики по аналогии с оценками параметров диффузионных взаимодействий частиц на поверхности сферы [77, 81] а также объёмных взаимодействий клеток в растворителе с низкой молекулярной массой [81].

С использованием клинических, морфологических и экспериментальных данных [5, 12, 17, 75, 77, 81] построена обобщённая картина пневмонии, представляющая собой количественное описание динамики зависимых переменных модели (1.21)-(1.30). Построены начальные оценки параметров модели. Проведено уточнение части параметров по данным обобщённой картины пневмонии. В качестве величины, характеризующей отклонения решений системы уравнений модели от данных обобщённой картины, был использован следующий функционал:

$$F(\alpha) = \sum_{i,j} (\log_{10} x^i(t_j, \alpha) - \log_{10} x_{exp}^i(t_j))^2, \quad (1.32)$$

где α — вектор идентифицируемых параметров модели; $x^i(t_j, \alpha)$ — значение i -й компоненты решения системы уравнений модели в момент времени t_j ; $x_{exp}^i(t_j)$ — значение соответствующих данных обобщённой картины.

Для решения задачи минимизации функционала F на множестве допустимых значений параметров α (рассматриваются ограничения вида $0 < a_i \leq \alpha^{(i)} \leq b_i < \infty$) использованы метод многогранника и квазинытоновский метод Дэвидона-Флетчера-Пауэлла. При этом решения исходной системы ОДУ получены на основе линейных многошаговых методов, реализованных в комплексе DIFSUBDEL [4].

Отметим следующие важные особенности предложенной математической модели [32]:

- 1) момент начала инфекции определяется не попаданием патогена в организм, а потерей устойчивости состояния здоровья вследствие внешних причин;
- 2) выздоровление является результатом трёх согласованных процессов — немедленного воспалительного ответа, более позднего иммунного ответа и восстановления функции неспецифической защиты (фагоцитоза);
- 3) анализ чувствительности решений модели к вариации параметров показал сильную зависимость характеристик болезни от параметров воспалительного ответа и слабую — от параметров иммунного ответа, что соответствует современным представлениям о механизмах патогенеза бактериальных инфекций.

Ограниченность знаний и неполнота данных об относительном и абсолютном вкладах различных механизмов контроля бактериальных инфекций, например, в процесс выздоровления (теоретически можно выздо-

роветь без иммунного ответа) привели к необходимости решения задачи верификации параметров модели с более общих позиций. Для решения этой задачи был предложен подход, основанный на предположении об энергетической эффективности противоинфекционной защиты организма [31].

При построении количественных оценок энергетической цены противоинфекционной защиты важное значение имеет определение энергетической цены болезни.

1.5.1. Энергетическая цена пневмонии

Рассмотрим структуру расходов энергии в организме, вызываемых бактериальной пневмонией. Пусть E — энергетическая цена пневмонии. Эта величина включает энергию, используемую на синтез и жизнедеятельность инфекционных патогенов в лёгких (E_b), расходы энергии на образование и поддержание функции клеток, осуществляющих иммунную защиту лёгких ($E_{i.d.}$), расходы на регенерацию повреждённых клеток органа-мишени (E_r) и уменьшение отёка (E_{fil}), а также потери энергии в результате общего нарушения баланса энергии и веществ в ходе инфекционного патологического процесса (E_{fit}). Имеем:

$$E = E_b + E_{i.d.} + E_r + E_{fil} + E_{fit}. \quad (1.33)$$

Рассмотрим следующие величины, характеризующие удельные (в расчёте на одну клетку) расходы энергии на синтез бактерий (α_1), альвеолярных макрофагов (α_2), нейтрофилов (α_3), антигенпрезентирующих макрофагов в ЛУ (α_5), Т лимфоцитов помощников гуморального иммунного ответа (α_6), В лимфоцитов (α_7), плазматических клеток (α_8), антител (α_9), а также клеток паренхимы лёгких (α_{10}). Пусть $\beta_2, \beta_3, \beta_5, \beta_6, \beta_7, \beta_8$ — соответствующие удельные скорости расхода энергии на поддержание функции клеток.

Известно, что основная часть энергии, потребляемой бактериями в фазе экспоненциального роста, затрачивается на процессы деления. Пусть T — длительность инфекции. Тогда выражение для величины E_b записывается в виде

$$E_b = \alpha_1 \int_0^T \beta K(t) V(t) dt. \quad (1.34)$$

Затраты энергии на иммунную защиту лёгких ($E_{i.d.}$) могут быть классифицированы по трём признакам:

- 1) расходы на синтез (E_s) и поддержание (E_m) компонент защиты:

$$E_{i.d.} = E_s + E_m; \quad (1.35)$$

- 2) расходы на постоянную, т. е. независимую от инфекции (E_c) и индуцируемую защиту, связанную с повышением расходов энергии в ходе инфекции (E_i):

$$E_{i.d.} = E_c + E_i; \quad (1.36)$$

- 3) расходы на неспецифическую фагоцитарную, общую для всех типов патогенов (E^n) и специфическую защиту, связанную с образованием специфических иммунокомпетентных клеток и антител (E^s):

$$E_{i.d.} = E^n + E^s. \quad (1.37)$$

В соответствии с этой классификацией рассмотрим следующие компоненты энергетической цены иммунной защиты лёгких: $E_s^n = E_{sc}^n + E_{si}^n$ — расход энергии на образование неспецифических компонент иммунной защиты лёгких; $E_s^s = E_{sc}^s + E_{si}^s$ — расходы на образование специфических компонент иммунной защиты лёгких; $E_m^n = E_{mc}^n + E_{mi}^n$ — расходы на функционирование неспецифических компонент иммунной защиты лёгких; $E_m^s = E_{mc}^s + E_{mi}^s$ — расходы на функционирование специфических компонент иммунной защиты лёгких; $E_c^n = E_{cs}^n + E_{cm}^n$ — расходы на постоянную неспецифическую иммунную защиту лёгких; $E_c^s = E_{cs}^s + E_{cm}^s$ — расходы на постоянную специфическую иммунную защиту лёгких; $E_i^n = E_{is}^n + E_{im}^n$ — расходы на индуцируемую неспецифическую иммунную защиту лёгких; $E_i^s = E_{is}^s + E_{im}^s$ — расходы на индуцируемую специфическую иммунную защиту лёгких. Имеем:

$$E_{i.d.} = E_s^n + E_s^s + E_m^n + E_m^s = E_c^n + E_c^s + E_i^n + E_i^s. \quad (1.38)$$

Выражения для величин, входящих в правую часть (1.38), построены на основе уравнений математической модели пневмонии (1.21)-(1.30). Например, величина E_s^n может быть вычислена следующим образом:

$$E_s^n = \alpha_2 \int_0^T (\gamma K(t) + \alpha_M M_A^*) V(t) dt + \alpha_3 \int_0^T (\chi K(t) M_A(t) + \alpha_N N_A^*) V(t) dt + \alpha_2 \alpha_M M_A^* (V_{tot}^* - V^*) T + \alpha_3 \alpha_N N_A^* (V_{tot}^* - V^*) T \quad (1.39)$$

и представляет собой сумму расходов энергии на образование фагоцитов, поступающих в повреждённые (1-е и 2-е слагаемые в правой части (1.39)) и нормальные сегменты лёгких (3-е и 4-е слагаемые). V_{tot}^* — общий объём жидкости (альвеолярного сурфактанта) в нормальных лёгких ($V_{tot}^* \approx 90$ мл [81]).

Оценки значений величин удельных расходов энергии в ходе болезни, представленные в табл. 1, были получены на основании следующих данных и предположений:

- Энергетические затраты на синтез бактерий составляют около 0,3 Дж на 1 мг сухого веса [9, 57]. Сухой вес бактерии составляет около 20% от общего веса [73]; содержание белка составляет 50–70% сухого веса бактерий.
- Доля затрат энергии на синтез белка в клетке примерно равна относительному содержанию белка на единицу сухого веса клетки [9].
- Схожесть относительного содержания основных биохимических составляющих (белки, нуклеиновые кислоты, липиды, полисахариды) сухого веса бактерий и лейкоцитов [9, 36]; сухой вес эукариотической клетки составляет 30% от общего веса клетки.
- Средний уровень энергозатрат лейкоцитами составляет $5 \cdot 10^{-3}$ Вт/г [11].
- Покоящиеся и активированные клетки иммунной системы имеют одинаковый удельный расход энергии на метаболизм на единицу веса.
- Величина удельных затрат энергии на уменьшение отёка при бактериальной инфекции лёгких равна величине удельных затрат энергии на фильтрацию жидкости в почках, составляющей около 2,9 Дж/мл [36, 68].
- Энергетические потери вследствие снижения приспособленности в разгар пневмонии средней тяжести составляют 25% от величины основного обмена [58, 79].

Таблица 1. Оценки значений величин удельных расходов энергии в процессах противинфекционной защиты лёгких при пневмонии.

Параметр	Размерность	Оценка	Значение	Параметр	Размерность	Оценка	Значение
α_1	Дж/кл	$8 \cdot 10^{-12} - 7 \cdot 10^{-11}$	$3 \cdot 10^{-11}$				
α_2	То же	$9 \cdot 10^{-8} - 8 \cdot 10^{-7}$	$3,6 \cdot 10^{-7}$	β_2	Дж/(сут·кл)	$4 \cdot 10^{-7} - 4 \cdot 10^{-6}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$
α_3	То же	$2 \cdot 10^{-8} - 2 \cdot 10^{-7}$	$8,1 \cdot 10^{-8}$	β_3	То же	$10^{-7} - 9 \cdot 10^{-7}$	$3,8 \cdot 10^{-7}$
α_4	Дж/мл	1–6	2,9				
α_5	Дж/кл	$2 \cdot 10^{-8} - 2 \cdot 10^{-7}$	$9 \cdot 10^{-8}$	β_5	То же	$10^{-7} - 10^{-6}$	$4,3 \cdot 10^{-7}$
α_6	То же	$7 \cdot 10^{-9} - 6 \cdot 10^{-8}$	$2,7 \cdot 10^{-8}$	β_6	То же	$3 \cdot 10^{-8} - 3 \cdot 10^{-7}$	$1,3 \cdot 10^{-7}$
α_7	То же	$7 \cdot 10^{-9} - 6 \cdot 10^{-8}$	$2,7 \cdot 10^{-8}$	β_7	То же	$3 \cdot 10^{-8} - 3 \cdot 10^{-7}$	$1,3 \cdot 10^{-7}$
α_8	То же	$2 \cdot 10^{-8} - 2 \cdot 10^{-7}$	$9 \cdot 10^{-8}$	β_8	То же	$10^{-7} - 10^{-6}$	$4,3 \cdot 10^{-7}$
α_9	Дж/мол.	$5 \cdot 10^{-17} - 10^{-16}$	$9 \cdot 10^{-17}$				
α_{10}	Дж/кл	$9 \cdot 10^{-8} - 8 \cdot 10^{-7}$	$3,6 \cdot 10^{-7}$	β_{10}	То же	$2 \cdot 10^{-4} - 10^{-3}$	$6,3 \cdot 10^{-4}$

Интервалы неопределённости значений параметров в табл. 1 связаны с несколькими факторами, в том числе с ошибками определения веса клеток,

расхода АТФ на высвобождение энергии, потребления клетками энергии в норме, а также возможным изменением этих величин в динамике инфекционного процесса, и некоторыми другими. На основании данных [11, 53, 57] считаем, что каждый из упомянутых факторов вносит неопределенность порядка 50% относительно базовых значений соответствующих величин. В графе "Значение" указаны значения параметров, используемые при проведении расчетов.

