

Г. И. Марчук,  
А. А. Романюха,  
Г. А. Бочаров

Математическое  
моделирование  
противовирусного  
иммунного ответа при  
вирусном гепатите В

**Рекомендуемая форма библиографической ссылки:**  
Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А. Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В // Математические вопросы кибернетики. Вып. 2. — М.: Наука, 1989. — С. 5–70. URL: <http://library.keldysh.ru/mvk.asp?id=1989-5>

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В

Г. И. МАРЧУК, А. А. РОМАНЮХА, Г. А. БОЧАРОВ

(МОСКВА)

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Математическая модель противовирусного иммунного ответа . . . . .	6
1.1. Основные предположения и гипотезы . . . . .	6
1.2. Построение уравнений модели . . . . .	9
2. Анализ данных, характеризующих иммунный ответ в живом организме	13
2.1. Общие сведения . . . . .	13
2.2. Процессы, происходящие в лимфатическом узле при развитии иммунного ответа . . . . .	17
2.3. Обобщенная картина острого течения вирусного гепатита В . . . . .	18
3. Построение областей допустимых значений параметров модели . . . . .	29
3.1. Обсуждение физического смысла переменных модели . . . . .	29
3.2. Построение оценок значений коэффициентов . . . . .	30
4. Численное решение задачи идентификации математической модели противовирусного иммунного ответа . . . . .	44
4.1. Идентификация математических моделей иммунологических процессов	44
4.2. Постановка задачи идентификации модели противовирусного иммунного ответа по данным острого вирусного гепатита В . . . . .	46
4.3. Численное решение ЗК ДУЗА . . . . .	50
4.4. Методы численного решения задачи минимизации . . . . .	54
4.5. Численная идентификация коэффициентов модели . . . . .	57
5. Анализ результатов настройки модели противовирусного иммунного ответа по данным острого течения вирусного гепатита В . . . . .	62
Список литературы . . . . .	65

Математическое моделирование в иммунологии требует прежде всего предельно точной постановки исходной задачи. Именно она закладывается в основу сложнейших процессов, которые моделируются на ЭВМ. Все задачи, как правило, отображают так называемые балансные соотношения, записанные либо в алгебраической форме, либо в виде дифференциальных, интегральных или интегродифференциальных уравнений. Эти уравнения представляют собой адекватное отображение тех процессов, изучением которых мы занимаемся.

Обычно у всех моделей, с какими приходится иметь дело, неизвестные входные данные, неизвестные коэффициенты. Задача математика-исследователя состоит в том, чтобы найти те классы задач и те условия, в которых задача является корректной.

Исследователю, если он хочет установить не общестатистические закономерности, а характерные особенности той или иной реакции организма на вторжение вирусов, требуется идентифицировать коэффициенты модели для описания течения реального процесса. В результате постановок и решения таких задач наиболее обоснованно можно будет перейти от математической имитационной модели к реальному управлению течением болезни.

## 1. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

В данной работе представлена математическая модель вирусного заболевания [22, 23]. В качестве основного положения модели при описании патологических изменений в организме принято киллерное действие  $T$ -лимфоцитов в отношении пораженных вирусом клеток. Уничтожение собственных клеток, пораженных вирусом, является важным механизмом подавления инфекции. Что касается вирусной популяции, попавшей из пораженных клеток в лимфу и плазму крови, то считается, что она в основном подвергается атаке со стороны иммуноглобулинов с последующим выведением вирусов из организма. Тяжесть течения болезни в соответствии с этой моделью зависит от масштаба поражения вирусом клеток органа-мишени и эффективности иммунного ответа.

Сформулированная математическая модель используется для анализа и имитации иммунологических данных и клинико-лабораторных данных по острому вирусному гепатиту  $B$ .

### 1.1. Основные предположения и гипотезы

Иммунная реакция против внедрившихся в организм возбудителей вирусных инфекций (грипп, корь, полиомиелит, вирусный гепатит и т. д.) включает оба типа иммунного ответа — гуморальный с выработкой антител  $B$  системой лимфоцитов и клеточный с накоплением цитотоксических  $T$ -лимфоцитов-эффекторов. Основным типом, обеспечивающим защиту организма, является клеточный ответ. Антитела нейтрализуют вирусные частицы, циркулирующие в крови, но не могут обеспечить освобождение организма от инфекционного начала, поскольку вирионы размножаются внутри клеток, чувствительных к данному вирусу тканей. Что касается антител, то они внутрь клеток проникнуть не могут. Накопившиеся в результате иммунного ответа цитотоксические лимфоциты-эффекторы по рецепторам на мембранах обнаруживают зараженные вирусом клетки и уничтожают их, выступая в роли киллеров (убийц) клеток собственного организма. Таким образом, противовирусный иммунный ответ клеточного типа носит как бы аутоиммунный характер. Однако это не есть истинное аутоиммунное реагирование. Последнее имеет в виду патологические реакции иммунной системы против собственных нормальных (ничем не измененных) клеток или нормальных клеточных антигенных субстанций. Лимфоциты-киллеры при противовирусном иммунитете уничтожают зараженные вирусом клетки собственного организма. И это, по-видимому, единственный способ очистить организм от вирусов, если, конечно, внутриклеточные защитные механизмы (интерферон, энзимы, контролирующие репликацию нуклеиновых кислот и пр.) зараженных вирусом клеток сами не справятся с их размножением.

Ведущее значение  $T$ -клеточного иммунного ответа в противовирусном иммунитете показано в течение прошедшего десятилетия. При этом представляется, что иммунокомпетентные клетки распознают антигены свободно циркулирующих вирусных частиц. Накопившиеся  $T$ -эффекторы, снабженные рецепторным аппаратом против вирусных антигенов, находят пораженные вирусом клетки, и, действуя против вирусной частицы, убивают зараженные клетки.

В 1974—1975 гг. Цинкернагель (Zinkernagel) [144], а затем и другие исследователи доказали, что процессы узнавания, включения эффекторных  $T$ -лимфоцитов в пролиферацию и цитотоксическое действие накопившихся  $T$ -киллеров запускаются не самим вирусным антигеном, а комплексом вирус — трансплантационный антиген. Было обнаружено,

так называемое, двойное распознавание. В качестве первичных молекул, комплексирующихся с вирусом, выступают молекулы трансплантационных антигенов главной системы гистосовместимости ( $H-2K$  и  $H-2D$  у мышей и  $HLA-A$ ,  $HLA-B$  и  $HLA-C$  у человека). Термин «двойное распознавание» подчеркивает, что узнающие рецепторные структуры лимфоцитов комплементарны не вирусной частице, а комплексу вирус — трансплантационный антиген. Еще не ясно, несет ли  $T$ -лимфоцит два

близкорасположенных рецептора  $\Psi\Upsilon$ , из которых один — трансплантационный антиген, а другой — вирусный, или единственный рецептор имеет обобщенную структуру  $\Psi$  или  $\Psi'$ . Наиболее правдоподобным представляется последний вариант  $\Psi$ .

