

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

О.А.Смирнова

Научно-исследовательский испытательный центр радиационной безопасности
космических объектов, Москва

Сделан обзор работ, в которых методы математического моделирования использовались для исследования влияния ионизирующей радиации на иммунную защиту млекопитающих, а также на развитие аутоиммунных болезней, в результате которых происходит разрушение собственных тканей организма. Модели представляют собой системы нелинейных дифференциальных уравнений, переменными которых являются концентрации основных компонентов гуморальной иммунной реакции и клеточной аутоиммунной реакции соответственно. Доза острого и мощность дозы хронического облучения входят в модели в качестве переменных параметров. Численное и аналитическое (там, где это было возможно) исследование моделей показало их адекватность экспериментальным и клиническим данным. В рамках моделей удалось не только объяснить целый ряд закономерностей, но и сделать некоторые предсказания. В частности, об эффективности экранирования тимуса в целях предотвращения развития аутоиммунных болезней и о возможности обострения последних при увеличении радиационного фона. Модели могут быть использованы при планировании и анализе экспериментов по изучению иммунных и аутоиммунных процессов у млекопитающих, подвергающихся различным режимам облучения. Полученные при исследовании моделей формулы для расчета критических значений доз и мощностей доз радиации, превышение которых приводит к опасному течению аутоиммунных реакций, могут найти применение при корректировке норм радиационной безопасности. Таким образом, представленные в обзоре работы демонстрируют плодотворность использования методов математического моделирования при исследовании действия радиации на живые организмы.

The survey is devoted to applications of mathematical modeling for investigation of the ionizing radiation effects on the humoral immunity of mammals and on the development of autoimmune diseases resulting in destruction of the organism tissues. The models are systems of nonlinear differential equations whose variables are represented by concentrations of the basis components of the humoral immune reaction and of the cellular

autoimmune reaction, accordingly. The radiation dose and the dose rate of acute and chronic exposures are the variable parameters of the models. The numerical and analytical (where it was available) investigations of the models reveal their consistency with the experimental and clinical data. In the framework of the models, not only a series of particularities were explained but also some predictions were made, for example, about the efficiency of the thymus shielding for preventing the autoimmune diseases and about the possibility of their sharpening under increased radiation background. The models can be used for planing and analyzing the experiments aimed to study of the immune and autoimmune processes in mammals at different conditions of irradiation. In the framework of the models the formulas are obtained that enables to calculate the critical values of the dose and the dose rates the exceeding of which entails the dangerous autoimmune reactions. These formulas can be used for corrections of the radiation safety standards. Thus, the papers presented in the survey exhibit the efficiency of applying the methods of the mathematical modeling for investigating the radiation effects on mammalian organism.

ВВЕДЕНИЕ

Характерной чертой современного научного развития является тенденция к взаимному проникновению методов исследования фундаментальных наук и создание на этой основе новых направлений научных поисков. На стыке биологии, физики, математики и химии возникла биофизика. Одним из ее разделов является математическое моделирование биологических систем [1—9].

В настоящее время методы математического моделирования все шире применяются в исследованиях влияния ионизирующей радиации на организм млекопитающих. Важность этой проблемы связана, прежде всего, с неблагоприятной экологической обстановкой, сложившейся в ряде регионов Земли вследствие аварий на АЭС и проводившихся ранее испытаний атомного оружия в атмосфере. Кроме этого, в результате развития атомной энергетики, применения радиоактивных веществ в промышленности, науке, медицине в последние десятилетия значительно расширился круг лиц, имеющих по роду своей профессиональной деятельности контакт с источниками ионизирующего излучения. Проблема изучения последствий облучения встает и при разработке программы обеспечения безопасности при длительных космических полетах.

Актуальность использования математического моделирования в решении этой проблемы обусловлена следующим. При построении модели проводится систематизация, обобщение, анализ экспериментальных наблюдений и имеющихся теорий и дается причинно-следственная формулировка биологической или биофизической гипотезы, лежащей в основе модели. Исследование моделей позволяет выделить ключевые переменные и пара-

метры, оценить относительную значимость учтенных при моделировании регуляторных механизмов, определить бифуркационные значения коэффициентов, задающих границы различного динамического поведения систем. Все это имеет большое теоретическое значение. Кроме этого, математические модели дают возможность прогнозировать на количественном уровне реакцию организма млекопитающих на различные режимы облучения. Это особенно важно, когда экспериментальное воспроизведение соответствующего режима облучения затруднено или когда опыт требует значительной затраты времени и ресурсов.

Настоящий обзор посвящен работам, в которых методы математического моделирования были использованы для изучения влияния облучения на жизненно важную систему организма млекопитающих — иммунитет. При этом основное внимание уделено математическим моделям динамики гуморального иммунитета (разд.1), а также моделям аутоиммунных болезней у облученных и необлученных млекопитающих (разд.2).

1. РАДИАЦИЯ И ИММУННАЯ ЗАЩИТА

1.1. Современные представления об иммунитете. Одним из проявлений действия ионизирующего излучения на млекопитающих является снижение защитных функций их организма по отношению к инфекциям. Именно экзо- и эндоинфекции, как правило, осложняют течение лучевой болезни, а в ряде случаев вызывают гибель облученных млекопитающих [10]. Эти неблагоприятные последствия облучения обусловлены пострадиационными изменениями иммунитета — системы защиты млекопитающих и других позвоночных от генетически чужеродных веществ (антигенов) [11—16]. Антигенами могут быть макромолекулы (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты), бактерии, вирусы, клетки чужеродных органов и тканей, клетки злокачественных опухолей. Попадая в организм, антиген сначала вызывает неспецифические реакции. К месту его скопления устремляются фагоциты — гранулоциты крови и тканевые макрофаги. Эти клетки способны поглощать молекулярные антигены, вирусы и даже целые бактериальные клетки, а также разлагать их на отдельные фрагменты.

К специфическим иммунным реакциям относят, прежде всего, гуморальный иммунитет. Гуморальный иммунитет заключается в выработке определенными клетками организма белковых молекул — антител. Последние способны специфически связывать соответствующий антиген и ускорять его вывод из организма.

В настоящее время известны пять основных классов антител (иммуноглобулинов), обозначаемых IgG , IgM , IgA , IgD , IgE . Они отличаются друг от друга по химическому строению и функциям. Наиболее важную роль в

иммунных реакциях, развивающихся в организме при инфекционных заболеваниях, играют иммуноглобулины первых двух классов. Молекула *IgG* состоит из четырех цепей (двух идентичных тяжелых и двух идентичных легких), соединенных между собой дисульфидными связями. Каждая половина молекулы содержит антигенсвязывающий участок (активный центр антитела). Он образован небольшой областью легкой и тяжелой цепей и представляет собой мелкий «кратер», в который входит часть молекулы антигена (антигенная детерминанта) при образовании комплексов антиген — антитело. Молекулы *IgG* наиболее эффективны при нейтрализации токсинов, вырабатываемых болезнетворными организмами. Молекула *IgM* состоит из десяти легких и десяти тяжелых цепей. Число активных центров равно десяти. Однако только пять из них способны активно соединяться с антигеном. Антитела *IgM* играют существенную роль на начальных этапах инфекционных заболеваний.

Величиной, характеризующей способность антител связывать антигены, является константа ассоциации *K*. Она равна отношению констант скоростей прямой и обратной реакции взаимодействия антигенной детерминанты и активного центра антитела при образовании комплекса антиген — антитело.

Общепринятой теорией образования антител является клонально-селекционная теория Ф.Бернета [11]. В соответствии с данной теорией в организме взрослых млекопитающих существует популяция «антигенчувствительных» клеток. Только небольшая их доля (10^{-5} часть от общего количества) может быть стимулирована тем или иным антигеном. После стимуляции «антигенчувствительные» клетки (малые лимфоциты) трансформируются в быстро делящиеся бласт-клетки. Деление (пролиферация) последних сопровождается развитием в формы с все более и более совершенным аппаратом белкового синтеза. Конечным этапом развития является зрелая плазматическая клетка, которая не делится, с высокой скоростью вырабатывает антитела и через определенный промежуток времени погибает.

Исследования показали, что «антигенчувствительные» клетки — это потомки стволовых костномозговых клеток, ставших на путь дифференцировки в сторону лимфоидной линии кроветворения и прошедших затем «обучение» в сумке Фабрициуса у птиц и в аналогичном органе у млекопитающих. Эти лимфоциты называют *B*-клетками. *B*-лимфоциты несут на своей поверхности рецепторы. Последние представляют собой молекулы антител определенных классов или их фрагменты. В среднем на *B*-клетке имеется 10^5 рецепторов. Экспериментальные наблюдения свидетельствуют о том, что *B*-лимфоциты не являются инертными клетками в отношении синтеза иммуноглобулинов в отсутствие антигена. В *B*-лимфоцитах постоянно вырабатываются иммуноглобулины. Причем часть из них сек-

ретируется наружу как антитела, а часть становится поверхностными рецепторами, которые, в свою очередь, также могут отделяться от поверхности клетки. Однако скорость выработки антител у *B*-лимфоцитов значительно меньше, чем у плазматических клеток. Следует отметить, что константы ассоциации рецепторов *B*-клетки и синтезированных ею и ее потомками антител совпадают.

Считается доказанным, что стимуляция *B*-лимфоцита, в результате которой он вступает в фазу интенсивной пролиферации, выражается в связывании некоторого числа рецепторов на его поверхности с соответствующим антигеном. Есть основание полагать, что антиген продолжает оказывать стимуляцию в течение всего процесса деления *B*-клеток.

«Доставка» антигена к иммунокомпетентным *B*-лимфоцитам может происходить как без участия, так и с участием других клеток — макрофагов (*A*-клеток) и *T*-лимфоцитов-помощников. При этом антиген называется, соответственно, *T*-независимым или *T*-зависимым. *T*-помощники, как и *B*-клетки, являются потомками стволовых клеток костного мозга, вставших на путь дифференцировки в сторону лимфоидной линии. Однако после выхода из костного мозга эти лимфоциты проходят «обучение» в иммунном органе — тимусе, который называют также вилочковой железой. Помимо *T*-помощников в регуляции гуморального иммунного ответа на *T*-зависимые антигены участвуют *T*-лимфоциты-супрессоры, запрещающие стимуляцию иммунокомпетентных клеток антигеном. Иммунная система находится также под влиянием нервных, эндокринных и медиаторных воздействий.

Синтез антител происходит в лимфоидных органах. К ним относятся селезенка, лимфатические узлы, пейеровы бляшки, легкие, аппендикс. В дальнейшем антитела переходят в кровь. Динамика накопления антител в крови имеет четыре характерные фазы: 1) латентный период, в течение которого антитела не обнаруживаются (лаг-фаза); 2) фаза экспоненциального увеличения концентрации антител (лог-фаза); 3) плато — период, когда концентрация антител поддерживается на высоком уровне; 4) фаза падения концентрации антител. Латентный период обусловлен временем, необходимым для образования и выхода в кровь такого количества антител, которое бы превысило порог чувствительности метода измерения концентрации антител. Другие фазы являются результатом наложения друг на друга нескольких процессов. К ним относятся деление клеток, увеличение скорости синтеза антител отдельными клетками, стимуляция новых клеток, естественный распад молекул антител, вывод антител в составе комплексов антиген — антитело, гибель зрелых плазматических клеток.

Динамика накопления антителообразующих клеток сходна с рассмотренной выше динамикой антител. Латентный период определяется временем, необходимым для образования достаточного количества клеток, интенсивно синтезирующих антитела. Фаза роста обусловлена делением

клеток, притоком их из других лимфоидных органов, вовлечением в деление новых «антигенчувствительных» клеток, а фаза падения — гибелью антителообразующих клеток.

Основные параметры иммунного ответа — максимальные концентрации антител и антителообразующих клеток, время достижения этих максимумов — зависят от большого количества разнообразных факторов. Но определяющим является антиген. Ответ будет тем интенсивнее, чем больше количество введенного антигена. (Это справедливо только до определенного предельного уровня его начальной концентрации). На интенсивность иммунного ответа существенно влияет и тот факт, контактировал ли раньше организм с данным антигеном. Если введение антигена повторное, то максимальная концентрация антител, как правило, на один-два порядка выше максимальной концентрации антител в первичном ответе на то же количество антигена, а продолжительность латентного периода сокращена. Способность организма к усиленному и ускоренному ответу при повторной встрече с антигеном названа иммунологической памятью. Последняя сохраняется у млекопитающих длительное время, иногда в течение всей жизни. Полагают, что иммунологическая память обусловлена увеличением числа клеток, способных воспринимать стимул данного антигена.

К специфическим иммунным реакциям относят также клеточный иммунитет. Клеточные формы иммунного ответа связаны с функционированием *T*-лимфоцитов-эффекторов. Они способны распознать антиген, ответить на стимуляцию размножением, а затем стать «киллерами» — клетками, уничтожающими чужеродные антигенные субстанции. Клеточный иммунитет имеет место при гиперчувствительности замедленного типа, при отторжении трансплантатов и опухолей, при противовирусной иммунной реакции, а также при аутоиммунных заболеваниях. Последние возникают, когда нарушается естественная невосприимчивость организма к собственным компонентам. Подробно проблема аутоиммунитета будет обсуждена в разд.2.

1.2. Математические модели иммунитета у необлученных млекопитающих. В течение последних двух с половиной десятилетий методы математического моделирования использовались для исследования широкого спектра иммунологических процессов и явлений. Поэтому можно уже говорить о создании нового направления иммунологической науки — математической иммунологии. Первыми в этой области были исследования Дж.Бэлла (США) [17—20], наши совместные с Н.В.Степановой [21—26], М.Йилека и его коллег (ЧСФР) [27—30] и А.М.Молчанова [31,32]. Они были выполнены практически в одно время — в начале 70-х годов. В дальнейшем большой вклад в развитие этого направления внесли Г.И.Марчук и его соратники и ученики [33—44], а также Дж.Бэлл, К.Бруни, Р.Молер и их сотрудники [45—57]. Интересные исследования провели М.В.Волькен-

штейн и его ученики [58—61], В.М.Глушков с сотрудниками [62] и другие авторы [7,63—66].

В некоторых из перечисленных работ явление иммунитета рассматривалось на уровне отдельных молекул при описании реакции антиген — антитело или отдельных клеток при воспроизведении взаимодействия антигенпрезентирующих клеток и лимфоцитов, *T*- и *B*-лимфоцитов. Наибольший интерес представляют собой модели, в рамках которых исследуется иммунитет на уровне целостного организма, а именно: иммунитет к инфекциям, опухолевый иммунитет, иммунитет при СПИДе. С помощью построенных моделей удалось на количественном уровне проверить справедливость ряда иммунологических теорий, объяснить многие экспериментальные закономерности и клинические наблюдения, предложить тактику лечения некоторых заболеваний. Следует отметить, что в рамках перечисленных моделей изучались те или иные аспекты иммунитета у млекопитающих, находящихся в благоприятных с точки зрения экологии условиях. В то же время в литературе имеются модели, которые описывают динамику системы гуморального иммунитета как у необлученных, так и у облученных млекопитающих [67—80]. Они представлены ниже более подробно.

1.3. Модель гуморального иммунного ответа на *T*-независимый антиген у необлученных млекопитающих. В работах [67,68] предложена математическая модель, описывающая гуморальный иммунный ответ на растворимые белковые антигены — наиболее изученную в иммунологии реакцию. При ее разработке авторы ограничились рассмотрением первичного иммунного ответа на растворимый *T*-независимый антиген, когда роль *T*-лимфоцитов, макрофагов, клеток иммунологической памяти можно не учитывать.

В основу модели положена клонально-селекционная теория Ф.Бернета [11], согласно которой в организме млекопитающих имеется лишь небольшое количество *B*-лимфоцитов, способных распознавать определенный антиген. Считалось, что данные клетки поступают в кровь из костного мозга, а по прошествии некоторого времени погибают. Предполагалось также, что с момента выхода из костного мозга *B*-лимфоциты могут проходить все стадии развития, включая тупиковую плазматическую клетку, без антигенной стимуляции, причем в данном случае этот процесс не связан с размножением *B*-клеток [73]. В соответствии с имеющимися данными [74,75] считалось, что процесс созревания *B*-клетки сопровождается увеличением числа антителоподобных рецепторов на ее поверхности, а затем уменьшением этого числа непосредственно перед превращением в плазматическую клетку. Считалось также, что соединение клеточных рецепторов с молекулами антигена может приводить либо к размножению клетки, либо к ее гибели в зависимости от числа связанных рецепторов на клетке. В соот-

вместии со сделанными предположениями динамика изменения концентраций преддетерминированных к производству антител определенной специфичности B -клеток, находящихся на n различных стадиях созревания (x_1, \dots, x_n), плазматических клеток (x_{n+1}), молекул антител (x_{n+2}) и антигенных детерминант (x_{n+3}) описана системой нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx_1}{dt} = \eta - kx_1 + P_1(R_1)k_p x_1, \quad (1.1)$$

$$\frac{dx_i}{dt} = k(x_{i-1} - x_i) + P_i(R_i)k_p x_i \quad (i = 2, \dots, n), \quad (1.2)$$

$$\frac{dx_{n+1}}{dt} = kx_n - k_z x_{n+1}, \quad (1.3)$$

$$\frac{dx_{n+2}}{dt} = hx_{n+1} - k_a x_{n+2} - \sigma k_c x_{n+2}, \quad (1.4)$$

$$\frac{dx_{n+3}}{dt} = -k_g x_{n+3} - k_c x'_{n+3}, \quad (1.5)$$

где

$$\sigma = \sum_{l=1}^m C_m^l r^l (1-r)^{m-l}, \quad (1.6)$$

$$x'_{n+3} = (x_{n+3} - L - r'R). \quad (1.7)$$

Блок-схема системы (1.1)—(1.5) представлена на рис.1.1.