Результаты расчётов значений составляющих величины E на отрезке времени $[0;100 \text{ сут}]$ представлены на рис. 2. Считаем, что момент времени $t=0$ совпадает с началом инфекции. По оси абсцисс указаны обозначения компонент суммарной энергетической цены противоинфекционной защиты, десятичные логарифмы значений которых отложены по оси ординат.

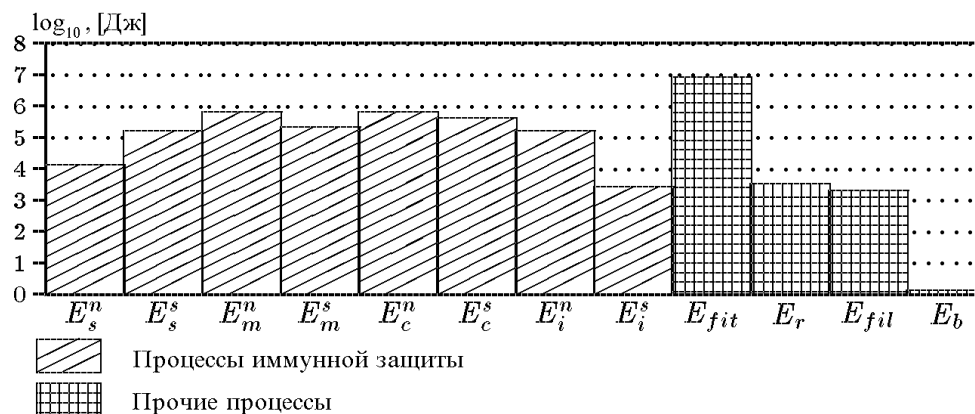


Рис. 2. Энергетическая цена противоинфекционной защиты лёгких при пневмонии

На основе анализа рис. 2 отметим следующее: 1) основная часть энергетической цены пневмонии средней тяжести (до 90%) приходится на потери энергии вследствие снижения приспособленности, и составляет согласно полученной оценке около половины энергии среднесуточного нормального метаболизма; 2) в структуре иммунной и фагоцитарной защиты лёгких наибольшее количество энергии затрачивается на поддержание жизнедеятельности фагоцитов, и составляет примерно 8% от величины E (общей энергетической цены пневмонии) на интервале 100 сут; 3) расходы энергии на постоянную (в отсутствие инфекции) фагоцитарную и иммунную защиту лёгких сравнительно высоки и сопоставимы по величине; 4) среди рассмотренных механизмов защиты лёгких наименьшие расходы энергии связаны со специфическим противобактериальным иммунным ответом; 5) расходы на регенерацию клеток паренхимы лёгких и удаление жидкости из альве-

ол невысоки и сопоставимы с расходами на индуцируемую специфическую защиту; 6) низкий уровень энергии, потребляемой в ходе инфекции бактериями.

В табл. 2 представлены значения основных величин, характеризующих энергетику противоинфекционной защиты лёгких при пневмонии.

Таблица 2. Оценки значений величин удельных расходов энергии в процессах противоинфекционной защиты лёгких при пневмонии.

Величина	Значение, [Дж]	Величина	Значение, [Дж]	Величина	Значение, [Вт]	Величина	Значение [Вт]
E_b	1,2	E_{fil}	$2,2 \cdot 10^3$	\widetilde{W}_b	$8,3 \cdot 10^{-6}$	\widetilde{W}_{fil}	$4,5 \cdot 10^{-3}$
E_r	$3,8 \cdot 10^3$	E_{fit}	$9,4 \cdot 10^6$	\widetilde{W}_r	$6,4 \cdot 10^{-3}$	\widetilde{W}_{fit}	65
E_s^n	$1,3 \cdot 10^4$	E_c^n	$6,2 \cdot 10^5$	\widetilde{W}_s^n	$3,6 \cdot 10^{-2}$	\widetilde{W}_c^n	$7,2 \cdot 10^{-2}$
E_s^s	$1,7 \cdot 10^5$	E_c^s	$3,9 \cdot 10^5$	\widetilde{W}_s^s	$2,1 \cdot 10^{-2}$	\widetilde{W}_c^s	$4,6 \cdot 10^{-2}$
E_m^n	$7,9 \cdot 10^5$	E_i^n	$1,8 \cdot 10^5$	\widetilde{W}_m^n	0,27	\widetilde{W}_i^n	0,21
E_m^s	$2,3 \cdot 10^5$	E_i^s	$3,0 \cdot 10^3$	\widetilde{W}_m^s	$3,1 \cdot 10^{-2}$	\widetilde{W}_i^s	$6,0 \cdot 10^{-3}$

1.5.2. Противоинфекционная защита и оптимальность

Вычислим энергетическую цену E^* противоинфекционной защиты "в целом": как при наличии, так и при отсутствии инфекции. Рассмотрим отрезок времени T^* , на котором будем оценивать функционирование противоинфекционной защиты. Пусть T — длительность одной инфекции ($T \ll T^*$). Рассмотрим процесс взаимодействия организма с одним видом микроорганизмов. Предположим, что инфекции повторные, а в момент очередного заражения, происходящего с постоянной частотой ν , все величины параметров защитных систем (за исключением параметра a_1) соответствуют фиксированной норме. Пусть α — вектор параметров системы уравнений математической модели защитной воспалительной реакции при пневмонии. Предположим, что T^* не зависит от ν . Тогда величину E^* можно представить в следующем виде:

$$E^* = E^*(\alpha, \nu) = \nu T^* E(\alpha) + (1 - \nu T) T^* \overline{W}(\alpha), \quad (1.40)$$

где первое слагаемое справа обозначает расходы энергии на взаимодействие с патогеном, а второе слагаемое — расходы энергии на поддержание иммунитета в отсутствие инфекции. $E(\alpha)$ — энергетическая цена противоинфекционной защиты в случае единичной инфекции (вычисляется по формуле (1.33)); νT^* — общее число инфекций за время T^* . Величина $\overline{W}(\alpha)$ есть скорость расхода энергии на противоинфекционную защиту в норме

и может быть вычислена по формуле:

$$\overline{W}(\alpha) = (E_c^n + E_c^s)/T. \quad (1.41)$$

Представим α в следующем виде: $\alpha = (\alpha', \alpha'')$, где $\alpha' \in A'$ — вектор тех параметров системы уравнений модели, которые явным образом входят в компоненты энергетической цены иммунной защиты; α'' — остальные компоненты вектора α . Пусть $A' \subset \mathbb{R}_+^{L'}$ — замкнутое ограниченное подмножество неотрицательного ортанта в $\mathbb{R}^{L'}$, L' — размерность вектора α' . Рассмотрим следующую задачу: при каждом фиксированном ν определить значения α' такие, что выполняется следующее равенство:

$$\tilde{E}^*(\nu) = \min_{\alpha' \in A'} E^*(\alpha, \nu). \quad (1.42)$$

Рассмотрим частный случай поставленной задачи, зафиксировав все компоненты вектора α' кроме M_A^* (этот параметр выбран на основе результатов анализа чувствительности). На рис. 3 показана динамика концентрации микроорганизмов в лёгких, соответствующая оптимальным значениям M_A^* при различных ν . Видно, что при низкой частоте инфекций, энергетически выгодным оказывается такое состояние системы противoinфекционной защиты, которое приводит к острой форме бактериальной инфекции с выздоровлением; при высоких значениях ν оптимальное значение M_A^* соответству-

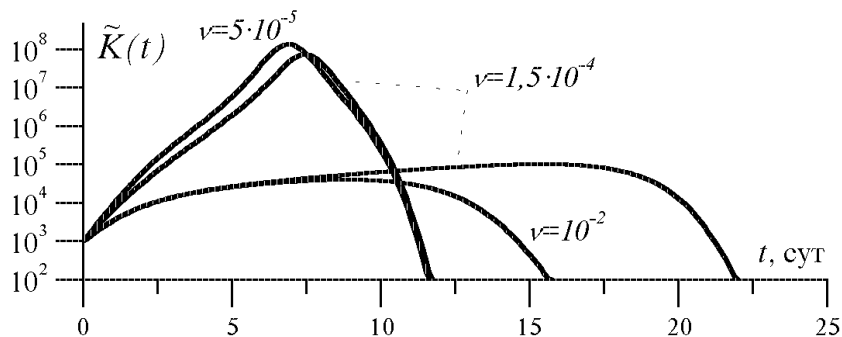


Рис. 3. Вид оптимальных траекторий $\tilde{K}(t)$ для некоторых ν

ет более вялой, субклинической форме инфекции. Частота $\nu = 1,5 \cdot 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$ является порогом, при котором сосуществуют два решения задачи оптимизации, соответствующих острой и субклинической форме болезни. Результаты расчётов позволяют сделать следующие выводы: 1) энергетическая цена заболевания является важной характеристикой набора величин параметров математической модели пневмонии и позволяет обосновать норму

строения и функционирования иммунной системы при заданных условиях внешней среды; 2) в зависимости от вирулентности микроорганизма и частоты инфицирования минимальный расход энергии на противомикробную защиту достигается при двух принципиально различных режимах протекания инфекции: острой, клинически выраженной форме болезни, которая характерна для более вирулентных и редких инфекций, и субклинической, более продолжительной и с незначительным повреждением организма форме болезни, характерной для менее вирулентных и частых инфекций.

Показано, что энергетическая цена пневмонии определяется главным образом величиной снижения приспособленности, вызванного общими нарушениями баланса притоков и расходов энергии, и в меньшей степени расходами энергии на иммунную защиту. В отсутствие заболевания энергия расходуется на образование и поддержание функции клеток неспецифической (фагоцитарной) и специфической защиты (лимфоциты и антитела). На основе энергетического критерия эффективности удалось перейти от моделирования динамики болезни к исследованию механизмов долговременной адаптации иммунной системы. С использованием указанного критерия оптимальности сформулирована задача оценки параметров иммунной защиты организма. Предполагается, что искомые значения параметров можно интерпретировать как норму состояния защитных систем при заданной антигенной нагрузке.

Полученные результаты помогают объяснить формирование хронических бактериальных инфекций не только как результат нарушения механизмов защиты, но и как следствие адаптации и оптимизации этих механизмов. Рассмотрим результаты, приведённые на рис. 3. При высокой частоте инфицирования энергетически эффективной становится субклиническая форма инфекции, характеризуемая низкой концентрацией бактерий, которая, однако, длительно сохраняется в организме. Такое состояние можно интерпретировать как формирование хронической, вяло текущей бактериальной инфекции. Следовательно, переход от острой инфекции с выздоровлением к хронической можно рассматривать как закономерный адаптационный сдвиг, закреплённый естественным отбором, в целях экономии энергетических ресурсов. С этой точки зрения лечение хронической бактериальной инфекции должно обязательно включать меры по снижению частоты повторных заболеваний и обострений.

В работах [6, 51] показано, что наиболее частой причиной развития бактериальных инфекций лёгких являются вирусные инфекции, которые подавляют функцию альвеолярных макрофагов и других фагоцитов и тем самым нарушают устойчивость состояния здоровья (напомним, что в модели пневмонии (1.21)-(1.31) снижение эффективности постоянной неспецифической защиты описывается функцией $g(t)$). Следовательно, во многих

случаях первым этапом излечения хронической бактериальной инфекции является излечение или защита от частых или хронических вирусных инфекций [2].