Вскоре после работ Цинкернагеля были выполнены исследования (Бенацераф [55]), которые показали, что принцип двойного распознавания справедлив не только для вирусных антигенов, но и для антигенов любой другой природы, в том числе антигенов, стимулирующих не клеточный, а гуморальный иммунный ответ — антителогенез. Только в этих случаях в качестве первичных молекул, комплексирующихся с антигеном, выступают другие антигены главной системы гистосовместимости ( $Ia$  у мышей и, по-видимому,  $HLA-D$  у человека). Главными клетками, подающими антигены  $T$ -лимфоцитам-помощникам для распознавания — антиген-презентирующими клетками, являются макрофаги.

Таким образом, представления о событиях, протекающих при распознавании как вирусных, так и иных антигенов, уточнились. Оказалось, что  $T$ -лимфоциты воспринимают антигены только комплексированные с макрофагальными антигенами главной системы гистосовместимости; макрофаг оказался первой клеткой, взаимодействующей с чужеродными антигенами.

К этому же времени было окончательно доказано, что антигены главной системы гистосовместимости ( $Ia$ ,  $H-2K$  и  $H-2D$ ) играют выдающуюся роль в клеточных взаимодействиях. По ним макрофаги и лимфоциты узнают друг друга. Если эти антигены на взаимодействующих клетках не тождественны (скажем, имеют генетически детерминированные отличия), кооперации макрофаг —  $T$ -лимфоцит, макрофаг —  $B$ -лимфоцит,  $T-B$  и  $T-T$  не происходят.

Открытие двойного распознавания и значение тождественности антигенов главной системы гистосовместимости для кооперации взаимодействующих в иммунном ответе клеток привело к уточнению схемы клеточных событий при развитии ответа. Следует подчеркнуть, что речь идет об уточнении, а не об изменении. Так же, как и в ранее принятых схемах (Р. В. Петров, [26]), взаимодействуют макрофаг, лимфоцит-помощник и лимфоцит-эффектор. Лимфоциты-помощники при включении антителогенеза носят название  $Th$  (helper), а при включении клеточного ответа  $Ta$  (amplifier — усилитель). Лимфоциты-эффекторы соответственно обозначают как  $B$  и  $Te$  (effector). Однако если в предыдущих схемах, в качестве включающего сигнала был принят комплекс антиген — рецептор  $T$ -помощника, который подается макрофагу, то теперь таковым следует принять комплекс антиген — трансплантационный антиген макрофага, который подается  $T$ -помощнику или  $T$ -усилителю. Главным фактором, нейтрализующим вирус, следует считать не антитела или клетки-эффекторы, направленные против вируса, а эффекторы, направ-

ленные против антигенов клеток собственного организма, модифицированных вирусом. На рис. 1 приводится схема взаимодействия клеток в процессе стимуляции клеточного иммунного ответа против вирусов (*a*) и гуморального иммунного ответа (*б*) против любых, в том числе и вирусных, антигенов. Макрофаги обозначены  $M$ ,  $T$ -помощники клеточного типа реагирования —  $H_E$ , гуморального —  $H_B$ . Лимфоциты-эффекторы обозначены  $E$ ;  $B$ -лимфоциты —  $B$ ; из стимулированных  $E$  и  $B$  путем деления возникает клон  $E$ -клеток и плазматических клеток ( $P$ ) — продуцентов специфических иммуноглобулинов ( $Ig$ ) — антител. Антигены главной системы гистосовместимости взаимодействующих клеток обозначены символами  $Ia$  и  $SD^*$ , комплексы  $Ia$  — вирусный антиген и  $SD$  — вирус обозначены  $Ia^*$  и  $SD^*$ .

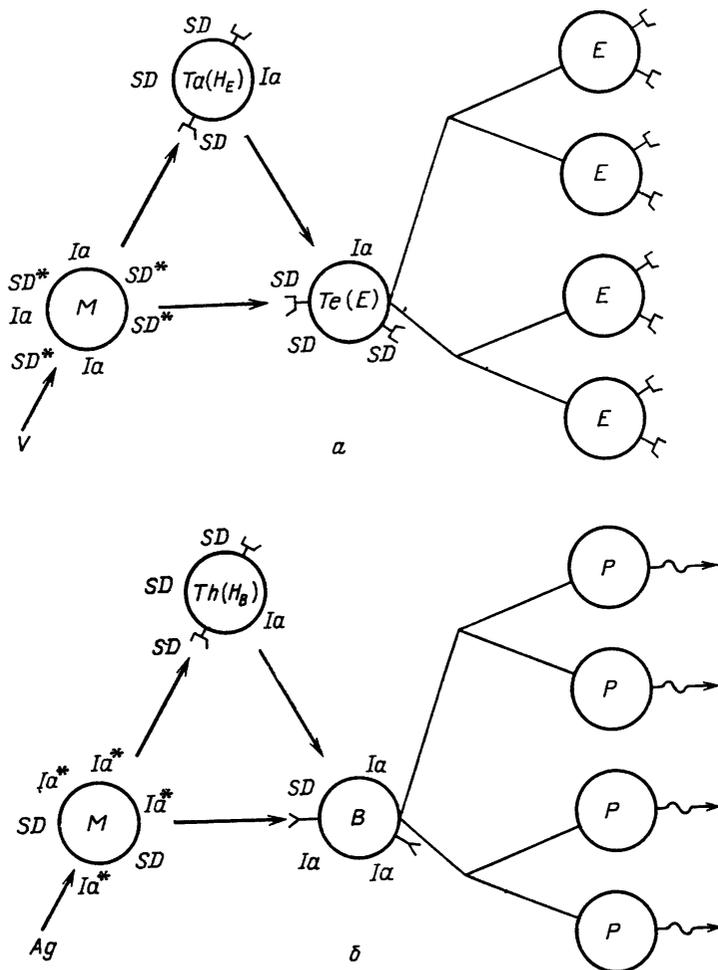


Рис. 1

Рецепторы двойного распознавания обозначены символом  $\Psi$ , рецепторы простого распознавания — одиночной антигенной детерминанты или свободного антигена —  $\Upsilon$ . Стрелки отмечают специфическое распознавание и направление включающего сигнала.

\*)  $Ia$  — антигены, кодируемые  $I$ -областью главного комплекса гистосовместимости;  $SD$  (serum defined) — обобщенное обозначение для антигенов  $H-2K$  и  $H-2D$  мышей, а также для  $HLA-A, B, C$  человека.

## 1.2. Построение уравнений модели

При построении уравнений, описывающих развитие противовирусного иммунного ответа клеточного типа были сделаны следующие предположения.

1. Макрофаги  $M$ , соединившиеся благодаря  $SD$ -комплексам с вирусами  $V$ , которые будем обозначать  $M_V$ , стимулируют  $T$ -лимфоциты-помощники, которые обозначим  $H_E$ , и  $T$ -лимфоциты-эффекторы, которые обозначим  $E$ ; накопившиеся цитотоксические эффекторы ( $E$ ) убивают зараженные вирусом клетки  $C_V$  чувствительной к данному вирусу ткани.