В уравнении (1.1) коэффициент η — скорость притока преддетерминированных клеток из костного мозга, k — удельная скорость перехода клетки из одной возрастной группы в другую, равная числу возрастных групп n , деленному на время развития B -клетки. Параметры $P_i(R_i)$ в уравнениях (1.1), (1.2) описывают исход взаимодействий рецепторов на клетке с молекулами антигена. Если число связанных рецепторов R_i на клетках группы i меньше некоторого порогового значения F_1 , то стимуляции к размножению не происходит, то есть $P_i = 0$. Если $F_1 \leq R_i \leq F_2$, то клетка размножается с постоянной удельной скоростью k_p , то есть $P_i = 1$. Если $R_i > F_2$, то все клетки группы i погибают: $x_i = 0$. В модели полагалось, что

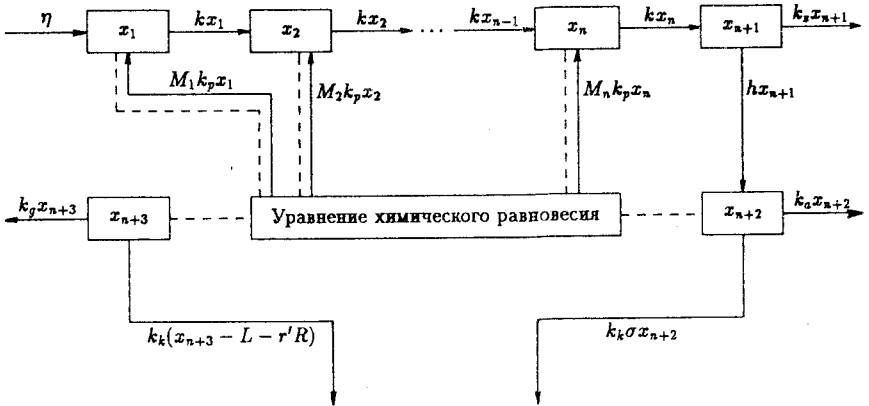


Рис. 1.1. Блок-схема системы (1.1)—(1.5). Стрелками обозначены скорости изменения концентраций В-лимфоцитов (x_1, \dots, x_n), плазматических клеток (x_{n+1}), молекул антигенов (x_{n+2}), антигенных детерминант (x_{n+3}). Направления стрелок внутрь и наружу прямоугольников указывают на знаки обозначаемых ими скоростей — соответственно положительные и отрицательные. Пунктирными линиями обозначены потоки информации

клетки одной возрастной группы i имеют одинаковое число рецепторов ξ_i , определяемое ступенчатой функцией

$$\xi_i = \xi_1 \exp [\alpha(i - 1)], \quad (i = 1, \dots, s), \tag{1.8}$$

$$\xi_j = \xi_s \exp [\beta(s - j)], \quad (j = s + 1, \dots, n). \tag{1.9}$$

Параметр k_z в уравнении (1.3) описывает удельную скорость гибели плазматических клеток, h в уравнении (1.4) — скорость синтеза ими молекул антигенов. В уравнениях (1.4), (1.5) коэффициенты k_a, k_g — удельные скорости естественного выведения молекул антигенов и антигена, а k_c — удельная скорость выведения их комплексов. Параметр σ в (1.4) характеризует долю молекул антигенов, у которых хотя бы один из m активных центров связан с антигеном, в то время как доля занятых активных центров на молекуле антигена равна r (см. уравнение (1.6)). В (1.5) x'_{n+3} — концентрация антигенных детерминант, связанных с активными центрами антигенов. Она определяется уравнением (1.7), в котором L — концентрация свободных антигенных детерминант; $r'R$ — концентрация антигенных детерминант, связанных с клеточными рецепторами; r' — доля клеточных

рецепторов, связанных с антигенными детерминантами; $R = \sum_{i=1}^n \xi_i x_i$ — суммарная концентрация клеточных рецепторов.

Величины r , r' и $R_i = \xi_i r'$ рассчитывались в модели по известным из иммунохимии формулам [16]:

$$r = \frac{KL}{1 + KL}, \quad r' = \frac{K'L}{1 + K'L}, \quad R_i = \xi_i \frac{K'L}{1 + K'L}, \quad (1.10)$$

где K и K' — константы ассоциации в реакции взаимодействия свободных антител и клеточных рецепторов с антигенными детерминантами. Концентрация свободных антигенных детерминант L находилась из уравнения химического равновесия между антигенными детерминантами, активными центрами антител и клеточными рецепторами [16]:

$$x_{n+3} = L \left(1 + \frac{mKx_{n+2}}{1 + KL} + \frac{K'R}{1 + K'L} \right). \quad (1.11)$$

При нулевой концентрации антигена ($x_{n+3} = 0$) уравнения (1.1)—(1.4) представляют собой модель динамики иммунокомпетентных лимфоцитов, плазматических клеток и антител в отсутствие антигенного стимула. Уравнения (1.1)—(1.4) имеют единственное устойчивое стационарное решение

$$\begin{aligned} \bar{x}_i &= \eta/k, \quad (i = 1, \dots, n), \\ \bar{x}_{n+1} &= k\bar{x}_n/k_z = \eta/k_z, \\ \bar{x}_{n+2} &= h\bar{x}_{n+1}/k_a = h\eta/(k_z k_a) = h\bar{k}\bar{x}_i/(k_a k_z). \end{aligned} \quad (1.12)$$

Стационарные концентрации \bar{x}_i ($i = 1, \dots, n$), \bar{x}_{n+1} , \bar{x}_{n+2} можно отождествить с концентрациями иммунокомпетентных лимфоцитов определенной специфичности, находящихся на n различных этапах своего развития, их потомков — плазматических клеток и нормальных антител той же специфичности у неиммунизированных млекопитающих. Этот результат модели согласуется с экспериментальными наблюдениями [15, 76, 77], которые свидетельствуют о том, что в крови млекопитающих присутствуют нормальные антитела, то есть антитела к антигенам, с которыми организм ранее не встречался, а в лимфоидных органах находятся клетки, способные вырабатывать антитела без соответствующего антигенного стимула.

Разработанная модель исследовалась численно. Уравнения (1.1)—(1.5) решались методом Рунге-Кутты, а уравнение (1.11) — методом касательных Ньютона. В рамках модели имитировалась динамика первичного иммунного ответа мышей линии *СВА* на внутрибрюшинное введение различных количеств T -независимого антигена — капсульного антигена чумного

микроба. Значения исходных параметров и начальные условия определялись на основе литературных данных, а также экспериментальных результатов, полученных профессором М.И.Леви и его сотрудниками [78,79]. В частности, начальные условия для концентраций иммунокомпетентных лимфоцитов, находящихся на различных этапах своего развития, рассчитывались в модели, исходя из концентрации нормальных антител к чумному микробу у мышей (\bar{x}_{n+2}), которая была измерена с помощью сверхчувствительных серологических реакций. При этом были использованы следующие формулы:

$$x_i(0) = \bar{x}_i = k_z k_a \bar{x}_{n+2} / (kh), \quad (i = 1, \dots, n), \quad (1.13)$$

$$x_{n+1}(0) = \bar{x}_{n+1} = k_a \bar{x}_{n+2} / h. \quad (1.14)$$

По величине \bar{x}_{n+2} в модели была также определена скорость притока иммунокомпетентных клеток из костного мозга

$$\eta = k_z k_a \bar{x}_{n+2} / h. \quad (1.15)$$

Величины параметров и начальных условий приведены в [67,68].

Количество n различных возрастных групп B -клеток было выбрано равным 44. Как показали исследования, увеличение числа n не приводит к существенным изменениям предсказаний модели, а лишь увеличивает время счета на ЭВМ.

В процессе исследования модели на ЭВМ варьировались граничные значения F_1 и F_2 числа занятых антигеном рецепторов на клетке, при котором происходит стимуляция к размножению. Лучшее согласие с результатами экспериментов было получено при $F_1 = 10^3$ и $F_2 = 10^5$. Эти величины соответствуют оценкам, найденным при анализе опытов, в которых иммунизация проводилась очень малыми и очень большими количествами капсульного антигена чумного микроба [67,68].

Система (1.1)—(1.5) решалась при различных начальных условиях для концентрации антигена. Результаты численного расчета модели для двух значений начальных концентраций антигена представлены на рис.1.2, 1.3. На них отражена динамика изменения числа антителообразующих клеток АОК, молекул антител Ат и антигена Аг. На этих же графиках приводятся данные опытов по внутрибрюшинной иммунизации мышей линии *СВА* капсульным антигеном чумного микроба. Это средние значения и среднеквадратичные отклонения числа АОК в селезенке, а также молекул антигена и антител в крови животных, измеренные в различные сроки после иммунизации. Следует отметить, что в опытах для определения концентраций антител и антигенов в крови использовались серологические

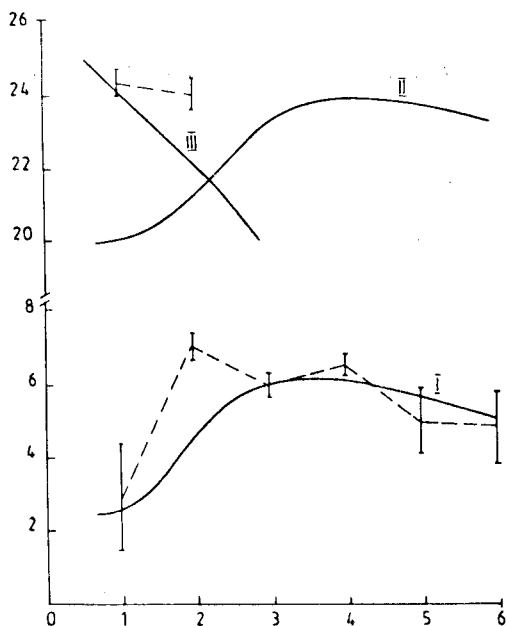


Рис. 1.2. Динамика изменения анти-телообразующих клеток АОК (I), молекул антител Ат (II) и антигена Аг (III) в ходе иммунного ответа на 10^{12} молекул капсульного антигена чумного микроба. Пунктирная линия — эксперимент, сплошная линия — расчет по модели. По оси абсцисс — время после иммунизации в сутках, по оси ординат — натуральный логарифм от числа АОК, Ат, Аг

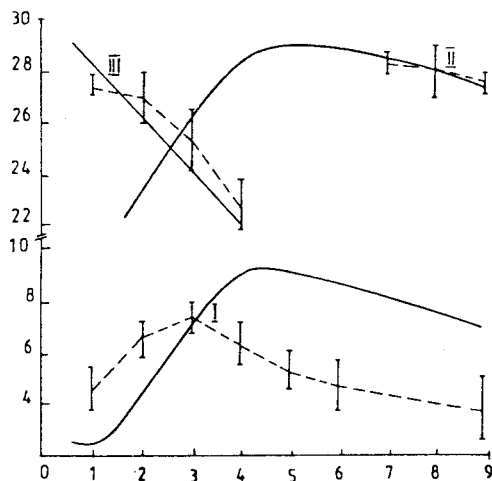
реакции. Они позволяют измерять только избыток антител над антигеном или избыток антигена над антителами. Поэтому опытные данные по динамике антигена имеются для первых нескольких дней иммунного ответа, когда уро-

вень антител еще низок, а по динамике антител — для последних дней иммунной реакции, когда концентрация антигена становится значительно меньше концентрации антител.

На рис. 1.2, 1.3 видно, что модель воспроизводит на качественном уровне все четыре фазы динамики накопления антителообразующих клеток в селезенке и антител в крови иммунизированных млекопитающих. В течение 1—1,5 суток после введения антигена количества АОК и Ат находятся на очень низких уровнях, которые недоступны для измерения обычными методами (лаг-фаза). Затем эти величины начинают расти по экспоненциальному закону (лог-фаза). При достижении высоких уровней количества АОК и Ат продолжают медленно увеличиваться, а затем медленно уменьшаться (фаза плато). Далее наступает более быстрое снижение этих показателей (фаза падения). На рис. 1.2, 1.3 приведена начальная часть этой последней фазы.

Из результатов, представленных на рис. 1.2, 1.3, следует, что модель неплохо воспроизводит опытные данные и на количественном уровне. Имеется хорошее согласие модельной и экспериментальной динамики накопления АОК (рис. 1.2), динамики выведения антигена (рис. 1.2, 1.3), динамики накопления антител (рис. 1.3). Что касается некоторого расхождения между модельной и экспериментальной динамикой числа АОК на рис. 1.3, то и оно отражает реальную ситуацию. Дело в том, что при внутрибрюшинном введении больших количеств антигена до половины антителообразующих кле-

Рис. 1.3. Динамика изменения анти-телообразующих клеток АОК (I), молекул антител Ат (II) и антигена Аг (III) в ходе иммунного ответа на 10^{13} молекул капсульного антигена чумного микроба. Обозначения те же, что на рис.1.2



ток могут быть расположены не в селезенке, а в других лимфоидных органах. Поэтому между расчетной кривой, описывающей динамику всех плазматических клеток, производящих антитела данной специфичности, и опытными данными, отражающими число

АОК в селезенке, различие имеется, а между модельными и экспериментальными результатами по динамике молекул антител расхождений нет. Хорошее согласие модельных и экспериментальных результатов свидетельствует о возможности использования системы (1.1)—(1.5) как основы для имитации радиационных воздействий на гуморальный иммунитет.

1.4. Двухзвенная модель пострадиационной динамики костномозгового лимфопоэза у неиммунизированных животных. При моделировании динамики гуморальной иммунной реакции облученных млекопитающих на T -независимый антиген можно ограничиться рассмотрением влияния ионизирующего излучения на костномозговой лимфопоэз, так как ведущая роль костного мозга в формировании пула B -лимфоцитов считается доказанной [15]. Математическая модель динамики пострадиационного костномозгового лимфопоэза у неиммунизированных млекопитающих была представлена в [70,71]. В качестве переменных модели использованы концентрации неповрежденных X , поврежденных X_{Π} и тяжелоповрежденных $X_{\Gamma\Pi}$ предшественников лимфоцитов в костном мозге, включая стволовые клетки, находящиеся в соответствующем микроокружении, и все последующие фазы дифференцировки этих клеток в направлении лимфоидной линии, а также концентрации неповрежденных Y , поврежденных Y_{Π} и тяжелоповрежденных $Y_{\Gamma\Pi}$ лимфоцитов в крови. Динамика изменения концентрации этих клеток ($x, x_{\Pi}, x_{\Gamma\Pi}, y, y_{\Pi}, y_{\Gamma\Pi}$) описана дифференциальными уравнениями:

$$\frac{dx}{dt} = Bx - \gamma x, \quad (1.16)$$

$$\frac{dy}{dt} = \gamma x - \psi y, \quad (1.17)$$

$$\frac{dx_{\text{п}}}{dt} = -\mu x_{\text{п}}, \quad (1.18)$$

$$\frac{y_{\text{п}}}{dt} = -\nu y_{\text{п}}, \quad (1.19)$$

$$\frac{dx_{\text{тп}}}{dt} = -\nu x_{\text{тп}}, \quad (1.20)$$

$$\frac{dy_{\text{тп}}}{dt} = -\nu y_{\text{тп}}. \quad (1.21)$$

Здесь B — удельная скорость размножения предшественников лимфоцитов в костном мозге, γ — удельная скорость выхода лимфоидных клеток из костного мозга в кровь, ψ — удельная скорость естественной гибели лимфоцитов или их выхода из циркуляции, μ и ν — удельные скорости гибели поврежденных и тяжелоповрежденных радиацией клеток.

В соответствии с традиционной формой описания скорости размножения клеток в самоподдерживающейся популяции с регуляцией по типу обратной связи величина B представлена в виде функции концентраций клеток X и Y [5,7]:

$$B = \alpha / [1 + \beta(x + \theta y)], \quad (1.22)$$

где α — максимальная удельная скорость деления клеток X , β и $\beta\theta$ — коэффициенты обратной связи в управлении размножением клеток X самими клетками X , а также их потомками — клетками Y .