1.6. Математическое моделирование возрастных изменений популяции периферических Т лимфоцитов

При исследовании математических моделей инфекционных заболеваний мы предполагали, что параметры моделей остаются постоянными на всём интервале моделирования. Это предположение верно для кратковременных острых инфекций, но не выполняется в случае длительных хронических инфекций. Следовательно, необходимо исследовать закономерности изменений иммунной системы на длительных интервалах времени.

Не менее важна задача описания нарушений функции иммунной системы, перехода её в такое состояние, при котором она не обеспечивает надёжной защиты от патогенов, что приводит к нарастанию частоты и тяжести заболеваний. Такие состояния в клинической иммунологии принято называть иммунодефицитами. Наиболее массовая группа населения с иммунодефицитами — это пожилые люди. Следовательно, актуальной является задача описания динамики системы иммунитета в старших возрастных группах, её зависимости от заболеваний, образа жизни и наследственности.

1.6.1. Общая схема возрастных изменений Т системы иммунитета

Снижение эффективности функционирования иммунной системы в старших возрастных группах является хорошо известным фактом. Это утверждение основано на данных о значительном росте, с увеличением возраста, частоты и тяжести инфекционных, онкологических и аутоиммунных заболеваний и обусловленной ими смертности [42, 82]. При этом оказалось, что возрастные изменения в иммунной системе происходят гораздо сложнее, чем это представлялось раньше. Наряду с уменьшением количества и снижением ряда функциональных характеристик Т лимфоцитов отмечается, что система В лимфоцитов с возрастом меняется мало, а компоненты неспецифической защиты в пожилом возрасте даже более активны, чем у молодых людей. Таким образом, происходит не просто снижение функции системы противинфекционной защиты, а её адаптивная перестройка. В последние годы получены данные, указывающие на возможную роль явлений репликативного истощения и сужения антигенного репертуара пула периферических лимфоцитов в старении иммунной системы [46, 66]. Вместе с тем при обследованиях людей, проживших не менее ста лет и сохранивших относительное здоровье, установлено, что ряд иммунологических

характеристик у них соответствует возрастной норме 50-60 лет [48]. Это показывает, что опасное ослабление иммунитета в пожилом возрасте не является неизбежным. Естественно возникает вопрос о том, какие факторы влияют на темп старения иммунитета и возможно ли его замедлить.

В процессе старения изменяются различные характеристики иммунной системы, но наиболее значительные сдвиги происходят в Т клеточном иммунитете. Одним из таких проявлений является возрастная инволюция тимуса. Уменьшение количества лимфоидной ткани тимуса начинается сразу после наступления половой зрелости и характеризуется быстрым уменьшением количества ткани в 4-5 раз к 35-40 годам с последующим замедлением процесса.

Количественные изменения в периферических органах иммунной системы, происходящие при старении, обсуждаются гораздо реже. Анализ гистологических данных показывает, что с увеличением возраста интактная периферическая лимфоидная ткань (ИПЛТ) замещается соединительной и жировой тканью. Этот процесс начинается после 18-20 лет и продолжается до максимального возраста. Последние данные свидетельствуют о 3-4-кратном сокращении объёма ИПЛТ в течение жизни (М. Р. Сапин, неопубликованные данные).

Механизмы регуляции объёма периферической лимфоидной ткани не изучены. Вероятно, они связаны с интенсивностью воспалительных процессов, а также с конкуренцией между реакцией соединительной ткани и общей активностью иммунной системы.

Лимфоциты, образовавшиеся в результате деления стволовой клетки и последующей дифференцировки в тимусе, ещё не участвовавшие в иммунном ответе, называются наивными. В ходе иммунного ответа на патогенный фактор специфические к этому патогену наивные лимфоциты совершают 15-20 делений, в результате чего количество клеток данной специфичности увеличивается в 10^5 - 10^6 раз. После элиминации патогенного фактора подавляющее большинство этих клеток (90-95%) погибает в течение нескольких дней в результате апоптоза, а остальные клетки трансформируются в клетки памяти. Концентрация клеток памяти данной специфичности примерно в 100 раз больше концентрации исходных наивных клеток, что обеспечивает более высокую скорость и амплитуду вторичного иммунного ответа.

Нормальное функционирование иммунной системы у человека старше 20 лет характеризуется образованием избыточного количества Т лимфоцитов памяти, что приводит к конкуренции между ними и к уменьшению среднего времени жизни этих клеток. С увеличением возраста происходит уменьшение притока наивных Т клеток, что приводит к снижению их концентрации и постепенному освобождению занятой ими ниши. Следовательно, образующиеся в избытке Т клетки памяти могут конкурировать не только за свою нишу, но и за освободившуюся часть ниши наивных клеток.

Предполагаем, что общее количество лимфоцитов в организме связано с ёмкостью периферической иммунной системы, и если лимфоцитов образуется больше, чем может находиться в лимфатических узлах, то они подвергаются ускоренной гибели, а если их меньше этого количества, то лимфоциты, и прежде всего клетки памяти, начинают делиться, пока не заполнится свободное пространство. На рис. 4 представлена блок-схема механизмов поддержания гомеостаза Т системы иммунитета. Процесс деления лимфоци-

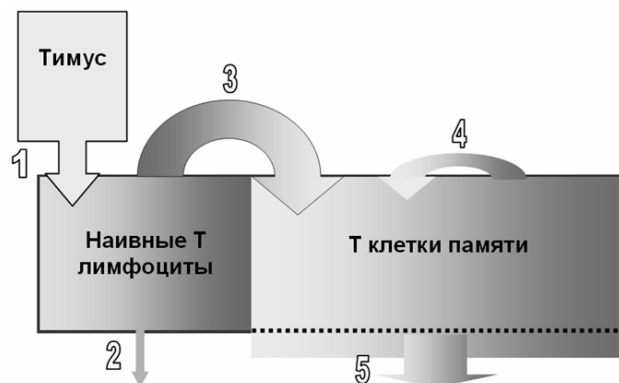


Рис. 4. Блок-схема процессов гомеостатической регуляции Т системы иммунитета: 1 — пополнение пула наивных Т лимфоцитов за счёт притока из тимуса; 2 — естественная гибель наивных Т лимфоцитов; 3 — переход наивных Т лимфоцитов в Т клетки памяти под действием антигенной стимуляции; 4 — пополнение пула Т клеток памяти за счёт деления клеток памяти под действием антигенной стимуляции; 5 — механизм поддержания гомеостатической концентрации Т лимфоцитов в ИПЛТ, гибель избыточных Т клеток памяти. Изменения интенсивности серого цвета иллюстрируют наличие клеток с разной длиной теломеров: светло-серый цвет соответствует клеткам, имеющим длинные теломеры, тёмно-серый — короткие теломеры.

тов сопровождается постепенным сокращением длины концевых участков хромосом, называемых теломерами. После того, как теломеры данной клетки сокращаются до определённой длины (4000–5000 пар оснований), клетка теряет способность делиться [46]. Эта критическая длина имеет название предела Хейфлика. Длина теломеров может служить мерой репликативного потенциала клетки и, следовательно, является важной характеристикой их иммунокомпетентности. Отметим, что с возрастом происходит снижение длины теломеров у кроветворных стволовых клеток, это также влияет на репликативный потенциал её потомков. Снижение функции тимуса и поступление в организм антигенов, вызывающих иммунный ответ, приводят к увеличению с возрастом доли клеток памяти с низким репликативным потенциалом, вытесняющих наивные клетки с более высоким репликативным потенциалом.

1.6.2. Математическая модель старения популяции периферических Т лимфоцитов

В соответствии с описанной выше схемой возрастных изменений Т системы иммунитета будем считать, что выполнены следующие гипотезы.

1. Популяция наивных клеток в ИПЛТ (интактной периферической лимфоидной ткани) пополняется за счёт притока наивных Т лимфоцитов из тимуса.

2. Наивные Т лимфоциты участвуют в иммунном ответе на различные антигены, суммарное воздействие которых на иммунную систему обобщаем понятием антигенная нагрузка.

3. В результате первичного иммунного ответа некоторая часть образовавшейся популяции специфических лимфоцитов погибает, а остальная часть переходит в клетки памяти.

4. В иммунном ответе на уже знакомый антиген участвуют специфические Т клетки памяти, пополняющие в итоге собственную популяцию.

5. Процесс деления клеток сопровождается снижением их репликативного потенциала и репликативного потенциала их потомков.

6. Постоянная концентрация Т лимфоцитов в ИПЛТ поддерживается за счёт регуляции времени жизни клеток памяти.

7. С увеличением возраста происходит снижение объёма ИПЛТ, скорости продукции наивных Т лимфоцитов в тимусе, а также длины теломеров стволовых кроветворных клеток.

Рассмотрим следующие величины:

- $N(t)$ — концентрация наивных Т лимфоцитов в ИПЛТ в момент времени t , [кл/мл];
- $P_N(t)$ — средняя длина теломеров в популяции наивных Т лимфоцитов в момент t , [п.о./кл];
- $M(t)$ — концентрация Т клеток памяти в ИПЛТ в момент t , [кл/мл];
- $P_M(t)$ — средняя длина теломеров в популяции Т клеток памяти в момент t , [п.о./кл];
- $N^*(t)$ — скорость притока наивных Т лимфоцитов в ИПЛТ в момент t , [кл/сут.];
- $V(t)$ — объём ИПЛТ в момент t , [мл];
- $P^*(t)$ — длина теломеров во вновь образующихся наивных Т клетках в момент t , [п.о./кл].

Математическую модель старения популяции периферических Т лимфоцитов будем строить в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Предполагаем, что в объёме ИПЛТ клетки иммунной системы и антигены распределены равномерно. Взаимодействия между ними рассматриваем на основе закона действующих масс.

Формула для конечного приращения величины $N(t)$ на отрезке времени $[t; t + \Delta t]$ с точностью до членов второго порядка малости по Δt имеет вид

$$\begin{aligned} \Delta N(t) = N(t + \Delta t) - N(t) = & \frac{N^*(t)}{V(t)} \Delta t - \alpha_1 \frac{L}{V(t)} N(t) \Delta t - \\ & - \mu_N N(t) \Delta t - \frac{V(t + \Delta t) - V(t)}{V(t)} N(t + \Delta t). \end{aligned} \quad (1.43)$$

Первое слагаемое в правой части (1.43) описывает увеличение за время Δt концентрации наивных Т лимфоцитов в ИПЛТ в результате их притока из тимуса. Второе слагаемое описывает снижение концентрации наивных Т лимфоцитов в результате их антигенной стимуляции и процессов размножения/гибели с образованием популяции Т клеток памяти. Предполагаем, что скорость перехода пропорциональна величине $N(t)$ и удельной антигенной нагрузке $L/V(t)$, где L — общая антигенная нагрузка (считаем, что эта величина постоянна). Коэффициент пропорциональности α_1 характеризует чувствительность наивных Т лимфоцитов к антигенной стимуляции. Третье слагаемое описывает естественную гибель наивных Т лимфоцитов. Величина μ_N обратна среднему времени жизни этих клеток при отсутствии антигенной стимуляции. Последнее слагаемое описывает изменение величины $N(t)$ в результате изменения объёма $V(t)$. Действительно, закон сохранения количества клеток можно записать в виде $N(t)V(t) = N(t + \Delta t)V(t + \Delta t)$, откуда после очевидных преобразований следует искомое выражение для $\Delta N(t)$. Разделив соотношение (1.43) на Δt и переходя к пределу при $\Delta t \rightarrow 0$, получаем уравнение динамики концентрации наивных Т лимфоцитов в ИПЛТ:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{N^*}{V} - \alpha_1 \frac{L}{V} N - \mu_N N - \frac{dV}{dt} \frac{N}{V}. \quad (1.44)$$