2. Принимается, что количество макрофагов  $M$  в организме достаточно велико для того, чтобы  $M_V$  возникли в количестве, пропорциональном числу вирусов.

3. Стимуляция  $T$ -помощников ( $H_E$ ) зависит от величины предсуществующего клона данной специфичности (т. е. с рецепторами против комплекса  $SD$  с данным вирусом), а также от количества  $M_V$ .

4. Предполагается, что  $H_E$ , стимулированные  $M_V$ , делятся, т. е. их число нарастает. При достаточном количестве  $M_V$ , возникшие в результате деления  $H_E$ , вновь стимулируются. После осуществления акта взаимодействия с клетками  $E$ , клетка-помощник ( $H_E$ ) свой жизненный цикл заканчивает\*). Иначе говоря, принята гипотеза моногамии лимфоцитов-помощников ( $H_E$ ).

5. Принято, что клетки  $E$  под влиянием двух сигналов — от  $M_V$  и  $H_E$  — дают начало клону клеток-эффекторов ( $E$ ), обладающих цитотоксическим (киллерным) действием в отношении  $C_V$ . Вследствие вышесказанного, количество вновь возникающих клеток  $E$  зависит от предсуществующего в организме клона клеток  $E$  данного типа специфичности (т. е. несущих рецепторы против  $SD^*$ ), от количества  $M_V$  и от числа стимулированных  $H_E$ .

6. Клетки чувствительной к вирусу ткани (как и все ядерные клетки организма) несут идентичные  $SD$  комплексы, которые у зараженных вирусом клеток становятся  $SD^*$ . В течение определенного времени зараженные клетки выполняют свои нормальные функции. Они гибнут или вследствие развития необратимого вирусного поражения или при элиминации клеток  $C_V$  с помощью  $T$ -эффекторов ( $E$ ). Поэтому пораженная масса чувствительной к вирусу ткани складывается из числа клеток, убитых вирусом, и числа клеток, убитых лимфоцитами-эффекторами.

При построении уравнений, описывающих развитие иммунного ответа гуморального типа (рис. 1,  $B$ ), были сделаны следующие предположения:

7. Макрофаги, присоединившиеся благодаря  $Ia$ -комплексам вирусные антигены, стимулируют лимфоциты-помощники  $H_B$  и  $B$ -клетки.

8. Комплексообразование с вирусным антигеном через  $Ia$ -структуры осуществляют те же макрофаги, которые присоединяют вирусные частицы через  $SD$ -структуры.

9. Стимуляция лимфоцитов-помощников  $H_B$  зависит от величины предсуществующего клона данной специфичности (т. е. с рецепторами против комплекса  $Ia$  с данным антигеном), а также от количества  $M_V$ .

10. Предполагается, что  $H_B$  включаются аналогично  $H_E$  (см. п. 4) и также характеризуются моногамией в отношении  $B$ -клеток.

---

\*) Избыточное количество  $T$ -помощников обеспечивает сигнал для накопления  $T$ -супрессоров и остается в качестве клеток-памяти для реализации вторичного иммунного ответа; эти процессы в настоящей системе уравнений не рассматриваются.

11. В-клетка под влиянием двух сигналов — от  $M_V$  и  $H_B$  — дает начало клону антителопродуцентов ( $P$ -плазматических клеток) аналогично  $E$ -клетке (см. п. 5).

12. Вырабатываемые антитела связывают и элиминируют только внеклеточные вирусные частицы, освободившиеся из зараженных вирусом клеток, после их разрушения. Количество таких вирусов пропорционально числу зараженных клеток, убитых вирусом, и числу клеток, убитых лимфоцитами-эффекторами.

Переходим теперь к описанию системы уравнений иммунного ответа на вторжение возбудителя вирусной природы. Естественно, что соответствующие уравнения системы должны быть следствием балансных соотношений по отношению к основным компонентам, участвующим в иммунном ответе. При этом соотношения балансов записываются для момента времени  $t$  на интервале  $\Delta t$ , столь малом, что на нем различные процессы взаимодействия вируса и иммунной системы можно считать аддитивными.

Далее заметим, что все количественные характеристики различных компонентов в окончательных балансных соотношениях, которые при  $\Delta t \rightarrow 0$  приобретают форму дифференциальных уравнений, нормируются на единицу времени, поэтому указанный факт в дальнейшем не будет, как правило, отмечаться особо.

Все вирусы в этой модели будем считать «свободными», т. е. свободно циркулирующими вне клеток в лимфе и плазме крови, полагая, что все внутриклеточные процессы описываются феноменологически через коэффициент размножения вирусов с выходом в плазму.

Запишем уравнение баланса для числа свободных вирусов  $V_f$ :

$$dV_f/dt = \nu C_V + nb_{CE}C_V E - \gamma_{VM}MV_f - \gamma_{VF}FV_f - \gamma_{VC}V_f(C^* - C_V - m).$$

(1.1)

Слева в уравнении (1.1) член  $dV_f/dt$  характеризует темп (скорость) изменения популяции вирусов в организме. Первый член справа учитывает увеличение популяции вирусов за единицу времени при их размножении в зараженных клетках  $C_V$ . Коэффициент  $\nu$  имеет размерность [время<sup>-1</sup>] и зависит от темпа воспроизводства вирусов с учетом статистически усредненных внутриклеточных факторов защиты. В этой модели предполагается, что возникшие в пораженных клетках новые вирусы проникают в плазму и становятся «свободными». Именно свободные вирусы стимулируют клетки  $M$ , переводят их в  $M_V$  и затем уничтожаются антителами.

Второй член описывает поступление в плазму вирусов, высвобождающихся из зараженных вирусами клеток  $C_V$  при разрушении их  $T$ -лимфоцитами-эффекторами  $E$ .

Третий и четвертый члены в (1.1) описывают уменьшение числа «свободных» вирусов за счет взаимодействия с макрофагами  $M$  и антителами  $F$ .

Последний член в уравнении (1.1) описывает уменьшение популяции  $V_f$  за счет внедрения свободных вирусов в здоровые клетки и заражения их, при этом учитывается конечность числа клеток органа-мишени, доступных заражению. Величины  $\gamma_{VM}$ ,  $\gamma_{VF}$ ,  $\gamma_{VC}$  можно принять константами. Они характеризуют обратные величины времен осуществления взаимодействия вирусов  $V_f$  с макрофагами, антителами и здоровыми клетками соответственно.

Переходим далее к описанию уравнения баланса для числа связанных вирусами макрофагов

$$dM_V/dt = \gamma_{MV}MV_f - \alpha_M M_V. \quad (1.2)$$

Первый член справа в (1.2) описывает увеличение числа связывающихся в единицу времени макрофагов с вирусами благодаря комплексам  $SD$  и  $Ia$ . Здесь, так же как и в уравнении (1.1),  $M$  — число всех макрофагов в организме, которое считается известным, определяемым гомеостазом. Коэффициент  $\gamma_{MV}$  зависит от скорости связывания макрофага с вирусом. Второй член в (1.2) учитывает возможность уменьшения популяции  $M_V$ -клеток за счет естественной отработки или старения. Коэффициент  $\alpha_M$  равен обратной величине среднего времени жизни  $M_V$ -клеток в организме.

