



УДК 577.31

© 2011

М. П. Черняк

Розвиток хронічної форми хвороби при додатковому одноразовому зараженні біосистеми однотипним вірусом

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Б. І. Левом)

Методами математичного моделювання досліджено заражену вірусом біосистему з хронічною формою хвороби. Розглянуто поведінку системи в стадії загострення хвороби при різних дозах додаткового одноразового зараження. Обчислено криву критичних доз, при яких біосистема гине.

Дослідження процесів в імунній системі методами математичного моделювання проводяться з другої половини ХХ ст. Відомі моделі Г. І. Марчука, від найпростішої до 10-вимірної, за допомогою яких він із співробітниками вивчали закономірності перебігу вірусної хвороби, зокрема гепатиту В [1–3]. Математичні моделі застосовувались при дослідженні ВІЛ-інфекції [4, 5], а також онкозахворювань [6, 7]. Незважаючи на величезний масив накопичених за цей час даних, питань, пов'язаних з дослідженням закономірностей функціонування імунної системи, залишається досить багато.

У даній роботі на базі математичної моделі антивірусного імунного відгуку досліджується біосистема, в якій вірусна інфекція перейшла в хронічну форму хвороби. Метою дослідження є виявлення подальшого перебігу хвороби при отриманні додаткового одноразового зараження однотипним вірусом.

1. Модель. Вважатимемо, що всі процеси в імунній системі, які спостерігаються в експерименті, описуються в термінах концентрацій. У моделі їм відповідають динамічні змінні, подані як функції часу, і їх часова поведінка описується автономною системою нелінійних диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{d\phi}{dt} = & n_3 V(C)V(E) - n_1 \gamma_1 V(F) \frac{\phi}{\phi + L_4} - n_2 \beta_2 V(L_2 - C) \frac{\phi}{\phi + L_3} - \\ & - n_3 \gamma_3 V(L_1 - M) \frac{\phi^2}{\phi^2 + L_5} + \frac{mM_8}{\phi + M_8} + n_4 \beta_1 C - \alpha \phi, \end{aligned} \quad (1)$$

$$\frac{dM}{dt} = \gamma_3 V(L_1 - M) \frac{\phi^2}{\phi^2 + L_5} - \alpha_3 M, \quad (2)$$

$$\frac{dH_1}{dt} = k_1 V(X) V(M) \frac{M_1}{H_1^2 + M_1} \frac{H_1^4}{H_1^4 + K_1} - k_3 V(X) V(M) V(H_1) - \alpha_1 H_1, \quad (3)$$

$$\frac{dH_2}{dt} = k_2 V(X) V(M) \frac{M_2}{H_2^2 + M_2} \frac{H_2^4}{H_2^4 + K_2} - k_4 V(X) V(M) V(H_2) V(B^2) - \alpha_2 H_2, \quad (4)$$

$$\frac{dE}{dt} = lk_3 V(X) V(M) V(H_1) - l_3 V(C) V(E) - \alpha_5 E, \quad (5)$$

$$\frac{dB}{dt} = B_0 k_4 V(X) V(M) V(H_2) V(B^2) - \alpha_6 B, \quad (6)$$

$$\frac{dP}{dt} = P_0 k_4 V(X) V(M) V(H_2) V(B^2) - F_0 V(P) \frac{M_6}{F + M_6} - \alpha_7 P, \quad (7)$$

$$\frac{dF}{dt} = F_0 V(P) \frac{M_6}{F + M_6} - \gamma_1 V(F) \frac{\phi}{\phi + L_4} - \alpha_8 F, \quad (8)$$

$$\frac{dC}{dt} = \beta_2 V(L_2 - C) \frac{\phi}{\phi + L_3} - l_3 V(C) V(E) - (\beta_1 + \alpha_4) C, \quad (9)$$

$$\frac{dX}{dt} = l_3 V(C) V(E) + \beta_1 C + \alpha_3 M - \alpha_9 X, \quad (10)$$

де $V(Z) = Z/(1 + Z)$. Ця система рівнянь повинна бути доповнена початковим станом $S^0 = \{\phi^0, M^0, H_1^0, H_2^0, E^0, B^0, P^0, F^0, C^0, X^0\}$, який підбирається так, щоб були виконані закони збереження, що доповнюють систему:

$$M(t) + m(t) = \text{const} \equiv L_1, \quad (11)$$

$$C(t) + c(t) = \text{const} \equiv L_2 \quad (12)$$

для вірусспрезентуючих клітин у повній концентрації L_1 , де M позначає вірусспрезентуючі клітини, що провзаємодіяли з вірусом, m — вільні вірусспрезентуючі клітини; і для клітин ураженого органа, який включає як уражені клітини C , так і вільні від вірусу клітини c , у загальній концентрації L_2 .