Аналогично строится уравнение для описания динамики возрастных изменений концентрации Т клеток памяти в ИПЛТ. В окончательном виде оно записывается как

$$\frac{dM}{dt} = \rho_1 \alpha_1 \frac{L}{V} N + \rho_2 \alpha_2 \frac{L}{V} M + \mu_M (C^* - N - M) - \frac{dV}{dt} \frac{M}{V}. \quad (1.45)$$

Первое слагаемое в правой части (1.45) описывает увеличение концентрации Т клеток памяти в результате деления и дифференцировки наивных Т лимфоцитов. Коэффициент ρ_1 равен среднему числу Т клеток памяти, образующихся из одного наивного Т лимфоцита. Второе слагаемое описывает процесс размножения Т клеток памяти. Вид его аналогичен первому слагаемому. Коэффициент ρ_2 равен количеству Т лимфоцитов, образовавшихся из одной клетки памяти. Величина α_2 характеризует чувствительность Т клеток памяти к антигенной стимуляции. Предполагаем, что механизм

гомеостатической регуляции иммунной системы включает поддержание постоянной концентрации Т лимфоцитов в ИПЛТ. Этому предположению соответствует структура третьего слагаемого в правой части (1.45). Здесь C^* — нижняя граница допустимой концентрации Т лимфоцитов в ИПЛТ, а μ_M — удельная скорость гибели “избыточных” клеток памяти. Последнее слагаемое учитывает изменение концентрации клеток памяти в результате изменения объёма ИПЛТ.

Построим уравнения динамики средней длины теломеров наивных Т лимфоцитов и клеток памяти. Приращение суммарной длины теломеров в популяции наивных Т лимфоцитов на отрезке $[t; t + \Delta t]$ имеет вид

$$\begin{aligned} & P_N(t + \Delta t)N(t + \Delta t)V(t + \Delta t) - P_N(t)N(t)V(t) = \\ & = N^*(t)P^*(t)\Delta t - (\alpha_1 LN(t) + \mu_N N(t)V(t))P_N(t)\Delta t, \end{aligned} \quad (1.46)$$

где первое слагаемое в правой части характеризует увеличение за время Δt суммарной длины теломеров в результате притока Т лимфоцитов из тимуса, а второе слагаемое — уменьшение суммарной длины теломеров в результате перехода наивных Т лимфоцитов в клетки памяти и естественной гибели (см. второе и третье слагаемые в правой части (1.44)). Соотношение (1.46) перепишем следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{P_N(t + \Delta t) - P_N(t)}{\Delta t} & = \frac{P_N(t)N(t)V(t) - P_N(t)N(t + \Delta t)V(t + \Delta t)}{N(t + \Delta t)V(t + \Delta t)\Delta t} + \\ & + \frac{N^*(t)P^*(t)\Delta t - (\alpha_1 LN(t) + \mu_N N(t)V(t))P_N(t)\Delta t}{N(t + \Delta t)V(t + \Delta t)\Delta t}. \end{aligned} \quad (1.47)$$

Переходя к пределу при $t \rightarrow 0$, получаем:

$$\frac{dP_N}{dt} = -\frac{P_N}{NV} \frac{d}{dt}(NV) + \frac{N^*P^*}{NV} - \alpha_1 \frac{LP_N}{V} - \mu_N P_N. \quad (1.48)$$

Из (1.44) следует, что

$$\frac{d}{dt}(NV) = \frac{dN}{dt}V + \frac{dV}{dt}N = N^* - \alpha_1 LN - \mu_N NV. \quad (1.49)$$

Таким образом,

$$\begin{aligned} \frac{dP_N}{dt} & = -\frac{P_N}{NV}(N^* - \alpha_1 LN - \mu_N NV) + \\ & + \frac{N^*P^*}{NV} - \frac{\alpha_1 LP_N}{V} - \mu_N P_N = (P^* - P_N) \frac{N^*}{NV}. \end{aligned} \quad (1.50)$$

Итак, уравнение для средней длины теломеров у наивных Т лимфоцитов в ИПЛТ имеет вид

$$\frac{dP_N}{dt} = (P^* - P_N) \frac{N^*}{NV}. \quad (1.51)$$

Приращение суммарной длины теломеров в популяции Т клеток памяти на отрезке $[t; t + \Delta t]$ представимо в виде

$$\begin{aligned} & P_M(t + \Delta t)M(t + \Delta t)V(t + \Delta t) - P_M(t)M(t)V(t) = \\ & = \rho_1\alpha_1LN(t)(P_N(t) - \lambda_N)\Delta t + \rho_2\alpha_2LM(t)(P_M(t) - \lambda_M)\Delta t - \\ & - \alpha_2LM(t)\lambda_M\Delta t + \mu_MV(t)(C^* - N(t) - M(t))P_M(t)\Delta t. \end{aligned} \quad (1.52)$$

Первое слагаемое в правой части (1.52) описывает увеличение суммарной длины теломеров в популяции Т клеток памяти в результате деления и дифференцировки наивных Т лимфоцитов; $(P_N(t) - \lambda_N)$ — средняя длина теломеров Т клеток памяти, образующихся в момент t из наивных Т клеток (λ_N — среднее количество пар оснований, на которое сокращается длина теломеров наивных Т лимфоцитов в результате иммунного ответа). Второе слагаемое описывает аналогичный механизм изменения суммарной длины теломеров Т клеток памяти в результате их собственного деления, где $(P_M(t) - \lambda_M)$ — средняя длина теломеров у потомков делящихся клеток памяти, образовавшихся в момент t . Третье слагаемое описывает сокращение средней длины теломеров у делящихся клеток памяти в результате иммунного ответа. Четвёртое слагаемое в правой части (1.52) описывает изменения, происходящие вследствие гомеостатической регуляции общей численности Т клеток памяти в ИПЛТ (см. уравнение (1.45)). Преобразуя соотношение (1.52) и переходя к пределу при $\Delta t \rightarrow 0$, получаем:

$$\begin{aligned} \frac{dP_M}{dt} &= -\frac{P_M}{MV} \frac{d}{dt}(MV) + \rho_1\alpha_1(P_N - \lambda_N) \frac{LN}{MV} + \\ &+ \rho_2\alpha_2(P_M - \lambda_M) \frac{L}{V} - \alpha_2\lambda_M \frac{L}{V} + \mu_M(C^* - N - M) \frac{P_M}{M}. \end{aligned} \quad (1.53)$$

Из (1.45) следует, что

$$\frac{d}{dt}(MV) = \frac{dM}{dt}V + \frac{dV}{dt}M = \rho_1\alpha_1LN + \rho_2\alpha_2LM + \mu_MV(C^* - N - M). \quad (1.54)$$

Подставляя (1.54) в (1.53) и упростив полученное соотношение, приходим к уравнению динамики средней длины теломеров в популяции Т клеток памяти:

$$\frac{dP_M}{dt} = \rho_1\alpha_1(P_N - P_M - \lambda_N) \frac{L}{V} \frac{N}{M} - (\rho_2 + 1)\alpha_2\lambda_M \frac{L}{V}. \quad (1.55)$$

Скорость притока из тимуса наивных Т лимфоцитов (N^*), а также функции возрастных изменений длины их теломеров (P^*) и объёма ИПЛТ (V) представим в виде линейных функций от экспонент с отрицательными показателями:

$$N^*(t) = N_0^*e^{-k_T t}, \quad (1.56)$$

$$P^*(t) = (P_0^* - P_{min})e^{-k_P t} + P_{min}, \quad (1.57)$$

$$V(t) = (V_0 - V_{min})e^{-k_V t} + V_{min}, \quad (1.58)$$

где N_0^* , P_0^* и V_0 — начальные значения в нулевой момент времени, соответствующий возрасту 20 лет, P_{min} — минимальная длина теломеров в стволовой клетке, а V_{min} — минимальный объём ИПЛТ. Объединяя (1.44), (1.45), (1.51) и (1.55), приходим к следующей системе нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений динамики возрастных изменений популяции периферических Т лимфоцитов:

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= \frac{N^*}{V} - \alpha_1 \frac{L}{V} N - \mu_N N - \frac{dV}{dt} \frac{N}{V}, \\ \frac{dM}{dt} &= \rho_1 \alpha_1 \frac{L}{V} N + \rho_2 \alpha_2 \frac{L}{V} M + \mu_M (C^* - N - M) - \frac{dV}{dt} \frac{M}{V}, \\ \frac{dP_N}{dt} &= (P^* - P_N) \frac{N^*}{NV}, \\ \frac{dP_M}{dt} &= \rho_1 \alpha_1 (P_N - P_M - \lambda_N) \frac{L}{V} \frac{N}{M} - (\rho_2 + 1) \alpha_2 \lambda_M \frac{L}{V},\end{aligned}\quad (1.59)$$

где функции N^* , P^* и V зависят от времени и задаются выражениями (1.56)-(1.58). К системе уравнений (1.59) присоединим начальные условия:

$$N(t_0) = N_0; \quad M(t_0) = M_0; \quad P_N(t_0) = P_{N0}; \quad P_M(t_0) = P_{M0}. \quad (1.60)$$

Отметим, что уравнения для зависимых переменных N и M являются следствием предположений, перечисленных в начале этого параграфа, и закона сохранения количества клеток, а уравнения для P_N и P_M выводятся из (1.44) и (1.45) на основе соотношений баланса для общей длины теломеров. Результаты численного и аналитического исследования этой модели содержатся в работах [33, 69, 71].

2. Параметризация в математических моделях заболеваний

2.1. Проблема "персонализации" модели

Среди приложений математических моделей для решения практических задач одно из важнейших мест занимает задача прогноза течения и исхода болезни для конкретного пациента. Основная проблема, с которой связано решение данной задачи — это высокая размерность вектора параметров. Для иллюстрации этого рассмотрим модель заболевания в общем виде:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \alpha, x^\infty), \quad x(0) = x^0, \quad (2.1)$$

где $x(t) \in R^n$ — вектор фазовых переменных модели — концентраций взаимодействующих частиц (вирусов, бактерий, а также молекул и клеток, осуществляющих защиту организма); $\alpha \in R^L$ — вектор коэффициентов

модели, учитывающих интенсивности этих взаимодействий, производство и утилизацию взаимодействующих частиц; $x^\infty \in R^n$ — вектор стационарных или гомеостатических концентраций взаимодействующих частиц; t — время от момента заражения.

Векторы $\alpha \in R^L$ и $x^\infty \in R^n$ составляют вектор неизвестных параметров, их количество равно $n + L$ (если считать известным вектор начальных значений $x^0 \in R^n$). Чтобы воспроизвести с помощью модели (2.1) течение болезни у конкретного человека, достаточно определить эти параметры по данным наблюдений [10] за динамикой фазовых переменных $\{x(t), t = t_1, t_2, \dots, t_m\}$ и решить систему уравнений (2.1), используя какой-либо численный метод. Предположим для определённости, что модель (2.1) идентифицируема по данным наблюдений за динамикой одной переменной [80], например, первой $\{x^1(t), t = t_1, t_2, \dots, t_m\}$. В этом случае для определения параметров необходимо решить следующие уравнения:

$$x^1(t, \alpha, x^\infty) = x^1(t), \quad t = t_1, t_2, \dots, t_m, \quad (2.2)$$

где $x^1(t, \alpha, x^\infty)$ — решение системы уравнений (2.1), а именно, его первая компонента. Система уравнений (2.2) состоит из m уравнений относительно $n + L$ неизвестных. Поэтому для вычисления неизвестных параметров следует иметь как минимум $n + L$ уравнений или, что то же самое, $n + L$ измерений первой переменной, иначе (2.2) будет иметь бесчисленное множество решений.

