CZU: 577.31
https://doi.org/10.59295/PRTEP2023_06

6. MODELAREA RĂSPUNSULUI IMUN LA O SARCINĂ VIRALĂ: MODEL MINIMAL

Olga IALTYCHENKO[1], Natalya GORINCHOY[2], Gheorghe DUCA[2]
[1]Institutul de Fizică Aplicată, Universitatea de Stat din Moldova
[2] Institutul de chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Rezumat. Este propus un model de cinetică a răspunsului imun al organismului la o încărcătură virală. Modelul ia în considerare atât componentele celulare, cât și umorale ale răspunsului imun. Se analizează interacțiunea limfocitelor de tip T și B, precum și efectul de întârziere a formării anticorpilor. Studiul numeric a sistemului model cu unele valori ale parametrilor modelului a arătat posibilitatea implementării a trei tipuri principale de comportamente posibile:

1) Creștere necontrolată a antigenului și scădere critică a limfocitelor T (prognostic nefavorabil);

2) Echilibru dinamic între antigen și limfocitele T (prognostic satisfăcător);

3) Reducerea rapidă a antigenului și stabilizarea celulelor imune (prognostic favorabil).

Cuvinte cheie: model cinetic, răspuns imun celular și umoral, antigen, anticorp

MODELING OF THE IMMUNE RESPONSE TO THE VIRAL LOAD: MINIMUM MODEL

Summary. *A model of the kinetics of the body's immune response to viral load is proposed. The model considers both cellular and humoral components of the immune response. The interaction of T and B lymphocytes is analyzed, as well as the effect of delaying the formation of antibodies. The numerical study of the model system with some values of the model parameters showed the possibility of implementing three main types of possible behaviors:*

1) Uncontrolled increase of antigen and critical decrease of T lymphocytes (unfavorable prognosis);

2) Dynamic balance between antigen and T lymphocytes (satisfactory prognosis);

3) Rapid reduction of antigen and stabilization of immune cells (favorable prognosis).

Keywords*: kinetic model, cellular and humoral immune response, antigen, antibody*

1. INTRODUCERE

Imunologia matematică ca disciplină independentă, aflată la intersecția dintre biologie, medicină, matematică, fizică și chimie, a început să se formeze abia la începutul anilor 70 ai secolului trecut. Fondatorul imunologiei moderne este considerat a fi Louis Pasteur, care a fost primul care a formulat principiul de bază al protecției împotriva agentului, cauzal al oricărei boli infecțioase și, de asemenea, a slăbit culturile de agenți patogeni ai bolilor infecțioase pe care le-a numit vaccine la sfârșitul secolului al XIX-lea [1-4]. O contribuție uriașă la dezvoltarea imunologiei a fost adusă de Elie Metchnikoff, care în 1883 a descoperit fagocitoza și a introdus conceptul de „imunitate celulară", iar în 1898 Paul Ehrlich a creat teoria imunității umorale [5]. Modelele în imunologie pot fi conceptuale, inclusiv modele verbale, grafice sau diagrame; poate fi experimental, cum ar fi un sistem specific de cultură celulară sau o tulpină de șoarece; sau poate lua forma unor modele matematice sau computerizate cantitative [6-10]. Cele mai comune tipuri de modele cantitative sunt ceea ce numim modele fenomenologice [11] . Modelele fenomenologice sunt aplicate pentru a extrage tipare sau, mai larg, informații din date. Ca atare, ori de câte ori datele sunt analizate într-o anumită manieră matematică, acest tip de model este în joc. Calcularea unui coeficient de corelație între două cantități de interes este un exemplu de model foarte simplu care încearcă să detecteze un model . Modelele de regresie, în care este specificată o funcție matematică și distanța dintre date și funcție este minimizată, se încadrează și ele în această categorie [12]. În ultimii ani, creșterea datelor disponibile a condus la o utilizare mai mare a modelelor fenomenologice mai complexe, care poartă din ce în ce mai mult nume precum învățarea automată sau abordările învățării profunde [13]. Aceste modele nu descriu în mod explicit mecanismele prin care apar modelele, iar aceasta este atât un punct forte, cât și o slăbiciune. În plus, se pot determina corelații, se pot găsi modele, se pot deduce o potențială cauzalitate și se pot face predicții fără a fi nevoie să înțeleagă mecanismele de bază care guvernează un anumit sistem. Dezavantajul este că astfel de modele oferă, în cel mai bun caz, indicii cu privire la mecanismele potențiale. Pentru a studia mecanismele și procesele, modelele mecaniciste sunt ideale. Modelele de simulare mecanică specifică în mod explicit procesele care descriu mecanismele de interacțiune între componentele sistemului [14] . De obicei, aceste modele sunt abstracții foarte simplificate - dar bine realizate, încă foarte puternice - ale sistemului studiat. Avantajul acestui tip de model este că pot oferi perspective mecanice, conducând la o înțelegere mai bună și mai profundă a sistemului, până la un punct în care modelul ar putea permite predicții foarte precise. Principalul dezavantaj al acestei abordări este că construcția modelului necesită cunoștințe considerabile (sau cel puțin ipoteze) despre sistem și modul în care componentele sale interacționează.

