

Рассматриваются построение и исследование модели системы регуляции защитных функций организма на примере дифференцировки стволовой кроветворной клетки. Модель представлена в виде системы интегрофункциональных уравнений типа Вольтерра. Класс уравнений, используемых для модели, достаточно широко исследован. Создано программное обеспечение для решения ряда математических задач, как в случае двухпродуктовой, так и в случае n -продуктовой модели.

© Т.А. Лазебная, 2015

УДК 519.6

Т.А. ЛАЗЕБНАЯ

ОБОБЩЕННАЯ МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Введение. В настоящей работе обсуждается построение и исследование модели системы регуляции защитных функций организма (СРЗФО) на примере дифференцировки стволовой кроветворной клетки. Известно, что B -клетки, как и все другие клетки крови, возникают из плюрипотентных стволовых кроветворных клеток [1].

Клетка называется стволовой, если одна из возникающих в результате ее деления дочерних клеток дифференцируется, а другая остается недифференцированной и служит источником образования последующих поколений дифференцированных клеток. Такое асимметричное деление характерно не только для плюрипотентных стволовых клеток. Клетки, сохранившие способность лишь к одному пути дифференцировки, также могут оставаться способными к самообновлению. Например, стволовые клетки, из которых могут возникать клетки миелоидной дифференцировки, но не лимфоциты, были экспериментально выведены в самоподдерживающуюся линию.

Иммунологи предполагают, что предшественники T -клеток (пре- T -клетки) и предшественники B -клеток (пре- B -клетки) способны к самовоспроизводству, поскольку у человека обнаруживаются наследуемые дефекты, затрагивающие избирательно T - или B -клетки. Однако прямых экспериментальных доказательств существования общей лимфоидной стволовой клетки пока еще нет.

Пре- B -клетки отличаются от B -клеток тем, что у них нет поверхностных иммуноглобулинов. Появление их означает переход к стадии B -клеток.

На рис. 1 показано, что плюрипотентная стволовая кроветворная клетка (СКК) может превратиться в самовоспроизводящуюся клетку-предшественник с более ограниченными возможностями. Так, комитированная стволовая лимфоцитарная клетка (СКЛ) дает начало предшественникам *T*- и *B*-клеток. Более дифференцированная миелоидная стволовая клетка (СКМ) служит непосредственным предшественником других клеток крови, к которым относятся эритроциты, гранулоциты, мегакариоциты, тромбоциты и моноциты/макрофаги.

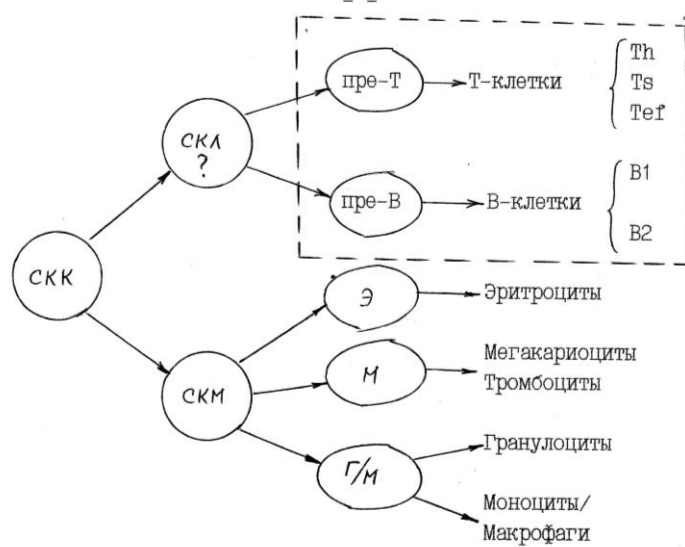


РИС. 1. Гипотетическая схема дифференцировки стволовой кроветворной клетки

Для описания процесса, который на рис. 1 выделен пунктирной линией, была предложена следующая математическая модель, которая описывается системой интегрофункциональных уравнений типа Вольтерра:

$$\begin{aligned}
 m_i(t) &= \int_{a_i(t)}^t \alpha_{ij_i}(\tau, t, M_i, C_{j_i}, u_i) z_i(\tau) m_i(\tau) d\tau, \\
 c_{j_i}(t) &= \int_{b_i(t)}^t \beta_{ij_i}(\tau, t, M_i, C_{j_i}) (1 - y_{ij_i}(\tau)) m_i(\tau) d\tau, \\
 P_i(t) &= \int_{a_i(t)}^t z_i(\tau) m_i(\tau) d\tau + \int_{b_i(t)}^t (1 - y_{ij_i}(\tau)) m_i(\tau) d\tau,
 \end{aligned} \tag{1}$$