В отсутствие радиационного воздействия динамика лимфопозеза описывается уравнениями (1.16), (1.17). Система (1.16), (1.17) имеет две особые точки. Первая — тривиальная. Координаты второй равны

$$\bar{x} = (\alpha / \gamma - 1) / [\beta(1 + \theta\gamma / \psi)], \quad \bar{y} = (\gamma / \psi)\bar{x}. \quad (1.23)$$

Из (1.23) следует, что координаты второй особой точки положительны, если параметры удовлетворяют условию

$$\alpha > \gamma. \quad (1.24)$$

Система (1.16), (1.17) исследовалась методами качественной теории дифференциальных уравнений и теории колебаний. Тривиальная особая точка неустойчива (седло), если неравенство (1.24) справедливо, и устойчива (узел), если условие (1.24) не выполняется. Вторая особая точка, лежащая в положительном квадранте, является либо устойчивым фокусом при

$$\left[\psi + \frac{\gamma \Psi(\alpha - \gamma)}{\alpha(\psi + \theta \gamma)} \right]^2 < 4 \frac{\Psi \gamma (\alpha - \gamma)}{\alpha}, \quad (1.25)$$

либо устойчивым узлом, если условие (1.25) нарушается. Соответственно, динамика восстановительных процессов в системе лимфоэза имеет либо характер затухающих колебаний, либо аperiodический характер. Условие (1.25), определяющее характер устойчивости второй особой точки, эквивалентно двум другим, налагаемым на параметры θ и ψ :

$$\theta > \frac{\Psi}{\gamma} \left[1 - \sqrt{\frac{\gamma}{\Psi} \left(1 - \frac{\gamma}{\alpha} \right)} \right]^2 \left[2 \sqrt{\frac{\gamma}{\Psi} \left(1 - \frac{\gamma}{\alpha} \right)} - 1 \right]^{-1}, \quad (1.26)$$

$$\psi < 4\gamma \left(1 - \frac{\gamma}{\alpha} \right). \quad (1.27)$$

Из (1.26), (1.27) следует, что динамика восстановительных процессов в системе лимфоэза имеет характер затухающих колебаний, если коэффициент обратной связи в управлении размножением клеток X клетками Y достаточно велик, а удельная скорость гибели клеток Y не превышает значения некоторой функции удельной скорости перехода клеток из X в Y .

Пребывание системы (1.16), (1.17) во второй особой точке с положительными координатами, когда она устойчива (то есть при выполнении соотношения (1.24)), можно отождествить с состоянием системы костномозгового лимфоэза в норме. Именно эта область изменения параметров, задаваемая неравенством (1.24), и рассматривалась в [70,71].

При переходе к безразмерным переменным $\xi = x/\bar{x}$, $\eta = y/\bar{y}$, $\xi_n = x_n/\bar{x}$, $\xi_{тп} = x_{тп}/\bar{x}$, $\eta_n = y_n/\bar{y}$, $\eta_{тп} = y_{тп}/\bar{y}$ уравнения (1.18)—(1.21) принимают вид

$$\frac{d\xi}{dt} = \frac{\alpha \xi}{[1 + b[\xi + \theta(\gamma/\psi)\eta]]} - \gamma \xi, \quad (1.28)$$

$$\frac{d\eta}{dt} = \psi(\xi - \eta), \quad (1.29)$$

$$\frac{d\xi_{\Pi}}{dt} = -\mu\xi_{\Pi}, \quad (1.30)$$

$$\frac{d\eta_{\Pi}}{dt} = -\mu\eta_{\Pi}, \quad (1.31)$$

$$\frac{d\xi_{\Gamma\Pi}}{dt} = -\nu\xi_{\Gamma\Pi}, \quad (1.32)$$

$$\frac{d\eta_{\Gamma\Pi}}{dt} = -\nu\eta_{\Gamma\Pi}, \quad (1.33)$$

где $b = \beta\bar{x} = (\alpha/\gamma - 1)/(1 + \theta\gamma/\psi)$ — безразмерный параметр. Учитывая, что время пребывания клеток лимфоидного ряда в костном мозге и крови составляет несколько суток, процесс гибели поврежденных радиацией клеток длится, в среднем, 1—2 суток, а тяжелоповрежденных — 4—7 часов, уравнения (1.32), (1.33) можно считать быстрыми по сравнению с (1.28)—(1.31). Поэтому, согласно теореме А.Н.Тихонова [5], уравнения (1.32), (1.33) были заменены стационарными решениями

$$\xi_{\Gamma\Pi}(t) = \bar{\xi}_{\Gamma\Pi} = 0, \quad (1.34)$$

$$\eta_{\Gamma\Pi}(t) = \bar{\eta}_{\Gamma\Pi} = 0. \quad (1.35)$$

Начальные условия для решения уравнений (1.24), (1.31) были определены в соответствии с одномишенной одноударной теорией радиационного поражения клеток [80]:

$$\xi(0) = \exp(-D/D_1), \quad (1.36)$$

$$\eta(0) = \exp(-D/D_2), \quad (1.37)$$

$$\xi_{\Pi}(0) = [1 - \exp(-D/D_1)](1 + \rho_1)^{-1}, \quad (1.38)$$

$$\eta_{\Pi}(0) = [1 - \exp(-D/D_2)](1 + \rho_2)^{-1}. \quad (1.39)$$

В (1.38), (1.39) величины ρ_1 и ρ_2 равны отношениям долей тяжелоповрежденных и поврежденных клеток $X_{\Gamma\Pi}$ и X_{Π} , а также $Y_{\Gamma\Pi}$ и Y_{Π} соответственно. Они вычислялись по формуле, выведенной в работе [81]:

$$\rho_i = \frac{1 - \exp(-D/D_{mi})}{\exp(-D/D_{mi}) - \exp(-D/D_i)}, \quad (i = 1, 2). \quad (1.40)$$

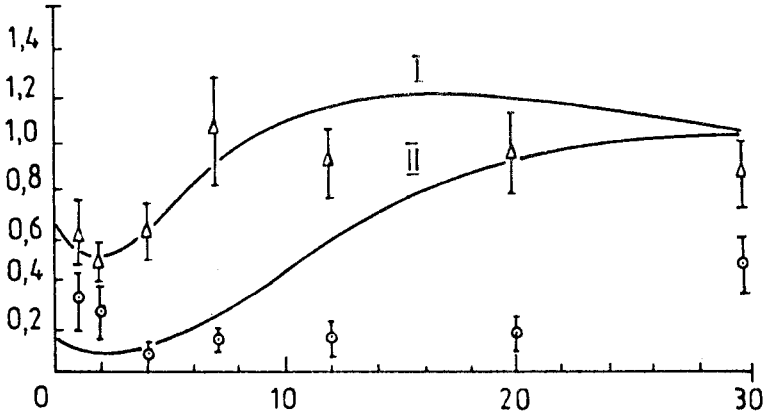


Рис. 1.4. Пострадиационная динамика костномозгового лимфопоэза при дозе облучения $D = 2$ Гр. Результаты расчета концентраций $x(t)$ и $y(t)$ (кривые I, II) и соответствующие экспериментальные значения концентраций лимфоцитов крови (○) и кариоцитов костного мозга (△) у облученных крыс [82]. По оси абсцисс — время после облучения в сутках, по оси ординат — безразмерные концентрации клеток

В (1.36)—(1.40) величины D_{mi} и $D_i (i = 1, 2)$ — дозы, традиционно измеряемые в радиобиологии. После воздействия доз D_1 и D_2 число клеток X и Y , оставшихся неповрежденными, в $e = 2, 7 \dots$ раз меньше их исходного количества. После воздействия доз D_{m1} и D_{m2} число клеток X и Y , не подвергшихся интерфазной гибели, в $e = 2, 7 \dots$ раз меньше их исходного уровня.

В рамках модели имитировались процессы пострадиационного поражения и восстановления костномозгового лимфопоэза у мелких лабораторных животных (крыс). Значения параметров приведены в [71]. Результаты моделирования сравнивались с данными опытов, выполненных в лаборатории тяжелых ионов филиала Института медико-биологических проблем (Дубна). В ходе этих экспериментов изучалось действие различных доз острого облучения на динамику ядросодержащих клеток (кариоцитов) костного мозга и лимфоцитов крови у крыс [82]. При сравнении модельных и экспериментальных данных принималось во внимание, что динамика суммарного числа кариоцитов костного мозга может служить показателем, характеризующим пострадиационные изменения в популяции клеток костного мозга, являющихся предшественниками лимфоцитов. На рис. 1.4 представлены безразмерные суммарные концентрации неповрежденных и поврежденных радиацией лимфоцитов в крови $y(t) = \eta(t) + \eta_n(t)$ и их предшест-

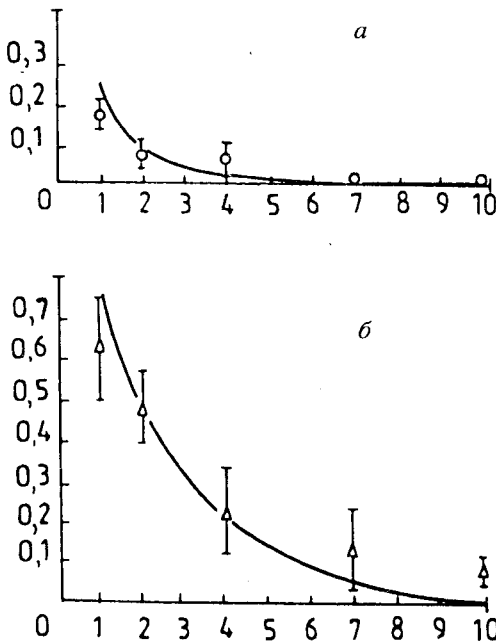


Рис.1.5. Дозовая зависимость минимальных концентраций лимфоцитов в крови y_{\min} (а) и их предшественников в костном мозге x_{\min} (б) в ходе постлучевого опустошения. Результаты моделирования (кривые), а также соответствующие экспериментальные значения для концентраций лимфоцитов крови (○) и кариоцитов костного мозга облученных крыс (△) [82]. По оси абсцисс — доза облучения D в Гр, по оси ординат — безразмерные концентрации клеток

венников в костном мозге $x(t) = \xi(t) + \xi_n(t)$, рассчитанные в рамках модели при $D = 2$ Гр. Здесь же приведены средние значения и среднеквадратичные отклонения безразмерных концентраций лим-

фоцитов крови и кариоцитов костного мозга крыс, измеренные в различные сроки после острого облучения в той же дозе [82]. Из рисунка видно, что модель описывает процессы истощения и восстановления популяций лимфоцитов крови и клеток-предшественников костного мозга. В первые двое суток после облучения и в модели, и в эксперименте концентрации клеток пулов X и Y снижаются до некоторых минимальных значений x_{\min} и y_{\min} , затем начинают увеличиваться и достигают уровня нормы через 8 и 23 сут соответственно. Далее процесс восстановления имеет характер быстрозатухающих колебаний концентраций клеток X и Y вокруг своих стационарных значений. На заключительном этапе восстановительного процесса концентрации лимфоцитов в крови в эксперименте ниже, чем в модели. По-видимому, это расхождение связано с некомпенсированным усилением миграции лимфоцитов из крови в лимфу, которое в данной модели не учитывается.

В рамках модели специально исследовалась зависимость величин x_{\min} и y_{\min} от дозы радиационного воздействия D . Результаты представлены на рис.1.5. Как видно из рисунка, модель воспроизводит экспериментальные данные [82] на качественном уровне. Расчеты показали, что между ними

имеется и количественное согласие. Вычисленные значения $\chi^2 = 6,07$ и $\chi^2 = 8,84$ не превышают своего критического уровня $\chi_{0,05}^2 = 9,488$ (число степеней свободы $n = 5 - 1 = 4$). Величины x_{\min} и y_{\min} тем меньше нормы, чем больше D .

Разработанная модель (1.28)—(1.31) может быть использована для имитации костномозгового лимфопозеза млекопитающих в тех случаях, когда не требуется прогнозирования в отдельности динамики способных и не способных к делению предшественников лимфоцитов в костном мозге, а также, когда детали динамики гибели тяжелоповрежденных радиацией клеток не являются важными. Очевидно, что эти условия заведомо приемлемы в случае использования данной модели для описания динамики гуморального иммунитета у облученных млекопитающих.

1.5. Динамика гуморального иммунитета при комбинированном воздействии облучения и антигенной стимуляции. В работах [69,72] моделировалось воздействие ионизирующего излучения на систему гуморального иммунитета млекопитающих. При этом рассматривалось пострadiационное поражение и восстановление клеток лимфоидного ряда и их предшественников в костном мозге. Нарушения работы других систем организма, влияющие опосредованно на систему иммунитета, не учитывались.

В качестве переменных модели использованы концентрации неповрежденных радиацией радиочувствительных B -лимфоцитов, преддетерминированных к производству антител определенной специфичности и находящихся на n различных стадиях развития x_i, x_{ii} , ($i = 1, \dots, n$); концентрация радиорезистентных плазматических клеток, синтезирующих антитела данной специфичности (x_{n+1}); концентрации молекул антител этой специфичности (x_{n+2}) и антигенных детерминант соответствующего антигена (x_{n+3}); концентрации неповрежденных и поврежденных радиацией лимфоцитов крови, которые не являются преддетерминированными к производству антител рассматриваемой специфичности (x_i, x_{ii} , ($i = n + 4$)); концентрации неповрежденных и поврежденных радиацией предшественников лимфоцитов в костном мозге (x_i, x_{ii} , ($i = n + 5$)). В соответствии с моделью динамики гуморального иммунитета на T -независимый антиген (см. п.1.3) концентрации x_i ($i = 1, \dots, n + 3$) описываются системой (1.1)—(1.5). Концентрации x_i, x_{ii} ($i = n + 4, n + 5$) и x_{ii} ($i = 1, \dots, n$) согласно модели пострadiационной динамики костномозгового лимфопозеза (см. п.1.4) определяются уравнениями

$$\frac{dx_{n+4}}{dt} = \eta' - \psi x_{n+4}, \quad (1.41)$$

$$\frac{dx_{n+5}}{dt} = Bx_{n+5} - \gamma x_{n+5}, \quad (1.42)$$

$$\frac{dx_{ni}}{dt} = -\mu x_{ni}, \quad (i = 1, \dots, n, n+4, n+5), \quad (1.43)$$

где

$$B = \alpha \left\{ 1 + \beta \left[x_{n+5} + \theta \left(x_{n+4} + \sum_{i=1}^n x_i \right) \right] \right\}^{-1}.$$

Параметры η и η' в (1.1) и в (1.41) пропорциональны скорости выхода лимфоидных клеток из костного мозга

$$\eta = \kappa \gamma x_{n+5}, \quad \eta' = (1 - \kappa) \gamma x_{n+5}. \quad (1.44)$$

В формулах (1.44) коэффициент κ равен доле клеток, предтерминированных к производству антител определенной специфичности, среди всех лимфоидных клеток, покидающих костный мозг.

В отсутствие антигенного стимула ($x_{n+3}(0) = 0$) динамика клеток лимфоидного ряда может быть описана как системой (1.1), (1.2), (1.41)—(1.43), так и уравнениями (1.16)—(1.19), к которым сводится эта система. Причем переменные уравнений (1.16)—(1.19) выражаются через переменные системы (1.1), (1.2), (1.41)—(1.43) следующим образом:

$$\begin{aligned} x &\equiv x_{n+5}, \quad x_{\Pi} \equiv x_{\Pi j}, \quad j = n+5, \\ y &\equiv x_{n+4} + \sum_{i=1}^n x_i, \\ y_{\Pi} &\equiv x_{\Pi j} + \sum_{i=1}^n x_{\Pi i}, \quad j = n+4. \end{aligned} \quad (1.45)$$

При имитации в рамках разработанной модели динамики гуморального иммунного ответа на T -независимый антиген у облученных млекопитающих начальные условия для решения системы (1.1)—(1.5), (1.41)—(1.43) зависят от того, когда производится облучение: перед иммунизацией, одновременно с нею или после введения антигена. В первом случае начальные условия задаются формулами

$$x_i(0) = \bar{x}_i \exp(-D/D_2), \quad i = 1, \dots, n, \quad (1.46)$$

$$x_{\Pi i}(0) = \bar{x}_i [1 - \exp(-D/D_2)](1 + \rho_2)^{-1}, \quad i = 1, \dots, n, \quad (1.47)$$

$$x_{n+1}(0) = \bar{x}_{n+1}, \quad (1.48)$$

$$x_{n+2}(0) = \bar{x}_{n+2}, \quad (1.49)$$

$$x_{n+3}(0) = 0, \quad (1.50)$$

$$x_{n+4}(0) = \bar{x}_{n+4} \exp(-D/D_2), \quad (1.51)$$

$$x_{nj}(0) = \bar{x}_j [1 - \exp(-D/D_2)](1 + \rho_2)^{-1}, \quad j = n + 4, \quad (1.52)$$

$$x_{n+5}(0) = \bar{x}_{n+5} \exp(-D/D_1), \quad (1.53)$$

$$x_{nj}(0) = \bar{x}_j [1 - \exp(-D/D_1)](1 + \rho_1)^{-1}, \quad j = n + 5. \quad (1.54)$$

В ходе численного решения системы (1.1)—(1.5), (1.41)—(1.43) с начальными условиями (1.46)—(1.54) концентрация антигенных детерминант x_{n+3} сначала нулевая, а в момент «иммунизации» T_n полагается равной $x_{n+3}(T_n) = (x_{n+3})_0$.