Atât modelele fenomenologice, cât și cele mecaniciste sunt instrumente utile cu avantaje și dezavantaje distincte. Decizia ce tip de model de utilizat depinde de întrebarea și sistemul de studiu. Este obișnuit să se înceapă cu modele fenomenologice, să se determine modele și să se obțină indicii cu privire la procesele și mecanismele subiacente, iar apoi să se treacă la un model mecanicist pentru a analiza mai detaliat acele procese, interacțiunile lor și

rezultatele rezultate. În sensul acestui articol, termenul „model” este folosit pentru a desemna un model care descrie dinamica componentelor unui sistem într-un mod explicit și mecanicist prin ecuații matematice sau algoritmi de calcul. Aceste modele sunt în general studiate prin simularea lor pe un computer. Există diferite moduri în care astfel de modele pot fi implementate. Cele mai frecvente tipuri utilizate în imunologie sunt modelele compartimentale, în care fiecare compartiment urmărește dimensiunea unei anumite entități biologice de interes - de exemplu, încărcarea patogenului sau concentrațiile de citokine [15] . Cea mai comună modalitate de a implementa un model compartimental este cu ecuații diferențiale obișnuite.

În 1964, imunologii F. Burnet și N. Jerne au creat teoria selecției clonale a imunității, care a devenit foarte repede una dintre principalele dogme ale imunologiei [2]. În 1970, NV Stepanova și colegii au propus un model al răspunsului imun, în conformitate cu teoria lui Burnet și Jerne [7]. Modelul a constat din 4 ecuații diferențiale obișnuite și a luat în considerare etapele modificărilor limfocitelor B în timpul răspunsului imun. Această direcție a fost continuată de GI Marchuk împreună cu coautorii, care au redus mai întâi cantitatea de ecuații ale sistemului prin introducerea efectului de întârziere a formării anticorpilor, iar apoi, pe măsură ce s-au acumulat noi cunoștințe despre sistemul imunitar, au extins modelul [3]. În general, imunologia studiază procesul imunității, mecanismele moleculare și celulare ale răspunsului organismului la substanțele străine. Însuși conceptul de imunitate combină un întreg set de răspunsuri ale organismului la invazia agenților străini, atât molecule individuale de proteine, cât și viruși și bacterii. Acești agenți străini, numiți antigeni, poartă pe suprafața lor determinanți antigenici care nu sunt caracteristici organismului dat. Prima reacție a organismului este nespecifică și se dezvoltă în primele zile. Constă în faptul că macrofagele, cu ajutorul unor enzime speciale, încearcă să „digere” o substanță străină. Adesea, această reacție nespecifică nu este suficientă. Apoi sistemul imunitar specific reacţionează. Răspunsul imun specific este în prezent considerat a fi cu două componente: celular, descris mai întâi de Metchnikoff, și umoral, descris de Ehrlich [1]. În cazul unui răspuns imun celular, „celulele ucigașe” specifice sunt atașate de „celulele inamice” și le distrug prin liză. În cazul imunității umorale, plasmocite speciale produc o cantitate mare de molecule proteice-anticorpi cu o configurație spațială complementară cu determinantul antigenic. Anticorpii sunt cel mai adesea polivalenți, iar antigenul poartă mai mulți determinanți activi, prin urmare, ca urmare a interacțiunii antigen-anticorp, se formează agregate mari, care sunt neutralizate de fagocite și apoi excretate din organism.

În prezent, există o gamă largă de fenomene, date experimentale și de laborator pe care teoria imunității trebuie să le descrie în mod constant. Printre acestea se numără cinetica acumulării de anticorpi, memoria imună (un răspuns mai rapid și mai semnificativ la reapariția aceluiași antigen), toleranța la imunitate în unele cazuri, bolile autoimune etc. Există două populații principale de limfocite, dintre care unele neapărat. trec prin timus (limfocitele T), altele, limfocitele B, trec direct din măduva osoasă în ganglionii limfatici.

Celulele plasmatice producătoare de anticorpi sunt descendenți ai limfocitelor B, celulele T joacă un rol important în recunoașterea antigenului, instruirea celulelor B, reglarea răspunsului imun și sunt, de asemenea, precursori ai „celulelor ucigașe” (T-killers). O schemă simplificată a răspunsului imun este prezentată mai jos (Figura 1) [7].

