

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕТО МЕЖДУ ХУМОРАЛЕН И КЛЕТЪЧЕН ИМУНИТЕТ ПРИ ИНФЕКЦИЯ ОТ ВИРУСЕН ХЕПАТИТ С, С ПОМОЩТА НА МАТЕМАТИЧЕСКИ МОДЕЛ

Анка Марковска

ЮЗУ „Н. Рилски” ул. „Иван Михайлов” № 66 2700 Благоевград България
anamarkovska_ben@abv.bg

ABSTRACT

An investigation of the competition between humoral immune response and cellular immune response with respect to hepatitis C virus infection has been conducted. The analysis is performed by the use of a mathematical model, formulated in terms of a bilinear system of Boltzmann type integro-differential equations. The results are compared with the results obtained by the use of an ordinary differential equations model proposed by Wodarz in 2006. We have analyzed the problem in which phase of the disease the outside stimulation of the immune system is the most effective

Key words: cellular and humoral immunity, mathematical modeling

1. Въведение

Изследванията на поведението на имунната система при вирусни инфекции, проведени върху математически модели, могат да бъдат ефективно средство при определяне на тенденциите в развитието на заболяването при една или друга медицинска намеса или ненамеса.

В статията е направено изследване на имуен отговор при вирусна инфекция, като е разгледано взаимодействието между хуморален и клетъчен имунитет при вирусен хепатит С.

Известно е, че при попадане на вируси в организма имунната система незабавно реагира и започва производството на специфични за вируса антитела (хуморален имуен отговор) и цитотоксични Т-лимфоцити (CTL). Антителата “облепят” вириона отвън и често пречат на неговия рецептор-свързващ белтък да се свърже с рецептора за вируса. Така прицелните клетки са защитени. Освен това улесняват фагоцитозата, тъй като фагоцитите успешно поглъщат „облепените” с антитела вирони. След производството на достатъчно специфични антитела, вирусите които напускат старата клетка-гостоприемник е много вероятно да загинат преди да са намерили нова. За изчистване на вирусната инфекция не е достатъчно да се действа само срещу свободните вируси, които са извън клетките т. е. вирусите, но и срещу вътреклетъчните вируси. Унищожаването на заразените клетки се осъществява от CTL[1].

Механизмът на действие на имунната система е един и същи при всички вирусни инфекции.

Изследването е направено върху математически модел, който е опростен вариант на модел на имуен отговор представен в [4].

2. Описание на математическия модел

Изследването е проведено върху кинетичен модел описващ динамиката на статистическото разпределение по отношение на микроскопическото вътрешно състояние на популациите от взаимодействащи елементи. Плътноста на разпределение на популацията, означена с индекс i в даден момент от време t е означена чрез:

$$f_i(t, u), \quad f_i : [0, \infty) \times [0, 1] \rightarrow R^+.$$

Концентрациите на популациите са означени с:

$$(1) \quad n_i(t) = \int_0^1 f_i(t, u) du, \quad n_i : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^+.$$

Моделът представлява следната билинейна система интегро-диференциални уравнения от Болцманов тип:

$$(2) \quad \frac{d}{dt} n_1(t) = S_1(t) - d_{11}n_1(t) - d_{13}n_1(t) \int_0^1 v f_3(t, v) dv,$$

$$(3) \quad \frac{\partial f_2}{\partial t}(t, u) = p_{13}^{(2)}(1-u)n_1(t) \int_0^1 v f_3(t, v) dv - d_{25}f_2(t, u) \int_0^1 v f_5(t, v) dv$$

$$(4) \quad \frac{\partial f_3}{\partial t}(t, u) = p_{22}^{(3)} \int_0^1 v f_2(t, v) dv - d_{33}f_3(t, u) - d_{34}f_3(t, u) \int_0^1 v f_4(t, v) dv$$

$$(5) \quad \frac{\partial f_4}{\partial t}(t, u) = p_{34}^{(4)}(1-u) \int_0^1 f_3(t, v) dv \int_0^1 f_4(t, v) dv - d_{44}f_4(t, u)$$

$$(6) \quad \frac{\partial f_5}{\partial t}(t, u) = p_{13}^{(5)}(1-u)n_1(t) \int_0^1 f_3(t, v) dv - d_{55}f_5(t, u)$$

където всички коефициенти се предполагат неотрицателни и $p_{13}^{(2)} = 2d_{13}$. Моделът описва взаимодействията между следните пет популации:

Таблица 1: Популации, участващи във взаимодействията между вируса и имунната система.

