

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Выполнено математическое моделирование процессов заболеваний, связанных с нарушениями системы регуляции кроветворения для повышения эффективности общей терапии у лиц, пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы.

1. Математическая модель. Данная модель используется для оценки меры сбалансированности иммунной и миелоидной систем, основана на модели иммунной цепи, которая отвечает за взаимосвязь килерных, хелперных, супрессорных и макрофагальных звеньев и может использоваться для оценки рисков возникновения гематобластозов [1–5]. Она включает группу клеток предшественников (Y_1 — цитоксические Т-клетки, Y_2 — хелперные Т-клетки, Y_9 — супрессорные Т-клетки, Y_3 — нормальные макрофаги), а также группу зрелых клеток, которые формируют иммунный ответ (Y_4 — цитоксические Т-клетки, Y_5 — хелперные Т-клетки, Y_{10} — супрессорные Т-клетки, Y_6 — активированные макрофаги). Перечисленные популяции клеток ответственные за распознавание и уничтожение лейкозных клеток (ЛК) — Y_7 , продукты распада которых Y_8 содействуют образованию антиген-представляющих клеток (АК). Модель учитывает следующие переменные: F — лимфоидные факторы, I — интенсивность реакции воспаления, Y_{11} — гепаринин, Y_{12} — гистамин. Математическая модель включает также модуль, который описывает взаимосвязь гранулоцитов в периферийной крови Y_{13} ; мета-миелоцитов и юных гранулоцитов Y_{14} ; унипотентных клеток-предшественников, комитованных в сторону гранулоцитопоеза Y_{15} и моноцитопоеза Y_{16} ; моноцитов в крови Y_{17} .

С помощью проведенного обобщения результатов относительно механизмов взаимодействия подсистем регуляции кроветворения при некоторых заболеваниях и их алгоритмизации введем дополнительные контуры регулирования, которые учитывают следующие изменения при формировании нарушений.

1. Ухудшение нейтрофилов антителами типа опсоинов A_{op} с последующим фагоцитозом их макрофагами.
2. Патология клеток, которые образуют колониестимулирующие факторы (КСФ), необходимые для гранулоцитопоеза, мерой которой может быть накопление некоторых токсичных факторов A_F .
3. Ухудшение клеток предшественников грануло-моноцитопоеза антителами.
4. Внутренний дефект гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

5. Появление антинейтрофильных антител A_{an} (как лейкоагглютининов, так и опсопинов), что сопровождается увеличением IgM и IgG.

6. Появление антител A_L , общих для всех лейкоцитов крови антигенам.

7. Увеличение количества неутилизованных иммунных комплексов.

8. Появление ауто-антител A_{au} против собственных тромбоцитов.

В результате проведенной алгоритмизации механизмов формирования предпатологических и патологических состояний, которые связаны с нарушениями системы регуляции кроветворения, были определены факторы, существенным образом влияющие на разные цепи регулирования процессом гемопоэза. К ним, прежде всего, следует отнести: A_{op} , A_F , A_{an} , A_L , A_{au} .