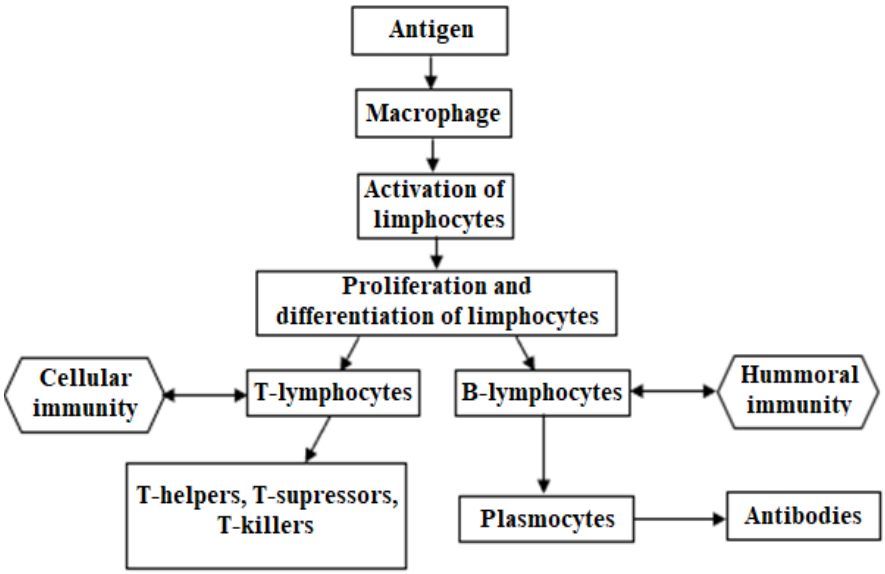


Fig. 1. *Schema simplificată a răspunsului imun*

Schema arată principalele etape în formarea răspunsurilor imune celulare și umorale. Pentru a stimula celulele B, antigenul trebuie pretratat cu celule T (ajutoare) și macrofage. După stimularea antigenică, limfocitele B încep reproducerea intensivă cu stadiul final de diferențiere în celule plasmatice neproliferatoare capabile să producă anticorpi.

Celulele T (supresoare) sunt angajate în suprimarea proliferării celulelor T și B în anumite condiții. În plus, lipsa răspunsului imun la antigenele gazdei este, de asemenea, meritul supresoarelor T. În ultima etapă a dezvoltării răspunsului imun, apar celule de memorie care păstrează memoria acestui antigen pentru o perioadă lungă de timp și oferă un răspuns imun mai rapid la introducerea lui repetată. Rețineți că, în cel mai simplu caz, anticorpii sunt considerați identici, dar de fapt valența și greutatea moleculară a acestora se modifică în timp ce specificitatea rămâne neschimbată. În primul rând, sunt produse molecule IgM mai mari cu cinci sau mai multe situsuri active și apoi celulele trec la producerea de imunoglobuline IgG bivalente mai ușoare. Este important să descriem etapele pe care le suferă celulele imunocompetente (limfocitele B) sub acțiunea unui antigen. Există trei stări succesive: „X”, „Y” și „Z” [7], prezentate în Figura 2.

Aici „X” sunt celule progenitoare care intră în starea de proliferare „Y” după interacțiunea cu antigenul. Acestea sunt celule cu diviziune rapidă, care, după interacțiunea repetată cu antigenul, trec în starea finală „Z” a celulelor care produc anticorpi. Celulele „Y”, care nu au interacționat în mod repetat cu antigenul celulei Y, intră în starea de celule de memorie, „ Y_{mem} ”, care circulă mult timp și oferă „memorie imună” unui anumit antigen.

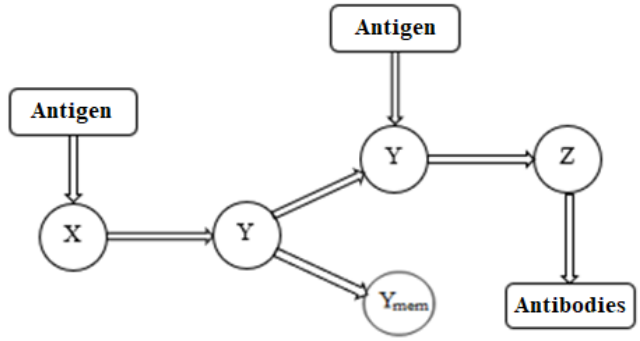


Fig. 2. *Schema de diferențiere a celulelor B sub acțiunea unui antigen*

Se știe că într-o stare de încărcare virală, infecțioasă, procesele redox, inclusiv procesele de oxidare radicală, au loc în mod deosebit intens. Această lucrare descrie un model al răspunsului imun al organismului la o încărcătură virală la nivelul unei populații celulare, care este însoțit de procese redox la nivel subcelular, inclusiv reacții biochimice care implică radicali.

2. ABORDARE TEORETICĂ

Scopul prezentei lucrări este de a studia caracteristicile reacției imune (răspuns) prin crearea celui mai simplu model cinetic care ia în considerare atât componentele celulare, cât și umorale ale imunității. Cu ajutorul acestui model destul de simplu, prin analiză numerică, se identifică principalele moduri din cinetica sistemului „virus-imunitate” și se compară calitativ cu datele disponibile cu privire la caracteristicile cursului celei mai virale infecții. Modelul ia în considerare interacțiunea limfocitelor T și B, precum și efectul de întârziere a cineticii anticorpilor.