Индекс i	Популация	Състояние на активност $u \in [0, 1]$
1	Податливи незаразени клетки	Не е взета предвид
2	Заразени клетки	Размножаване на вируса, унищожаване на заразени клетки
3	Свободни вирусни частици	Скорост на заразяване на податливи клетки
4	Антитела	Унищожаване на вируса и понижаване на неговата активност
5	Цитотоксични Т-лимфоцити (CTL)	Унищожаване на вируса и понижаване на неговата активност

Състоянието на активност на популациите, означени с $i = \{2, 3, 4, 5\}$ се означава с променлива $u \in [0, 1]$.

Състоянието на активност на популацията на заразените клетки в този модел означава скоростта на размножаване на вируса вътре в заразената клетка. Също така се предполага, че високо активните клетки произвеждат големи количества вирусни частици.

Състоянието на активност на популацията, индексирана с $i = 3$, изразява способността на вируса да заразява податливи клетки. Състоянието на активност на антителата описва тяхната способност да неутрализират свободни вирусни частици и да понижават тяхното активно състояние.

В настоящия модел за опростяване се приема, че плътността на разпределение на популацията на незаразените клетки не зависи от тяхното състояние на активност, т.е.

$$f_1(t, u) = n_1(t), \quad \forall u \in [0, 1], \quad t \geq 0.$$

Първото уравнение (2) на модела описва еволюцията на концентрацията $n_1(t)$ на незаразените клетки. Значението на параметрите в уравнение (2) е следното: функцията $S_1(t)$ характеризира производството на незаразени частици; d_{11} - характеризира естествената смърт на незаразените частици; d_{13} - характеризира скоростта на заразяване на незаразени клетки от вирусните частици. Уравнение (3) описва еволюцията на плътността на разпределение $f_2(t, u)$ на заразените частици. Прието е, че състоянието на активност на ново заразените клетки е ниско. Значението на параметрите, участващи в уравнение (3) е следното: $p_{13}^{(2)}$ - характеризира скоростта на заразяване на незаразени клетки от вирусните частици; d_{22} - характеризира скоростта на унищожаване на заразените клетки от вирусните частици. Уравнение (4) описва еволюцията на плътността на разпределение $f_3(t, u)$ на свободните вирусни частици. Скоростта на тяхното размножаване е пропорционална на активността на заразените клетки. В модела са взети предвид две възможни причини за унищожаване на вирусите: естествената им смърт, както и унищожаването им от активни антитела. Значението на параметрите, участващи в уравнение (4) е следното: $p_{22}^{(3)}$ - характеризира скоростта на размножаване на вирусните частици; d_{33} - характеризира естествената смърт на вирусните частици; d_{34} - характеризира скоростта на унищожаване на вирусните частици от антителата. Уравнение (5) описва еволюцията на плътността на разпределение $f_4(t, u)$ на популацията на антителата. Скоростта на производство на антителата е пропорционална на концентрацията на вирусите и на антителата. Отчетена е и естествената смърт на антителата. Значението на параметрите, участващи в уравнение (5) е следното: $p_{34}^{(4)}$ - характеризира производството на антителата; d_{44} - характеризира естествената смърт на антителата. Уравнение (6) описва еволюцията на плътността на разпределение $f_4(t, u)$ на популацията на антителата, където: $p_{13}^{(5)}$ характеризира скоростта на генериране на CTL; d_{25} - характеризира скоростта на унищожаване на заразените клетки от CTL; d_{55} - характеризира естествената смърт на CTL [4].

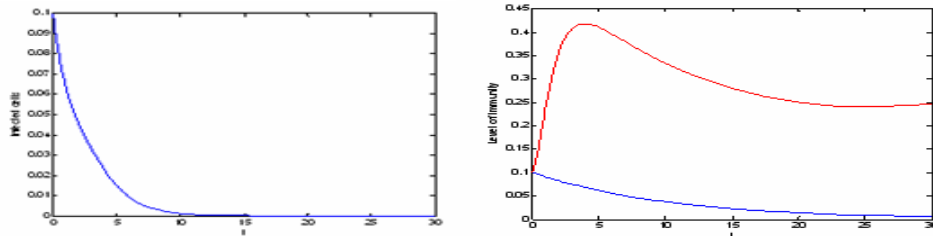
Числените резултати за модела (2)-(6) са получени чрез класическа схема на дискретизация, вж. например [3]. Състоянията на активност u са дискретизирани чрез подходящи множества от възли. Стойностите на интегралите са апроксимирани чрез съставната формула на Симпсън. Получената в резултат система от обикновени диференциални уравнения е решена чрез кода *ode15s* на пакета Matlab [5] с параметри $AbsTol = 10^{-4}$ и $RelTol = 10^{-3}$. Системата (2)-(5) трябва да бъде допълнена с начални условия.