Математические модели для исследования механизмов формирования заболеваний, связанных с нарушением системы регуляции кроветворения, имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dA_{op}}{dt} &= \omega_1 - \omega_2 A_{op}, \quad \frac{dA_{an}}{dt} = \omega_3 - \omega_4 A_{an}, \quad \frac{dA_L}{dt} = \omega_5 - \omega_6 A_L, \\ \frac{dA_{au}}{dt} &= \omega_7 - \omega_8 A_{au}, \quad \frac{dA_F}{dt} = \omega_9 - \omega_{10} A_F, \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dY_1}{dt} &= a_1(1 + a_2 I_1) \left(d_1 + \frac{d_2 Y_{12}}{d_3 + Y_{12}} \right) - \frac{a_3 Y_1 Y_7 (1 + c_1 F_4)}{c_2 + Y_{10} / (c_3 + Y_{10}) / (1 + \alpha_1 F_2)} - a_4 Y_1, \\ \frac{dY_2}{dt} &= a_5(1 + a_2 I_1) \left(d_4 + \frac{d_5 Y_{12}}{d_6 + Y_{12}} \right) - \frac{a_6 Y_2 AK(1 + c_4 F_4)}{c_5 + Y_{10} / (c_6 + Y_{10}) / (1 + \alpha_2 F_2)} - a_4 Y_2, \\ \frac{dY_3}{dt} &= a_7(1 + a_2 I_2) - a_8 Y_3 F_1 - a_9 Y_3, \\ \frac{dY_4}{dt} &= \frac{z_1 a_3 Y_1 Y_7 (1 + c_1 F_4)}{c_2 + Y_{10} / (c_3 + Y_{10}) / (1 + \alpha_1 F_2)} - a_4 Y_4 + \frac{a_{10} Y_4 (1 + c_7 F_2 + c_8 F_4 + c_9 F_6)}{c_{10} + Y_{10} / (c_{11} + Y_{10}) / (1 + \alpha_1 F_2)}, \\ \frac{dY_5}{dt} &= \frac{z_2 a_6 Y_2 AK(1 + c_4 F_4)}{c_5 + Y_{10} / (c_6 + Y_{10}) / (1 + \alpha_2 F_2)} - a_4 Y_5 + \frac{a_{11} Y_5 (1 + c_{12} F_2 + c_{13} F_4 + c_{14} F_6)}{(c_{15} + Y_{10} / (c_{16} + Y_{10}) / (1 + \alpha_2 F_2))}, \\ \frac{dY_6}{dt} &= z_3 a_8 Y_3 F_1 - a_{12} Y_6, \quad \frac{dY_7}{dt} = a_{13} \left(\alpha \frac{Y_{15}}{K_P} - a_{14} V \right) Y_7, \quad \frac{dY_8}{dt} = a_{14} V - a_{15} Y_8, \\ \frac{dY_9}{dt} &= a_{16} (1 + a_2 I_1) \left(d_9 + \frac{d_{10} Y_{12}}{d_{11} + Y_{12}} \right) - a_{17} Y_5 Y_9 - a_4 Y_9, \\ \frac{dY_{10}}{dt} &= a_{17} Y_5 Y_9 - a_4 Y_{10} + \frac{a_{18} Y_{10} I_1}{(c_{17} + Y_{10})}, \quad \frac{dY_{11}}{dt} = a_{19} V (1 + e_1 F_3) - a_{20} Y_{11}, \\ \frac{dY_{12}}{dt} &= a_{21} V (1 + e_2 F_3) - a_{22} Y_{12}, \quad \frac{dY_{13}}{dt} = r_G \left(\alpha \frac{Y_{15}}{K_P} + (1 - \alpha) \frac{Y_{14}}{K_S} - \frac{Y_{13}}{K_G} \right) Y_{13}, \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned}
\frac{dY_{14}}{dt} &= r_S \left(\frac{Y_{15}}{K_P} - a \left(1 - \frac{Y_{13}}{K_G} \right) - \frac{Y_{14}}{K_S} \right) Y_{14}, \\
\frac{dY_{15}}{dt} &= r_P \left(1 + b \left[1 - \frac{Y_{14}}{K_S} \right] + c \left(1 - \frac{Y_{17}}{K_Q} \right) - \frac{Y_{15}(t-h_P)}{K_P} \right) Y_{15}, \\
\frac{dY_{16}}{dt} &= r_M \left(\frac{Y_{17}}{K_Q} - \frac{Y_{16}}{K_M} \right) Y_{16}, \\
\frac{dY_{17}}{dt} &= r_Q \left(1 + d \left(1 - \frac{Y_{15}}{K_P} \right) - \frac{Y_{17}(t-h_Q)}{K_Q} \right) Y_{17}.
\end{aligned} \tag{3}$$