Рассмотрим далее уравнение баланса числа лимфоцитов-помощников —  $H_E$ -клеток, обеспечивающих пролиферацию  $E$ -клеток:

$$dH_E/dt = b_H^{(E)} P_H^{(E)} (t - \tau_H^{(E)}) - b_H^{(E)} M_V H_E - b_p^{(HE)} M_V H_E + \alpha_H^{(E)} (H_E^* - H_E), \quad (1.3)$$

где

$$P_H^{(E)}(t) = \rho_H^{(E)} M_V(t) H_E(t).$$

Первый член справа в (1.3) описывает увеличение числа  $T$ -лимфоцитов-помощников за счет их деления под влиянием осуществленного контакта (взаимодействия) со стимулированным макрофагом  $M_V$ . Естественно, что в нем должно учитываться запаздывание процесса появления новых  $H_E$ -клеток после взаимодействия их со стимулированным макрофагом  $M_V$ . Пусть это запаздывание равно  $\tau_H^{(E)}$ . Коэффициент  $b_H^{(E)}$  является обратной величиной среднего времени взаимодействия  $H_E$ -клетки с  $M_V$ .

Второй член описывает убыль  $H_E$ -клеток, которые расходуются на стимуляцию деления  $H_E$ -клеток, после контакта со стимулированными вирусами макрофагами. Третий член в (1.3) описывает уменьшение  $H_E$ -клеток (стимулированных макрофагом  $M_V$ ) при взаимодействии их с лимфоцитами-эффекторами  $E$ , в результате которого происходит пролиферация эффекторов. Коэффициент  $b_p^{(HE)}$  учитывает время двойного взаимодействия, а  $\rho_H^{(E)}$  описывает число образующихся  $H_E$ -клеток. Последний член в (1.3) учитывает поддержание гомеостаза  $H_E$ -клеток, равного  $H_E^*$ , в отсутствие иммунной реакции организма и уничтожение клеток за счет старения. Коэффициент  $\alpha_H^{(E)}$  равен обратной величине среднего времени жизни  $H_E$ -клеток.

Следует здесь отметить, что члены  $b_H^{(E)} M_V H_E$  и  $b_p^{(HE)} M_V H_E E$  в уравнении (1.2) отсутствуют, поскольку мы предположили, что после взаимодействия  $M_V$  с  $H_E$  и  $E$  стимулированный макрофаг не погибает, а продолжает осуществлять свои функции.

Запишем далее уравнения для  $T$ -лимфоцитов-хелперов (помощников), обеспечивающих пролиферацию  $B$ -клеток:

$$dH_B/dt = b_H^{(B)} \rho_H^{(B)} M_V (t - \tau_H^{(B)}) H_B (t - \tau_H^{(B)}) - b_H^{(B)} M_V H_B - b_p^{(HB)} M_V H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B). \quad (1.4)$$

Здесь первый член справа связан с пролиферацией  $H_B$ -клеток, где учтен также эффект запаздывания накопления клеток после первичного контакта  $H_B$ -клетки со стимулированным вирусом макрофагом. Второй член описывает убыль  $H_B$ -клеток на последующую пролиферацию. Третий член справа в (1.4) описывает уменьшение  $H_B$ -клеток в результате взаимодействия с  $M_V$  и  $B$ -клетками. Последний член в уравнении опи-

сывает гомеостаз. Константа  $\rho_H^{(B)}$  описывает число клеток, возникших в результате деления.

Уравнение баланса эффекторов  $E$  будет иметь вид

$$dE/dt = b_p^{(E)} P_E (t - \tau_E) - b_p^{(E)} M_V H_E E - b_{EC} C_V E + \alpha_E (E^* - E). \quad (1.5)$$

Первый член справа в (1.5) учитывает прирост числа новых эффекторов, возникающих в единицу времени, через интервал времени  $\tau_E$  вследствие пролиферации стимулированных эффектов, где  $b_p^{(E)}$  — коэффициент, учитывающий темп пролиферации  $E$ -клеток. Второй член описывает убыль  $E$ -клеток, которые тратятся на пролиферацию новых  $E$ -клеток. Третий член в (1.5) учитывает убыль популяции лимфоцитов-эффекторов  $E$  за счет уничтожения пораженных вирусом клеток. Здесь  $b_{EC}$  — коэффициент, равный обратной величине среднего времени взаимодействия эффекторов с  $C_V$ -клетками. Последний член описывает гомеостаз  $E$  клеток.

Запишем теперь уравнение баланса стимулированных лимфоцитов-эффекторов  $E$  двойным взаимодействием: с одной стороны, со стимулированным макрофагом  $M_V$  и, с другой —  $T$ -лимфоцитом-помощником  $H_E$

$$P_E(t) = \rho_E M_V(t) H_E(t) E(t).$$

Это уравнение отражает тот факт, что количество прекурсоров пропорционально произведению вероятности осуществления двойного взаимодействия  $E$  с  $M_V$  и  $H_E$ . Здесь  $\rho_E$  — коэффициент, учитывающий количество возникающих при пролиферации  $E$ -клеток.

Уравнение баланса для  $B$ -клеток

$$dB/dt = b_p^{(B)} \rho_B M_V (t - \tau_B) H_B (t - \tau_B) B (t - \tau_B) - b_p^{(B)} M_V H_B B + \alpha_B (B^* - B). \quad (1.6)$$

Два первых члена справа описывают, соответственно, пролиферацию  $B$ -клеток и их расход на последующую пролиферацию, где  $\rho_B$  — число  $B$ -клеток, рождающихся в результате деления. Последний член в (1.6) описывает гомеостаз.

Запишем теперь уравнение для образования плазматических клеток. Пусть  $P$  — концентрация плазматических клеток. Тогда динамика их образования будет описываться следующим уравнением:

$$dP/dt = b_p^{(P)} \rho_P M_V (t - \tau_P) H_B (t - \tau_P) B (t - \tau_P) + \alpha_P (P^* - P). \quad (1.7)$$

Первый член справа в (1.7) описывает темп образования и созревания плазматических клеток из стимулированных  $B$ -клеток с учетом запаздывания.

Последний член в (1.7) учитывает расход неделимых клеток  $P$  под влиянием старения, а также поддержание гомеостаза при отсутствии антигенной стимуляции.

Далее запишем уравнение для антител  $F$ :

$$dF/dt = \rho_F P - \gamma_{FV} F V_f - \alpha_F F. \quad (1.8)$$

Здесь первый член справа описывает образование антител из клона плазматических клеток  $P$ , а  $\rho_F$  — скорость продукции антител.

Второй член описывает расход антител на уничтожение вирусов, последний — уменьшение количества антител за счет естественного старения.