В том случае, когда облучение и иммунизация проводятся одновременно, динамика иммунной реакции описывается системой (1.1)—(1.5), (1.41)—(1.43) с начальными условиями (1.46)—(1.49), (1.51)—(1.54) и с начальной концентрацией антигенных детерминант $x_{n+3}(0) = (x_{n+3})_0$.

Если в рамках разработанной модели имитируется динамика гуморальной иммунной реакции в случае, когда иммунизация предшествует облучению, то начальные условия для решения системы уравнений (1.1)—(1.5), (1.41)—(1.43) равны

$$x_i(0) = \bar{x}_i, \quad i = 1, \dots, n, \quad (1.55)$$

$$x_{n+1}(0) = \bar{x}_{n+1}, \quad (1.56)$$

$$x_{n+2}(0) = \bar{x}_{n+2}, \quad (1.57)$$

$$x_{n+3}(0) = (x_{n+3})_0, \quad (1.58)$$

$$x_{n+4}(0) = \bar{x}_{n+4}, \quad (1.59)$$

$$x_{n+5}(0) = \bar{x}_{n+5}, \quad (1.60)$$

$$x_{in}(0) = 0, \quad i = 1, \dots, n, n + 4, n + 5. \quad (1.61)$$

В ходе расчета модели на ЭВМ в момент времени T_0 , который соответствует моменту облучения, концентрации радиочувствительных клеток скачкообразно изменяются:

$$x_i = x_i(T_0) \exp(-D/D_2), \quad i = 1, \dots, n, n+4, \quad (1.62)$$

$$x_{ni} = x_i(T_0)[1 - \exp(-D/D_2)](1 + \rho_2)^{-1}, \quad i = 1, \dots, n, n+4, \quad (1.63)$$

$$x_{n+5} = x_{n+5}(T_0) \exp(-D/D_1), \quad (1.64)$$

$$x_{nj} = x_j(T_0)[1 - \exp(-D/D_1)](1 + \rho_1)^{-1}, \quad j = n+5. \quad (1.65)$$

В (1.49), (1.57) \bar{x}_{n+2} — это стационарная концентрация молекул антител определенной специфичности. Она определяется из экспериментальных данных [67,68]. В (1.46), (1.47), (1.55) \bar{x}_i — стационарные концентрации В-лимфоцитов, преддетерминированных к производству антител данной специфичности и находящихся в i -й возрастной группе ($i = 1, \dots, n$), а \bar{x}_{n+1} в (1.48), (1.56) — стационарные концентрации соответствующих плазматических клеток. Величины \bar{x}_i ($i = 1, \dots, n+1$) рассчитываются с использованием значения \bar{x}_{n+2} по формулам (1.13), (1.14) (см. п.1.2). В (1.51)—(1.54), (1.59), (1.60) \bar{x}_{n+5} и \bar{x}_{n+4} — это стационарные значения концентраций предшественников лимфоцитов в костном мозге и лимфоцитов крови, не являющихся преддетерминированными к производству антител рассматриваемой специфичности. Они также вычисляются с использованием значения \bar{x}_{n+2} , с помощью соотношений, полученных из (1.15), (1.41), (1.44):

$$\bar{x}_{n+4} = \frac{1 - \kappa}{\kappa} \frac{k_z k_a}{h\psi} \bar{x}_{n+2}, \quad (1.66)$$

$$\bar{x}_{n+5} = \frac{1}{\kappa} \frac{k_z k_a}{h\gamma} \bar{x}_{n+2}. \quad (1.67)$$

Значения коэффициентов k_z , k_a , h , γ , ψ приведены в [67,68,70,71].

Величина параметра κ положена равной 10^{-5} в соответствии с оценками, полученными в иммунологии [11].

В ходе исследования модели рассчитывалась динамика первичной гуморальной иммунной реакции на T -независимый антиген (капсульный антиген чумного микроба) у мышей линии *СВА*. Причем рассматривались случаи, когда иммунизация проводилась либо перед радиационным воздействием, либо одновременно с ним, либо после него.

На рис.1.6 представлена динамика антителообразующих клеток (АОК) и молекул антител (Ат), полученная при моделировании иммунной реакции на введение 10^{12} молекул капсульного антигена чумного микроба у необлученных мышей; у мышей, облученных в дозе $D = 2$ Гр за 2 сут до

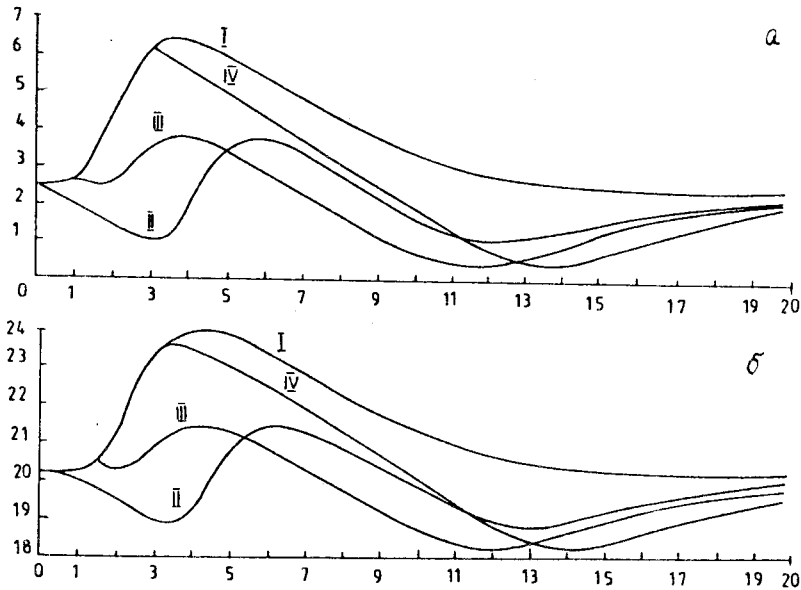


Рис. 1.6. Модельная динамика числа антителообразующих клеток АОК (а) и молекул антител Ат (б) в ходе гуморальной иммунной реакции на внутрибрюшинное введение 10^{12} молекул капсульного антигена чумного микроба у необлученных (кривая I) и облученных в дозе $D = 2$ Гр мышей (кривая II — облучение на двое суток опережало иммунизацию, кривые III и IV — иммунизация на одни сутки и на трое суток опережала облучение). По оси абсцисс — время после иммунизации (для I, III, IV) или после облучения (для II) в сутках. По оси ординат — натуральный логарифм от числа АОК (а) и Ат (б)

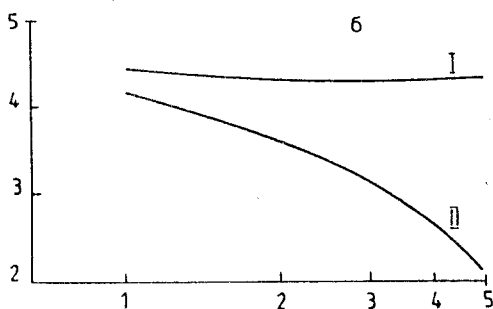
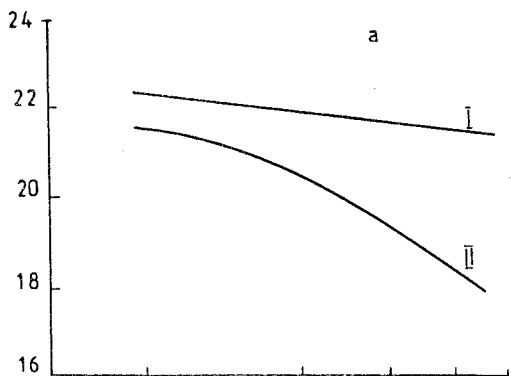
иммунизации; у мышей, иммунизированных за 1 сут и за 3 сут до облучения в той же дозе. Сравнение приведенных кривых показывает, что облучение как до, так и после иммунизации приводит к снижению интенсивности иммунного ответа: максимальные количества АОК и Ат у облученных млекопитающих ниже, чем у необлученных. Этот модельный результат качественно согласуется с экспериментальными наблюдениями [83,84].

Представленные на рис.1.6 четыре варианта иммунного ответа на одно и то же количество антигена имеют и свои особенности. Как уже отмечалось в п.1.2, у необлученных мышей в первые 1—1,5 сут после иммунизации число АОК и Ат увеличивается очень медленно, затем наступает фаза экспоненциального роста, достижение максимальных значений и спад до уровня нормы. В том случае, когда облучение предшествует иммунизации, начальный и конечный этапы динамики АОК и Ат отличаются от рассмотренных выше. После облучения число АОК и Ат снижается в

результате пострадиационной гибели предшественников АОК в крови и в костном мозге. После иммунизации этот спад продолжается до тех пор, пока скорость пополнения пула плазматических клеток остается меньше скорости их естественной гибели. Далее, после достижения некоторых минимальных уровней, количество АОК и Ат начинает увеличиваться до максимальных значений, которые ниже, чем у необлученных животных. После этого число АОК и Ат снова снижается до уровней, меньших нормы, а затем возвращается к своим исходным значениям. Эта особенность завершающего этапа иммунного ответа облученных млекопитающих обусловлена наложением двух процессов: снижения интенсивности накопления АОК и Ат в результате уменьшения концентрации циркулирующего в крови антигена, стимулирующего иммунокомпетентные *B*-лимфоциты к делению, и увеличения числа АОК и Ат до уровней нормы в ходе продолжающегося процесса восстановления костномозгового лимфопоэза. Расчеты показали, что увеличение интервала времени Δt , прошедшего между облучением и иммунизацией, приводит к укорочению, а затем и полному исчезновению фазы снижения числа АОК и Ат сразу после иммунизации, а также к «сглаживанию» заключительной фазы динамики иммунного ответа. Следует отметить, однако, что величины Δt и D практически не влияют на продолжительность интервалов времени между иммунизацией и моментами достижения максимумов числа АОК и Ат. Они такие же, как и у необлученных животных.

В тех же случаях, когда иммунизация предшествует облучению ($\Delta t < 0$), характер динамики иммунной реакции существенно зависит от $|\Delta t|$. Если время между введением антигена и радиационным воздействием мало и иммунная реакция не успевает развиться в полной мере к моменту облучения, то кинетические кривые, отражающие динамику антителообразующих клеток и антител, имеют «двугорбый» характер. В интервале времени между иммунизацией и облучением число АОК и Ат медленно растет. После облучения происходит уменьшение количества АОК и Ат в результате пострадиационной гибели преддетерминированных к производству антител данной специфичности *B*-лимфоцитов и их предшественников в костном мозге. Далее деление стимулированных антигеном не поврежденных радиацией преддетерминированных *B*-лимфоцитов, а также увеличение притока *B*-лимфоцитов из костного мозга приводят к увеличению количества АОК и Ат. Они достигают максимальных значений, которые ниже, чем у необлученных животных. Заключительный этап динамики АОК и Ат имеет такой же характер, как и у животных, которых сначала облучали, а потом иммунизировали. Иммунный ответ развивается подобным образом, если $|\Delta t| < 2$ сут. При $|\Delta t| > 2$ сут характер динамических кривых иной — «одногорбый». Это обусловлено тем, что к моменту облучения успевает накопиться большое количество молекул антител, которые связывают циркулирующий в крови антиген и ускоряют его вывод из организма. Поэтому после облучения число АОК и количество молекул Ат уменьшаются как в результате пострадиационной гибели преддетерминированных к

Рис. 1.7. Рассчитанная в модели зависимость максимальных значений числа молекул антител Ат (а), антителообразующих клеток АОК (б) от дозы радиационного воздействия у иммунизированных 10^{12} молекулами капсульного антигена чумного микроба мышей. Иммунизация проводилась на двое суток раньше (I) или позже (II) облучения. По оси абсцисс — доза D в Гр. По оси ординат — натуральный логарифм от числа Ат (а) и АОК (б)



производству антител данной специфичности В-лимфоцитов и их предшественников в костном мозге, так и из-за прекращения деления иммунокомпетентных В-лимфоцитов в отсутствие антигенной стимуляции. Заключительная часть динамики АОК и Ат (фаза подъема) обусловлена процессом восстановления поврежденного радиацией костномозгового лимфопоэза. Расчеты показали, что если иммунизация предшествует облучению, то продолжительность интервала времени между введением антигена и моментами достижения максимумов числа АОК и Ат почти не зависит от дозы радиационного воздействия D . Так, при $2 \leq |\Delta t| < 3,5$ сут максимум числа АОК имеет место в момент облучения, а максимум количества Ат — на 0,5 или на 1 сут позже. При других значениях Δt временные интервалы между иммунизацией и моментами достижения максимумов АОК и Ат у облученных животных такие же, как у необлученных.

В рамках модели исследовалась зависимость значений максимальных концентраций антител и антителообразующих клеток от дозы радиационного воздействия D при фиксированном количестве введенного антигена и фиксированном значении Δt . На рис.1.7 представлены результаты расчетов для случаев, когда облучение проводится за 2 сут до и через 2 сут после иммунизации. Количество введенного антигена составляет 10^{12} молекул. Из рисунка видно, что рассматриваемые величины тем меньше значений, соответствующих иммунному ответу необлученных млекопитающих, чем больше доза радиационного воздействия D . Однако зависимость от D максимумов

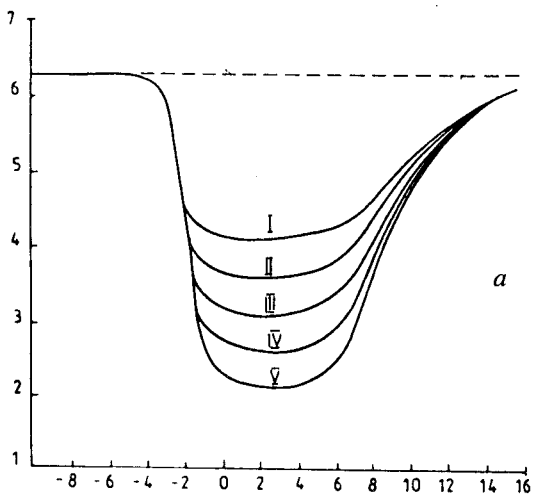
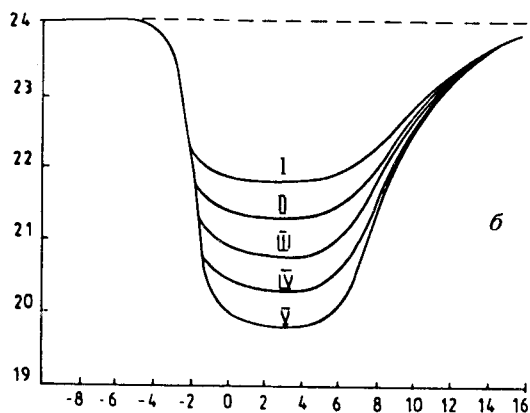


Рис. 1.8. Зависимость максимальных значений числа молекул антител Ат (*а*) и антителообразующих клеток АОК (*б*) (в натуральных логарифмах) от интервала времени Δt (в сутках) между облучением в дозах $D = 1, 2, 3, 4, 5$ Гр (кривые I–V) и иммунизацией 10^{12} молекулами антигена. Пунктирные линии — уровни максимумов числа Ат и АОК у необлученных животных



числа АОК и Ат выражена слабее, когда иммунизация на 2 сут опережает облучение, чем когда облучение на 2 сут опережает иммунизацию.

Определялось также влияние величины Δt на максимальные уровни концентраций антителообразующих клеток и антител при фиксированном количестве введенного антигена (10^{12} молекул) и при различных значениях D . Результаты представлены на рис. 1.8. Из рисунков видно, что когда

облучение и иммунизация проводятся одновременно ($\Delta t = 0$), максимальные количества АОК и Ат тем меньше соответствующих показателей у необлученного животного, чем больше доза D . Для случаев, когда иммунизация предшествует облучению ($\Delta t < 0$), такая же зависимость от D имеет место при $0 < |\Delta t| < 2$ сут, а при $|\Delta t| > 2$ сут максимальные количества АОК и Ат практически одинаковы при значениях $D = 1 \div 5$ Гр. Если облучение предшествует иммунизации ($\Delta t > 0$), то максимальные количества АОК и Ат тем меньше этих же показателей для необлученных животных, чем больше доза D . Это справедливо для всех значений Δt , удовлетворяющих условию

$0 < \Delta t < 16$ сут. При $\Delta t > 16$ сут рассматриваемые величины одинаковы для $D = 1 \div 5$ Гр.