Здесь

$$\begin{aligned}
F_1 &= \gamma_1 + \frac{(Y_3 + Y_6)Y_5Y_7}{(b_1 + Y_7)(\beta_0 + Y_5)(c_{18} + c_{19}Y_{10})(e_3 + e_4F_3)}, \\
F_2 &= \gamma_2 + \frac{Y_5F_1}{(b_2 + F_1)}, \quad F_3 = \gamma_3 + \frac{\beta_1(\beta_2 + \beta_3Y_5)Y_7}{(b_3 + Y_7)}, \quad F_4 = \gamma_4 + \frac{\beta_4Y_5}{(b_4 + F_1)}, \\
F_6 &= \gamma_5 + \frac{\beta_5(Y_3 + Y_6)Y_5Y_7}{(b_5 + Y_7)(\beta_6 + Y_5)(c_{20} + c_{21}Y_{10})(e_5 + e_6F_3)}, \quad AK = \frac{Y_8(Y_3 + Y_6)}{b_6 + Y_8}, \\
I_1 &= \frac{\beta_7(F_1 + \beta_8F_2 + \beta_9F_6)}{b_7 + F_1 + \beta_{10}F_2 + \beta_{11}F_6}, \quad I_2 = \frac{\beta_{12}(F_1 + \beta_{13}F_3 + \beta_{14}F_6)}{b_8 + F_1 + \beta_{15}F_3 + \beta_{16}F_6}, \\
V &= \frac{Y_7(\delta_1Y_6 + Y_4)(\beta_{17} + \beta_{18}F_1)}{b_9 + Y_7}, \quad \delta_1 = 1 + \frac{\delta_2G_3}{(\delta_3 + G_3)}, \\
G_1 &= \gamma_6 + \frac{\beta_{19}Y_6}{(b_{10} + Y_6)}, \quad G_2 = \gamma_7 + \frac{\beta_{20}Y_6}{(b_{11} + Y_6)} + \frac{\beta_{21}Y_{13}}{(b_{12} + Y_{13})} + \frac{\beta_{22}Y_{16}}{(b_{13} + Y_{16})}, \\
G_3 &= \gamma_8 + \frac{\beta_{23}Y_5}{(b_{14} + Y_5)} + \frac{\beta_{24}Y_6}{(b_{15} + Y_6)} + \frac{\beta_{25}Y_{13}}{(b_{16} + Y_{13})} + \frac{\beta_{26}Y_{16}}{(b_{17} + Y_{16})}, \\
r_P &= r_{P0} + \frac{r_{P1}G_1}{r_{P2} + G_1} + \frac{r_{P3}G_2}{r_{P4} + G_2} + \frac{r_{P5}F_6}{r_{P6} + F_6}, \\
r_Q &= r_{Q0} + \frac{r_{Q1}G_1}{r_{Q2} + G_1} + \frac{r_{Q3}G_3}{r_{Q4} + G_3} + \frac{r_{Q5}F_6}{r_{Q6} + F_6},
\end{aligned}$$

где θ_ψ ($\psi = 1, 30$) характеризуют влияние макрофагов и антител на процесс кроветворения; ω_ζ ($\zeta = 1, 10$) характеризуют процессы, связанные с деятельностью указанных антител; F_h ($h = \overline{1, 4, 6}$) — равные соответствующим интерлейкинам, G_1 — гранулофитарный-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), G_2 — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), G_3 — макрофагальный колониестимулирующий фак-

тор (М-КСФ), a_u — константы, которые характеризуют соответственно: $u = 1$ — приток Y_1 ; $u = 2$ — реакцию воспаления; $u = 3, 6, 8, 17$ — скорости созревания соответствующих клеток; $u = 4$ — скорость гибели предшественников и зрелых лимфоцитов; $u = 5$ — приток Y_2 ; $u = 7$ — приток Y_3 ; $u = 9$ — гибель Y_3 ; $u = 10, 11, 18$ — скорости размножения популяций Т-лимфоцитов; $u = 12$ — скорость гибели Y_6 ; $u = 13$ — скорость размножения ЛК; $u = 14$ — скорость уничтожения ЛК; $u = 15$ — скорость уничтожения продуктов распада ЛК; $u = 16$ — приток Y_9 ; $u = 19, 21$ — соответственно скорости синтеза гепарина и гистамина; $u = 20, 22$ — соответственно скорости распада гепарина и гистамина; параметры b_j ($j = \overline{0, 17}$), c_k ($k = \overline{1, 17}$), d_l ($l = \overline{1, 11}$), e_m ($m = \overline{0, 4}$), a_n ($n = \overline{0, 2}$), β_p ($p = \overline{0, 26}$), γ_q ($q = \overline{0, 8}$), γ_{P_s} ($s = \overline{0, 6}$), γ_{Q_r} ($r = \overline{0, 6}$), δ_t ($t = \overline{1, 3}$) характеризуют нелинейные эффекты взаимосвязи разных звеньев иммунной системы; z_t ($t = \overline{1, 3}$) — судьба предшественников, которые дифференцируют в нормальные зрелые клетки ($t = 1$ для Y_1 ; $t = 2$ для Y_2 ; $t = 3$ для Y_3). Величины h_p, h_Q — время прохождения соответственно гранулоцитарного и моноцитарного пролиферативных пулов, а K_G, K_M, K_Q, K_P, K_S — средние численности соответствующих пулов, r_G, r_M, r_Q, r_P, r_S — коэффициенты линейного возрастания количества клеток в этих пулах, причем они считаются положительными, что отвечает их биологическому смыслу.