Переходим теперь к описанию уравнения баланса зараженных вирусом клеток  $C_v$ :

$$dC_v/dt = \sigma V_f(C^* - C_v - m) - b_{ce}C_vE - b_mC_v. \quad (1.9)$$

Это уравнение описывает как заражение здоровых клеток  $C$  «свободным» вирусом, переводящее их в  $C_v$ , так и уменьшение числа зараженных клеток за счет элиминации их эфффекторами и уничтожения вирусами.

Наконец, запишем уравнение для нефункционирующей части поражаемого вирусом органа  $m$

$$dm/dt = b_{ce}C_vE + b_mC_v - \alpha_m m. \quad (1.10)$$

Здесь в правой части первый член учитывает эфффект элиминации эфффекторами зараженных вирусом клеток, а второй член — необратимое поражение вирусами клеток  $C_v$ , которые перестают функционировать. Последний член описывает восстановление пораженных клеток за счет регенерации ткани ( $b_{ce}$ ,  $b_m$ ,  $\alpha_m$  — соответствующие коэффициенты).

Остается еще сказать несколько слов об обратных связях с функцией  $m$ . Как было принято в простейшей системе иммунного ответа [21], при существенном поражении вирусами органа возникает недостаточность в развитии иммунной реакции. Это значит, что величины  $\rho_H^{(E)}$ ,  $\rho_H^{(B)}$ ,  $\rho_E$ ,  $\rho_B$ ,  $\rho_F$  будут уменьшаться в зависимости от увеличения  $m$ . Для того чтобы учесть этот фактор, вместо величин  $\rho_H^{(E)}$ ,  $\rho_H^{(B)}$ ,  $\rho_E$ ,  $\rho_B$ ,  $\rho_F$  в системе уравнений нужно подставить соответственно

$$\rho_H^{(E)}\xi(m), \quad \rho_H^{(B)}\xi(m), \quad \rho_E\xi(m), \quad \rho_B\xi(m), \quad \rho_F\xi(m),$$

где функция  $\xi(m)$  связана со снижением эфффективности иммунной системы при поражении органа вирусами.

К построенной системе уравнений необходимо присоединить начальные данные. Если организм не поражен вирусом, то соответствующим решением будет

$$\begin{aligned} V_f = 0, \quad M_v = 0, \quad H_E = H_E^*, \quad H_B = H_B^*, \quad E = F^*, \\ B = B^*, \quad P = P^*, \quad F = \frac{\rho_F P^*}{\alpha_F}, \quad C_v = 0, \quad m = 0. \end{aligned} \quad (1.11)$$

Сформулированная математическая модель противовирусного иммунного ответа в дальнейшем будет использоваться для проведения численных экспериментов на ЭВМ.

В заключение следует подчеркнуть, что при математическом моделировании особое внимание следует уделить правильному выбору коэффициентов дифференциальных уравнений, феноменологически отражающих различные характеристики иммунного ответа.

## 2. АНАЛИЗ ДАННЫХ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ИММУННЫЙ ОТВЕТ В ЖИВОМ ОРГАНИЗМЕ

### 2.1. Общие сведения

Местом стимуляции, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток являются прежде всего лимфатические узлы (ЛУ), в которые оттекает лимфа из инфицированного органа. Нужно учитывать, что при движении от тканей дренируемого органа до попадания в

венозную кровь лимфа проходит через 2—3, а иногда и 8 лимфатических узлов [45]. Одним из следствий такой функциональной организации системы ЛУ является то, что ЛУ, близкие к центральным сосудам лимфатической системы, могут получать лимфу уже нескольких органов (рис. 2). При нормальном функционировании такая многослойная организация ЛУ обеспечивает быстрое расселение антиген-специфических иммунокомпетентных клеток в ЛУ, которые дренируют не только инфицированный участок (5), но и соседние с ним (4), способствуя этим более быстрой локализации инфекции.

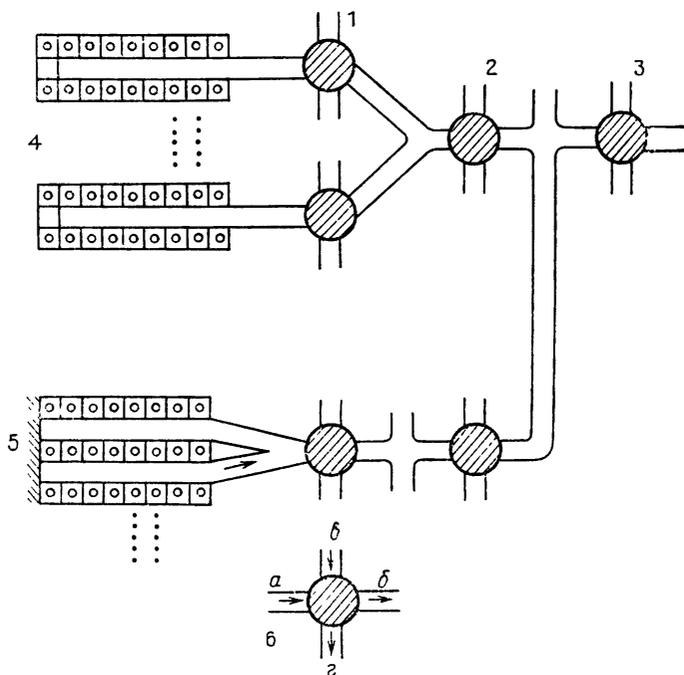


Рис. 2

Лимфатическими узлами 1-го порядка (1) для печени будем считать лимфатические фолликулы, расположенные вдоль лимфатических сосудов или внутри органа, в портальных зонах, или на поверхности печени [64]. Характерный размер фолликула около 0,1—0,5 мм. Лимфатические фолликулы в печени удалены от дренируемого участка ткани на расстояние всего нескольких миллиметров. Это повышает быстроту и специфичность реакции системы иммунитета. Время переноса веществ из ткани в ЛУ 1-го порядка менее 10 мин [33, 35].

Лимфатическими узлами 2-го порядка (2) для печени можно считать ЛУ, расположенные в различных местах, но за пределами печени. ЛУ 2-го порядка значительно крупнее, чем лимфатические фолликулы. Они имеют неправильную форму и объем 0,1—5 см<sup>3</sup>. Их общее число колеблется от 1 до 10. Расстояние от ЛУ 2-го порядка до дренируемой им ткани несколько сантиметров. Время переноса растворенных веществ из ткани до ЛУ 2-го порядка 10—15 мин [33]. Время переноса иммунокомпетентных клеток от ЛУ 1-го порядка до ЛУ 2-го порядка оценить трудно, но оно не должно превосходить 1—2 ч [35].