Основними змінними моделі є концентрації вірусів ϕ , макрофагів M , T -лімфоцитів — помічників H_1 і H_2 , E -клітин-кілерів, B -лімфоцитів, P -плазматичних клітин, антитіл F , уражених вірусом клітин C , а також фактор ураження X .

Моделю побудована на основі досвіду, набутого при дослідженні біохімічних моделей, і напрацьованих на базі цих досліджень методів вивчення біохімічних процесів [8, 9]. Повний опис моделі подано в роботі [10].

1.1. Вибір значень параметрів і початкових даних. Вибір значень параметрів не був випадковим, а базувався на даних попередніх робіт, завдяки яким властивості системи стали достатньо відомі. У роботі [11], зокрема, вивчався сценарій переходу до хаотичного стану при зміні керівного параметра α_5 . Цей параметр визначає обернений час життя клітин-кілерів клітинної підсистеми. Коли він дорівнює нулю ми не маємо в даному процесі втрат клітин-кілерів від старіння. Залишаючи значення всіх параметрів такими ж, як

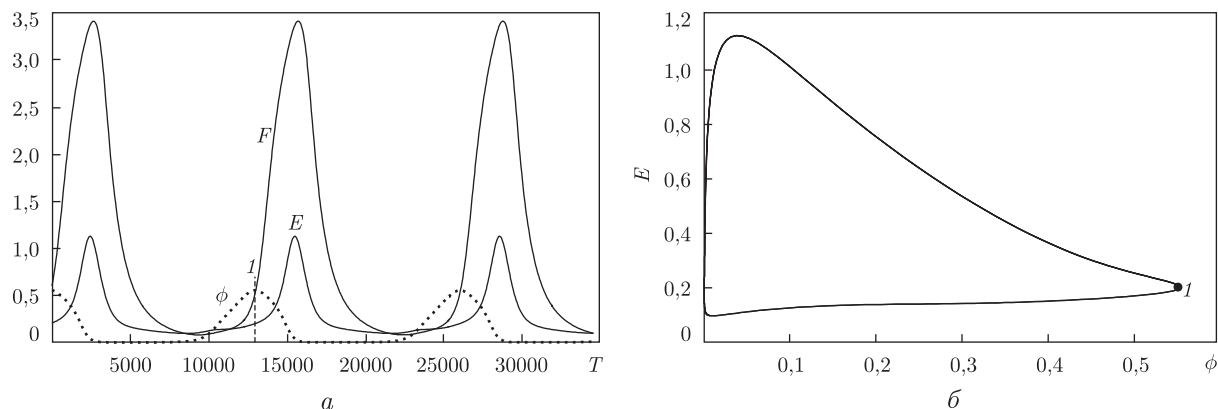


Рис. 1. Розвиток хронічного процесу в часі (а) та проєкція хронічного процесу на фазову площину (ϕ, E) (б)

у вказаній роботі, параметр α_5 покладаємо рівним 0,0024. Тим самим з усіх розглянутих режимів ми вибираємо потрібний для подальшого дослідження. Вибрані параметри:

$$\begin{aligned}
 L_1 &= 3,9; & L_2 &= 3,3; & L_3 &= 1,25; & L_4 &= 0,5; & L_5 &= 0,7; \\
 M_1 &= 0,04; & M_2 &= 3,3; & M_6 &= 0,17; & K_1 &= 1,2; & K_2 &= 0,3; \\
 k_1 &= 1,53; & k_2 &= 0,2; & k_3 &= 0,016; & k_4 &= 0,1; & l &= 1,7; & l_3 &= 0,07; \\
 n &= 4; & n_1 &= 5; & n_2 &= 3; & n_3 &= 5; & n_4 &= 9; & \beta_2 &= 0,035; & \beta_1 &= 0,00041; \\
 P_0 &= 0,3; & F_0 &= 0,15; & B_0 &= 0,1; & \gamma_1 &= 0,0045; & \gamma_3 &= 0,0035; \\
 \alpha &= 0,0001; & \alpha_1 &= 0,0003; & \alpha_2 &= 0,0009; & \alpha_3 &= 0,0001; & \alpha_4 &= 0,00058; \\
 \alpha_5 &= 0,0024; & \alpha_6 &= 0,0004; & \alpha_7 &= 0,0003; & \alpha_8 &= 0,0012; & \alpha_9 &= 0,005; \\
 m &= 0; & M_8 &= 0,04.
 \end{aligned} \tag{13}$$