Что касается зависимости максимумов числа АОК и A_t от величины Δt при фиксированной дозе радиационного воздействия D (рис.1.8), то необходимо отметить следующее. Если иммунизация опережает облучение не более чем на 3,5 сут, то максимальные количества АОК и A_t тем меньше этих показателей у необлученных животных, чем меньше $|\Delta t|$. При $|\Delta t| > 3,5$ сут рассматриваемые величины у необлученных и облученных животных совпадают, так как облучение производится уже после того, как иммунная реакция достигла своего максимального уровня. Если же облучение опережает иммунизацию, то зависимость максимумов числа АОК и A_t от Δt несколько иная. При $0 < \Delta t < 6$ сут рассматриваемые величины изменяются очень мало: при увеличении интервала Δt от 0 до 2 сут происходит их незначительное уменьшение, а при увеличении Δt от 2 до 6 сут — небольшое увеличение. Дальнейшее увеличение интервала времени Δt между облучением и иммунизацией приводит к быстрому росту значений максимумов числа АОК и A_t . При $\Delta t \sim 23$ сут эти величины подходят к уровням, соответствующим иммунному ответу необлученных животных. Данная закономерность обусловлена пострадиационной динамикой поражения и восстановления популяции лимфоцитов крови (см. рис.1.4). В течение 6 сут после облучения концентрация этих клеток значительно меньше, чем в норме. Причем в течение первых 2 сут она снижается, а затем растет сначала медленно, а после 6 сут быстро, и к 23 сут достигает исходного уровня. Такие изменения числа лимфоцитов, а следовательно, и предтерминированных к производству антител определенной специфичности В-клеток и их потомков, плазматических клеток, к моменту иммунизации и предопределяют снижение, затем рост и полное восстановление интенсивности иммунного ответа при увеличении интервала времени между облучением и иммунизацией.

Полученные результаты качественно соответствуют экспериментальным данным по динамике гуморального иммунного ответа у млекопитающих, которых в различные сроки до или после иммунизации подвергали радиационному воздействию в сублетальных дозах [84—90]. В частности, в опытах было найдено, что в период, когда наступает активный биосинтез антител, радиационное воздействие не приводит к снижению максимальных уровней антител у облученных млекопитающих [86—90]. Например, если облучение кроликов в дозе $D = 8$ Гр проводилось через 3 сут после иммунизации гамма-глобулином быка, то максимальное количество антител у животных, подвергнутых радиационному воздействию, составляло около 95% от уровня максимума антител у необлученных животных [90]. В модели этот показатель равен 70%. В то же время на начальных этапах иммунного ответа система гуморального иммунитета является чувствительной к

действию радиации [90]. Максимальный уровень антител у облученных млекопитающих значительно снижен по сравнению с той же величиной у необлученных животных. Причем при одной и той же дозе облучения и одном и том же количестве введенного антигена этот уровень тем ниже, чем меньше интервал времени между иммунизацией и облучением [90]. Экспериментально было показано также, что иммунный ответ оказывается подавленным, если облучение проводится за 0 ± 21 сут до иммунизации [89].

Между модельными результатами и опытными данными имеется и количественное согласие. Так, в работе [91] мышей линии *CBA* облучали в дозе 4 Гр. Через 7 сут после радиационного воздействия вводили внутрибрюшинно в количестве 50 мкг *T*-независимый антиген — липосахарид *E.coli*, штамм 0111:B4. Найдено, что максимальное количество АОК в селезенке облученных мышей в 15 раз меньше того же показателя у необлученных животных. В рамках модели имитировалась динамика иммунной реакции мыши на внутрибрюшинное введение 10^{14} молекул капсульного антигена чумного микроба для случая, когда облучение с дозой $D = 4$ Гр на 7 сут опережало иммунизацию. Было получено, что максимальное число АОК у облученных мышей в 17,8 раза меньше аналогичного показателя у необлученных животных. Таким образом, модельный и экспериментальный результаты близки друг к другу.

В работе [92] мыши линии *CBA* облучались в дозе 4 Гр. Через 30 сут вводился внутрибрюшинно тот же антиген — липосахарид *E.coli* штамм 0111:B4 в количестве 50 мкг. Число АОК определяли через 5 сут после иммунизации. Найдено, что число АОК в селезенках облученных и необлученных мышей практически одинаково. Это означает, что через 30 суток после облучения в дозе 4 Гр способность к гуморальному ответу на *T*-независимый антиген у животных оказывается полностью восстановленной. Этим опытными данным не противоречит результат, полученный в модели, — максимальные числа АОК у облученных и необлученных мышей равны друг другу, если интервал времени между облучением и иммунизацией превышает 23 сут. Этот результат согласуется и с экспериментальными наблюдениями, согласно которым популяция *B*-лимфоцитов в селезенке у мышей, облученных в дозе $D = 4$ Гр, полностью восстанавливается через 20 сут после облучения [93]. Восстановление системы гуморального иммунитета через 3 недели после радиационного воздействия отмечалось и в работе [89].

Таким образом, разработанная модель отражает основные закономерности динамики гуморального иммунитета у облученных млекопитающих.

2. МОДЕЛИРОВАНИЕ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

2.1. Современные представления об аутоиммунитете. Действие ионизирующего излучения на иммунную систему млекопитающих может проявляться не только в снижении защитных функций организма, но и в развитии так называемых аутоиммунных реакций, в ходе которых повреждаются собственные органы и ткани [83,94,95]. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что аутоиммунизация играет существенную роль в патогенезе острой лучевой болезни, возникающей после острого облучения в сублетальных и летальных дозах. Аутоиммунные реакции — это и одно из возможных последствий хронического облучения с малыми мощностями доз. В ряде случаев аутоиммунные процессы развиваются также у необлученных млекопитающих.

В норме иммунная система организма находится в состоянии толерантности (невосприимчивости) по отношению к компонентам собственных клеток и тканей (аутоантигенам) [11—16]. В организме здоровых млекопитающих обнаруживаются лишь малые концентрации антител против различных антигенных субстанций собственных органов и тканей. Полагают, что выработка небольшого количества этих аутоантител является нормальным процессом, который обеспечивает транспортировку макромолекул, вышедших из естественно разрушающихся клеточных и субклеточных структур. Потеря толерантности приводит к развитию аутоиммунитета — патологической иммунной реакции. В организме появляются большие количества аутоантител и агрессивных *T*-лимфоцитов (киллеров), направленных против антигенов собственного тела. Аутоиммунные реакции играют главную патогенетическую роль в так называемых аутоиммунных болезнях. К таким болезням относятся аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбопеническая пурпура, волчаночный нефрит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, аутоиммунный атрофический гастрит, тиреоидит Хашимото и т.д. [15,96].

В настоящее время нет единой точки зрения на природу возникновения аутоиммунных заболеваний. Ряд исследователей придерживается гипотезы Бернета [11], согласно которой аутоиммунитет представляет собой патологический процесс, вызванный появлением «запретного» клона лимфоцитов, специфически взаимодействующих с собственными клетками и белками. По другой гипотезе аутоиммунитет является обычной иммунной реакцией против тех компонентов организма, которые в норме малодоступны для иммунокомпетентных лимфоцитов [12]. «Доступность» может возникать в результате различных повреждений клеток и тканей. Первоначальное разрушение приводит к появлению в крови антигена. Это вызывает иммунный ответ, который ведет к новому повреждению тканей и т.д.

Одна из последних теорий аутоиммунитета является развитием гипотезы Бернета [97—100]. В соответствии с этой теорией толерантность организма к антигенам собственных тканей обеспечивается иммунным органом — тимусом. Нарушение его функционирования, которое может быть вызвано заболеваниями (например, тимитом), лечением кортизоном, воздействием радиации, приводит к появлению запретного клона аутореактивных лимфоцитов.

Остановимся более подробно на механизмах развития клеточных аутоиммунных процессов у облученных млекопитающих. Во-первых, ионизирующее излучение вызывает непосредственное разрушение части клеток радиочувствительных тканей, в результате чего происходит высвобождение аутоантигенов. Во-вторых, радиация нарушает правильное функционирование тимуса. Полагают, что это происходит следующим образом. Среди популяции медуллярных клеток тимуса, резистентных к облучению, имеются иммунокомпетентные клетки-предшественники, способные распознавать некоторые тканеспецифические антигены. Данные клетки могут превращаться в агрессивные *T*-лимфоциты (киллеры), разрушающие клетки соответствующих тканей. Этому превращению препятствуют определенные лимфоциты кортикального слоя тимуса *T*-супрессоры, чувствительные к облучению. В здоровом организме *T*-супрессоры полностью подавляют образование киллеров, направленных против аутологических тканей. Действие облучения приводит к дефициту *T*-супрессоров и нарушению иммуносупрессорной функции тимуса. А это, в свою очередь, обеспечивает формирование из малочувствительных к облучению иммунокомпетентных клеток-предшественников пулов агрессивных *T*-лимфоцитов, направленных против клеток собственных тканей организма. После созревания и выхода из тимуса эти лимфоциты, взаимодействуя с клетками соответствующей ткани, оказывают на них повреждающее действие. Последнее может выражаться как в утрате клеткой своих функций, так и в ее гибели. Высвобождающийся при разрушении клеток тканеспецифический антиген будет стимулировать иммунный ответ, что приведет к дальнейшему повреждению аутологичной ткани и развитию аутоиммунной болезни.

2.2. Моделирование аутоиммунитета у необлученных млекопитающих. После нашей совместной с Н.В.Степановой работы [101], в которой моделировалась динамика аутоиммунитета у необлученных млекопитающих, в литературе появились единичные публикации по этой проблеме [102—104]. В частности, в [103,104] предложен интересный подход к моделированию гуморальных аутоиммунных процессов. Однако построенная в [103,104] модель содержит большое количество переменных и параметров. Это не только усложняет ее анализ, но и делает затруднительной ее модификацию с целью описания еще более сложного процесса — пострadiационного аутоиммунитета. Поэтому более подробно здесь рассматривается

работа [101], которая в дальнейшем послужила в качестве основы при моделировании аутоиммунных процессов у облученных млекопитающих.

Аутоиммунные заболевания чрезвычайно многообразны. Однако сходство проявляется в том, что в их основе лежит самоподдерживающаяся аутоиммунная реакция, направленная против того или иного компонента организма, а ее ход уже практически не зависит от характера причин, вызвавших потерю толерантности к соответствующему антигену. В [101] рассмотрена математическая модель как раз этой, заключительной стадии аутоиммунного процесса. При этом рассматривался только клеточный аутоиммунитет, так как при длительных аутоиммунных болезнях он играет главную роль [97,98]. В качестве переменных модели использованы концентрация x клеток-мишеней собственной (аутологичной) ткани, имеющих одинаковую антигенную специфичность и не несущих повреждений, концентрация y эффекторных T -лимфоцитов (киллеров), направленных против данных клеток, а также концентрация z тканеспецифического антигена, образующегося при разрушении клеток-мишеней. Концентрации x , y , z выражались в молях на литр крови.

При описании динамики роста здоровой ткани было использовано уравнение Ферхюльста [7]:

$$\frac{dx}{dt} = \mu x - \nu x^2, \quad (2.1)$$

где μ — удельная скорость размножения клеток ткани, а νx^2 — скорость их гибели, увеличивающаяся по мере роста данной ткани. Уравнение (2.1) имеет устойчивое состояние равновесия $\bar{x} = \mu/\nu$, которое отождествляют с концентрацией клеток ткани в «норме».

При построении модели полагалось, что взаимодействие клеток ткани с киллерами приводит к их взаимному уничтожению со скоростью βxy . Считалось, что скорость образования тканеспецифического аутоантигена пропорциональна скорости разрушения клеток ткани под действием киллеров, а удельная скорость размножения агрессивных T -лимфоцитов пропорциональна концентрации антигена. Кроме того, в модели учитывались естественный вывод антигена из организма (с удельной скоростью γ) и гибель агрессивных лимфоцитов (с удельной скоростью α). В результате была получена следующая система уравнений [101]:

$$\frac{dx}{dt} = \mu x - \nu x^2 - \beta xy, \quad (2.2)$$

$$\frac{dz}{dt} = \sigma \beta xy - \gamma z, \quad (2.3)$$

$$\frac{dy}{dt} = \psi zy - \beta xy - \alpha y, \quad (2.4)$$

где σ , ψ — константы.

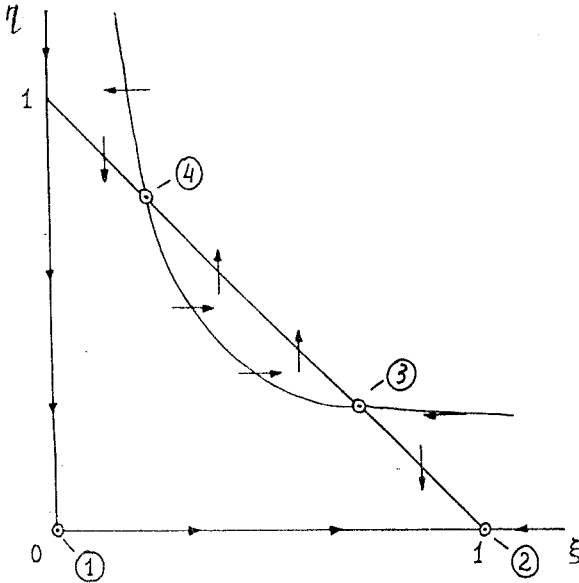


Рис. 2.1. Расположение главных изоклин и особых точек системы (2.6), (2.7) на фазовой плоскости $\{\xi, \eta\}$

Для упрощения задачи было учтено различие постоянных времени аутоиммунных процессов (месяцы), развития ткани (месяцы) и процесса установления равновесных концентраций антигена (сутки). Это дало возможность, пользуясь теоремой А.Н.Тихонова [5], заменить «быстрое» уравнение (2.3) алгебраическим соотношением

ишем $z = \sigma\beta xy/\gamma$. В результате уравнение (2.4) приняло вид

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\psi\sigma\beta}{\gamma} xy^2 - \beta xy - \alpha y. \quad (2.5)$$

В работе [101] уравнения (2.2), (2.5) приведены к безразмерному виду

$$\frac{d\xi}{d\tau} = \xi - \xi^2 - \xi\eta, \quad (2.6)$$

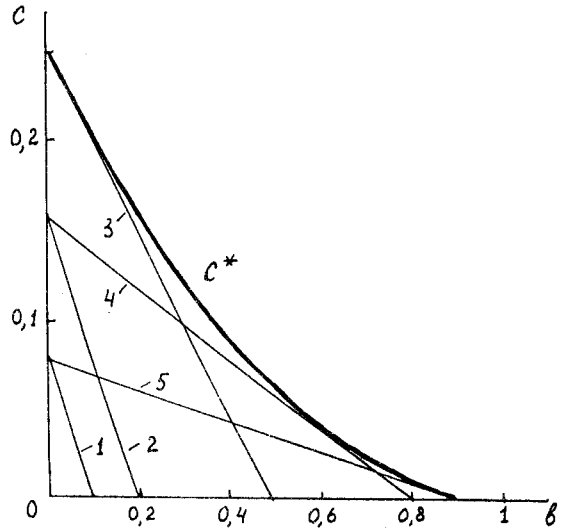
$$\frac{d\eta}{d\tau} = a(\xi\eta^2 - b\xi\eta - c\eta). \quad (2.7)$$

При этом были введены следующие безразмерные переменные и безразмерные параметры:

$$\xi = vx/\mu, \quad \eta = \beta y/\mu, \quad \tau = \mu t; \\ a = \psi\sigma\mu/(\gamma\nu), \quad b = \beta\gamma/(\psi\sigma\mu), \quad c = \alpha\gamma\nu/(\mu^2\psi\sigma). \quad (2.8)$$

Система (2.6), (2.7) исследовалась методами качественной теории дифференциальных уравнений и теории колебаний. На рис.2.1 представлены главные изоклины системы (2.6), (2.7): изоклины горизонтальных касательных $\eta = 0$, $\eta = b + c/\xi$ и изоклины вертикальных касательных $\xi = 0$ и

Рис. 2.2. Бифуркационная диаграмма системы (2.6), (2.7). Жирная кривая — линия c^* седловой бифуркации. Прямые 1—5 — линии c^{**} бифуркации потери устойчивости особой точки 4. Значения параметра a^{-1} : 1 — 0,1; 2 — 0,2; 3 — 0,5; 4 — 0,8; 5 — 0,9



$\eta = 1 - \xi$. Особые точки, расположенные на пересечении главных изоклин, отмечены на рис.2.1 кружками. Тривиальная особая точка

$\xi_1 = 0, \eta_1 = 0$ всегда неустойчива (седло). Точка 2 с координатами $\xi_2 = 1, \eta_2 = 0$ — устойчивый узел. Она соответствует состоянию здорового организма, в котором данная ткань имеет нормальный размер и не несет повреждений. Появление в положительном квадранте точек 3 и 4 (седловая бифуркация) происходит при пересечении границы $c = c^* = (1 - b)^2/4$ (при условии $b < 1$). На бифуркационной диаграмме (рис.2.2) область существования особых точек 3 и 4 — ниже жирной кривой $c = c^*$. Исследование устойчивости показывает, что точка 3 — всегда седловая, а 4 — узел или фокус. При пересечении границы $c = c^{**} = (1/a - b)(1 - 1/a)$ (ниже соответствующих прямых на рис.2.2) точка 4 теряет устойчивость, происходит бифуркация рождения устойчивого предельного цикла.