3. Взаимодействие между хуморален и клетъчен имунитет

Хуморалният и клетъчният имунитет действат по различни механизми, но за възникването и на двата вида имуноен отговор е необходима стимулация от антиген. Възможно е при някои индивиди единият от двата имунни отговора да бъде развит, а другият не. Възможно е и изобщо да няма имуноен отговор (например при болни от СПИН, рак и др.) или единият вид имунитет да доминира. Направени са числени симулации върху модела (1) - (6) в следните случаи: 1/ клетъчният имунитет доминира над хуморалния; 2/ и двата вида имунитет са еднакво силни; 3/ хуморалният имунитет доминира над клетъчния. Стойностите на параметрите при трите случая са взети от модел на Wodarz [6]. Получените от Wodarz стойности на параметрите са на базата на данни за хепатит С.

3.1. Клетъчният имуен отговор доминира над хуморалния

След допълване на системата (1) - (6) със следните начални условия $n_1(0)=0.9$, $f_2(0,u)=0.1$, $f_3(0,u)=0.1$, $f_4(0,u)=0.01$, $f_5(0,u)=0.01$, $\forall u \in [0,1]$ и със стойности на параметрите $S_1(t)=10$, $\forall t \geq 0$, $d_{11}=0.1$, $d_{13}=0.01$, $p_{13}^{(2)}=2.d_{13}$, $d_{22}=0.1$, $d_{25}=1$, $p_{22}^{(3)}=1$, $d_{33}=1$, $d_{34}=1$, $p_{34}^{(4)}=0.5$, $d_{44}=0.1$, $p_{13}^{(5)}=1$, $d_{55}=0.1$ са получени следните резултати:

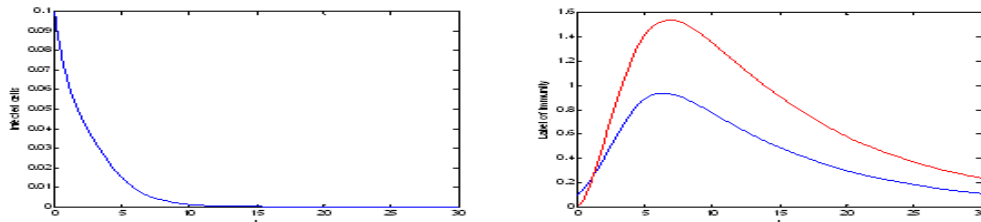


Фиг. 1. Динамика на инфектираните клетки и на клетъчния и хуморалния имунитет когато клетъчният имуен отговор е доминиращ.

От графиката, отразяваща динамиката на заразените клетки става ясно, че инфекцията в този случай може да бъде изчистена. Макар и не достатъчно силен, хуморалният имунитет все пак действа.

3.2. Клетъчният и хуморалният имунитет са еднакво силни

В този случай числените симулации са направени при същите начални условия и при следните стойности на параметрите: $S_1(t)=10$, $\forall t \geq 0$, $d_{11}=0.1$, $d_{13}=0.01$, $p_{13}^{(2)}=2.d_{13}$, $d_{22}=0.1$, $d_{25}=1$, $p_{22}^{(3)}=1$, $d_{33}=1$, $d_{34}=1$, $p_{34}^{(4)}=25$, $d_{44}=0.1$, $p_{13}^{(5)}=1$, $d_{55}=0.1$.

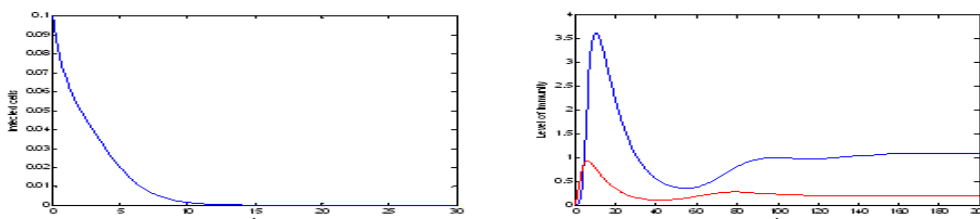


Фиг. 2. Динамика на инфектираните клетки и на клетъчния и хуморалния имунитет когато и двата вида имуен отговор са с еднаква сила.

Числената симулация показва, че при този случай инфекцията може да бъде изчистена. Това се дължи на факта, че хуморалният имуен отговор може да неутрализира свободните вируси, а клетъчният имуен отговор да унищожи заразените клетки.

3.3 Хуморалният имунитет доминира над клетъчния

В този случай числените симулации са направени при същите начални условия и при следните стойности на параметрите: $S_1(t)=10$, $\forall t \geq 0$, $d_{11}=0.1$, $d_{13}=0.01$, $p_{13}^{(2)}=2.d_{13}$, $d_{22}=0.1$, $d_{25}=1$, $p_{22}^{(3)}=1$, $d_{33}=1$, $d_{34}=1$, $p_{34}^{(4)}=45$, $d_{44}=0.1$, $p_{13}^{(5)}=0.1$, $d_{55}=0.1$.