Асимптотичним розв'язком системи (1)–(12) при вибраних значеннях параметрів (13) і будь-яких початкових даних з області притягання буде періодичний процес з періодом $T_p = 13062$ з одним максимумом і одним мінімумом (рис. 1). Його можна трактувати як хронічний процес, із загостренням при максимальному значенні вірусної компоненти і майже повним одужанням при мінімальному значенні.

Для більшої чіткості на рис. 1, а подані тільки найважливіші компоненти. Вірусна компонента виділена пунктирною лінією. У фазовому просторі хронічний процес має вигляд замкненої кривої, який на графіку подано в проєкції на фазову площину (ϕ, E) . Для вірусної компоненти максимальне значення дорівнює 0,55, мінімальне — 0,0002. Кожна точка фазової траєкторії адаптора [9] визначає стан динамічної нерівноваги системи в поточному часі. Цей найпростіший адаптор, який відображає поведінку біосистеми при хронічній формі хвороби, вважатимемо контрольним при оцінці ступеня впливу додаткового зараження на організм і реакції у відповідь імунної системи в обчислювальному експерименті.

1.2. Ідеалізація процесу. В обчислювальному експерименті ми вважаємо, що зміна концентрації вірусу в крові в будь-який момент часу на траєкторії хронічної форми хвороби може відбуватися одноразово і миттєво на будь-яку величину, як збільшуючи концентрацію вірусу в крові, так і зменшуючи її до нуля. Це досягається тим, що початкове значення

вірусної компоненти задається відповідної величини. Наскільки це відповідає реальному процесу, залежить від співвідношення $\delta T_b / \delta T_q$ — часу зміни концентрації вірусної компоненти в крові до характерного часу відповідного процесу хвороби. Причому, за час δT_q потрібно вважати не період хронічної хвороби, наприклад між двома загостреннями, який може бути досить значним, а характерний час перебігу хронічної форми хвороби саме після додаткового зараження. Цей час також може бути значним, наприклад, час помітного зменшення наслідків додаткового зараження визначається днями і тижнями, тоді як δT_b — хвилинами і годинами.

Збільшення концентрації вірусів у крові може відбутися досить швидко при введенні відповідного зараженого розчину в кров. У цьому випадку можна вважати, що ідеалізація, яка застосована в обчислювальному експерименті, досить добре наближена до реального процесу. Коли біосистема заражається природним шляхом з навколишнього середовища, то процес збільшення концентрації вірусу в крові значно складніший. Але від початку наростання концентрації вірусу в крові до початку дієвої захисної реакції імунної системи концентрація вірусу може значно зрости, і цей приріст можна вважати початковою дозою зараження, коли перебіг хронічної хвороби відбувався за незбудженою траєкторією розвитку. Початкова доза зараження трансформувалась в ефективну дозу зараження.

Що стосується зменшення концентрації вірусу в крові, то той вплив на біосистему, що відбувається при лікуванні і який приводить до зниження концентрації вірусу в крові, менш відповідає поняттю одноразового і миттєвого, але обчислювальний експеримент тим і цінний, зокрема, що дає можливість обчислити і гіпотетичні умови експерименту. У пп. 2.3 ми наведемо приклад, який наближається до такого процесу.

2. Аналіз впливу додаткового зараження на подальший перебіг хронічної форми хвороби в точці траєкторії, близькій до максимуму. За початковий стан системи ми можемо прийняти будь-яку точку на фазовій траєкторії адаптора, що відповідає хронічній формі хвороби (див. рис. 1). Природно, що нас цікавить у першу чергу поведінка системи при загостренні хвороби, коли концентрація вірусу на фазовій траєкторії близька до максимуму і, здається, ситуація може бути найбільш загрозливою. Виберемо точку S^0 , в якій компоненти системи мають такі значення:

$$\begin{aligned} \phi^0 &= 0,55, & M^0 &= 1,87, & H_1^0 &= 2,13, & H_2^0 &= 4,34, & E^0 &= 0,21, \\ B^0 &= 0,65, & P^0 &= 0,08, & F^0 &= 0,60, & C^0 &= 1,16, & X^0 &= 1,37. \end{aligned}$$