Modelul cinetic propus este construit în funcție de cantitatea de celule implicate în proces. În acest scop, cantitățile de antigene, limfocite de tip T și anticorpi sunt notate Ag[t], T[t], respectiv Ab[t]. În prima etapă a modelării, se va lua în considerare doar reacția de la imunitatea celulară. În acest caz, sistemul de ecuații cinetice pentru cantitatea de antigen și limfocite de tip T poate fi scris după cum urmează:

$$\begin{aligned} \frac{d\mathrm{Ag[t]}}{\mathrm{dt}} &= \mu_{Ag}\mathrm{Ag[t]} - \gamma_{\mathrm{Ag}}\mathrm{Ag[t]T[t]}, \\ \frac{\mathrm{dT[t]}}{\mathrm{dt}} &= \mu_T(\mathrm{Ag[t]} - \mathrm{Ag[t]}^2)T[t] - \gamma_T T[t] + \nu_T \end{aligned} \qquad (1)$$

Aici, primul termen din partea dreaptă a primei ecuații este responsabil pentru creșterea cantității de antigene, iar al doilea termen din aceeași ecuație este responsabil pentru scăderea cantității de antigen datorită distrugerii lor de tipul T. limfocite. În consecință, primul termen din partea dreaptă a celei de-a doua ecuații este responsabil pentru creșterea

numărului de limfocite T (al doilea termen dintre paranteze ia în considerare așa-numitul „efect de aglomerare"), ceilalți doi termeni sunt responsabili pentru moartea naturală a limfocitelor și afluxul lor constant din celulele stem. Trecerea la variabile și parametri adimensionali simplifică foarte mult forma sistemului (1):

$$\begin{aligned} \frac{d\mathrm{Ag[t]}}{\mathrm{dt}} &= \mathrm{Ag[t]} - \mathrm{Ag[t]T[t]}, \\ \frac{\mathrm{dT[t]}}{\mathrm{dt}} &= \mu(\mathrm{Ag[t]} - \mathrm{Ag[t]}^2)T[t] - \kappa T[t] + \nu \end{aligned} \qquad (2)$$

Este important de menționat că parametrii din sistemul (2) sunt adimensionali și pentru analiza numerică se vor lua din intervalul 0÷1. Acest lucru pare adecvat, deoarece acești parametri sunt combinații ale parametrilor sistemului (1), care, la rândul lor, au semnificația vitezei de reacție și a valorilor estimate din [8] confirmă acest interval de valori posibile ale parametrilor adimensionali. Sistemul (2) de ecuații diferențiale este neliniar și poate fi studiat folosind teoria calitativă a ecuațiilor diferențiale Lyapunov [4]. Acest sistem are puncte singulare, a căror poziție și tipul depind de parametrii sistemului. Un punct singular pe planul de fază T(Ag) se află pe axa verticală T și este definit ca (3), în timp ce poziția celorlalte două puncte singulare, în funcție de parametri, este determinată după cum urmează (4).

$$Ag_1 = 0, \quad T_1 = \frac{\nu}{\kappa} \qquad (3)$$

$$Ag_{2,3} = 0.5 \pm \sqrt{\frac{1-4(\kappa-\nu)}{4}}, T_{2,3} = 1 \qquad (4)$$

Parametrii modelului sunt combinații ale ratelor proceselor elementare și, în același timp, sunt adimensionali. Prin urmare, parametrii utilizați nu sunt legați de valorile absolute ale ratelor proceselor biochimice din sistemul imunitar, ci sunt luați în intervale acceptabile de valori. Intervalele de valori sunt estimate atât analitic, cât și în concordanță cu valorile de laborator din lucrare [8]. Este important de menționat că în planul parametrilor sistemului κ și ν există trei zone semnificative în care comportamentul sistemului diferă semnificativ (Figura 3).

Linii drepte $\kappa = \nu$ și $\kappa = 0{,}25+\nu$ împart planul în trei regiuni. Deci, regiunea I (aici ambele valori care definesc coordonata (Ag) pentru al doilea și al treilea punct singular nu sunt reale) corespunde unei lipse absolute de imunitate. În acest interval de parametri, cantitatea de antigene crește la nesfârșit, în timp ce cantitatea de limfocite de tip T este rapid epuizată. Această regiune corespunde cazurilor de o rată ridicată a morții limfocitelor.

Regiunea II, Figura 3, corespunde cazului în care ambele valori ale coordonatei (Ag) în puncte singulare sunt pozitive. Acesta este cazul când moartea limfocitelor depășește în continuare creșterea lor și atunci sunt posibile două scenarii în funcție de condițiile inițiale.