Результаты исследования системы (2.6), (2.7) на ЭВМ представлены на рис.2.3—2.5. На рис.2.3 изображен фазовый портрет системы в случае, когда особые точки 3 и 4 не существуют. Все интегральные кривые сходятся в устойчивую точку 2. Такие решения описывают динамику аутоиммунитета у млекопитающих, обладающих потенциальной способностью восстановить ткань или орган, каковы бы ни были их первоначальные повреждения. Однако в реальных случаях эта возможность часто не осуществляется, так как наступает смерть из-за недостаточности поврежденной ткани или органа.

На рис.2.4 приведен типичный фазовый портрет системы, когда она имеет все четыре особые точки, причем четвертая является устойчивым фокусом. Видно, что фазовую плоскость по характеру интегральных кривых

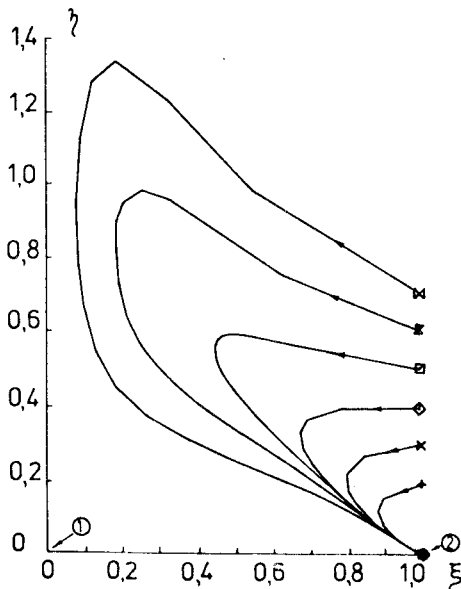


Рис. 2.3. Фазовый портрет системы (2.6), (2.7). Результаты расчета на ЭВМ при $a = 1,2$; $b = 0,17$; $c = 0,21$. Начальная ($\tau = 0$) и конечная ($\tau = 100$) точки интегральных кривых отмечены маркерами. Особые точки обозначены цифрами. Ось абсцисс — безразмерная концентрация клеток ткани-мишени $\xi(\tau)$, ось ординат — безразмерная концентрация агрессивных T -лимфоцитов $\eta(\tau)$

можно разделить на области I–IV. Линиями разделения являются сепаратрисы, проходящие через третью особую точку. Одна из ветвей исходящей сепаратрисы заканчивается во второй особой точке, а другая накручивается на четвертую точку. Интегральные кривые в

области I сходятся в устойчивый узел 2. Эти решения соответствуют случаям, когда имеют место небольшие начальные повреждения тканей и невысокие концентрации агрессивных лимфоцитов. При этом организму не требуется включения дополнительных механизмов, чтобы прийти в состояние нормы.

Решения системы в области II можно трактовать как процесс восстановления ткани в присутствии агрессивных лимфоцитов, направленных против клеток этой ткани. Время t_c , за которое безразмерная концентрация клеток ткани $\xi(\tau)$ изменяется от 0,1 до 0,9 при условии, что концентрация агрессивных лимфоцитов равна нулю ($\eta(\tau) = 0$), можно определить как время формирования соответствующей ткани при эмбриональном развитии организма.

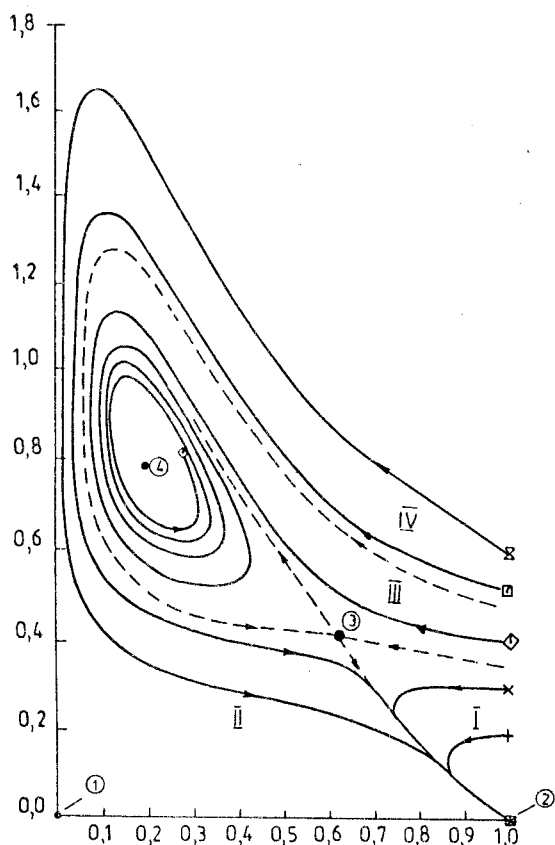
Между ветвями входящей в третью особую точку сепаратрисы лежит область III, в которой интегральные кривые имеют вид скручивающихся в четвертую особую точку спиралей. Соответствующие им динамические кривые представляют собой затухающие колебания. Такие решения описывают динамику прогрессирующих аутоиммунных заболеваний с периодическими обострениями. Решения в области IV характеризуются вначале быстрым нарастанием концентрации агрессивных T -лимфоцитов и уменьшением концентрации неповрежденных клеток ткани. Затем интегральные кривые переходят в область II. По-видимому, эти решения имеют смысл

Рис. 2.4. Фазовый портрет системы (2.6), (2.7). Результаты расчета на ЭВМ при $a = 1,2$; $b = 0,17$; $c = 0,125$. Пунктирные линии — сепаратрисы, разграничивающие области различных динамических режимов. Остальные обозначения те же, что и на рис.2.3

только в ограниченной области фазовой плоскости, так как в живых организмах смерть наступает задолго до полного разрушения жизненно важного органа или ткани.

Особый интерес представляют решения системы (2.6), (2.7), когда четвертая особая точка становится неустойчивой. В таких случаях появляется еще одно устойчивое особое решение — предельный цикл (устойчивые колебания значений переменных ξ и ν вокруг значений ξ_4 и η_4). К предельному циклу сходятся все интегральные кривые из области III (рис.2.5). Подобные решения являются аналогом хронических аутоиммунных заболеваний. При выбранном соотношении параметров период колебаний концентраций ξ и η приблизительно равен $2t_c$. Если принять во внимание, что время формирования органов и тканей человека в эмбриональном развитии составляет $3/4$ года, то периодичность обострений, согласно модели, имеет порядок одного-двух лет. Этот результат соответствует клиническим наблюдениям [96].

На основе качественного исследования модели (2.6), (2.7) можно объяснить эксперименты по искусственному аутоиммунитету, который вызывался у лабораторных животных введением вместе с адьювантом Фрейнда экстрактов их собственных тканей или убитых микробов (стафилококков, стрептококков), имеющих общую антигенную специфичность с некоторыми



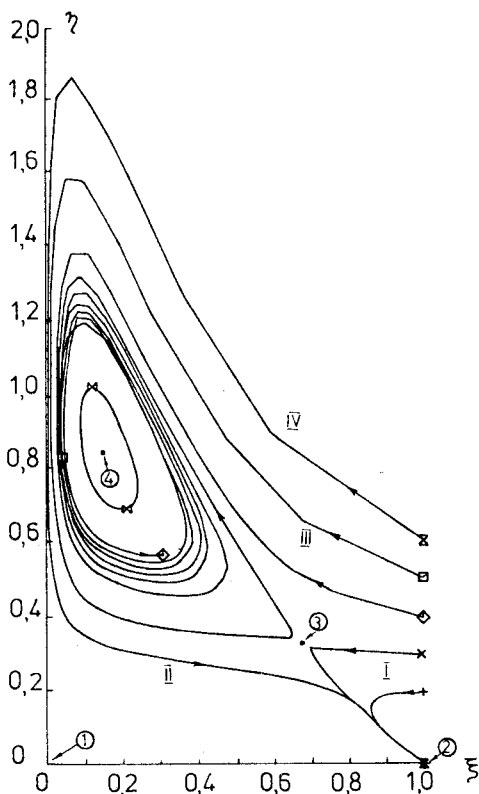


Рис. 2.5. Фазовый портрет системы (2,6), (2,7). Результаты расчета на ЭВМ при $a = 1,2$; $b = 0,17$; $c = 0,1$. Обозначения те же, что и на рис. 2.3, 2.4

тканями организма. При этом у лабораторных животных развивались аутоиммунные болезни, которые либо «спонтанно» излечивались, либо заканчивались гибелью. В рамках модели введение указанных выше компонентов эквивалентно скачкообразному увеличению концентрации аутоантигена и, следовательно, увеличению концентрации агрессивных лимфоцитов. Если при этом система останется в области I на фазовой плоскости (рис.2.5), то с течением времени она вернется в исходное состояние. Такие решения модели эквивалентны спонтанному излечению. Если же система

окажется в области IV, то с течением времени концентрация неповрежденных клеток ткани уменьшится столь значительно, что такие решения эквивалентны острому течению аутоиммунного процесса и гибели.

В рамках модели (2,6), (2,7) имитировалась динамика аутоиммунного процесса при лечении больного иммунодепрессантами (кортикостероидными гормонами). Излишек последних в крови вызывает разрушение лимфоцитов. Поэтому введение кортикостероидных гормонов в организм с точки зрения модели можно рассматривать как скачкообразное уменьшение концентрации агрессивных лимфоцитов. Это может привести к тому, что изображающая точка на фазовой плоскости перейдет из области хронического течения болезни (III) в области выздоровления (I, II) (рис.2.5). Анализ модели показал, что наиболее благоприятным временем введения лекарства является период ремиссии, когда концентрация агрессивных лимфоцитов минимальна.

Таким образом, разработанная в [101] модель передает основные черты аутоиммунного процесса и может быть использована как основа при построении моделей динамики аутоиммунитета у облученных млекопитающих.

2.3. Аутоиммунные реакции, вызванные острым радиационным воздействием. В работе [105] моделировался аутоиммунный процесс, развивающийся в здоровом организме после острого облучения. Действие ионизирующего излучения вызывает гибель части клеток радиочувствительной ткани. В соответствии с одномишенной одноударной моделью радиационного поражения клеток [80] концентрации неповрежденных (x) и поврежденных (x_{Π}) радиацией клеток этой ткани равны

$$x = \bar{x} \exp(-D/D_k), \quad (2.9)$$

$$x_{\Pi} = \bar{x}[1 - \exp(-D/D_k)]. \quad (2.10)$$

Здесь \bar{x} — концентрация клеток ткани до облучения, D_k — доза D_0 , характеризующая радиочувствительность этих клеток.

Из поврежденных радиацией клеток аутологичной ткани при их разрушении выделяется тканеспецифический аутоантиген. Его концентрация z пропорциональна x_{Π} :

$$z = \sigma x_{\Pi} = \sigma \bar{x}[1 - \exp(-D/D_k)], \quad (2.11)$$

где σ — константа.

Действие радиации приводит также к гибели части популяции T -супрессоров. Их концентрация S_{Π} определяется формулой, аналогичной (2.10):

$$S_{\Pi} = \bar{S}[1 - \exp(-D/D_s)]. \quad (2.12)$$

В (2.12) \bar{S} — исходная концентрация T -супрессоров, D_s — доза D_0 , характеризующая их радиочувствительность.

Гибель T -супрессоров, в свою очередь, приводит к освобождению от толерантности части популяции иммунокомпетентных клеток-предшественников, пропорциональной концентрации погибших T -супрессоров S_{Π} . В соответствии с этим концентрация агрессивных T -лимфоцитов у описывается выражением

$$y(t_t) = \kappa S_{\Pi} = \kappa \bar{S}[1 - \exp(-D/D_s)], \quad (2.13)$$

где κ — константа, t_t — время, необходимое для созревания агрессивных T -лимфоцитов в тимусе.

В ходе рассматриваемого процесса происходит также естественный распад молекул антигена с удельной скоростью γ :

$$\frac{dz}{dt} = -\gamma z. \quad (2.14)$$

В момент выхода (t_p) из тимуса агрессивных T -лимфоцитов концентрация тканеспецифического антигена в соответствии с (2.11), (2.14) равна

$$z(t_p) = \sigma \bar{x} [1 - \exp(-D/D_k)] \exp(-\gamma t_p). \quad (2.15)$$

Время исчерпания исходной концентрации тканеспецифического антигена, а следовательно, и время размножения стимулированных последним агрессивных T -лимфоцитов (несколько суток) много меньше времени развития аутоиммунных процессов (месяцы). Поэтому в модели сначала рассматривался этот «быстрый» процесс, описываемый уравнением (2.14) и уравнением

$$\frac{dy}{dt} = \psi zy. \quad (2.16)$$

В свою очередь, решения системы (2.14), (2.16) с начальными условиями (2.15), (2.13) считались начальными условиями для уравнений (2.3), (2.4). Эти начальные условия равны

$$z(0) = 0, \quad (2.17)$$

$$y(0) = \bar{\kappa} \bar{S} [1 - \exp(-D/D_s)] \times \\ \times \exp\{(\psi \sigma \bar{x} / \gamma) \exp(-\gamma t_p) [1 - \exp(-D/D_k)]\}. \quad (2.18)$$

Начальное условие для решения уравнения (2.2) выражается соотношением (2.9), если время исчерпания исходной концентрации тканеспецифического антигена меньше характерного времени восстановительных процессов в популяции клеток-мишеней. Именно такие случаи и рассматривались в [105].

Система (2.2)—(2.4) сводится к (2.2), (2.5), если учесть, что «быстрое» уравнение (2.3) можно заменить, как и ранее, стационарным решением. В безразмерных переменных уравнения (2.2), (2.5) принимают вид (2.6), (2.7), а начальные условия (2.9), (2.18) записываются следующим образом:

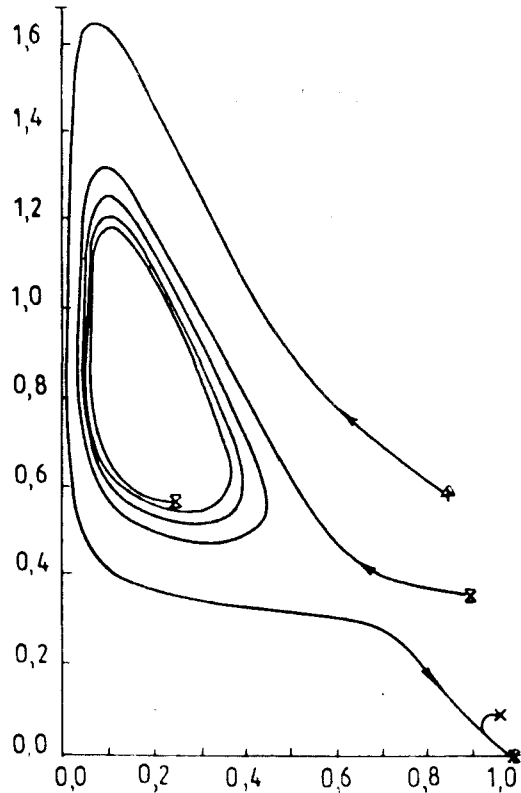
$$\xi(0) = \exp(-D/D_k), \quad (2.19)$$

$$\eta(0) = l [1 - \exp(-D/D_s)] \exp\{m [1 - \exp(-D/D_k)]\}. \quad (2.20)$$

Здесь $l = \bar{\kappa} \bar{S} \beta / \mu$ и $m = (\psi \sigma \bar{x} / \gamma) \exp(-\gamma t_p)$ — новые безразмерные параметры.

Предложенная форма описания влияния радиации на динамику аутоиммунных процессов, как показали проведенные в [105] исследования

Рис. 2.6. Изменение концентраций клеток ткани-мишени ξ и агрессивных T -лимфоцитов η после воздействия различных доз радиации D . Результаты численного расчета на ЭВМ системы (2.6), (2.7) с начальными условиями (2.19), (2.20) и параметрами $a = 1,2$; $b = 0,17$; $c = 0,1$; $l = m = 1$; $D_s = 1$ Гр, $D_k = 4$ Гр представлены в виде интегральных кривых на фазовой плоскости (ось абсцисс — $\xi(\tau)$, ось ординат — $\eta(\tau)$). Дозам $D = 0,1; 0,4; 0,7$ Гр соответствуют кривые, отмеченные маркерами \times , \otimes , $+$ в начальной ($\tau = 0$) и конечной ($\tau = 100$) точках



модели, обеспечивает воспроизведение ею основных экспериментально наблюдаемых ситуаций [83,94]. Так, изучалась динамика аутоиммунного процесса у млекопитающих после воздействия различных доз ионизирующего излучения (рис.2.6). Три интегральные кривые фазового портрета соответствуют трем различным дозам облучения D . Из рис.2.6 видно, что воздействие малых доз радиации ($D \ll \min(D_k, D_s)$) не вызывает развития аутоиммунной болезни. Концентрация агрессивных T -лимфоцитов уменьшается до нуля, а популяция клеток аутологичной ткани полностью восстанавливается. Воздействие доз $D < \min(D_k, D_s)$ приводит к установлению в системе устойчивых колебаний концентраций неповрежденных клеток ткани-мишени и направленных против них агрессивных T -лимфоцитов, т.е. к развитию хронического аутоиммунного заболевания. Воздействие доз $D \sim \min(D_k, D_s)$ вызывает резкое увеличение концентрации киллеров и уменьшение концентрации неповрежденных клеток-мишеней. Такие решения можно рассматривать как имитацию «острых» аутоиммунных процессов. Они могут заканчиваться либо гибелью организма, если рассматриваемая ткань выполняет жизненно важные функции, либо спонтанным излечением.