Фиг. 3. Динамика на инфектираните клетки и на клетъчния и хуморалния имунитет когато хуморалният имунитет доминира над клетъчния.

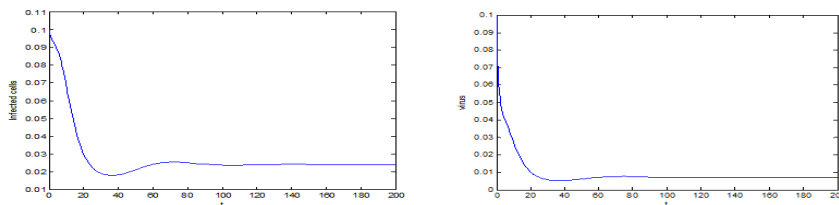
Чрез симулацията е показано, че при достатъчно силен хуморален имунитет инфекцията и при този случай може да бъде изчистена. При подобно изследване с модела на

Wodarz полученият резултат е различен. Това може да се дължи на факта, че в модела на Wodarz [6] не са отчетени активностите на различните популации.

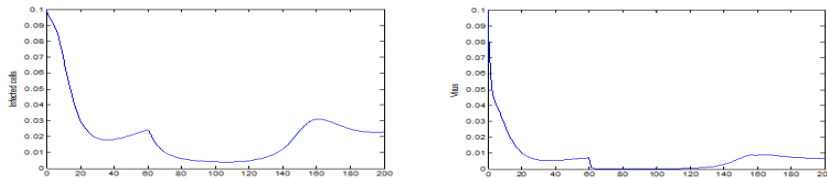
4. Изследване на връзката между ефективността на лечението с момента на вливанията

Лечението на вирусен хепатит С по време на острата му фаза не е проучено добре поради факта, че заболяването рядко се открива по време на този етап от развитието му. В имунологията съществуват различни мнения по отношение на времето в което трябва да бъде приложено лечението с интерферони. Дали това да става в етапа на остра форма или във време на ремисия. [2]

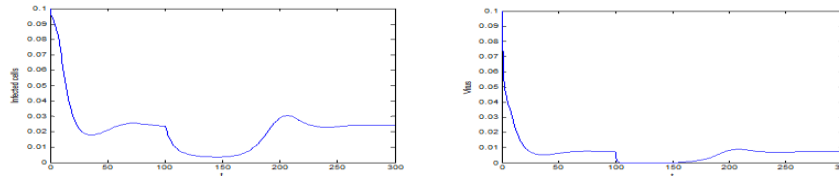
Чрез симулациите направени върху математическия модел е показано, че лечението може да бъде успешно и при случай на лечение в момент на изостряне на инфекцията и в по-късен етап от развитието и. фиг. 4., фиг.5. и фиг. 6.



Фиг. 4. Динамика на вирусите и инфектираните клетки без провеждане на лечение.



Фиг.5. Динамика на инфектираните клетки и вирусите при вливане на интерферони в остра фаза на заболяването.



Фиг. 6. Динамика на инфектираните клетки и вирусите при вливане на интерферони след острата фаза на заболяването.

5. Заключение

Направените числени симулации показват, че развитието на всяка инфекция зависи от силата на имунната система на организма. При наличието на силна имунна система дори инфекция като вирусен хепатит С може да не се развие.

Познаването на закономерностите при функционирането на имунната система и механизмите на оздравяване при вирусни инфекции във времето на непрекъснато нарастване на хроничните вирусни инфекции като хепатит В и С, на ракови заболявания и СПИН, се явява един от фундаменталните проблеми на съвременната медицина и имунология. Ефективно средство за изучаване на тези закономерности се явява математическото моделиране на процесите и системите.

Литература

1. Маркова М. (1999). Имуניתетът. Наука и техника, год. IV, бр. 12: 41-46.
2. Abbas A., A. Lichtman, Basic Immunology, (2004).
3. Bellomo N, L. Preziosi, Modelling mathematical methods and scientific computation, CRC Press, Boca raton, FL, 1995.
4. Kolev M., A. Markovska, Application of Mathematical Modeling to Immunological Problems, ISSN 1313-7050 Tracia Journal of Sciences- Volume 8, Supplement 2, pp 49 -55, 2010.

5. Shampine M. W., and M.W. Reichelt, The Matlab ODE suite, SIAM J. Sci. Comput. 18 (1997), 1-22.
6. Wodarz D., Killer Cell Dynamics, Springer, New York, Berlin, (2006).