Dacă în momentul inițial de timp concentrația antigenului este mare și există puține limfocite, atunci rezultatul competiției va fi în favoarea antigenului; dacă concentrațiile de

limfocite la momentul inițial sunt suficiente, atunci se va stabili un fel de echilibru dinamic, care este mult mai favorabil pentru prognoza refacerii decât în regiunea I a parametrilor sistemului. În regiunea III, Figura 3, o singură valoare a coordonatei (Ag) este pozitivă. Rezultatul depinde și de condițiile inițiale.

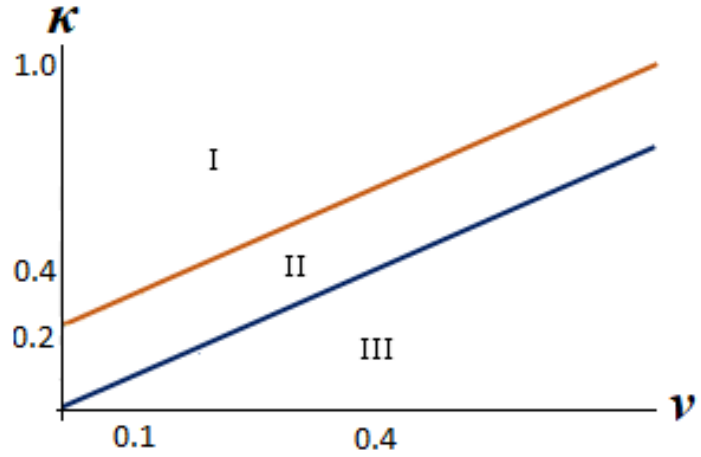


Fig. 3. *Regiunile din spațiul parametrilor κ și ν în care comportamentul sistemului se modifică semnificativ*

Cu toate acestea, cantitatea de limfocite de tip T tinde spre saturație, iar cantitatea de antigene tinde spre zero. Acesta este un caz de recuperare completă și rapidă. În condiții naturale, când nu există o stimulare țintită a limfocitelor, cazul II pare mai realist decât cazul III. Figura 4 prezintă portretele de fază în planul T(Ag) corespunzătoare regiunilor I, II și III din Figura 3.

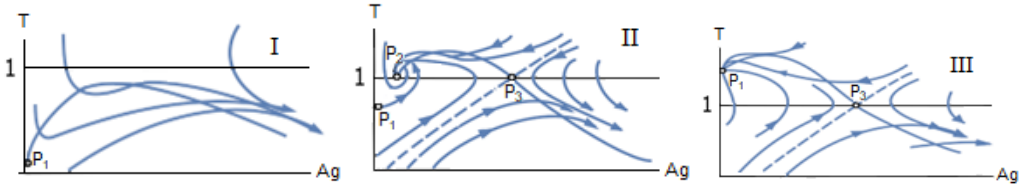


Fig. 4. *Portrete de fază pe planul T(Ag) corespunzătoare regiunilor I, II și III din Figura 3*

3. ETAPELE SIMULĂRII NUMERICE

Rezultatele calculelor numerice ale dependențelor de timp și pentru unele valori ale parametrilor sistemului, corespunzătoare portretelor de fază din Figura 4, sunt prezentate în Figura 5.

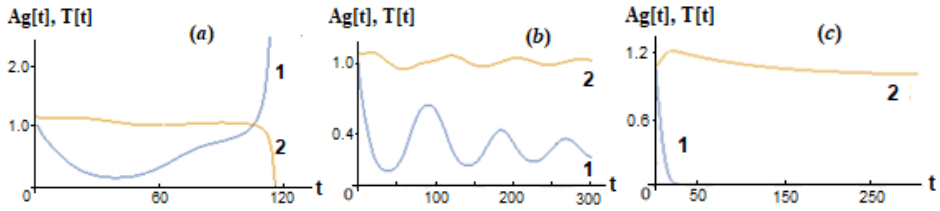


Fig. 5. *Dependențe de timp Ag[t] și T[t] (curbele 1 și respectiv 2) la valorile parametrilor sistemului: (a) κ = 0,6, ν = 0,2; (b) κ = 0,3, ν = 0,2 și (c) κ = 0,2, ν = 0,2, corespunzătoare regiunilor I, II și III din Figura 3. Toate variabilele și parametrii sunt în unități adimensionale*

În primul caz, Figura 5(a), corespunzător parametrilor κ și ν din regiunea I din Figura 3, răspunsul imun nu este suficient pentru a controla eficient boala. Se poate observa că, începând de la un anumit moment în timp, apare o creștere necontrolată a cantității de antigen și o scădere critică a cantității de limfocite T și, ca urmare, este cel mai probabil un prognostic nefavorabil al bolii.