На рис. 1 ця точка помічена цифрою 1. У цьому стані значення вірусної компоненти ϕ^0 дорівнює 0,55. Додаткове одноразове зараження біосистеми вірусом призводить до зміни концентрації вірусної компоненти в початковому стані на ϕ^a . Ця величина може бути додатною і від'ємною. В останньому випадку вона не може бути більшою за модулем, ніж ϕ^0 , так щоб концентрація в початковому стані не була меншою за нуль. Повна концентрація вірусу ϕ^s у початковому стані дорівнюватиме $\phi^s = \phi^0 + \phi^a$. Здебільшого ми оперуватимемо величиною ϕ^s .

2.1. Перебіг хвороби при отриманні доз, що лежать в околі критичних значень. Логічно думати, що при великих дозах зараження, які призводять до великих концентрацій вірусу в крові, біосистема повинна загинути. З іншого боку, якщо в системі існує періодичний процес за типом, зображеним на рис. 1, що свідчить про виживання системи, значить повинна бути критична концентрація вірусу ϕ^c , при якій відбувається перехід від загибелі системи до виживання. Розрахунки повністю підтверджують ці логічні при-

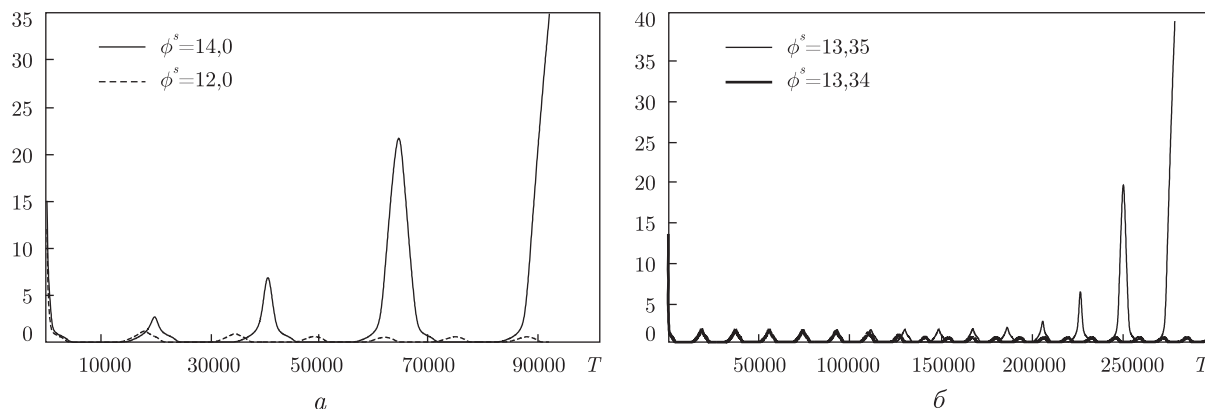


Рис. 2. Перебіг хвороби при отриманні доз, що лежать в околі критичних значень

пущення. При $\phi^s \geq 13,35$ відбувається неспинне наростання концентрації вірусів у крові і біосистема гине, при $\phi^s \leq 13,34$ система повертається на траєкторію періодичного розв'язку. Критичне значення концентрації ϕ^c лежить в інтервалі $13,35 \geq \phi^c \geq 13,34$. Значення ϕ^c можна обчислити з будь-якою наперед заданою точністю.

Розглянемо перебіг хвороби, коли ϕ^s лежить порівняно далеко від критичного значення ϕ^c . На рис. 2, а суцільна крива розрахована при $\phi^s = 14,0$, а штрихова — при $\phi^s = 12,0$. При цих значеннях, порівняно віддалених від критичного, асимптотичний розв'язок досягається швидко: і загибель системи (суцільна крива) і повернення на періодичний рух відбувається за короткий час. Розділ кривих спостерігається вже на першому періоді. При закритичному значенні ϕ^s амплітуда і період коливань наростають, відбувається неспинне збільшення концентрації вірусів у крові і біосистема гине.

При значеннях $\phi^s = 13,35$ та $\phi^s = 13,34$ (див. рис. 2, б), які лежать близько від критичного, вихід на асимптотичний розв'язок відбувається за тривалий час. Причому траєкторії протягом тривалого часу збігаються, розділ їх спостерігається після багатьох коливань. Це означає, що на першому етапі після зараження дозами близько критичної неможливо точно передбачити кінцевий результат за реакцією системи, хоч він закладений із самого початку в значенні ϕ^s .