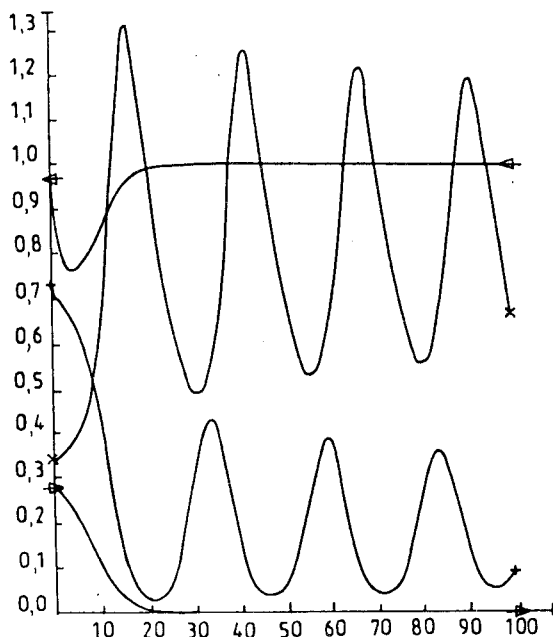


Рис. 2.7. Динамика изменения концентраций ξ клеток радиорезистентной (\leftarrow) и радиочувствительной (\rightarrow) тканей и направленных против них агрессивных T -лимфоцитов η (\rightarrow и \times соответственно) после острого облучения в дозе $D = 0,3$ Гр. Результаты расчета на ЭВМ системы (2.6), (2.7) с начальными условиями (2.19), (2.20) и значениями параметров $D_k = 1$ Гр и $D_k = 10$ Гр. Значения коэффициентов a, b, c, l, m, D_s приведены в подписи к рис.2.6. По оси абсцисс — безразмерное время τ , по оси ординат — безразмерные концентрации ξ и η

Модель отражает и тот экспериментально наблюдаемый факт, что пострадиационный аутоиммунитет направлен против наиболее радиочувствительных тканей. На рис.2.7 представлена динамика аутоиммунных процессов, которые развиваются после воздействия одной и той же дозы радиации на две ткани организма, отличающиеся радиочувствительностью. Видно, что популяция клеток радиорезистентной ткани полностью восстанавливается, а концентрация соответствующих агрессивных T -лимфоцитов падает до нуля. Популяция клеток радиочувствительной ткани поражается хроническим аутоиммунным заболеванием — концентрации неповрежденных киллерами клеток ткани и соответствующих агрессивных T -лимфоцитов колеблются вокруг новых стационарных значений.

Таким образом, предложенная модель воспроизводит основные закономерности аутоиммунных процессов, развивающихся у млекопитающих после острого радиационного воздействия.

2.4. Аутоиммунитет при хронических радиационных воздействиях. В работе [106] построена и исследована модель аутоиммунного процесса, развивающегося у млекопитающих под воздействием хронического облучения. В качестве переменных модели использованы концентрация T -супрессоров кортикального слоя тимуса S , а также, как и в [101,105], концентрации клеток аутологичной ткани x , агрессивных T -лимфоцитов y и

специфического антигена z . При описании динамики клеток, подвергающихся пролонгированному радиационному воздействию, использовалась, как и в [105], одномишенная одноударная модель, согласно которой скорость радиационного поражения клеток пропорциональна мощности дозы N [80]. В соответствии с этой моделью и моделью (2.2)—(2.4) динамика аутоиммунных процессов у млекопитающих при хроническом облучении описана следующей системой уравнений:

$$\frac{dx}{dt} = \mu x - \nu x^2 - \beta xy - \frac{N}{D_k} x, \quad (2.21)$$

$$\frac{dy}{dt} = \psi zy - \beta xy - \alpha y + \varepsilon, \quad (2.22)$$

$$\frac{dz}{dt} = \sigma \beta xy - \gamma z + \frac{\sigma N}{D_k} x, \quad (2.23)$$

$$\frac{dS}{dt} = \omega S - \phi S^2 - \frac{N}{D_s} S. \quad (2.24)$$

При $N = 0$ и $\varepsilon = 0$ система (2.21)—(2.23) эквивалентна (2.2)—(2.4).

Уравнение (2.24) при $N = 0$ представляет собой уравнение Ферхюльста: члены ωS и ϕS^2 описывают скорости размножения и естественной гибели T -супрессоров. Стационарным решением этого уравнения является величина $\bar{S} = \omega / \phi$, которая представляет собой концентрацию T -супрессоров кортикального слоя тимуса у здорового необлученного млекопитающего. Члены, пропорциональные мощности дозы N , в (2.21), (2.24) — это удельные скорости убыли радиочувствительных клеток ткани-мишени и T -супрессоров в результате повреждающего действия радиации. Коэффициенты D_k и D_s имеют тот же смысл, что и в (2.9)—(2.12). Член $\sigma(N/D_k)x$ в (2.23) — это скорость образования тканеспецифического антигена при пострадиационном разрушении клеток ткани. Величина ε — скорость поступления киллеров из тимуса. Как и в [105], полагали, что гибель некоторого количества T -супрессоров кортикального слоя тимуса освобождает от толерантности пропорциональное этому количеству число иммунокомпетентных клеток-предшественников из медуллярной его части. Поэтому величина ε задана кусочно-линейной функцией

$$\varepsilon = \begin{cases} 0 & \text{при } S \geq \bar{S}, \\ \chi \kappa (\bar{S} - S) & \text{при } S < \bar{S}, \end{cases} \quad (2.25)$$

где κ — коэффициент пропорциональности, χ — удельная скорость создания агрессивных T -лимфоцитов в тимусе.

Система (2.21)—(2.23) была упрощена с учетом различия постоянных времени развития аутоиммунных процессов (месяцы) и установления стационарных концентраций антигена (сутки). По теореме А.Н.Тихонова [5] «быстрое» уравнение (2.23) было заменено стационарным решением $z = (\sigma/\gamma)[\beta xy + (v/D_k)x]$, в соответствии с которым уравнение (2.22) приняло вид:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\psi\sigma\beta}{\gamma}xy^2 - \left[\beta - \frac{\sigma\psi}{\gamma} \frac{N}{D_k} \right]xy - \alpha y + \varepsilon. \quad (2.26)$$

После перехода к безразмерным переменным $\xi = vx/\mu$, $\eta = \beta y/\mu$, $\zeta = \phi S/\omega$, $\tau = \mu t$ и безразмерным параметрам $a = \psi\sigma\mu/(\gamma v)$, $b = \beta\gamma/(\psi\sigma\mu)$, $q = \omega/\mu$, $c = \alpha\gamma v/(\mu^2\psi\sigma)$, $h = \gamma\beta k\chi\omega/(\psi\sigma\mu^3\phi)$, в [106] была получена следующая система уравнений:

$$\frac{d\xi}{d\tau} = \xi \left\{ \left[1 - \frac{N}{\mu D_k} \right] - \xi - \eta \right\}, \quad (2.27)$$

$$\frac{d\eta}{d\tau} = a \left\{ \xi\eta^2 - \left[b - \frac{N}{\mu D_k} \right] \xi\eta - c\eta + \varepsilon' \right\}, \quad (2.28)$$

$$\frac{d\zeta}{d\tau} = q\zeta \left\{ \left[1 - \frac{N}{\omega D_s} \right] - \zeta \right\}, \quad (2.29)$$

где

$$\varepsilon' = \begin{cases} 0 & \text{при } \zeta \geq 1, \\ h(1 - \zeta) & \text{при } \zeta < 1. \end{cases} \quad (2.30)$$

Система (2.27)—(2.29) исследовалась методами качественной теории дифференциальных уравнений и теории колебаний. Используя аналитические расчеты, удалось определить расположение и устойчивость пяти ее особых точек, а также получить соотношения между мощностью дозы N и другими коэффициентами модели, которые задают в пространстве параметров условия седловой бифуркации и бифуркации рождения предельного цикла. На основе проведенного анализа получены формулы, позволяющие рассчитывать критические значения мощности дозы хронического облучения N_c , при достижении или превышении которых происходит необратимое разрушение всех клеток ткани-мишени. В зависимости от соотношений между параметрами эти формулы имеют вид

$$N_c = \frac{\mu D_k}{1 + h\mu D_k/c\omega D_s} \quad \text{при } \mu D_k \left(1 - \frac{h}{c} \right) < \omega D_s; \quad (2.31)$$

$$N_c = \mu D_k \left(1 - \frac{h}{c} \right) \quad \text{при } \mu D_k \left(1 - \frac{h}{c} \right) > \omega D_s. \quad (2.32)$$

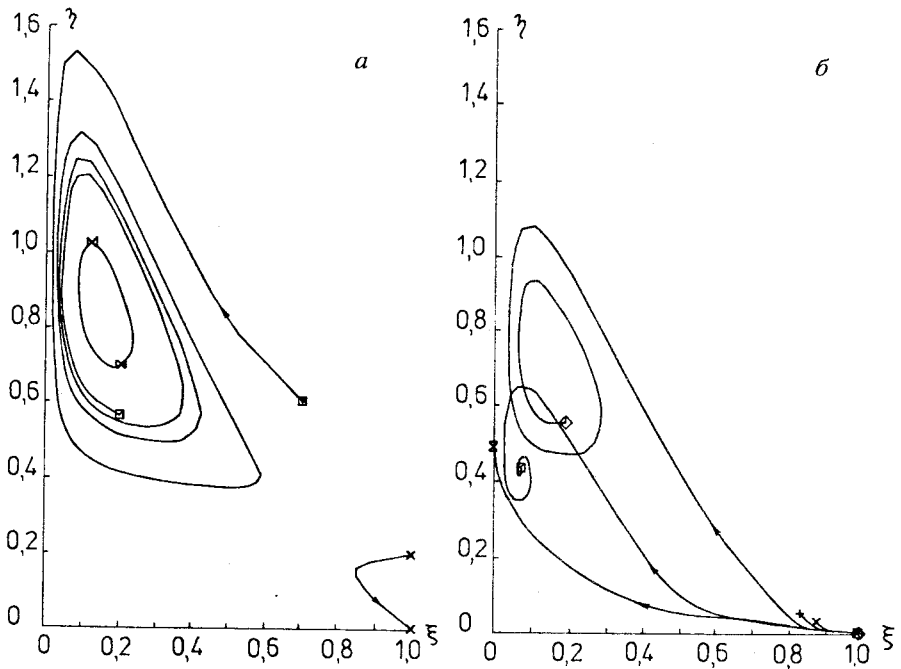


Рис. 2.8. Проекция на плоскость состояний $\{\xi, \eta\}$ интегральных кривых системы (2.27)—(2.29) при $D_s = 1$ Гр, $D_k = 4$ Гр: а) — фиксирована мощность дозы облучения $N_1 = 0,001$ Гр/сут, а начальные условия равны $\xi(0) = 1, \eta(0) = 0,2, \zeta(0) = 1$ — (×); $\xi(0) = 0,7, \eta(0) = 0,6, \zeta(0) = 1$ — (□); $\xi(0) = 0,2, \eta(0) = 0,7, \zeta(0) = 1$ — (⋈); б) — фиксированы начальные условия $\xi(0) = 1, \eta(0) = 0, \zeta(0) = 1$, а мощность дозы равна $N_2 = 0,04$ (×); $N_3 = 0,049$ (+); $N_4 = 0,063$ (◇); $N_5 = 0,2$ (□); $N_6 = 0,5$ Гр/сут (⊗). Маркеры отмечают начальные ($\tau = 0$) и конечные ($\tau = 100$) точки интегральных кривых

Проведенный анализ дал возможность целенаправленно исследовать разработанную модель на ЭВМ. Исходные значения коэффициентов были выбраны равными $a = 1,2; b = 0,17; c = 0,1; h = 0,1; \omega = 1 \text{ сут}^{-1}; \mu = 0,1 \text{ сут}^{-1}$. Именно при данном наборе параметров система (2.27)—(2.29) при $N = 0$ наиболее полно описывает экспериментально наблюдаемые динамические режимы аутоиммунных болезней у необлученных млекопитающих (рис.2.5).

В ходе «численного эксперимента» изучалась зависимость аутоиммунных процессов от мощности дозы N хронического облучения. При наименьшей из рассмотренных мощностей доз N_1 (рис.2.8,а) система (2.27)—(2.29)

имеет особое решение — устойчивый предельный цикл — аналог хронического аутоиммунного процесса. Однако, как показали расчеты, выход на этот динамический режим возможен лишь в тех случаях, когда уже до начала облучения концентрация агрессивных лимфоцитов достаточно велика и имеются повреждения ткани-мишени. Данный результат свидетельствует о том, что длительное воздействие радиации даже с небольшими мощностями доз может, в ряде случаев, привести к усилению протекавших до облучения аутоиммунных процессов. В тех случаях, когда перед воздействием радиации с малой мощностью дозы (N_1, N_2, N_3) концентрация агрессивных лимфоцитов мала или равна нулю, а ткань не имеет повреждений, интегральные кривые заканчиваются в особой точке, пребывание в которой можно рассматривать как «стабильный» аутоиммунный процесс, характеризуемый небольшими повреждениями ткани-мишени и небольшими концентрациями киллеров (рис.2.8,а,б). При увеличении мощности дозы облучения (N_4, N_5) аутоиммунный процесс развивается, даже если пролонгированному радиационному воздействию подвергается здоровый организм ($\epsilon(0) = 1, \eta(0) = 0, \zeta(0) = 1$). Причем в результате аутоагрессии будет повреждено тем больше клеток ткани-мишени, чем больше N (рис.2.8,б). В тех случаях, когда величина N становится равной или превышает некоторое критическое значение (N_6), концентрация неповрежденных радиацией клеток ткани уменьшается до нуля. Такие решения можно рассматривать как аналог гибели организма, если данная ткань выполняет жизненно важные функции.

Исследовалась также зависимость динамики аутоиммунитета от радиочувствительности клеток ткани и T -супрессоров кортикального слоя тимуса. Параметры D_k и D_s варьировались в широких пределах. Было найдено, что хроническое облучение с одной и той же мощностью дозы N приводит к развитию аутоиммунных процессов, при которых поражается тем большее количество клеток ткани-мишени, чем выше радиочувствительность клеток этой ткани и T -супрессоров.