Параметр a характеризует скорость поступления зрелых клеток в кровь. Параметр b управляет скоростью производства клеток в костном мозге. Глубиной конкурентного отношения между гранулоцитарным и моноцитарным рядами управляют параметры c и d .

Параметр α учитывает тот факт, что в крови всегда циркулирует небольшое количество молодых, незрелых предшественников гранулоцитов.

Функции ω_ζ могут рассчитываться с помощью математических моделей гуморального иммунного отклика [1]. При этом должны учитываться следующие параметры: равные В-клеток, плазмоклетки, клеток памяти, антигенов, антител, активированных Т-хелперов, интерлейкин-2 (ИЛ-2); скорости размножения и гибели антигенов и антител, скорость их взаимодействия, а также параметры комплексного применения антиидиотипических антител в клинике [2].

2. Математическое моделирование процессов. Используя модели заболеваний, связанных с нарушением системы регуляции кроветворения для повышения эффективности общей терапии у лиц, пострадавших вследствие чернойбыльской катастрофы, выполняем математическое моделирование процессов в организме.

В качестве средства решения задачи оптимального управления использовалось модифицированное средство случайного поиска — статистический градиент, что вызвано отсутствием аналитического выражения для функционала, трудоемкостью вычисления его производных [6, 7].

Результаты модельных исследований приведены на рис. 1–4 (кривая 1 соответствуют норме, 2 — хроническому миелолейкозу, 3 — результатам решения задачи оптимального управления (рис. 1–3)).