При значенні ϕ^s з околу, близького до критичної дози, траєкторія системи характеризується різким збільшенням амплітуди коливань вірусної компоненти, яка довго утримується близько значення 1,55, втричі більшої за максимальну на траєкторії хронічної форми хвороби. Тому цей окіл можна назвати резонансним інтервалом. За цією ознакою можна бачити, що система знаходиться в загрозовій зоні і вживати відповідні заходи при лікуванні хворого. Ця обставина допомагає знаходити значення критичних доз в обчислювальному експерименті.

2.2. Перебіг хвороби при $\phi^c > \phi^s > \phi^0$. Розрахунки показують, що при дозах зараження, менших за критичну, але більших за значення вірусної компоненти на контрольному адапторі, траєкторія системи за короткий час повертається на траєкторію контрольного адаптора (перебігу хронічної хвороби у відсутності збурення). Розв'язки при різних значеннях ϕ^s у цих межах відрізняються тільки початковою траєкторією, а також деяким зсувом фаз на асимптотичі (рис. 3, а).

У фазовій області асимптотичні розв'язки при різних значеннях ϕ^s повністю накладаються один на одний і на контрольний адаптор. Тобто з часом перебіг хвороби повністю

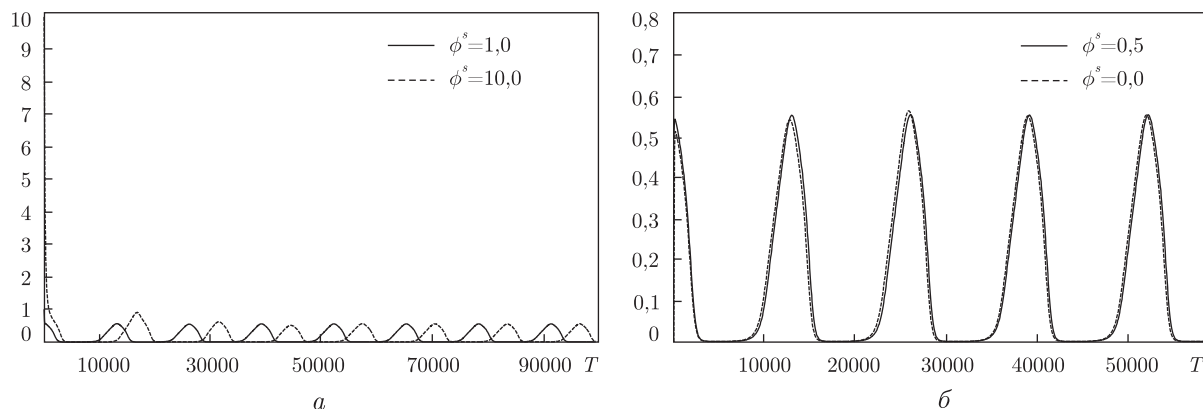


Рис. 3. Перебіг хвороби при отриманні доз, менших за критичну

ідентичний, подібний хронічній формі хвороби без додаткового зараження. І великі і малі дози придушуються однаково надійно, хоча при вищій дозі амплітуда вірусної компоненти більша, тобто перебіг першого етапу складніший. Висновок такий: дози зараження не мають істотного значення для кінцевого результату, якщо не досягають резонансного інтервалу.

2.3. Перебіг хвороби при $\phi^0 > \phi^s \geq 0$. У цих межах додаткового зараження асимптотичний розв'язок також виходить на траєкторію контрольного адаптора (див. рис. 3, б). Навіть при $\phi^s = 0$ біосистема повертається до стану хронічної форми хвороби. Надія на одужання не виправдалась. Потрібно ще раз підкреслити, що розв'язок ми шукаємо при заданих параметрах (13). Пошук області в параметричному просторі, де б у цих межах ϕ^s біосистема виліковувалась, є окремою складною задачею, оскільки даний простір 40-вимірний.

Пояснити отриманий результат не важко. Із заражених вірусом клітин органа кожної миті в кров надходить велика кількість вірусів. І навіть якщо одноразово видалити з крові всі віруси, то наступної миті в міжклітинному просторі, плазмі і лімфі крові з'являться нові віруси, кількість яких буде збільшуватись до встановлення динамічної рівноваги між видаленням організмом вірусів з крові і їх надходженням із заражених клітин у кров. Як показують клінічні спостереження і як відзначається в монографії Г. І. Марчука [2], хронічні процеси досить важко піддаються лікуванню, що і підтверджується виконаними обчисленнями.