De asemenea, din analiza cifrelor se poate observa că al doilea și al treilea caz corespund unor regimuri din regiunile parametrilor II și III. Cu asemenea rapoarte de parametri, răspunsul imun celular este suficient și duce la stabilirea unui echilibru dinamic între cantitățile de antigen și celulele imune (cazul (b), modul II) sau la recuperarea completă, ceea ce corespunde unui prognostic favorabil de recuperare (cazul (c), modul III).

În plus, acest model minim poate fi extins și îmbunătățit ținând cont de răspunsul imun umoral. Pentru aceasta, sistemul de ecuații (2) ar trebui modificat. Astfel, termenul -aAg[t]Ab[t] ar trebui adăugat în partea dreaptă a ecuației pentru Ag[t], corespunzătoare morții antigenului atunci când întâlnește anticorpi Ab[t]. Este important de reținut că anticorpii apar cu o întârziere de timp în cazul bolii primare, în conformitate cu schema din Figura 2, sau sunt prezenți imediat într-o anumită cantitate ca urmare a unei boli anterioare sau a unei vaccinări anterioare.

Luând în considerare influența anticorpilor asupra prognosticului bolii, este recomandabil să nu se extindă modelul la unul tridimensional, rămânând în cadrul unui sistem bidimensional. Se crede că cantitatea de anticorpi este o funcție de cantitatea de antigen, care, la rândul său, este o funcție de timp (5).

$$Ab[t] = Ag[t]/(Ag[t] + \sigma) \qquad (5)$$

Această alegere este justificată fiziologic, deoarece se știe că la concentrații scăzute de antigen, cantitatea de anticorpi crește liniar, iar la concentrații mari de antigen nu se modifică semnificativ. Trebuie luat în considerare și efectul interacțiunii limfocitelor T și B, care se manifestă într-un fel ca o sinergie a imunității celulare și umorale. Pentru aceasta, termenul ηAb [t]T[t] se adaugă în partea dreaptă a ecuației în raport cu T[t] al sistemului de ecuații (2). Atunci sistemul modificat de ecuații (2) va arăta astfel:

$$\frac{d\mathrm{Ag[t]}}{\mathrm{dt}} = \mathrm{Ag[t]} - \mathrm{Ag[t]T[t]} - \alpha Ag[t]^2/(Ag[t]+\sigma),$$
$$\frac{\mathrm{dT[t]}}{\mathrm{dt}} = \mu(\mathrm{Ag[t]} - \mathrm{Ag[t]}^2)T[t] - \kappa T[t] + \nu + \eta Ag[t]/(Ag[t]+\sigma)T[t] \quad (6)$$

Rezultatele calculelor numerice ale sistemului, ecuațiile (4) cu privire la dependențele de timp Ag[t], T[t] și Ab[t], cu aceleași valori ale parametrilor de sistem κ și ν, ca în Figura 5, sunt prezentate în Figura 6.

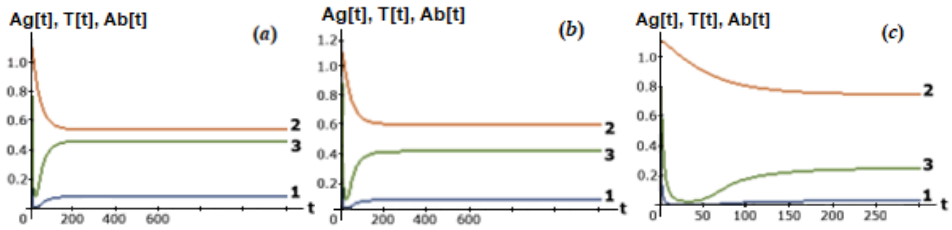


Fig. 6. *Dependențe de timp Ag[t], T[t] și Ab[t] (curbele 1, 2 și, respectiv, 3) ale sistemelor de imunitate celulară și umorală pentru cazurile I, II și III (a , b, c) din Figura 3, fără a lua în considerare efectul „interacțiunii TB”; α = 1, σ = 0,1. Toate variabilele și parametrii sunt în unități adimensionale*

Analiza calculului numeric (Figura 6) arată că luarea în considerare a contribuției imunității umorale face posibilă controlul cursului bolii chiar și atunci când răspunsul imun celular nu este suficient de eficient. În acest caz, sunt implementate doar 2 moduri (recuperare completă și modul de echilibru dinamic) în loc de trei scenarii pentru dezvoltarea bolii, ca și în cazul luării în considerare a răspunsului numai din imunitatea celulelor T. În același timp, este important de reținut că sarcina asupra imunității celulelor T este eliminată, ceea ce este, de asemenea, important pentru recuperarea ulterioară după infecție.

În plus, se va arăta cum, luarea în considerare a interacțiunii limfocitelor T și B în acest model minim afectează cinetica recuperării. Pentru a face acest lucru, dependențele de timp ale Ag[t], T[t] și Ab[t] sunt calculate pentru aceleași valori ale parametrilor sistemului, dar ținând cont de interacțiunea dintre subsistemele de limfocite T și B (Figura 7).