Количество параметров в моделях заболеваний имеет порядок нескольких десятков. Предположим, что в один день возможно одно измерение первой переменной (например, один биохимический анализ крови). Это означает, что определить параметры модели мы сможем через несколько десятков дней наблюдений за пациентом, когда прогноз течения и исхода болезни вряд ли останется столь же актуальным, как в первые дни болезни.

Кроме указанной трудности, возникающей при решении задачи прогноза, существуют и другие, например, не все переменные модели, измерения которых необходимы для определения параметров, могут быть измерены в клинических условиях. Это значит, что в данном случае о прогнозе с помощью модели (2.1) вообще не может быть речи. Однако, к последнему предложению следует добавить слова "при таком подходе". Действительно, при таком подходе решить задачу не удаётся, поэтому перейдем к рассмотрению её решения, основанному на *параметризации* в моделях вида (2.1).

2.2. Что такое параметризация

Еще в начале исследований по математическому моделированию в иммунологии и медицине Г. И. Марчук указал на необходимость анализа возможности персонализации модели заболевания, то есть её применения для

моделирования болезни в организме конкретного пациента. При этом он указал также и направление, в котором следовало искать решение задачи — он предположил, что для этой цели следует рассмотреть процессы взаимодействия частиц, участвующих в иммунном ответе, на клеточном уровне.

В середине 1980-х И. Б. Погожев высказал идею о возможности введения в модель вида (2.1) персонального параметра Q , значение которого можно было бы определять по доступным для измерений физиологическим характеристикам организма. В 1988 году вышла его книга [25], в которой одна глава посвящена проблеме персонализации модели на основе рассмотрения движений и взаимодействий частиц в жидких средах организма.

Суть идеи заключается в следующем. Предположим, что нам известны параметры $\underline{\alpha} \in R^L$ и $\underline{x}^\infty \in R^n$ некоторого организма, который назовём базовым и будем считать, что особенности рассматриваемого организма учитываются его персональным параметром Q . Другими словами, для данного организма вместо модели (2.1) мы имеем модель

$$\frac{dx}{dt} = F(x, \underline{\alpha}, \underline{x}^\infty, Q), \quad x(0) = x^0, \quad (2.3)$$

в которой неизвестным параметром является персональный параметр Q , причём

$$F(x, \underline{\alpha}, \underline{x}^\infty, 1) = f(x, \underline{\alpha}, \underline{x}^\infty),$$

то есть при $Q = 1$ модель (2.3) описывает течение болезни в базовом организме.

Процедура перехода от модели (2.1) к модели (2.3) представляет собой параметризацию в модели (2.1). Однако чёткая формулировка процедуры параметризации была дана лишь в 1995 году в работе [19], а в 1996 году вышла статья [60], содержащая доказательства утверждений, приведённых в [19].

В этих работах рассматривается система, в которой циркулирует жидкость, содержащая частицы n различных типов, которые при столкновении могут взаимодействовать. Эти частицы непрерывно производятся n источниками и доставляются жидкостью в зону взаимодействия — реактор. При транспортировке частиц от источника к реактору взаимодействие между ними практически отсутствует, поскольку практически отсутствуют столкновения между частицами в канале. При поступлении в реактор, который имеет неоднородную структуру, частицы перемешиваются, взаимодействуют, образуя комплексы, которые затем утилизируются. Перемешивание и столкновения частиц происходят благодаря движению жидкости в реакторе и его неоднородной структуре. Поэтому чем больше скорость движения жидкости, тем больший объём реактора будут заполнять движущиеся частицы.

Таким образом, перемещение частицы в реакторе является суперпозицией направленного движения через реактор от входа к выходу с током жидкости и хаотического блуждания вследствие столкновения с неподвижными частями реактора и другими частицами. Для описания такого движения применяются стохастические дифференциальные уравнения [8].

Чтобы построить систему таких уравнений, рассмотрим обобщённые координаты частицы в реакторе $q(t) \in R^S$, где S — число степеней свободы частицы. В этом случае система уравнений будет иметь следующий вид:

$$dq(t) = \Psi(t) \cdot dt + B \cdot dW(t), \quad q(0) = q_0. \quad (2.4)$$

В этой системе $\Psi(t)$ — вектор сноса, который описывает первую составляющую движения, а вторая, случайная составляющая, представлена вектором $B \cdot W(t)$, где $W(t)$ — винеровский процесс, $D = B \cdot B^T$ — матрица диффузии.

Рассмотрим две такие системы взаимодействующих частиц, одну из которых назовём базовой, а другую — исследуемой, и будем считать, что для них выполняется следующее равенство в смысле стохастической эквивалентности:

$$\Delta q(t) \doteq \sqrt{H} \cdot \Delta \underline{q}(t),$$

где величина

$$H = \frac{V^2}{\underline{V}^2} \quad (2.5)$$

представляет собой параметр подобия (персональный параметр), V — скорость циркуляции жидкости, а подчеркивание указывает на принадлежность переменной к базовой системе. Стохастическая эквивалентность двух случайных величин, стоящих слева и справа в (2.5), означает, что эти величины имеют одни и те же вероятностные характеристики.

Модель (2.4) и предположение (2.5) позволяют доказать, что если в базовой системе изменения концентраций частиц во времени описываются системой уравнений (2.1), то есть

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \underline{\alpha}, \underline{x}^\infty), \quad x(0) = x^0, \quad (2.6)$$

то описание таких изменений в исследуемой системе даёт следующая модель:

$$\frac{dx}{dt} = H^{-\frac{3}{2}} f(H^{\frac{3}{2}} x, H\underline{\alpha}, H\underline{x}^\infty), \quad x(0) = x^0, \quad (2.7)$$

которая содержит только базовые параметры и персональный параметр H .

Таким образом, для предсказания реакции исследуемой системы на возмущение x^0 достаточно знать скорость, с которой в ней циркулирует жидкость, а также параметры базовой системы.

2.3. Параметризация в моделях заболеваний

Система взаимодействующих частиц, рассмотренная в предыдущем параграфе, во многом напоминает систему живого организма. В самом деле, взаимодействия частиц при иммунном ответе происходят в межклеточном пространстве, куда частицы доставляются циркулирующей жидкостью — лимфой и кровью. В сосудах, по которым движется жидкость, взаимодействия отсутствуют — в них частицы просто движутся друг за другом. Попадая в зону взаимодействия, они начинают двигаться в межклеточном пространстве (аналогично движению в реакторе), вследствие чего перемещаются и взаимодействуют. Таким образом, в живом организме транспортную функцию выполняют кровь и лимфа, и под скоростью циркуляции жидкости V в данном случае следует понимать скорость циркуляции крови.

Поэтому будем считать, что движение частицы в зоне взаимодействия в живом организме описывается системой стохастических уравнений вида (2.4).

Однако, применяя этот результат к живому организму, необходимо учитывать, что в нём существует не один, а много “реакторов” — лимфатических узлов и других зон взаимодействия, распределённых в организме. Поэтому вместо скорости кровотока V нам следует использовать *удельную скорость кровотока*:

$$v = \frac{V}{M}, \quad (2.8)$$

где M — масса тела, а V — скорость оборота крови (л/мин).

Кроме того, процессы в каждом живом организме протекают в своём собственном биологическом или метаболическом времени. Это время характеризуется удельной интенсивностью основного обмена [41], которая определяется следующей формулой:

$$v_{O_2} = \frac{V_{O_2}}{M}, \quad (2.9)$$

где V_{O_2} — скорость поглощения кислорода рассматриваемым организмом. Чем выше удельная скорость метаболизма, тем быстрее течёт метаболическое время [41], характеристикой которого является длительность сердечного цикла θ :

$$\theta = \frac{1}{\omega} \sim \frac{1}{v_{O_2}},$$

где ω — частота сердечных сокращений (удары в минуту).

С учётом этого перейдём к описанию параметризации в моделях заболеваний. Следуя [19, 60], рассмотрим два организма — исследуемый и

базовый, в которых приращения координат частиц описываются соответственно уравнениями

$$\Delta q(t) = \Psi(t) \cdot \Delta t + B \cdot \Delta W(t), \quad (2.10)$$

$$\Delta \underline{q}(t) = \underline{\Psi}(t) \cdot \Delta t + \underline{B} \cdot \Delta W(t). \quad (2.11)$$

Будем считать, что для нормированных приращений $\Delta q(t)/\sqrt{\theta}$ и $\Delta \underline{q}(t)/\sqrt{\underline{\theta}}$ имеет место равенство

$$\frac{\Delta q(t)}{\sqrt{\theta}} \stackrel{.}{=} \frac{v}{\underline{v}} \cdot \frac{\Delta \underline{q}(t)}{\sqrt{\underline{\theta}}}, \quad (2.12)$$

которое отличается от условия (2.5) только наличием нормировки. Равенство (2.12) — это выдвинутая И. Б. Погожевым гипотеза о подобии микродвижений в жидких средах организма. Как любая гипотеза, она должна быть проверена на соответствие данным наблюдений, что и будет сделано в следующем параграфе, здесь же мы приводим результаты, полученные на её основе. Для этого перепишем (2.12) в следующем виде

$$\Delta q(t) \doteq \sqrt{H} \cdot \Delta \underline{q}(t), \quad (2.13)$$

где

$$H = \frac{v^2 \cdot \theta}{\underline{v}^2 \cdot \underline{\theta}} \quad (2.14)$$

и заметим, что S -мерные случайные величины $\Delta q(t)$ и $\sqrt{H} \Delta \underline{q}(t)$ распределены нормально, а нормальное распределение однозначно определяется математическим ожиданием и ковариационной матрицей. Следовательно, для стохастической эквивалентности (2.13)-(2.14) необходимо и достаточно, чтобы эти моменты двух распределений были равны.

Поэтому из равенства математических ожиданий $E \Delta q(t) = \Psi(t) \cdot \Delta t$ и $E \left(\sqrt{H} \cdot \Delta \underline{q}(t) \right) = \sqrt{H} \cdot \underline{\Psi}(t) \cdot \Delta t$ следует, что

$$\Psi(t) = \sqrt{H} \cdot \underline{\Psi}(t), \quad (2.15)$$

а равенство ковариационных матриц

$$\text{cov} (\Delta q(t), \Delta q(t)) = D,$$

и

$$\text{cov} \left(\sqrt{H} \Delta \underline{q}(t), \sqrt{H} \Delta \underline{q}(t) \right) = H \cdot \underline{D},$$

означает, что

$$D = H \cdot \underline{D}. \quad (2.16)$$

Здесь мы приводим лишь формулировки утверждений, доказательства которых даны в [60].

Лемма 1. *Интенсивности взаимодействий частиц в исследуемом и базовом организмах удовлетворяют равенству*

$$\lambda = H \cdot \underline{\lambda}.$$

Пусть Q — эффективный объём взаимодействий, то есть объём, который образуют частицы в зоне взаимодействия. Как уже отмечалось, этот объём зависит от скорости циркуляции жидкости: чем она выше, тем больше эффективный объём, поскольку с увеличением скорости циркуляции усиливается перемешивание и распространение частиц в зоне взаимодействия. Поэтому справедлива следующая лемма.