Отриманий результат цікавий з нижченаведених міркувань. У 90-ті роки минулого століття була висунута ідея боротьби з ВІЛ-інфекцією за допомогою такого методу: кровотоку людини відводився б до апарату, де кров очищалася б від вірусу (можливо високою температурою), і знову вводилася б у кровоток. Крім технічних труднощів видалення вірусу і не пошкодження складових крові, цей метод пов'язаний з труднощами, висвітленими даними обчисленнями. Потрібно враховувати складний динамічний процес надходження вірусів у кров і видалення їх з крові, в якому задіяні складні різноманітні механізми. Те, що цей метод не практикується і через 10 років після його оприлюднення, свідчить про те, що він виявився на даний час нездійсненним.

У даному випадку доза зараження (від'ємна) не є миттєвою і одноразовою, але якщо цикл очищення в один кровообіг можна було б здійснити швидко, то можна було б вважати таке наближення прийнятним. Як варіант цьому, можна було б постійно замінювати заражену кров здоровою, що є надзвичайно дорогим методом, і без ефективного знешко-

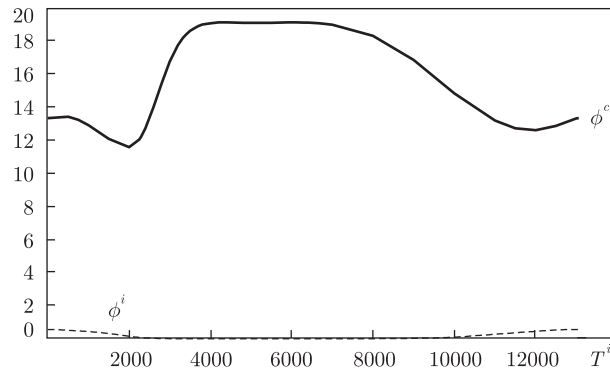


Рис. 4. Графік критичних доз

дження уражених вірусом клітин він також є сумнівним. Розрахунки при $\phi^s = 0$ можуть бути корисними для уявлення про процеси, що відбуваються при повному очищенні крові від вірусу, і проблеми, що виникають при цьому.

3. Розрахунок кривої критичних доз. За результатами вивчення поведінки системи при додатковому зараженні однотипним вірусом в точці, близькій до максимуму, виявлено, як і передбачалось, що існує критична доза зараження, при якій система гине. Усі більші дози зараження призводять до загибелі системи, а при менших дозах система повертається на траєкторію попередньої хронічної форми хвороби. Становить інтерес обчислити криву критичних доз для всієї траєкторії системи. Оскільки рух системи при хронічній формі хвороби є періодичним, достатньо вивчити криву критичних доз на протязі одного періоду.

При русі по фазовій траєкторії в кожний момент часу T^i система визначається набором фазових змінних $S^i(t) = \{\phi^i(t), M^i(t), H_1^i(t), H_2^i(t), E^i(t), B^i(t), P^i(t), F^i(t), C^i(t), X^i(t)\}$ таких, що відповідають певному однозначному положенню на траєкторії хронічної форми хвороби. Тому можна зіставити час T^i певному положенню $S^i(t)$ системи на траєкторії. На графіку критичних доз (рис. 4) по осі абсцис фіксується саме цей час, за яким завжди можна відтворити, при необхідності, і повний S^i стан системи. Через період цей стан повторюється.

На рис. 4 крива критичних доз позначена ϕ^c . Кожному стану S^i відповідає своє значення ϕ^c . Крива значень вірусної компоненти на траєкторії хронічної форми хвороби позначена ϕ^i . Крива критичних доз не може бути отримана ніяким іншим чином, крім як прямим обчисленням. Ні за кривою ϕ^i , ні за повним станом S^i на траєкторії неможливо без обчислень відтворити криву ϕ^c . Між ними немає прямого зіставлення. Видно, що навіть у стані загострення хвороби дози зараження, що збільшують концентрацію вірусів у 20 разів, не приводять біосистему до загибелі. З часом система повертається на траєкторію попереднього руху.