Лимфатическими узлами 3-го порядка (3) для печени можно считать крупные лимфатические сплетения брюшной полости и диафрагмы, которые получают лимфу от печени, желудка, поджелудочной железы, почек. Размер отдельных узлов 3-го порядка достигает (в см) 0,5 × 2,5 × 10,0 [35]. Число таких лимфатических сплетений сильно варьирует у разных людей (17—40 штук, в среднем 23 штук) [34]. После этих лимфатических сплетений лимфа поступает в грудной проток и оттуда в

венозную кровь. Время переноса растворенных веществ из тканей до ЛУ 3-го порядка 15—60 мин [33]. Время переноса клеток от ЛУ 2-го порядка не превосходит 1—2 ч. Имеется в виду время переноса между ЛУ, а прохождение сквозь узел (через синусы коры, промежуточные синусы, синусы мозгового вещества, возможные задержки в собственно лимфоидной ткани ЛУ) может занять 15—20 ч. На рис. 2 также приведена схема движения крови и лимфы через лимфатический узел (6). Здесь *a* и *b* — афферентный и эфферентный лимфатические протоки, *v* — артерия и *z* — вена.

Печень является органом с интенсивным образованием лимфы. В нормальных условиях на нее приходится 25—35 % лимфы, образующейся в организме [33]. Скорость образования лимфы в печени очень изменчива, например, при наличии воспаления отток лимфы из печени может увеличиваться в 6—7 раз [33]. Суммарная скорость образования лимфы у человека составляет 100—170 мл/ч [42]. В работе [28] дается оценка массы лимфатического комплекса человека, сгруппированного в 500—1000 лимфатических узлов. У взрослого человека эта величина равна 600—800 г и, следовательно, составляет примерно 1 % массы тела. Масса ЛУ 2-го и 3-го порядка для печени равна соответственно 5 и 36 г. Массу ЛУ 1-го порядка оценить не удалось, но можно предположить, что она не превосходит 10—20 г. Следовательно, суммарная масса ЛУ, связанная с лимфатической системой печени, равна 50—60 г, из которой примерно 36 г являются общим для печени и ряда других органов брюшной полости. При анализе срезов (рис. 3) лимфатических

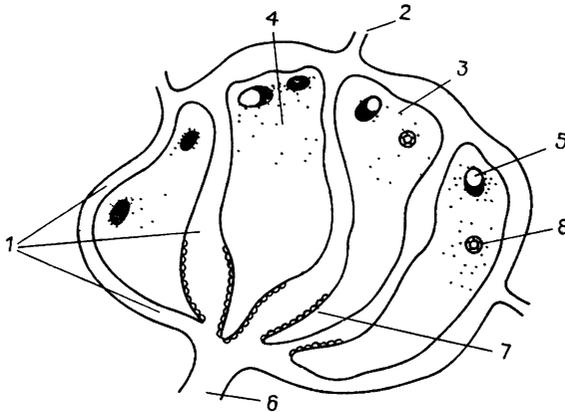


Рис. 3

узлов установлено, что 30—35 % площади среза и, следовательно, объема занимают синусы (1), по которым происходит движение лимфы и иммунокомпетентных клеток в ЛУ. События, связанные со стимуляцией пролиферации и дифференцировкой иммунокомпетентных клеток, происходят за пределами синусов, так как в этих процессах существенную роль играют клетки стромы. Ретикулярные клетки в различных областях ЛУ составляют 10—15 % от общего числа клеток. Клетки других видов составляют незначительную часть клеток ЛУ. В табл. 1 приведены оценки численностей различных клеточных популяций в ЛУ в расчете на 1 г веса ЛУ.

Через афферентные лимфатические протоки (2) в ЛУ поступает лимфа. В ее составе находится небольшое количество макрофагов, редкие лимфоциты и в случае инфекции — чужеродный антиген (Ag). В ЛУ эта лимфа встречается с корковым слоем (3), богатым макрофагами (0,2—0,3 % от всех клеток) [35, 141]. Здесь осуществляется разрушение основной массы поступившего Ag (до 95 %) и активирование

макрофагов. В корковом и лежащем глубже паракортикальном слое (4) расположены (5) зародышевые центры (ЗЦ)-скопления пролиферирующих *B*-лимфоцитов (диаметр зрелого ЗЦ 0,1—0,3 мм). Паракортикальный слой богат *T*-лимфоцитами-помощниками и эффекторами. В этой области ЛУ происходит их стимуляция, пролиферация и созревание. Зрелые *T*-лимфоциты-эффекторы (*E*) выходят в оттекающую лимфу (6) и попадают в кровообращение. Зрелые плазматические

Т а б л и ц а 1

Характеристика клеточных популяций лимфатических узлов (в расчете на 1 г веса)

Название характеристики	Величина	Литература
Количество <i>T</i> -лимфоцитов в коре лимфатического узла	$1,4 \times 10^9$	[35]
Количество <i>T</i> -лимфоцитов-помощников в коре лимфатического узла	$7 \times 10^8$	[35, 121]
Количество <i>T</i> -лимфоцитов цитотоксических/супрессорных в коре лимфатического узла	$7 \times 10^8$	[35, 121]
Количество макрофагов в коре лимфатического узла	$3,3 \times 10^6$	[35]
Количество макрофагов в коре лимфатического узла, несущих Ia антиген	$2,8 \times 10^5$	[125]
Количество интердигитальных клеток в коре лимфатического узла	$1,6 \times 10^7$	[121]
Количество <i>B</i> -лимфоцитов в фолликулах лимфатического узла	$3 \times 10^8$	[35]
Количество дендритических клеток	$1,6 \times 10^7$	[59]
Количество <i>T</i> -лимфоцитов-помощников в фолликулах	$1 \times 10^7$	[121]
Количество плазматических клеток в лимфатическом узле	$3 \times 10^7$	[35]

клетки (*P*) скапливаются в медулярной (7) области ЛУ, а вырабатываемые ими антитела или расходуются тут же на нейтрализацию Ag, или через оттекающую лимфу доставляются в кровоток.

Как уже отмечалось, с афферентной (притекающей) лимфой в ЛУ поступает незначительное количество лимфоцитов. Лимфоциты, участвующие в формировании иммунного ответа (ИО), поступают из кровеносных сосудов, находящихся в ткани ЛУ (8). Этот процесс является активным и достаточно специфичным [121]. Установлено, что лимфоциты могут различать по крайней мере три типа периферических лимфоидных органа: периферические ЛУ, мезентерические ЛУ и пейеровы бляшки. То есть через эти типы ЛУ рециркулируют\*) различные субпопуляции *B*- и *T*-лимфоцитов.

После попадания внутрь ЛУ путь, проходимый лимфоцитом, зависит от того, является ли он *B*- или *T*-лимфоцитом, и от его антигенной специфичности.

*B*-лимфоциты, войдя в ткань ЛУ, могут задерживаться в фолликулах, расположенных в коре ЛУ. *T*-лимфоциты диффузно распределяются в паракортикальной зоне. Дальнейшая судьба лимфоцитов зависит от того, получают ли они сигнал на пролиферацию и созревание или нет. В первом случае они задерживаются в своей специфической зоне (в ЗЦ — *B*-лимфоциты и в паракортикальном слое — *T*-лимфоциты), а во втором случае покидают ЛУ с афферентной лимфой спустя 5—30 ч.

\*) Рециркуляция лимфоцитов — явление многократного прохождения лимфоцитом пути: кровь → ЛУ → лимфа → кровь [63].