Din analiza calculelor rezultă că luarea în considerare a „interacțiunii TB” a limfocitelor face posibilă realizarea unui control complet al bolii cu cantități mai mici de anticorpi și în intervale de timp mai scurte. Acesta este un rezultat important al acestui model de imunitate umorală celulară. Rezultatele descrise mai sus se referă la situația în care la momentul inițial există o cantitate diferită de zero de anticorpi, ceea ce se referă la cazurile în care a fost utilizat un vaccin adecvat sau întâlnirea cu acest antigen nu este prima dată.

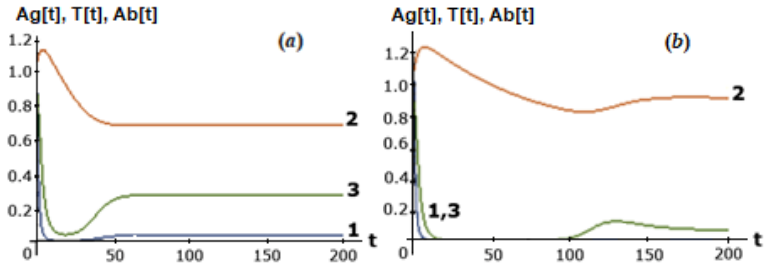


Fig. 7. *Dependențe de timp Ag[t], T[t] și Ab[t] (curbele 1, 2, 3) ale sistemelor de imunitate celulară și umorală pentru cazurile I și II (a, b) din Figura 3 luând luați în considerare efectul „interacțiunii TB”; α = 1, σ = 0,1, η = 0,01. Toate variabilele și parametrii sunt în unități adimensionale*

Cazul lipsei vaccinării și bolii pentru prima dată, precum și în absența imunității înnăscute, trebuie descris separat, deoarece nu există anticorpi la momentul inițial și, prin urmare, este important să se țină seama de efectul întârzierii. în cinetica anticorpilor. Acest lucru se datorează faptului că procesul de creare a anticorpilor durează de la 3 la 5-6 zile în fiecare caz particular. Efectul întârzierii formării anticorpilor poate fi luat în considerare prin adăugarea unui factor (7) la termenii din partea dreaptă a sistemului de ecuații (6), care sunt responsabili pentru interacțiunea cu anticorpii.

$$D[t] = (1 - \exp[-\frac{t}{\tau}]) \tag{7}$$

Aici τ este timpul de întârziere necesar organismului pentru a produce anticorpi. Atunci ecuațiile sistemului (6) vor arăta ca în ecuația (8):

$$\begin{aligned} \frac{d\mathrm{Ag[t]}}{\mathrm{dt}} &= \mathrm{Ag[t]} - \mathrm{Ag[t]T[t]} - \alpha D[t]Ag[t]^2/(Ag[t]+\sigma), \\ \frac{\mathrm{dT[t]}}{\mathrm{dt}} &= \mu(\mathrm{Ag[t]} - \mathrm{Ag[t]}^2)T[t] - \kappa T[t] + \nu + \eta D[t]Ag[t]/(Ag[t]+\sigma)T[t] \end{aligned} \tag{8}$$

Rezultatele corespunzătoare ale calculelor numerice sunt prezentate în Figura 8.

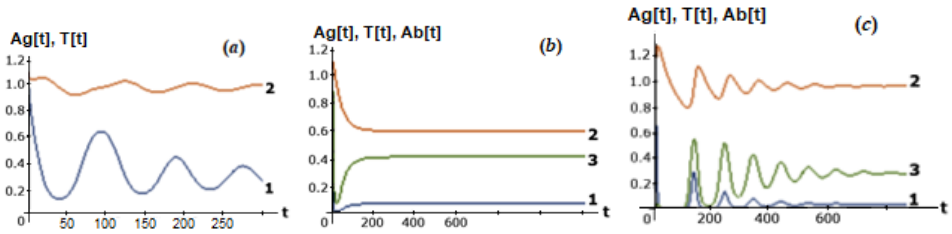


Fig. 8. *Dependențe de timp Ag[t], T[t], Ab[t] (curbele 1, 2, 3) ale sistemelor de imunitate celulară și umorală pentru cazul II, α = 1, σ = 0,1, η=0,01, τ = 100. Cazul (a) - doar răspunsul imun al celulelor T, cazul (b) - se ia în considerare și influența anticorpilor,*

iar cazul (c) - se ia în considerare efectul de întârziere. Toate variabilele și parametrii sunt în unități adimensionale

Analizând dependențele de timp prezentate în Figura 8, se poate observa că cazul (*b*), în care, spre deosebire de cazul (*a*), se ia în considerare influența anticorpilor asupra cineticii procesului din sistem, demonstrează destul de bine rolul imunitatea umorală în dezvoltarea scenariului bolii, dar este realist numai dacă există anticorpi în momentul declanșării bolii; cazul (*c*) corespunde unei situații în care inițial nu există anticorpi și există o întârziere în formarea acestora.