Модель (2.27)—(2.29) использовалась также для имитации влияния экранирования ткани-мишени и тимуса на динамику аутоиммунитета. При этом различная степень радиационной защиты задавалась изменением эффективной мощности дозы облучения ($N_{эф}$), действующего на экранированный орган или ткань. На рис.2.9,а—г представлены результаты расчета модели (2.27)—(2.29) при $N = 0,063$ Гр/сут, $D_k = D_s = 1$ Гр. На этих же рисунках отмечены стационарные уровни концентрации клеток ткани-мишени $\bar{\xi}_R = 1 - N_{эф}/(\mu D_k)$, до которых снизилась бы величина ξ в результате прямого радиационного поражения ткани при мощности дозы $N_{эф}$ и без учета

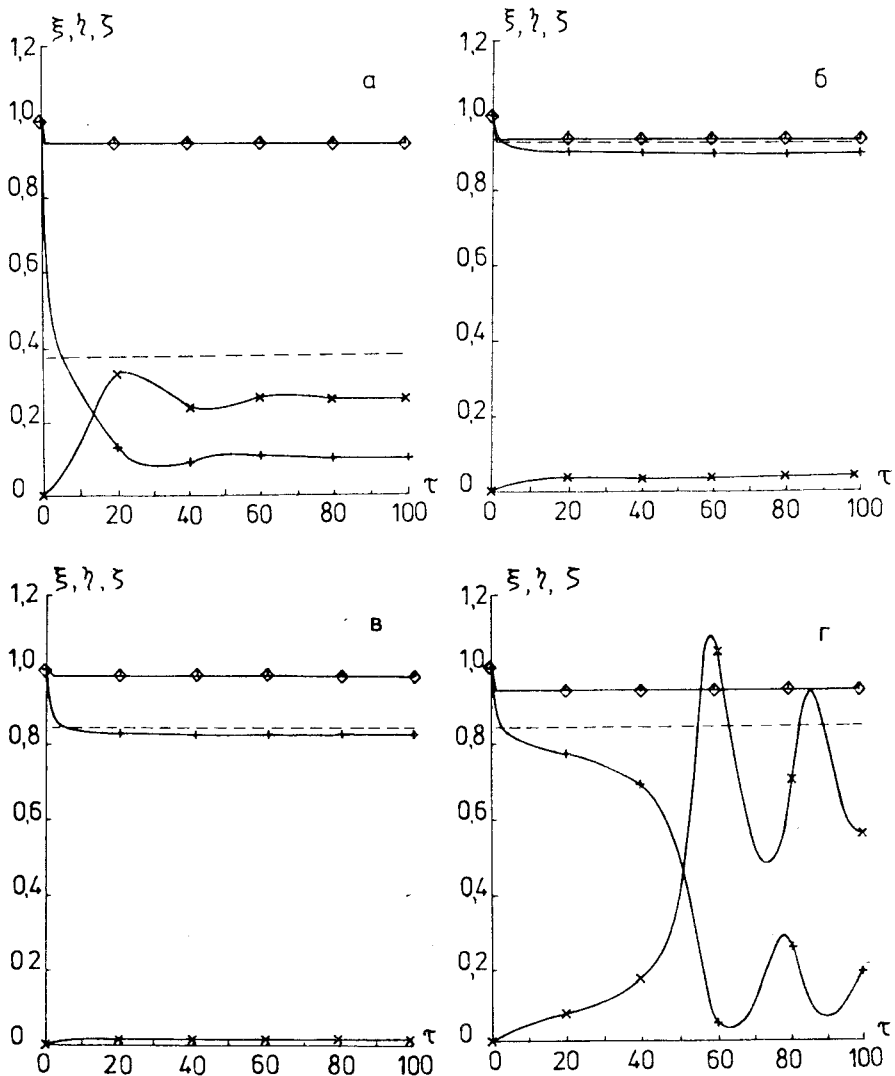


Рис. 2.9. Влияние радиационной защиты на динамику аутоиммунных процессов: а) радиационная защита отсутствует ($N_{эф} = N$); б) экранирована ткань-мишень ($N_{эф} = 0,1N$); в) экранированы ткань и тимус ($N_{эф} = 0,25N$); г) экранирована ткань-мишень ($N_{эф} = 0,25N$). Кривые $\xi(\tau)$, $\eta(\tau)$, $\zeta(\tau)$ отмечены маркерами (+, \times , \diamond). Пунктирными линиями обозначены уровни снижения концентрации клеток ткани-мишени в результате прямого радиационного поражения клеток при мощности дозы $N_{эф}$ и без учета аутоагрессии — ξ_R

аутоагрессии. Рис.2.9,*а* соответствует случаю, когда ни тимус, ни ткань-мишень не экранированы ($N_{эф} = N$). Из рисунка видно, что комбинированное воздействие радиации и аутоагрессии приводит к повреждению значительного количества клеток ткани-мишени, которое в ряде случаев может закончиться гибелью млекопитающего. Экранирование ткани-мишени, снижающее эффективную мощность дозы в 10 раз (рис.2.9,*б*), почти полностью предотвращает развитие аутоиммунной реакции. Такие же результаты получаются при одновременном экранировании ткани и тимуса, уменьшающем эффективную мощность дозы облучения всего в 4 раза (рис.2.9,*в*). Как и на рис.2.9,*б*, ткань имеет небольшие повреждения, обусловленные, в основном, действием ионизирующей радиации. Следует отметить, что радиационная защита только ткани-мишени, снижающая эффективную мощность дозы также в 4 раза, не приостанавливает развитие аутоиммунного процесса, хотя и ослабляет степень повреждения защищенного органа (рис.2.9,*г*). Приведенные результаты свидетельствуют о важной роли экранирования тимуса в предотвращении отдаленного последствия пролонгированного радиационного воздействия — развития аутоиммунных процессов, поражающих радиочувствительные органы и ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Моделирование в биологии:** Пер. с англ. М.: Издательство иностранной литературы, 1963.
2. **Теоретическая и математическая биология:** Пер. с англ. М.: Мир, 1968.
3. **Бейли Н.** — Математика в биологии и медицине: Пер. с англ. М.: Мир, 1970.
4. **Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С.** — Что такое математическая биофизика. М.: Просвещение, 1971.
5. **Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С.** — Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975.
6. **Марри Дж.** — Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии: Пер. с англ. М.: Мир, 1983.
7. **Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С.** — Математическая биофизика. М.: Наука, 1984.
8. **Беллман Р.** — Математические методы в медицине: Пер. с англ. М.: Мир, 1987.
9. **Ахутин В.М., Нефедов В.П., Сахаров М.П. и др.** — Инженерная физиология и моделирование систем организма. Новосибирск: Наука, 1987.
10. **Бонд В., Флинднер Т., Аршамбо Д.** — Радиационная гибель млекопитающих: нарушение кинетики клеточных популяций: Пер. с англ. М.: Атомиздат, 1971.
11. **Бернет Ф.** — Клеточная иммунология: Пер. с англ. М.: Мир, 1971.
12. **Носсел Г.** — Антитела и иммунитет: Пер. с англ. М.: Медицина, 1973.
13. **Чертков И.Л., Фриденштейн А.Я.** — Клеточные основы иммунитета. М.: Медицина, 1969.
14. **Петров Р.В.** — Иммунология и иммуногенетика. М.: Медицина, 1976.
15. **Петров Р.В.** — Иммунология. М.: Медицина, 1987.

16. **Microbiology** (Davis B.S., Dulbecco R., Eisen H.N., Ginsberg H.S. and Wood W.V., eds). New York: Harper and Row, 1968.
17. **Bell G.I.** — J. of Theor. Biology, 1970, vol.29, p.191.
18. **Bell G.I.** — J. of Theor. Biology, 1971, vol.33, p.339.
19. **Bell G.I.** — J. of Theor. Biology, 1971, vol.33, p.379.
20. **Bell G.I.** — Biosciences, 1973, vol.16, p.291.
21. **Смирнова О.Ф., Степанова Н.В.** — Вестник Московского университета (физика, астрономия), 1971, №5, с.520.
22. **Смирнова О.А., Степанова Н.В.** — Колебательные процессы в биологических и химических системах: Труды Второго Всесоюзного симпозиума по колебательным процессам в биологических и химических системах. Пушино-на-Оке, 23—27 ноября 1970 г. Пушино-на-Оке: НЦБИ АН СССР, 1971, т.2, с.247.
23. **Смирнова О.А., Степанова Н.В.** — Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1974, №11, с.50.
24. **Леви М.И., Смирнова О.А., Степанова Н.В.** — Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1974, №11, с.113.
25. **Смирнова О.А., Степанова Н.В.** — Теоретическая и экспериментальная биофизика: Межвуз. сборник. Калининград: КГУ, 1975, вып.5, с.61.
26. **Смирнова О.А.** — Вестник Московского университета (физика, астрономия), 1975, №4, с.485.
27. **Jilek M., Sterzl J.** — Developmental Aspects of Antibody Formation and Structure. Prague: Academia; New York: Academic Press, 1970, p.963.
28. **Jilek M., Ursinyova Z.** — Folia Microbiologica, 1970, vol.15, p.294.
29. **Jilek M., Ursinyova Z.** — Folia Microbiologica, 1970, vol.15, p.492.
30. **Jilek M.** — Folia Microbiologica, 1971, vol.16, p.83.
31. **Молчанов А.В.** — Биофизика, 1971, т.16, №3, с.482.
32. **Молчанов А.М., Назаренко В.Г., Шатурный И.Г.** — Биофизика, 1971, т.16, №4, с.667.
33. **Марчук Г.И.** — Математические методы в клинической практике (Под ред. Г.И.Марчука и Н.И.Нисевич). Новосибирск: Наука, 1978, с.7.
34. **Марчук Г.И.** — Математические модели в иммунологии. М.: Наука, 1980.
35. **Математические модели заболеваний и методы обработки медицинской информации.** (Под ред. Г.И.Марчука). Новосибирск: Наука, 1979.
36. **Математическое моделирование в иммунологии и медицине.** (Под редакцией Г.И.Марчука). Новосибирск: Наука, 1982.
37. **Марчук Г.И.** — Математические модели в иммунологии. М.: Наука, 1985.
38. **Белых Л.Н.** — Анализ математических моделей в иммунологии. М.: Наука, 1988.
39. **Зуев С.М.** — Статистическое оценивание параметров математических моделей заболеваний. М.: Наука, 1988.
40. **Romanyukha A.A., Bocharov G.A., Marchuk G.I.** — Mathematical Aspects of Human Diseases (Ed. G.Da Prato). Applied Mathematics Monographs. Pisa: Giardini Editori e Stampatori, 1992, vol.3, p.126.
41. **Bocharov G.A., Romanyukha A.A.** — Theoretical and Experimental Insights into Immunology (Eds. A.Perelson). Weisbuch. NATO ASI Series H. Heidelberg: Springer Verlag. 1992, vol.66, p.309.

42. **Marchuk G.I., Romanyukha A.A., Bocharov G.A.** — Mathematics Applied to Biology and Medicine. (Eds. J.Demongeot, V.Capasso). Mathematica Biology Ser. Winnipeg. Canada: Wuerz Publishing Ltd., 1993, p.263.
43. **Bocharov G.A., Romanyukha A.A.** — J. Theor. Biol., 1994, vol.167, p.323.
44. **Bocharov G.A., Romanyukha A.A.** — Appl. Num. Math., 1994, vol.15, p.307.
45. Theoretical Immunology (Ed. by G.Bell, A.Perelson, G.Pimbley). New York: Marcel Dekker, 1978.
46. **Bell G.I., De Lisi C.P.** — Cellular Immunology, 1974, vol.10, p.415.
47. **De Lisi C.P.** — J. of Theor. Biology, 1974, vol.45, p.555.
48. **De Lisi C.P.** — Bulletin of Mathematical Biology, 1977, vol.39, p.705.
49. **De Lisi C.P.** — Mathematical Biosciences, 1974, vol.21, p.251.
50. **De Lisi C.P., Perelson A.S.** — J. of Theor. Biology, 1976, vol.62, p.159.
51. **Perelson A.S., Mirmirani M., Oster G.F.** — J. of Math. Biology, 1976, vol.3, p.325.
52. **Perelson A.S., Mirmirani M., Oster G.F.** — J. of Math. Biology, 1976, vol.5, p.213.
53. **Pimbley G.H.** — Math. Biosciences, 1974, vol.20, p.27.
54. **Pimbley G.H.** — Math. Biosciences, 1975, vol.21, p.251.
55. **Bruni C., Germani A., Koch G., Strom R.** — J. of Theor. Biology, 1975, vol.61, p.143.
56. **Bruni C., Giovenco M.A., Koch G., Strom R.** — Math. Biosciences, 1975, vol.27, p.191.
57. **Mohler R.** — Proc. of the IFIP TC: Working Conf., Novosibirsk, USSR, 3—9 July. (Ed. by G.I.Marchuk). Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1979, p.58.
58. **Дибров Б.Ф., Лифшиц М.А., Волькенштейн М.В.** — Биофизика, 1977, т.21, с.905.
59. **Дибров Б.Ф., Лифшиц М.А., Волькенштейн М.В.** — Биофизика, 1977, т.22, с.313.
60. **Дибров Б.Ф., Лифшиц М.А., Волькенштейн М.В.** — Биофизика, 1978, т.23, с.143.
61. **Дибров Б.Ф., Лифшиц М.А., Волькенштейн М.В.** — Биофизика, 1978, т.23, с.494.
62. **Глушков В.М., Иванов В.В., Яненко В.М.** — Математические методы в биологии. Киев: Наукова думка, 1983.
63. **Ikegami T.** — Progress of Theor. Physics, 1989, vol.81, №2, p.309.
64. **Stewart J., Varela F.J.** — J.Theor. Biol., 1991, vol.144, p.477.
65. **De Boer R.J., Kevrekidis I.G., Perelson A.S.** — Bull. Math. Biol., 1993, vol.55, p.745.
66. **Frost S.D.W., McLean A.R.** — J. of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 1994, vol.7, №3, p.236.
67. **Леви М.И., Смирнова О.А.** — Журнал общей биологии, 1977, т.38, №1, с.88.
68. **Levi M.I., Smirnova O.A.** — Folia Microbiologica, 1977, vol.22, p.117.
69. **Смирнова О.А.** — Радиочувствительность и процессы восстановления у животных и растений: Тезисы докладов симпозиума, Ташкент, 23—26 окт. 1979 г., Ташкент: Фан, 1979, с.78.
70. **Смирнова О.А., Говорун Р.Д., Рыжов Н.И.** — Восстановление и компенсаторные процессы при лучевых поражениях: Тезисы VII Всесоюзной конференции, Ленинград, 21—23 ноября 1979 г. Ленинград: ЦНИРРИ, 1979, с.94.

71. Смирнова О.А., Говорун Р.Д., Рыжов Н.И. — Радиобиология, 1982, т.22, вып.4, с.488.
72. Смирнова О.А. — Иммунология, 1984, №2, с.38.
73. Osmond D.G., Nossal J.V. — Cellular Immunology, 1974, vol.13, №1, p.132.
74. Laefleur L., Underdown B.J., Miller R.G., Phillips R.A. — Series Haematologica, 1972, vol.2, p.50.
75. Ryser J.E., Vassali P. — J. of Immunology, 1974, vol.113, p.719.
76. Boyden S. — Advances in Immunology, 1966, vol.5, p.1.
77. Фонталлин Л.Н., Певницкий Л.А. — Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1974, т.78, №12, с.51.
78. Леви М.И., Басова Н.Н. — Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1972, №2; с.42.
79. Леви М.И., Саакян Р.Р., Лившиц М.М. и др. — Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1975, с.104.
80. Капульцевич Ю.Г. — Количественные закономерности лучевого поражения клеток. М.: Атомиздат, 1978, с.24.
81. Смирнова О.А. — Радиобиология, 1985, т.25, вып.4, с.571. Деп. в ВИНТИ: №2552-85: 16.04.85.
82. Серая В.М., Рыжов Н.И., Дербенева Н.Н. — Биологическое действие протонов высоких энергий (Под ред. Ю.Г.Григорьева). М.: Атомиздат, 1967, с.268.
83. Шубик В.М. — Ионизирующее излучение и иммунитет. М.: Атомиздат, 1977.
84. Незлин Р.С. — Биохимия антител. М.: Наука, 1966.
85. Ярилин А.А. — Автореферат дисс. мед. наук. Л.: ИЭМ АМН СССР, 1981.
86. Петров Р.В. — Успехи современной биологии, 1960, т.50, вып.2, с.174.
87. Петров Р.В. — Успехи современной биологии, 1964, т.58, вып.2, с.262.
88. Троицкий В.Л., Каулен Д.Р., Туманян М.А. и др. — Радиационная иммунология. М.: Медицина, 1965.
89. Taliaferro W.H., Taliaferro L.G., Jaroslow B.N. — Radiation and Immune Mechanisms. New York; London: Academic Press, 1964.
90. Dixon F.G., Talmage D.W., Maurer P.H. — J. of Immunology, 1952, vol.68, No.6, p.693.
91. Ярилин А.А., Полушкина Э.Ф. — Радиобиология, 1979, т.19, вып.4, с.560.
92. Ярилин А.А., Полушкина Э.Ф., Филатов П.П. — Радиобиология, 1979, т.19, вып.5, с.682.
93. Ярилин А.А., Полушкина Э.Ф., Филатов П.П. — Радиобиология, 1976, т.16, вып.3, с.451.
94. Шубик В.М. — Иммунологические исследования в радиационной гигиене. М.: Энергоатомиздат, 1987.
95. Аутоантитела облученного организма (Под ред. Н.Н.Клемпарской). М.: Атомиздат, 1972.
96. Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител (Под ред. П.Мишера и К.О.Форлендера): Пер. с нем. М.: Медгиз, 1963.
97. Лямперт И.М. — Успехи современной биологии, 1973, т.75, с.183.
98. Лямперт И.М. — Успехи современной биологии, 1976, т.81, с.274.
99. Кемилева З. — Вилочковая железа: Пер. с болг. М.: Медицина, 1984.
100. Труфакин В.А. — Иммуноморфологические аспекты аутоиммунных процессов. Новосибирск: Наука, 1983, с.5.

101. Смирнова О.А., Степанова Н.В. — Биофизика, 1975, т.20, №6, с.1095.
102. Альперин Л.Б., Исавина И.А. — В сб: Естественные науки на службе здравоохранения. Новосибирск: Сиб. отд. АМН СССР, 1980, с.66.
103. Ваниевски Я., Приклова Д. — Математическое моделирование в иммунологии и медицине: Международное рабочее совещание, Киев, 28 августа — 7 сентября 1989. Тез. докл. Киев: Институт кибернетики им. В.М.Глушкова АН УССР, 1989, с.17.
104. Waniewski J., Priklova D. — Immunology Letters, 1988, vol.18, p.77.
105. Смирнова О.А. — Радиобиология, 1988, т.28, вып.3, с.331.
106. Смирнова О.А. — Динамика биологических популяций: Межвуз. сборник. Горький: ГГУ, 1988, с.47.