Лемма 2. *Эффективные объёмы взаимодействий Q и \underline{Q} в исследуемом и базовом организмах связаны соотношением*

$$Q = H^{\frac{3}{2}} \cdot \underline{Q}. \quad (2.17)$$

Лемма 3. *Для стационарных (гомеостатических) концентраций частиц в исследуемом и базовом организмах выполняется равенство*

$$x^\infty = \frac{\underline{x}^\infty}{\sqrt{H}}. \quad (2.18)$$

Следствием лемм 1-3 является следующая теорема о параметризации в моделях иммунофизиологических процессов:

Теорема. *Предположим, что модель, описывающая реакцию базового организма на возмущение стационарного состояния \underline{x}^∞ , имеет вид:*

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \underline{\alpha}, \underline{x}^\infty), \quad x(0) = x^0, \quad (2.19)$$

и справедливы утверждения лемм 1-3. Тогда реакция базового организма на это возмущение описывается следующей моделью, содержащей только базовые параметры и персональный параметр исследуемого организма H :

$$\frac{dx}{dt} = H^{-\frac{3}{2}} f(H^{\frac{3}{2}} x, H\underline{\alpha}, H\underline{x}^\infty), \quad x(0) = x^0. \quad (2.20)$$

Таким образом, если известны параметры базового организма $\underline{\alpha} \in R^L$ и $\underline{x}^\infty \in R^n$, то для предсказания возможного течения заболевания в исследуемом организме достаточно знать его персональный параметр H . Его можно вычислить по формуле (2.14) при наличии данных о скорости кровотока в исследуемом организме, а можно воспользоваться соотношением (2.18). Действительно, пусть, например, G и \underline{G} — гомеостатические концентрации глюкозы в крови соответственно в исследуемом и базовом организмах. В этом случае из (2.18) получаем, что

$$H = \left(\frac{G}{\underline{G}} \right)^2. \quad (2.21)$$

Если в качестве базового взять организм практически здорового человека в возрасте 20-30 лет, то $\underline{G} = 4.2$ (ммол/л). Существуют и другие способы вычисления параметра H по легко доступным для измерения физиологическим характеристикам организма, однако их рассмотрение выходит за рамки данной главы.

2.4. Сопоставление с данными наблюдений

Возможность параметризации (2.20)-(2.21) показана в монографии И.Б. Погожева [25] на модели углеводного обмена с использованием данных наблюдений за изменением концентрации глюкозы в крови у людей разного возраста после приёма известного количества глюкозы. Ясно, что реакция на отклонение концентрации глюкозы от нормальных значений у людей разного возраста различна. Эти различия удалось описать изменением лишь одного персонального параметра H при фиксированных значениях базовых параметров, соответствующих организму "среднего" человека в возрасте от 20 до 30 лет.

Книгу И.Б. Погожева, в которой излагаются эти результаты, а также многие другие интересные приложения параметризации, можно найти в Интернет на сайте www.inm.gas.ru, а в этом параграфе мы покажем, что предположения, положенные в основу предыдущих рассуждений, не противоречат данным наблюдений.

Для этого сначала введём понятие базового организма. Таким организмом должен быть некий стандарт или эталон, с которым сравнивается исследуемый организм, а мерой соответствия является параметр H . Если для исследуемого организма $H = 1$, то это означает, что его физиологические параметры соответствуют выбранному стандарту. Поэтому в качестве базового мы будем рассматривать организм практически здорового человека в возрасте 25 лет. В соответствии с [41] получаем, что $\underline{v} = 0.256 \cdot \underline{M}^{-0.25}$, и

$$\underline{\theta} = \frac{\underline{M}^{0.25}}{241}, \quad (2.22)$$

где \underline{M} — масса базового организма. Зависимость массы тела человека от длины тела имеет вид

$$\underline{M} = \frac{h^2}{427}, \quad (2.23)$$

где h — длина тела (см). В идеальном организме ёмкость лёгких также согласована с длиной тела:

$$\underline{Q} = 0.038 \cdot h - 2.468 \quad \text{для женщин} \quad (2.24)$$

и

$$\underline{Q} = 0.058 \cdot h - 4.788 \quad \text{для мужчин.} \quad (2.25)$$

Возвращаясь к проверке гипотезы, заметим, что параметр H определяется как отношение (2.14), то есть

$$H = \frac{v^2 \cdot \theta}{\underline{v}^2 \cdot \underline{\theta}},$$

а в результате рассуждений мы пришли к формуле (2.21), которая следует из формулы (2.18). Если сделанные предположения и рассуждения верны, то формулы (2.14) и (2.21) должны давать один и тот же результат.

Чтобы в этом убедиться, рассмотрим две случайные величины:

$$H_V = \frac{v^2 \cdot \theta}{\underline{v}^2 \cdot \underline{\theta}} \quad (2.26)$$

и

$$H_g = \left(\frac{G}{\underline{G}} \right)^2, \quad (2.27)$$

значения которых будем вычислять по данным измерений. Если в результате мы получим высокую линейную корреляцию между этими величинами, то сделанные предположения и соответствующие построения не противоречат данным наблюдений.

Для проверки этой гипотезы использованы данные, полученные на добровольцах группой врачей, которой руководил кандидат медицинских наук В. К. Корнеенков. Чтобы их использовать, заметим, что формулу для H_V можно переписать в виде

$$H_V = \frac{V \cdot V_S}{M^2 \cdot \underline{v}^2 \cdot \underline{\theta}}, \quad (2.28)$$

где $V_S = V \cdot \theta$ — это так называемый ударный объём, то есть объём крови, который выбрасывает сердце при одном сокращении. Ударный объём, как и скорость кровотока V , доступен для измерений; оба эти параметра измеряются эхо-кардиографом.

Используя выражения (2.22) и (2.23) для базовых параметров, из (2.28) получаем, что

$$H_V = 809 \frac{V \cdot V_S}{M^2} \sqrt{h}. \quad (2.29)$$

Зависимость между величинами H_V и H_g показана на рис. 5. Каждая точка представляет результат усреднения восьми–девяти наблюдений. Видно, что гипотеза о линейной зависимости между двумя интересующими нас величинами не противоречит данным наблюдений. Формула (2.17), связывающая эффективные объёмы взаимодействий в исследуемом и базовом организмах, также является следствием гипотезы о подобии (2.12)

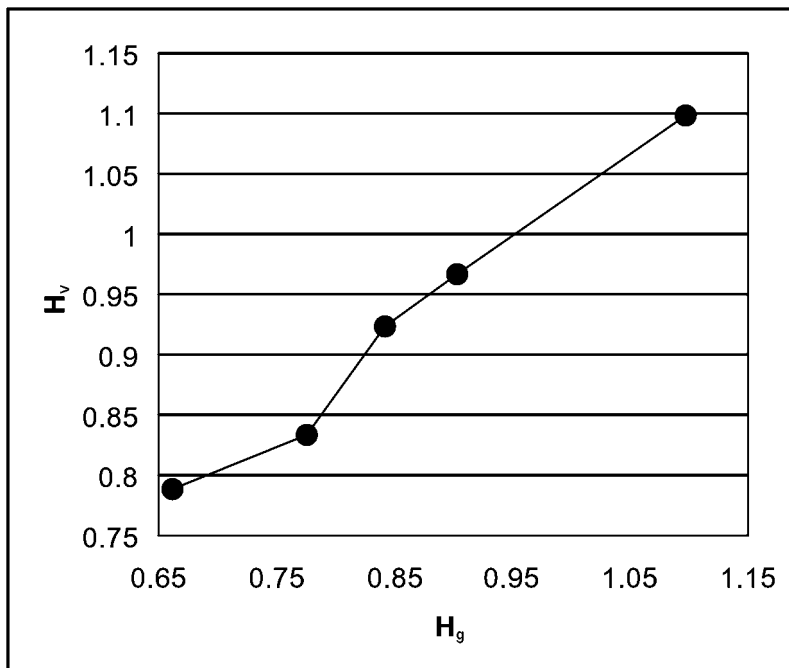


Рис. 5. Корреляция между значениями H , вычисленными на основе данных по скорости циркуляции крови (H_V) и концентрации глюкозы в крови (H_g).

и поэтому может быть использована для её проверки. Действительно, из (2.17) следует, что

$$H = \left(\frac{Q}{\underline{Q}} \right)^{\frac{2}{3}}. \quad (2.30)$$

К сожалению, мы не имеем возможности измерить эффективные объёмы каким-либо прямым методом, однако можно попытаться это сделать по косвенным измерениям.

Рассмотрим, например, взаимодействие молекул кислорода с эритроцитами. Последние доставляются кровью в лёгкие, где они “запасаются” кислородом, а затем, двигаясь вместе с кровью, доставляют его клеткам организма. Таким образом, лёгкие являются зоной взаимодействия этих двух типов частиц. Поэтому можно предположить, что объём лёгких может служить косвенной характеристикой эффективного объёма взаимодействий. Если это действительно так, то формулы (2.15) и (2.30) должны давать один и тот же результат, если в (2.30) понимать под Q и \underline{Q} ёмкости лёгких исследуемого и базового организмов. Учитывая это, рассмотрим корреля-

цию между величинами

$$H_L = \left(\frac{Q}{\underline{Q}}\right)^{\frac{2}{3}} \quad \text{и} \quad H_V = 809 \frac{V \cdot V_S}{M^2} \sqrt{h}, \quad (2.31)$$

где значение \underline{Q} задаётся формулами (2.11) и (2.12).

Эта корреляция показана на рис. 6, из которого видно, что она также является линейной, как и в предыдущем случае. Каждая точка на этом рисунке представляет собой результат усреднения данных 13–14 наблюдений. Данные, представленные на рис. 6, не противоречат гипотезе о ли-

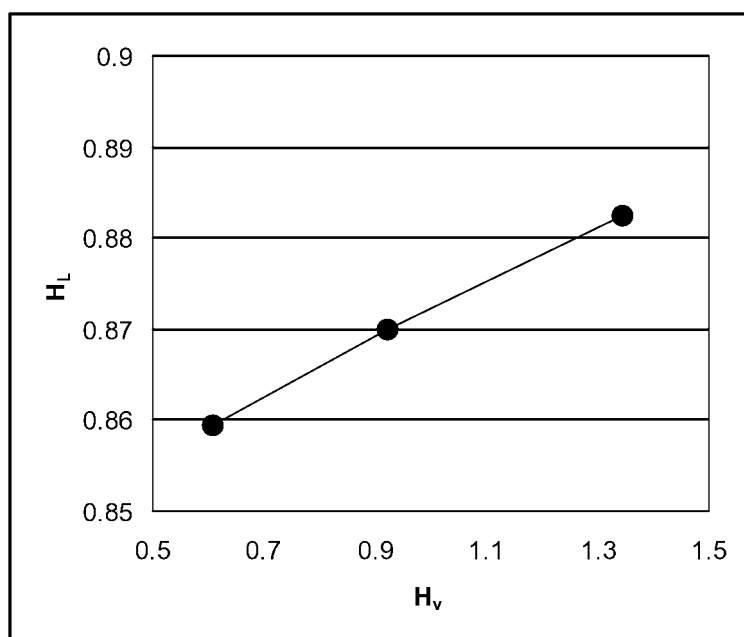


Рис. 6. Корреляция между значениями H , вычисленными на основе данных по скорости циркуляции крови (H_V) и ёмкости лёгких (H_L).