4. ASPECTE DE EXTINDERE SI APLICAREA MODELULUI

Modelul minim propus se pretează bine expansiunii pentru a lua în considerare noile date experimentale și de laborator. Acest model poate fi utilizat pentru o evaluare calitativă a principalelor scenarii pentru evoluția unei boli virale, inclusiv Covid-19, dar pentru aceasta este necesar să se efectueze un studiu suplimentar pentru a identifica o relație neechivocă între parametrii de funcționare ai modelului și criteriile de diagnostic ale practicii medicale. Acesta este subiectul unui alt studiu separat.

CONCLUZII

A fost propus un model cinetic minim pentru studierea caracteristicilor răspunsului imun al organismului la o încărcătură virală, luând în considerare atât componentele celulare, cât și umorale ale răspunsului imun. Modelul este fenomenologic și conduce la un sistem de două ecuații diferențiale. Analiza numerică a evidențiat principalele modele în cinetica sistemului „virus-imunitate”, care pot fi comparate calitativ cu datele disponibile cu privire la caracteristicile cursului unei infecții virale. Modelul ia în considerare și interacțiunea limfocitelor T și B, precum și efectul de întârziere a formării anticorpilor. Rezultatele calculelor numerice au fost efectuate doar pentru unele valori ale parametrilor sistemului model; cu toate acestea, ele arată posibilitățile de modelare a scenariilor evoluției bolii, precum și posibilitățile de monitorizare și chiar control al procesului.

NOTA DE APRECIERE

Această lucrare a fost realizată în cadrul proiectelor național de cercetare **Nr. 20.80009.5007.14** și **Nr. 20.80009.5007.27** „Mecanisme fizico-chimice ale proceselor redox cu transfer de electroni implicate în sistemele vitale, tehnologice și de mediu”.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. ARONOVA, E. *Filosofie și experiment: eseuri despre istoria imunologiei în secolul al XX-lea* . Ed.: Moscova, Rusia: KomKniga. 2006.

2. BELL, G. Model matematic de selecție clonală și producție de anticorpi. *Journal of Theoretical Biology.* 1970, 29 (2), 191-232.

3. BOCHAROV, G., & MARCHUK, G. Probleme aplicate de modelare matematică în imunologie. *Zh . Vychisl . Mat. Mat. Fiz* . 2000, 40 (12), 1905-1920.

4. NOWAK, M.A.; MAY, R.M. *Dinamica virusului principii matematice ale imunologiei și virologiei* . Ed.: Oxford, Marea Britanie: University Press, 2000.

5. PERELSON, A., & WEISBUCH, G. *Perspective teoretice și experimentale în imunologie* . Ed.: Heidelberg, Germania: Springer. 199).

6. ROBERTS, E. Structura celulară și moleculară ca un cadru unificator pentru modelarea celulelor întregi. *Opinia curentă în biologie structurală,* 2014, 25, 86-91.

7. ROMANOVSKY, Yu.M.; STEPANOVA, N.V.; CHERNAVSKY, D.S, *Biofizică matematică*, Ed.:Moscova , Rusia: Nauka, 1984.

8. RUDNEV, S.; ROMANYUKHA, A.; YASHIN, A. Modelarea dezvoltării populației de celule t și estimarea eficienței alocării resurselor. *Mat. Modelare*, 2007, 19**(**11), 25-42.

9. PERELSON, A. Modelarea dinamicii sistemului viral și imunitar. *Nat. Rev. Immunol*., 2002, 2(1), 28-36.

10. HANDEL, A.; LA GRUTA, N.L.; & THOMAS, P.G. Modelare prin simulare pentru imunologi. *Nat. Rev. Immunol*. 2020, 20, 186-195.

11. LYTHE, G., & MOLINA- PARÍS, C. Câteva modele matematice deterministe și stochastice ale homeostaziei naive ale celulelor T. *Imunol. Rev.* 2018, 285, 206-217.

12. MOSA, A.I. Variabilitatea antigenică. *Față. Imunol.* 2020, 11, 2057.

13. NICKAEEN, N.; GHAISARI, J.; HEINER, M. Modelarea bazată pe agenți și analiza bifurcației dezvăluie mecanisme de polarizare a macrofagelor și distribuție a modelelor fenotipului. *Sci. Reprezentant.* 2019, 9, 12764.

14. PÉLISSIER, A.; AKROUT, Y.; JAHN, K. Modelul computațional dezvăluie un mecanism stocastic din spatele exploziilor clonale ale centrului germinal. *Celulele*. 2020, 9, 1448.

15. SHINDE, S.B.; KURHEKAR, M.P. Modelarea bazată pe agenți a sistemului imunitar adaptiv folosind instrumentul de simulare Netlogo. *Soft Comput. Rezolvarea problemelor*, 2020, 463-474.