## 2.2. Процессы, происходящие в лимфатическом узле при развитии иммунного ответа

Появление чужеродного антигена в дренируемой данным ЛУ ткани вызывает изменения многих параметров, характеризующих ЛУ.

Антиген поступает с притекающей лимфой и частично или полностью задерживается макрофагами, концентрирующимися около краевого и других синусов ЛУ. Макрофаги выделяют биологически активные вещества, которые вызывают задержку лимфоцитов, в норме мигрирующих через ЛУ [78].

В результате резко меняется циркуляция лимфоцитов через ЛУ. Это явление характеризуется значительным снижением (в 2 раза) оттока лимфоцитов из ЛУ при продолжающемся или ускоренном их поступлении в ткань ЛУ [121]. Спустя двое суток скорость оттока лимфоцитов восстанавливается и, продолжая увеличиваться, может превосходить нормальные значения в 2—3 раза [83]. Одновременно в оттекающей лимфе появляются незрелые бластные формы лимфоцитов. Если в норме их менее 2 %, то при формировании иммунного ответа доля бластных форм лимфоцитов в оттекающей лимфе может увеличиваться примерно в 40 раз и составлять  $\approx 30$  % от общего числа клеток в оттекающей лимфе [83]. Эта величина ярко характеризует нарастание пролиферативных процессов, происходящих в ЛУ. В ходе экспериментальных исследований на животных установлено, что при антигенной стимуляции ЛУ может существенно увеличить свой объем (до 15 раз) [63]. Это увеличение происходит в основном за счет пролиферирующих в ЛУ лимфоцитов [63]. Процесс накопления пролиферирующих лимфоцитов в математической модели противовирусного иммунного ответа описывается при помощи членов с запаздывающим аргументом. Для сопоставления численностей размножающихся в ЛУ лимфоцитов и численностей популяций клеток в модели, получивших сигнал к размножению, но еще не завершивших его, требуется описание закона роста численности клеток на этапе пролиферации и дифференцировки. Увеличение объема стимулированного антигеном ЛУ вызывается также и более интенсивным кровотоком через него, который также существенно нарастает (до 6 раз) [54, 63].

Цитотоксические клетки-эффекторы появляются в оттекающей лимфе через 100 ч после начала антигенной стимуляции и их число нарастает до седьмого дня [83]. Первые плазматические клетки появляются несколько позже, через 120 ч после начала антигенной стимуляции. С этими цифрами согласуются данные, приведенные в работе [121], согласно которым в стимулированном антигеном ЛУ максимум пролиферативного ответа *T*-клеток наблюдается на третьи сутки, а *B*-клеток несколько позже, и фолликулы начинают формироваться на 4—7 день. Свидетельством интенсивности пролиферативных процессов в ЛУ является также увеличение примерно в два раза размеров светлых зон зародышевых центров — мест размножения специфических *B*-лимфоцитов, примерно в два раза увеличивается число зародышевых центров [35].

Для оценки числа клеток, находящихся в процессе размножения, могут быть использованы данные, приведенные в [63]. Согласно этим данным в нестимулированном ЛУ доля клеток, несущих рецепторы к интерлейкину-2 (ИЛ-2) составляет примерно  $10^{-4}$ — $10^{-3}$ , а после антигенной стимуляции доля таких клеток увеличивается до  $10^{-2}$ — $10^{-3}$ .

При антигенной стимуляции в ЛУ может существенно изменяться количество макрофагов, так как увеличивается поступление этих клеток с притекающей лимфой [78], увеличивается размножение макрофагов в ЛУ и нарастает их расход на переработку антигена. Пик пролиферативного ответа макрофагов развивается на 10-й день после стимуляции и может превысить фоновый уровень в 200 раз [86].

Число интердигитальных и дендритических клеток при антигенной стимуляции меняется слабо [125].

Результаты исследований также показывают, что зрелые цитотоксические клетки-эффекторы в отличие от плазматических клеток быстро покидают ЛУ [121]. Данные, характеризующие перестройки в ЛУ при антигенной стимуляции, суммированы в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Изменение характеристик лимфатического узла при антигенной стимуляции (на 1 г веса ЛУ)

Название характеристики	Величина в норме	Величина при стим.	Кратность изменения	Литература
Объем лимфатического узла	1 см <sup>3</sup>	до 15 см <sup>3</sup>	до 15	[63]
Скорость кровотока через лимфатический узел	1 $\frac{\text{мл}}{\text{мин}}$	до 6 $\frac{\text{мл}}{\text{мин}}$	до 6	[54, 63]
Доля клеток лимфатического узла, несущих рецепторы к ИЛ-2	10 <sup>-3</sup> —10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-2</sup> —10 <sup>-3</sup>	10—100	[63]
Выход лимфобластов в эфферентную лимфу (% от всех клеток)	2 %	до 30 %	до 40	[63]
Количество лимфоцитов в отекающей лимфе (овца)	3 × 10 <sup>7</sup> $\frac{1}{\text{ч}}$	2 × 10 <sup>8</sup> $\frac{1}{\text{ч}}$	до 10	[54]
Выход лимфоцитов в отекающую лимфу	—	—	2,5—3,5	[83]
	—	—	2,5	[78]
Количество макрофагов в притекающей лимфе	—	50—100 $\frac{1}{\text{мм}^3}$	—	[78]
Время от начала Ag стимуляции до появления Ag на дендритических клетках в фолликулах	24 ч	—	—	[121]
Время развертывания максимума пролиферации T-клеток	3-й день	50—100 $\frac{1}{\text{мм}^3}$	2,5—3,5	[121]
			2,5	
Появление в отекающей лимфе плазматических клеток	3—4-й день	—	—	[121]
Появление в отекающей лимфе цитотоксических T-лимфоцитов	4-й день	—	—	[83]
Количество лимфоцитов в отекающей лимфе в период снижения оттока лимфоцитов из лимфатического узла	—	—	0,3—0,5	[83]

Таким образом, мы завершили общий обзор механизмов и некоторых характеристик иммунного ответа на чужеродный антиген.

Не менее важно выделить характерные особенности конкретного заболевания, с тем чтобы использовать их как для оценки величины соответствующих коэффициентов модели, так и для уточнения знаний о динамике в живом организме количеств веществ и клеток соответствующих переменным модели. В качестве такого конкретного заболевания нами выбран вирусный гепатит В [25].