Система в станах з малою концентрацією вірусу на траєкторії витримує більшу дозу зараження, ніж при загостренні, але співвідношення максимального значення до мінімального на траєкторії хронічної форми хвороби становить близько 2250, а на кривій критичних доз — близько 1,7.

Таким чином, на базі математичної моделі антивірусного імунного відгуку розглянуто поведінку біосистеми з хронічною формою хвороби після повторного одноразового зараження однотипним вірусом. Для спрощення розрахунків допускається ідеалізація процесу: вважається, що зараження відбувається одноразово і миттєво. Ми вважаємо, що співвідношення часу зараження і характерного часу перебігу хвороби дозволяють робити таке

допущення. Результати, отримані при розрахунках, є досить логічними і зводяться до таких висновків.

У стадії загострення хвороби завжди знайдеться така достатньо велика доза зараження, при якій біосистема гине. Ця доза зараження приводить до концентрації вірусу в крові, що приблизно в 20 разів перевищує максимальну в стадії загострення хронічної форми хвороби. При дозі зараження, меншій за критичну, траєкторія системи після стадії збуреного руху, різного для різної дози, повертається на попередню траєкторію хронічної форми хвороби. І великі і малі дози, які не перевищують критичну, для кінцевого результату є однаковими.

Значно ідеалізований процес, коли одноразово і миттєво можна видалити всі віруси з крові, також не приводить до одужання системи, оскільки із заражених вірусом клітин у кров постійно надходять нові віруси. Це значно ускладнює можливість втілення ідеї боротьби з ВІЛ-інфекцією відведенням крові до апарата для очищення її від вірусу і повернення потім у кровоток. Можливий подальший пошук в цьому напрямку такий: а) знаходження таких областей параметричного простору, в яких система перебуває в найкращих умовах для вилікування; б) одночасно вести боротьбу з клітинами власного органа, в якому віруси розмножуються; в) одночасно застосовувати відомі методи блокування розмноження вірусу.

Розрахунок кривої критичних доз показує, що для будь-якого стану на траєкторії хронічної форми хвороби існує критична доза, вище якої біосистема гине. Але якщо співвідношення максимального значення концентрацій вірусу на траєкторії хронічної форми хвороби до мінімального становить близько 2500, то співвідношення на кривій самих критичних доз дорівнює близько 1,7. При загостренні хвороби критична доза менша, ніж у стадії з мінімальною концентрацією вірусу, але досить висока, що є сприятливим фактором при додатковому зараженні. Важливо, що крива критичних доз може бути розрахована.

1. Марчук Г. И. Простейшая математическая модель вирусного заболевания / ВЦСО АН СССР. – Препр. – Новосибирск, 1975. – 22 с.
2. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. – 3-е изд. – Москва: Наука, 1991. – 304 с.
3. Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А. Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В // Математические вопросы кибернетики. – Москва: Наука, 1989. – Вып. 2. – С. 5–70.
4. Kirschner D. Using Mathem. to Understand HIV Imm. Dynamics // Not. AMS. – 1996. – 43, No 2. – P. 191–202.
5. von Laer D., Hasselmann S., Hasselmann K. Impact of gene-modified T-cells on HIV infection dynamics // J. Theor. Biol. – 2006. – 238. – P. 60–77.
6. Cristini V., Lowengrub J., Nie Q. Nonlinear simulation of tumor growth // J. Math. Biol. – 2003. – 46. – P. 191–224.
7. Basse B. et al. A mathematical model for analysis of the cell cycle in cell lines derived from human tumors // Ibid. – 2003. – 47. – P. 295–312.
8. Гачок В. П. Кинетика биохимических процессов. – Киев: Наук. думка, 1988. – 219 с.
9. Гачок В. П. Странные аттракторы в биосистемах. – Киев: Наук. думка, 1989. – 237 с.
10. Gachok V. P., Tchernyak N. P. The mathematical modelling of the cell-mediated and humoral antiviral immune response. 1. Self-organizing regimes // Phys. Alive. – 1995. – 3, No 1. – P. 40–49.
11. Gachok V. P., Tchernyak N. P. The chaos in the single virus infection // Ibid. – 1998. – 6, No 2. – P. 46–52.

M. P. Tchernyak

The evolution of a chronic disease under the additional single infestation of a biosystem with the same viruses

An infected organism with the chronic form of an infectious disease is studied by mathematical modelling. The evolution of a disease at the stage of aggravation of an illness under different doses of the additional infection is considered. The curve of critical doses, under which the biosystem perishes, is computed.