$$G_i(t) = \int_{t^*}^t z_i(\tau) m_i(\tau) d\tau + \int_{t^*}^t (1 - y_{ij_i}(\tau)) m_i(\tau) d\tau,$$

$$M_i(t) = \int_{a_i(t)}^t m_i(\tau) d\tau, \quad C_{j_i}(t) = \int_{b_j(t)}^t c_{j_i}(\tau) d\tau,$$

$$i = 1, 2; \quad j_1 = \overline{1, 3}; \quad j_2 = \overline{4, 5}; \quad 0 \leq y_{ij_i}(\tau) \leq 1; \quad t \geq t_0;$$

$$z_1 + \sum_{j_1=1}^3 y_{1j_1} = 1; \quad z_2 + \sum_{j_2=4}^5 y_{2j_2} = 1.$$

Здесь $m_1(t)$ и $m_2(t)$ – соответственно скорости воспроизводства T -предшественников и B -предшественников, $c_1(t)$, $c_2(t)$, $c_3(t)$, $c_4(t)$, $c_5(t)$;

$c_6(t)$ – соответственно скорости образования T_h , T_s , T_{ef} , B_1 - и B_2 -лимфоцитов, α_{ij_i} , β_{ij_i} – показатели эффективности функционирования по каналам соответственно $m_i - m_i$ и $m_i - c_{j_i}$, z_i – относительная доля ресурса (или клеток типа m_i), поступающего на воспроизводство клеток типа m_i , y_{ij_i} – относительная доля ресурса (или клеток типа m_i), поступающего на производство клеток типа c_{j_i} , $a_i(t)$, $b_i(t)$ – временные границы гибели клеток, выполнивших свои функции, P_i – общее количество функционирующих i -х клеток, G_i – не функционирующие клетки i -го типа, t^* – начало функционирования иммунной сети, t_0 – начало моделирования.

Величины α_{ij_i} , β_{ij_i} зависят от управляющих факторов соответственно u_{ij_i} , v_{ij_i} , опосредующих влияние различных медиаторов, лимфокинов (интерферон, T -активин и др.), гормонов (гидрокортизон и др.), а также биоактивных химических соединений и др. [2]. Простейший вид этой зависимости

$$\alpha_{ij_i} = u_{ij_i} \alpha_{ij_i}^*, \quad \beta_{ij_i} = v_{ij_i} \beta_{ij_i}^*,$$

где величины u_{ij_i} , v_{ij_i} определенным образом зависят от средних нормальных стационарных значений m_i^* , $i = 1, 2$ и c_j^* , $j = \overline{1, 5}$. Нередко [3, 4] эту зависимость предполагают в виде

$$\frac{du(t)}{dt} = \Phi(m(t-\tau)) - \mu_u u(t),$$

$$\Phi = \begin{cases} \delta_u + \sigma_u (m^* - m), m \leq m_n, \\ 0, m > m_n, \end{cases}$$

(аналогично для v), где τ , δ_u , σ_u , m_n , μ_u – параметры, подлежащие идентификации.

Класс уравнений, используемых для модели (1), достаточно широко исследован в работах [5 – 7]. Создано программное обеспечение для решения ряда математических задач (динамики, оптимизации, идентификации исходных функций) в случае двухпродуктовой модели, описываемой данным классом интегральных уравнений [8, 9], трехпродуктовой и n -продуктовой модели [10], которое вошло в комплекс программ для моделирования развивающихся систем с приложениями в экономике и биологии МРС-1 [11 – 13] и, частично, в комплекс программ по расчету и оценке основных вероятностных характеристик, аппроксимации функций, решению ряда классов особых уравнений, минимизации функций и математическому программированию ПОМ-1 [14].

Т.О. Лазебна

УЗАГАЛЬНЕНА МОДЕЛЬ СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ ЗАХИСНИХ ФУНКЦІЙ ОРГАНІЗМУ

Розглядаються побудова та дослідження моделі системи регуляції захисних функцій організму на прикладі диференціювання стовбурової клітини кровотворення. Модель представлена у вигляді системи інтегрофункціональних рівнянь типу Вольтерра. Клас рівнянь, використаних для моделі, досить широко досліджений. Створено програмне забезпечення для рішення ряду математичних задач як у випадку двохпродуктової, так і у випадку n -продуктової моделі.