нейной связи между случайными величинами 2.31, хотя следует отметить, что величина H_L изменяется в несколько меньших пределах, нежели H_V . Это может быть обусловлено самыми разными причинами, в частности, значениями коэффициентов в формулах для \underline{Q} . Однако для нас главным является наличие линейной связи, а наклон линии регрессии всегда можно скорректировать подбором коэффициентов в формулах (2.11)-(2.12), хотя для этого нужны выборки гораздо большего объёма.

Таким образом можно заключить, что гипотеза о подобии микродвижений в жидких средах организма (2.12) и полученные на её основе результаты (леммы 1-3) не противоречат данным наблюдений.

2.5. Параметризация в базовой модели инфекционного заболевания

Базовая модель инфекционного заболевания была рассмотрена ранее, поэтому сразу приводим результат её параметризации в соответствии с формулами (2.19) и (2.20):

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= H \cdot \underline{\beta} \cdot V - H^{\frac{5}{2}} \cdot \underline{\gamma} \cdot F \cdot V, \\
 \frac{dF}{dt} &= H \cdot \underline{\rho} \cdot C - H^{\frac{5}{2}} \cdot \eta \cdot \underline{\gamma} \cdot F \cdot V - H \cdot \underline{\mu}_F \cdot F, \\
 \frac{dC}{dt} &= H^{\frac{5}{2}} \cdot \underline{\alpha} \cdot \lambda(m) \cdot (F \cdot V)|_{t-\frac{\tau}{H}} - H \cdot \underline{\mu}_C \left(C - \frac{C^\infty}{\sqrt{H}} \right), \\
 \frac{dm}{dt} &= H^{\frac{5}{2}} \cdot \underline{\sigma} \cdot V - H \cdot \underline{\mu}_m \cdot m, \\
 V(0) &= V^0, \quad F(0) = \underline{F}^\infty = \frac{\underline{\rho} \cdot C^\infty}{\underline{\mu}_F \sqrt{H}}, \quad C(0) = \frac{C^\infty}{\sqrt{H}}, \quad m(0) = 0, \quad (2.32)
 \end{aligned}$$

где параметры $\{\underline{\gamma}, \underline{\rho}, \underline{\mu}_F, \underline{\mu}_C, \underline{\mu}_m, \underline{\alpha}, C^\infty, \underline{F}^\infty\}$ соответствуют базовому организму, а персональный параметр H учитывает особенности исследуемого организма и определяется по его физиологическим показателям так, как это было описано в предыдущем параграфе.

Базовые параметры были выбраны таким образом, что при $H = 1$ решение уравнений модели (2.32) соответствует субклинической форме инфекции. Другими словами, при дозе заражения V^0 заболевание в базовом организме не возникает, и концентрация вируса экспоненциально убывает. При уменьшении H та же доза заражения приводит к хронической форме болезни. При последующем уменьшении H имеет место острая форма болезни, а при высокой вирулентности патогена — летальный исход. Результаты моделирования показывают, что с помощью параметра H можно прогнозировать форму течения болезни в исследуемом организме, если кроме базового набора параметров известны параметры патогена: скорость его размножения β и вирулентность σ . Оценка параметров модели — это вопрос, требующий отдельного изучения. Однако отметим, что независимо от их конкретных значений болезнь возникает в результате снижения параметра H . На основании этого параметр H можно рассматривать как общую характеристику степени защищённости организма от заболеваний. Это в свою очередь означает, что данный параметр может быть использован для мониторинга состояния здоровья индивидов.

Действительно, регулярно измеряя концентрацию глюкозы в крови и вычисляя H , можно своевременно выявить тенденцию к его снижению и выяснить причины таких изменений. В качестве альтернативы, можно лег-

ко контролировать величину H , если регулярно проводить измерения массы тела M . В самом деле, из формул (2.14), (2.9)-(2.10) следует, что при

$$M = \underline{M} = \frac{h^2}{427}$$

значение параметра H равно 1. Поэтому простейшим способом предупреждения заболеваний является поддержание массы тела на уровне, который определяется ростом h .

3. Задачи и направления дальнейших исследований

Математическое моделирование иммунной системы, процессов иммунного ответа на различные антигены у человека и животных, нарушений функции иммунитета, изучение общих принципов взаимодействий между микроорганизмами и иммунной системой и многие другие вопросы являются объектом интенсивных научных исследований. Ежегодно публикуются сотни статей, посвящённых различным аспектам математического моделирования системы иммунитета. На конференциях по иммунологии и теоретической биологии традиционно организуются секции математического моделирования в иммунологии, где бывают представлены самые разнообразные методы и подходы. В существующем потоке исследований излагаемый нами материал представляет собой отдельное направление. Определённым преимуществом подхода, основу которого заложил Г. И. Марчук, является наличие ясной перспективы дальнейших исследований: каждая решённая задача порождает новый круг вопросов и задач, нередко интересных для представителей смежных областей биологических наук. Поэтому, не претендуя на общность, рассмотрим возможные направления будущих исследований, какими они видятся в рамках представленного подхода.

- Построение и исследование математических моделей заболеваний и процессов иммунной защиты:
 - построение математических моделей хронических вирусных и бактериальных инфекций, формирования хронической инфекции, обострений, выздоровления;
 - моделирование действия бактериальных липополисахаридов как иммуностимуляторов при хронических вирусных и бактериальных инфекциях;
 - построение математических моделей формирования и поддержания популяций наивных лимфоцитов и клеток памяти в зависимости от антигенной нагрузки;

- построение математических моделей взаимодействия в организме нескольких патогенов в зависимости от их антигенной структуры и вирулентности;
 - построение математических моделей взаимодействия клеток в лимфатических узлах, изучение механизмов формирования таких структур, как зародышевый центр, Т-клеточная область, их роль в поддержании клеток памяти;
 - классификация и моделирование механизмов первичных и вторичных иммунодефицитов;
 - моделирование ВИЧ-инфекции;
 - моделирование экспериментальных инфекций;
 - моделирование инфекции микобактериями;
 - моделирование лечения инфекционных заболеваний.
- Обоснование и исследование общих принципов, определяющих строение и функционирование системы противoinфекционной защиты организма и популяции:
- обоснование применимости принципа минимума диссипации энергии;
 - моделирование процессов коэволюции системы противoinфекционной защиты и патогенов;
 - моделирование механизмов и исследование роли неоднородности популяции по характеристикам противoinфекционной защиты;
 - определение и обоснование нормального функционирования противoinфекционной защиты как оптимального в смысле некоторого функционала;
 - исследование количественных характеристик противoinфекционной защиты и их связи с интенсивностью метаболизма и размерами организма, особенностями среды обитания, характером антигенной нагрузки на систему дыхания и пищеварения;
 - исследование связи характеристик и стратегий функционирования противoinфекционной защиты и системы репродукции;
 - моделирование возрастных изменений в функционировании иммунной системы;
 - оценка границы области устойчивости и нормы для системы противoinфекционной защиты;
 - моделирование процесса поддержания гомеостаза иммунной системы, его адаптации к внешней среде (поддержание количества клеток, перестройка репертуара и, возможно, локализации иммунных процессов в периферических ЛУ);

- изучение факторов, определяющих количество энергии, затрачиваемой организмом на противоинфекционную защиту, а также взаимосвязей этой величины с энергетической ценой инфекционных заболеваний;
 - исследование взаимосвязей между индивидуальным и популяционным иммунитетом, в том числе с точки зрения оптимальности затрат энергии на противоинфекционную защиту;
 - изучение связей между количеством энергии (удельной мощностью), потребляемым особью (популяцией, видом), с количеством энергии, затрачиваемым на противоинфекционную защиту.
- Построение моделей взаимосвязей между иммунной системой и другими защитными и регуляторными системами организма, такими как гормональная и нервная системы, исследование роли циркадных ритмов в работе иммунной системы:
- моделирование влияния гормонов, лихорадки и стресса на функционирование иммунной системы и течение инфекции;
 - количественное исследование и моделирование пределов адаптации иммунной системы;
 - построение математических моделей воспалительной и регенераторной реакций и их взаимосвязи с иммунной реакцией.
- Построение моделей механизмов влияния факторов окружающей среды на функцию систем противоинфекционной защиты. Среди таких факторов отметим разнообразие, количество, вирулентность поступающих в организм патогенов, изменение температуры среды, влажности воздуха, радиации, токсических загрязнений:
- модель размножения вируса гриппа в эпителии верхних дыхательных путей при условии зависимости темпа размножения вируса от температуры тканей;
 - построение иммуноэпидемических моделей, описывающих как процессы иммунной защиты внутри организма, так и процессы, определяющие инфицирование других хозяев и распространение патогена в окружающей среде, на примере малярии, туберкулёза и других инфекций;
 - построение моделей формирования/выявления иммунодефицитов под влиянием факторов окружающей среды.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых российских учёных и ведущих научных школ (НШ-150.2003.1) и Российского фонда фундаментальных исследований (04-01-00579).

Литература

- [1] *Белых Л.Н.* Анализ математических моделей в иммунологии. М.: Наука, 1988, 192 с.
- [2] *Бербенцова Э.П.* Пособие по пульмонологии. Иммунология, клиника, диагностика и лечение воспалительных вирусных, бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей, бронхов, лёгких. М.: Успехи физических наук, 1998, 624 с.
- [3] *Бочаров Г.А.* Математическое моделирование вирусных и бактериальных инфекций: Автореф. дисс. ... д-ра физ.-мат. наук. Москва, 1995, 32 с.
- [4] *Бочаров Г.А., Романюха А.А.* Численное решение дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе линейных многошаговых методов. Алгоритм и программа // Препринт № 117. М., ОВМ АН СССР, 1986. 40 с.
- [5] *Вейбель Э.Р.* Морфология лёгких человека. М.: Медицина, 1970 (пер. с англ.), 176 с.
- [6] *Вишнякова Л.А., Яковлева Н.В.* Роль и взаимодействие вирусов, бактерий и других биологических патогенных агентов в этиологии и патогенезе инфекционных процессов в бронхолёгочной системе // Болезни органов дыхания. Т. 1. / Под ред. Н. В. Путова. М.: Медицина, 1989, С. 209-223.
- [7] *Воробьёв А.А., Медуницын Н.В.* Клеточная теория иммунитета И. И. Мечникова и концепция антиинфекционной резистентности // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 1995. № 3. С. 36-42.
- [8] *Гихман И.И., Скороход А.В.* Введение в теорию случайных процессов. М.: Наука, 1977, 568 с.
- [9] *Гунзалус И., Шустер Ц.* Обменные реакции, являющиеся источником энергии у бактерий // Метаболизм бактерий / Под ред. И. Гунзалуса, Р. Стейниера. М.: ИЛ, 1963 (пер. с англ.). С. 9-62.
- [10] *Зуев С.М.* Статистическое оценивание параметров математических моделей заболеваний. М.: Наука, 1988, 192 с.
- [11] *Иванов К.П.* Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. Т. I. Общая энергетика, теплообмен и терморегуляция. Л.: Наука, 1990, 308 с.
- [12] *Копьёва Т.Н., Шашев Н.С., Карабиненко А.А., Воронина Л.М.* Цитология бронхоальвеолярных смывов при острой очаговой пневмонии // Советская медицина. 1991. № 2. С. 65-69.
- [13] *Король О.И.* Местный и системный иммунитет, иммунологическая недостаточность при воспалительных заболеваниях лёгких: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Л., 1983, 34 с.
- [14] *Марчук Г.И.* Простейшая математическая модель вирусного заболевания / Препринт. Новосибирск, ВЦ СО АН СССР, 1975. 22 с.
- [15] *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. М.: Наука, 1980, 264 с.
- [16] *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991 (3-е изд.), 304 с.
- [17] *Марчук Г.И., Бербенцова Э.П.* Острые пневмонии. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. М.: Наука, 1989, 304 с.
- [18] *Марчук Г.И., Петров Р.В.* Математическая модель противовирусного иммунного ответа // Препринт № 10. М., ОВМ АН СССР, 1981. 22 с.