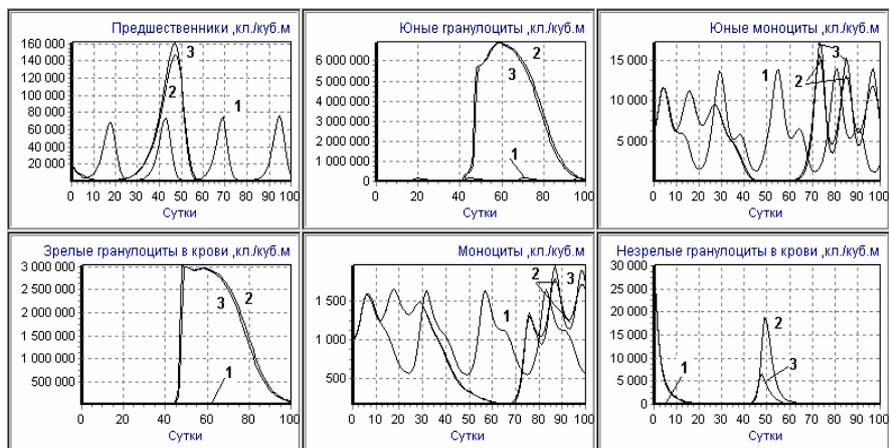


Рис. 1. Нормализация уровня гранулоцитов при хроническом миелолейкозе

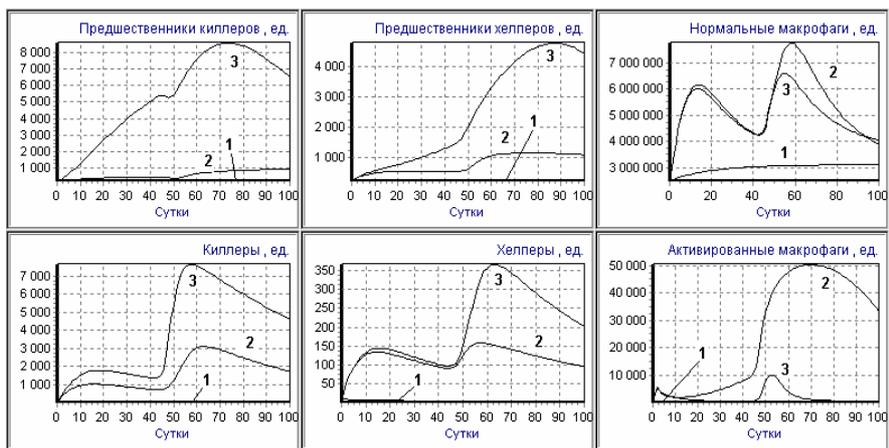
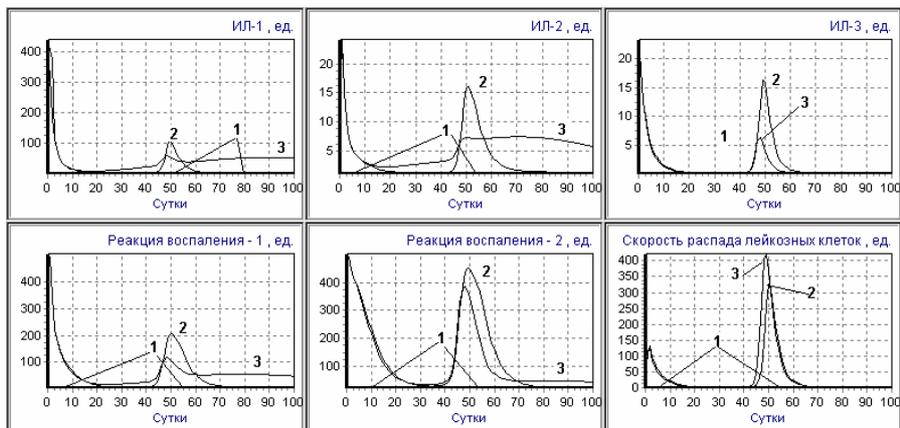
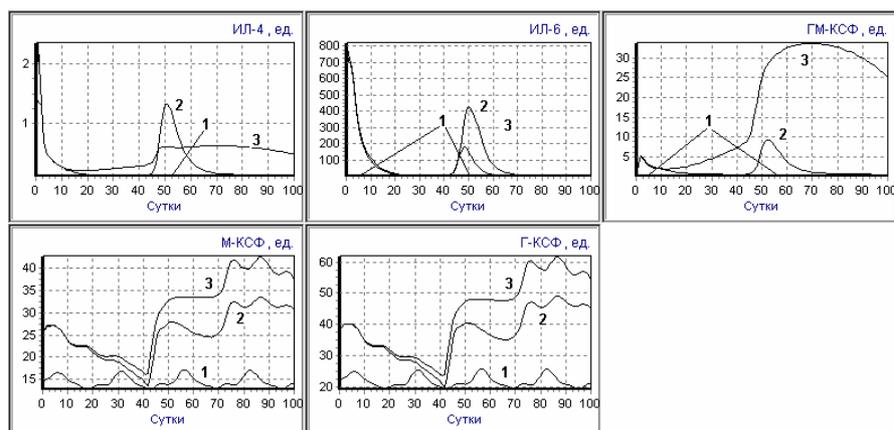


Рис. 2. Динамика иммунного отклика при хроническом миелолейкозе



a



б

Рис. 3. Динамика лимфокинов и биологически активных веществ

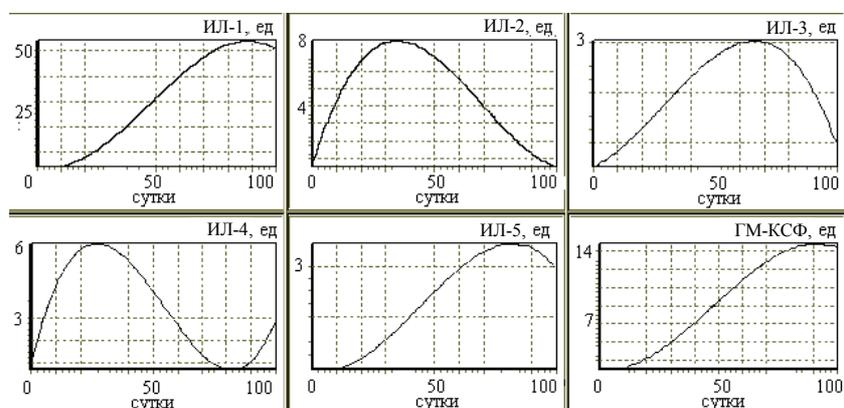


Рис. 4. Динамика управлений

Как видно из рисунков, введение в модель управления позволяет существенно понизить равные показатели гранулоцитов при хроническом миелолейкозе и приблизить их к норме.

Во-первых, выявлены следующие критические временные точки, по достижению которых должна качественно измениться терапия. Первый критический момент наступает в диапазоне 28–32 сут, если терапия, связанная со снижением М-КСФ, должна заменяться терапией, связанной с повышением уровня этого гемопоетического фактора. Вторая критическая точка лежит в диапазоне 35–37 сут. В этот период снижения уровня ИЛ-6 должно замениться его повышением. Третий узловый момент лежит в диапазоне 39–41 сут и связан с изменением ИЛ-3 (снижение заменяется возрастанием), четвертый узел — с диапазоном 48–52 сут (перегиб кривой ГМ-КСФ). Пятая точка изменений терапии лежит в интервале 64–66 сут и связана с изменением ИЛ-2 (также снижение заменяется возрастанием). И шестая точка приходится на интервал 74–76 сут, если снова начинает падать уровень ГМ-КСФ, а Г-КСФ, напротив, повышается.