T.A. Lazebna

THE GENERALIZED MODEL OF REGULATION SYSTEM OF AN ORGANISM PROTECTIVE FUNCTIONS

In paper construction and research of model of regulation system of an organism protective functions on the example of a differentiation of a stem hematopoietic cell is considered. The model is presented in the form of the Volterra type integrofunctional equations system. The class of the equations used for model is rather widely investigated. The software for the solution of a number of mathematical problems, both in case of two-products, and in case of n -products model have been created.

1. *Иванов В.В., Яненко В.М., Дынько Т.А.* Моделирование управления ауторегуляторными механизмами иммунной сети // Механизмы иммуностимуляции. Тез. Респ. конф. – Киев: Ин-т кибернетики имени В.М. Глушкова АН УССР, 1985. – С. 96 – 97.
2. *Phillips R.A., Melchers R., Miller R.G.* Stem cells and the ontogeny of B-lymphocytes // Progress in Immunology. III / T.E. Mandel, C. Cheers, C.G. Hosking, I.F.C. McKenzie, and G.J.V. Nossal, Eds. – Canberra City: Australian Academy of Science. – 1977. – P. 155.

3. Михалевич В.С., Иванов В.В., Яненко В.М. и др. Интегрофункциональная модель системы регуляции кровотока // Кибернетика. – Киев, 1986. – № 3. – С. 69 – 77.
4. Молер Р., Бруни Ж., Гандольфи А. Системный подход к иммунологии // Тр. Ин-та инженеров по электронике и радиотехнике. – 1980. – Т. 68, № 8. – С. 25 – 57.
5. Глушков В.М., Иванов В.В., Яценко Ю.П. Аналитическое исследование одного класса динамических моделей // Кибернетика. I. – 1980. – № 2. – С. 1 – 2; II. – 1982. – № 3. – С. 104 – 112.
6. Глушков В.М., Иванов В.В., Яненко В.М. О новом классе динамических моделей и его применении в биологии // Кибернетика. I. – 1979. – № 4. – С. 131 – 139; II. – 1980. – № 4. – С. 109 – 118; III. – 1981. – № 5. – С. 113 – 127.
7. Глушков В.М., Иванов В.В., Яненко В.М. Применение одного класса динамических моделей к исследованию иммунной системы // Математические методы в биологии. Тр. II Республ. конф. – Киев: Наукова думка, 1983. – С. 22 – 35.
8. Яценко Ю.П., Дынько Т.А. О структуре программного комплекса для исследования двухпродуктовой интегральной модели В.М. Глушкова // Вопросы оптимизации алгоритмов и моделирования на ЭВМ. Труды III конф. молодых ученых ИК АН УССР. – Киев: Ин-т кибернетики имени В.М. Глушкова АН УССР, 1982. – С. 59 – 74.
9. Дынько Т.А. Программные средства решения некоторых нелинейных интегральных уравнений в динамических моделях В.М. Глушкова // Интегральные уравнения в прикладном моделировании. Тез. Респ. конф. – Киев: Ин-т электродинамики АН УССР, 1983. – С. 100 – 101.
10. Глушков В.М., Иванов В.В., Яненко В.М. Моделирование развивающихся систем. – М.: Наука, 1983. – 352 с.
11. Михалевич В.С., Иванов В.В., Дынько Т.А. и др. Комплекс программ по моделированию развивающихся систем с приложениями в экономике и биологии (МРС-1). – Киев: Ин-т кибернетики имени В.М. Глушкова АН УССР, 1985. – 711 с.
12. Дынько Т.А. О структурном представлении ППП МРС // Вопросы оптимизации алгоритмов и моделирования на ЭВМ. Тр. 4-й конф. молодых ученых ИК АН УССР. – Киев: Ин-т кибернетики имени В.М. Глушкова АН УССР, 1983. – С. 118 – 123.
13. Дынько Т.А., Яценко Ю.П., Вишня А.Т. и др. О разработке программных комплексов для моделирования развивающихся систем при помощи АПРОП // Кибернетика. – 1985. – № 4. – С. 22 – 25.
14. Иванов В.В., Яненко В.М., Дынько Т.А. и др. Комплекс программ по расчету и оценке основных вероятностных характеристик, аппроксимации функций, решению ряда классов особых уравнений, минимизации функций и математическому программированию (ПОМ-1). – Киев: Ин-т кибернетики имени В.М. Глушкова АН УССР, 1985. – 1234 с.

Получено 17.03.2015