- [19] *Марчук Г.И., Погожев И.Б., Зуев С.М.* Условия подобию процессов в системах взаимодействующих частиц // Докл. РАН. 1995. Т. 345, № 5. С. 605-606.
- [20] *Марчук Г.И., Романюха А.А., Бочаров Г.А.* Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите / В сб. "Математические проблемы кибернетики". М.: Наука, 1989. С. 5-70.
- [21] *Маянский А.Н., Маянский Д.Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1983, 256 с.
- [22] *Молчанов А.М.* Многобарьерный иммунитет // Биофизика. 1971. Т. 16, № 3. С. 482-485.
- [23] *Нисевич Н.И., Марчук Г.И., Зубикова И.И., Погожев И.Б.* Математическое моделирование вирусного гепатита. М.: Наука, 1981, 352 с.
- [24] *Петров Р.В.* Иммунология. М.: Медицина, 1987, 416 с.
- [25] *Погожев И.Б.* Применение математических моделей заболеваний в клинической практике. М.: Наука, 1988, 192 с.
- [26] *Погожев И.Б.* Беседы о подобию процессов в живых организмах. М.: Наука, 1999, 224 с.
- [27] *Пол У.* Иммунология. Т. I-III. / Под ред. У.Пола. – М.: Мир, 1987-1989 (пер. с англ.).
- [28] *Понтрягин Л.С.* Обыкновенные дифференциальные уравнения. М.: РХД, 2001.
- [29] *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология. М.: Мир, 2000, 592 с.
- [30] *Романюха А.А.* Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В: Автореф. дисс. ... д-ра физ.-мат. наук. Новосибирск, 1990, 32 с.
- [31] *Романюха А.А.* Энергетическая цена противoinфекционной защиты организма. Эволюционный подход к анализу данных и моделированию // Тез. докл. Второй Сибирский конгресс по прикладной и индустриальной математике (ИНПРИМ-96). Новосибирск, 1996. С. 44.
- [32] *Романюха А.А., Руднев С.Г.* Вариационный принцип в исследовании противoinфекционного иммунитета на примере пневмонии // Матем. моделирование. 2001. Т. 13, № 8. С. 65-84.
- [33] *Романюха А.А., Яшин А.И.* Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т лимфоцитов // Успехи геронтологии. 2001. Вып. 8. С. 58-69.
- [34] *Сапин М.Р., Эттинген Л.Е.* Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996, 304 с.
- [35] *Серов В.В., Пауков В.С.* Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. М.: Медицина, 1995, 640 с.
- [36] *Флиндт Р.* Биология в цифрах. М.: Мир, 1992 (пер. с нем.), 304 с.
- [37] *Ханин М.А., Дорфман Н.Л., Бухаров И.Б., Левадный В.Г.* Экстремальные принципы в биологии и физиологии. М.: Наука, 1978, 256 с.
- [38] *Шестопалов А.М., Зубикова И.И., Нисевич Н.И., Романюха А.А.* Количественный метод оценки иммунного ответа с учётом показателей клеточного и гуморального иммунитета / Препринт № 167. М., ОВМ АН СССР, 1987. 25 с.
- [39] *Шмальгаузен И.И.* Контроль и регуляция в эволюции // Бюлл. МОИП (отд. биол.). 1958. Т. 63, Вып. 5. С. 93-121.

- [40] Чернух А.М. Воспаление. Очерки патологии и экспериментальной терапии. М.: Медицина, 1979, 448 с.
- [41] Шмидт-Нильсен К. Размеры животных: Почему они так важны? М.: Мир, 1987, 259 с.
- [42] *Aspinall R.* Longevity and the immune response // *Biogerontol.* 2000. V. 1. P. 273-278.
- [43] *Bell G.I.* Mathematical model of clonal selection and antibody production // *J. Theor. Biol.* 1970. V. 29, № 2. P. 191-232.
- [44] *Bell G.I.* Predator-prey equations simulating an immune response // *Math. Biosci.* 1973. V. 16. P. 291-314.
- [45] *Bocharov G.A., Romanyukha A.A.* Mathematical model of antiviral immune response. III. Influenza A virus infection // *J. Theor. Biol.* 1994. V. 167. P. 323-360.
- [46] *Effros R.B.* Replicative senescence in the immune system: impact of the Hayflick limit on T cell function in the elderly // *Am. J. Hum. Gen.* 1998. V. 62. P. 1003-1007.
- [47] *Forys U.* Hopf bifurcation in Marchuk's model of immune reactions // *Math. Comp. Modelling.* 2001. V. 34. P. 725-735.
- [48] *Franceschi C., Monti D., Sansoni P. et al.* The immunology of exceptional individuals: The lesson of centenarians // *Immunol. Today.* 1995. V 16. P. 12-16.
- [49] *Freitas A.A., Rocha B.* Population biology of lymphocytes: The flight for survival // *Annu. Rev. Immunol.* 2000. V. 18. P. 83-111.
- [50] *Hege J.S., Cole G.* A mathematical model relating circulating antibody and antibody forming cells // *J. Immunol.* 1966. V. 97. P. 34-40.
- [51] *Jakab G.J.* Mechanisms of bacterial superinfections in viral pneumonias // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1985. V. 115, № 3. P. 75-86.
- [52] *Jilek M.* The number of immunologically activated cells after repeated immunization (A mathematical model) // *Folia Microbiol.* 1971. V. 16, № 1. P. 12-23.
- [53] *Johnson K.E.* Histology and cell biology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991, 409 p.
- [54] *Karpov A.V., Romanyukha A.A.* Mathematical modeling of destructive pneumonia, in: Lecture Notes of the ICB Seminars, Warsaw, 1992, P. 50-68.
- [55] *Lauffenburger D.A.* Mathematical analysis of the macrophage response to bacterial challenge in the lung // *Mononuclear Phagocytes.* 1985. P. 351-356.
- [56] *Lauffenburger D.A., Kennedy C.R.* Analysis of a lumped model for tissue inflammatory response // *Math. Biosci.* 1981. V. 53, № 3-4. P. 189-221.
- [57] *Lehninger A.L.* Bioenergetics: the molecular basis of biological energy transformations. Palo Alto: W. A. Benjamin, 1971.
- [58] *Liggett S.B., Renfro A.D.* Energy expenditures of mechanically ventilated nonsurgical patients // *Chest.* 1990. V. 98, № 3. P. 682-686.
- [59] *Marchuk G.I.* Mathematical modelling of immune response in infectious diseases. Dordrecht: Kluwer, 1997, 350 p.
- [60] *Marchuk G.I., Pogozhev I.B., Zuev S.M.* Similarity conditions of the processes in system of interacting particles // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling.* 1996. V. 11, № 1. P. 41-47.

- [61] *Marchuk G.I., Romanyukha A.A., Bocharov G.A.* Mathematical model of antiviral immune response. II. Parameters identification for acute viral hepatitis B // *J. Theor. Biol.* 1991. V. 151, № 1. P. 41-70.
- [62] *McEwen B.S.* Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process // *Neurobiol. Aging.* 2002. V. 23. P. 921-939.
- [63] *Monteil M.A., Kaniuk A.S.C., Hobbs J.R.* Staphylococcal opsonization and anti-*Staphylococcus aureus* IgG subclass antibodies in patients with severe or recurrent *S. aureus* infections // *FEMS Microbiol. Immunol.* 1990. V. 64, № 5-6. P. 259-262.
- [64] *Nickerson C.L., Jakab G.J.* Pulmonary antibacterial defenses during mild and severe influenza virus infection // *Infect. Immun.* 1990. V. 58, № 9. P. 2809-2814.
- [65] *Pimbley G.H.* Periodic solutions of predator-prey equations simulating an immune response, I // *Math. Biosci.* 1974. V. 20. P. 27-51.
- [66] *Posnett D.N., Sinha B., Kabak S. et al.* Populations of T cells in normal elderly humans the T cell equivalent to benign monoclonal gammopathy // *J. Exp. Med.* 1994. V. 179. P. 609-618.
- [67] *Rashevsky N.* Mathematical biophysics. Physico-mathematical foundations of biology. 3-rd edn. V. 2. N.Y.: Dover, 1960, 462 p.
- [68] *Rolfe D.F.S., Brown G.C.* Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals // *Physiol. Rev.* 1997. V. 77, № 3. P. 731-758.
- [69] *Romanyukha A.A., Yashin A.I.* Age related changes in population of peripheral T cells: Towards a model of immunosenescence // *Mech. Ageing Dev.* 2003. V. 124. P. 433-443.
- [70] *Ruths S., Driedijk P.C., Weening R.S., Out T.A.* ELISA procedures for the measurement of IgG subclass antibodies to bacterial antigens // *J. Immunol. Methods.* 1991. V. 140, № 1. P. 67-78.
- [71] *Sannikova T.E., Rudnev S.G., Romanyukha A.A., Yashin A.I.* Immune system aging may be affected by HIV infection: Mathematical model of immunosenescence // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modeling.* 2004. V. 19, № 4. P. 315-329.
- [72] *Smith J.J., Kampine J.P.* Circulatory physiology: the essentials. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.
- [73] *Spector W.S.* Handbook of biological data. Philadelphia-London: Saunders, 1956, 584 p.
- [74] *Sprent J., Surh C.D.* T cell memory // *Annu. Rev. Immunol.* 2002. V. 20. P. 551-579.
- [75] *Stanley M.W., Henry-Stanley M.J., Iber C.* Bronchoalveolar lavage. Cytology and clinical applications. N.Y.-Tokio: Igaku-Shoin, 1991.
- [76] *Stengel R.F., Ghigliazza R.M., Kulkarni N.V.* Optimal enhancement of immune response // *Bioinformatics.* 2002. V. 18, № 9. P. 1227-1235.
- [77] *Stone K.C., Mercer R.R., Gehr P., Stockstill B., Crapo J.D.* Allometric relationships of cell numbers and size in the mammalian lung // *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* 1992. V. 6, № 2. P. 235-243.
- [78] *Verbrugh H.A., Peterson P.K., Nguyen B.-Y.T., Sisson S.P., Kim Y.* Opsonization of encapsulated *Staphylococcus aureus*: the role of specific antibody and complement // *J. Immunol.* 1982. V. 129, № 4. P. 1681-1687.

- [79] *Vermeeren M.A., Schols A.M., Wouters E.F.* Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD // *Eur. Respir. J.* 1997. V. 10, № 10. P. 2264-2269.
- [80] *Volkov I.K., Zuev S.M.* Conditions for identifiability of autonomous systems of ordinary differential equations // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling.* 1999. V. 14, № 6. P. 513-525.
- [81] *Weibel E.R.* Morphological basis of alveolar-capillary gas exchange // *Physiol. Rev.* 1973. V. 53, № 2. P. 419-495.
- [82] *Wick G., Jansen-Durr P., Berger P. et al.* Diseases of ageing // *Vaccine.* 2000. V. 18. P. 1567-1583.