На рис. 5 приведены результаты расчетов динамики изменений лимфокинов и биологически активных веществ (БАВ), полученных при решении обратной оптимизационной задачи (от нормы к патологии).

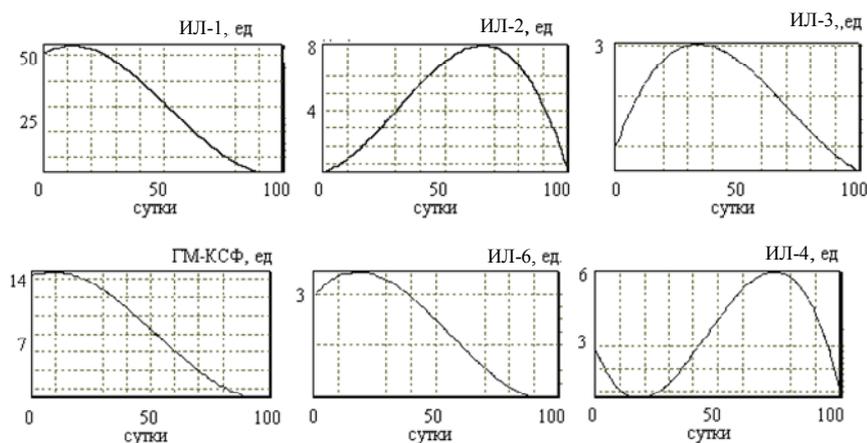


Рис. 5. Динамика лимфокинов и БАВ

Итак, с помощью математического и программного обеспечения можно моделировать механизмы формирования процессов, связанные с нарушением системы регуляции кроветворения. Повышение эффективности терапии лиц, которые пострадали вследствие Чернобыльской катастрофы, возможно также при использовании результатов математического моделирования. Одной из причин формирования предпатологических и патологических состояний (периодическая нейтропения и тромбоцитопения, острый и хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром) может быть дисбаланс иммунной и миелоидной подсистем систем регуляции кроветворения. Этот дисбаланс провоцируется появлением некоторых ауто-антител, аутоиммунный характер действия которых ведет к фагоцитозу нейтрофилов, снижению уровня КСФ, накоплению токсичных факторов; ухудшению клеток предшественников грануло-моноцитопоезу, уменьшению популяции тромбоцитов.

1. Глушков В.М., Иванов В.В., Яненко В.М. Моделирование развивающихся систем. — М.: Наука, 1083. — 350 с.
2. Janenko V.M., Bebeshko V.G., Klimenko V.I. et al. The changes in dynamic of hemotological indices one decade after Chernobyl accident: data bases, mathematical modeling, medical data analysis // International conference One Decade after Chernobyl, Summing up the consequences of the accident, Austria, April 1996. — Vienna: IAEA, 1996. — P. 228–235.
3. Яненко В.М., Денисюк В.М., Яненко Н.В. и др. Моделирование риска возникновения разных форм гемобластозов // Компьютерная математика. — 2009. — № 1. — С. 54–62.
4. Бебешко В.Г., Яненко В.М., Бруслова К.М. та ін. Проблеми оптимізації протилейкозної терапії осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. — Київ: Інститут кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України, ТОВ «Коприкей», НЦРМ АМН України – МНС України, 2001. — 349 с.
5. Бут В.П., Захара М.П., Яненко В.М. та ін. Оцінки ризиків техногенних та медико-екологічних катастроф: закономірності індивідуалізованого захисту та терапії ВС-УЛНА на ЧАЕС. — Київ: Вид-во Служби безпеки України, 2007. — 543 с.
6. Яненко В.М., Фонталін Л.Н., Нестеренко В.Г. и др. Моделирование идиотип-антиидиотипического взаимодействия иммунной сети с учетом деления лимфоцитов на субпопуляции // Труды: Математическое моделирование в иммунологии и медицине / Под ред. Г.И. Марчука, Л.Н. Белых. — М.: Мир, 1986. — С. 123–135.
7. Kaplan A.P., Katelaris C. Application of Anti-IgE to clinical practice // NOVARTIS, 2001. — 20 p.

Институт кибернетики имени В.М. Глушкова
НАН Украины, Киев

Получено 28.04.2009