### 2.3. Обобщенная картина острого течения вирусного гепатита В

Заболевание вирусным гепатитом В (ВГ В) развивается в результате иммунного ответа организма на размножающийся в клетках печени вирус. Вирус, вызывающий гепатит В (ВВГ В), представляет собой сферическую частицу диаметром 42 нм. Этот вирус состоит из следующих компонент: НВ<sub>s</sub>Ag — поверхностного антигена; НВ<sub>c</sub>Ag — ядерного антигена; НВ<sub>e</sub>Ag — белка, входящего в состав нуклеокапсида вируса; ДНК — вирусный генетический материал. Развитие этого вируса имеет несколько характерных черт:

- вирус размножается только в гепатоцитах [71];
- вирус слабоцитопатогенен, т. е. разрушает зараженные клетки с низкой скоростью [135];
- разрушение зараженных клеток вызвано действием цитотоксических лимфоцитов, специфических к  $\text{HB}_e\text{Ag}$  и  $\text{HB}_c\text{Ag}$  [3];
- при размножении вируса в гепатоците нарабатывается большой избыток  $\text{HB}_e\text{Ag}$ , который образует 20 нм сферические частицы. Их количество в периферической крови в  $10^2$ — $10^3$  раз превышает количество полноценных вирусных частиц [79];
- вирус гепатита *B* характеризуется низким темпом размножения [71].

Заболевание ВГ *B* имеет три основных варианта протекания [9]:

- острый вирусный гепатит, характеризующийся появлением в крови  $\text{HB}_e\text{Ag}$  с последующей сменой  $\text{HB}_e\text{Ag}$  на анти- $\text{HB}_e$ . Эта самозавершающаяся форма заболевания составляет около 70 % всех случаев ВГ *B*;
- острая инфекция с субклиническими проявлениями, при которой  $\text{HB}_e\text{Ag}$  появляется в крови на короткое время (если это вообще происходит). Затем в крови появляется анти- $\text{HB}_e$ . Такая картина наблюдается в 25 % случаев инфекции ВГ *B*;
- скрытая инфекция, при которой длительное обнаружение  $\text{HB}_e\text{Ag}$  сопровождается появлением анти- $\text{HB}_c$ , но не анти- $\text{HB}_e$ . Эта группа, составляющая около 5 % случаев инфекции ВГ *B*, объединяет хронических носителей  $\text{HB}_e\text{Ag}$ . Среди них можно выделить хронический персистирующий гепатит (ХПГ) и хронический активный гепатит (ХАГ).

Имеющиеся в нашем распоряжении клинические данные касаются различных сторон заболевания вирусным гепатитом *B* (\*). В частности, при остром и хроническом течении вирусного гепатита подробно исследованы: динамика основных клинико-лабораторных показателей, субпопуляций лимфоцитов периферической крови, функциональное состояние моноцитов в периферической крови, изменение уровня ряда стероидных и белковых гормонов, динамика различных маркеров вирусной инфекции, в том числе для  $\text{HB}_e\text{Ag}$  количественно, и целый ряд других показателей [25].

Эти данные имеют ряд общих черт:

- они получены на основании измерений в крови;
- при остром течении вирусного гепатита данные касаются только периодов разгара заболевания и восстановления;
- определение уровней клеточных субпопуляций и иммуноглобулинов носит неспецифический характер;
- данные по состоянию (гистологии) печени относятся только к больным хроническим гепатитом;
- полностью отсутствуют данные по процессам в лимфатической системе (лимфатических узлах).

Анализ опубликованных в литературе клинических и экспериментальных данных по вирусному гепатиту *B* и их сопоставление с имеющимися клиническими данными дает нам возможность попытаться описать количественную динамику интересующих нас процессов.

Концентрация свободных частиц вируса гепатита *B* (ВГ *B*). Зараженный ВГ *B* гепатоцит выделяет в межклеточное пространство 2 типа частиц — 20 нм неинфекционные частицы, состоящие из поверхностного антигена ВГ *B* ( $\text{HB}_e\text{Ag}$ ), и 42 нм инфекцион-

---

\*) Данная работа выполнена в рамках совместных исследований ОВМ АН СССР и кафедры детских инфекционных заболеваний 2 МОЛГМИ (заведующий кафедрой академик АМН СССР Н. И. Нисевич).

ные вирусные частицы. На каждую 42 нм частицу клетка выделяет  $10^2 - 10^3$  20 нм частиц.

Имеющиеся у нас клинические данные описывают изменение концентрации НВ<sub>s</sub>Ag вне зависимости от того, находится ли он в составе 42 нм и 20 нм частиц.

*Предположение.* Между концентрациями 42 нм частиц вируса и 20 нм частиц НВ<sub>s</sub>Ag в течение почти всего заболевания поддерживается постоянное отношение, равное  $10^{-2} - 10^{-3}$ . Следовательно, мы можем оценивать концентрацию ВГ В по данным о концентрации НВ<sub>s</sub>Ag [79].

При описании изменений концентрации ВГ В мы будем пользоваться несколькими содержательно интерпретируемыми величинами.

**Граница инфекционности (ИНФ).** Под ИНФ понимается такая минимальная концентрация ВГ В в объеме циркулирующей крови, при создании которой развивается инфекционный процесс\*). Величина ИНФ лежит в интервале  $10^3$  частиц ВГ В/л — 10 частиц ВГ В/л [68, 117, 142].

**Уровень чувствительности радиоиммунного или иммуноферментного метода (ЧМ)** —  $10^6$  частиц ВГ В/мл или 0,3 нг НВ<sub>s</sub>Ag/мл [79].

**Уровень чувствительности иммунной системы (ЧИ).** Связан с генетически определенной способностью антигенпрезентирующих клеток (макрофагов) активироваться при определенной концентрации вирусного антигена (НВ<sub>s</sub>Ag) и стимулировать процессы пролиферации специфических к НВ<sub>s</sub>Ag Т- и В-клеток. Хотя это понятие несколько условно, экспериментальные данные показывают, что величина ЧИ лежит для НВ<sub>s</sub>Ag [130] в интервале 1—20 нг/мл.

При сопоставлении концентрации вирусных антигенов в периферической крови и реакции иммунной системы *in vivo* нельзя исключить, что концентрация вирусных антигенов в оттекающей от инфицированного органа лимфе, а следовательно, и в дренирующих его лимфатических узлах гораздо выше, чем в периферической крови.

**Концентрация НВ<sub>s</sub>Ag (ВГ В)** в период, или непосредственно предшествующий или совпадающий с клиническим разгаром заболевания (КР). Результаты ряда работ дают основание предположить, что эта величина при остром течении вирусного гепатита соответствует абсолютному максимуму концентрации (ВГ В) [104]. Величина КР подвержена значительным колебаниям (от менее 0,3 нг/мл до  $10^5$  нг/мл НВ<sub>s</sub>Ag). Однако около 30 % больных имеют  $1 \text{ нг/мл} < \text{КР} < 20 \text{ нг/мл}$ , у этих больных концентрация НВ<sub>s</sub>Ag в течение нескольких дней (2—8 дней) падает ниже ЧМ — 0,3 нг/мл ( $10^6$  частиц ВГ В/мл).

*Предположение.* Интервал концентрации 1 нг/мл — 20 нг/мл рассматривается как характерный для КР у больных с острым течением средне-тяжелой формы инфекции ВГ В.

Отметим, что при остром вирусном гепатите кровь больного становится неинфекционной через несколько дней после разгара заболевания. Следовательно, падение концентрации ВГ В не ограничивается величиной ЧМ, а доходит до величины  $10^4$  частиц/мл. Предполагается, что заражение производится 1 мл крови, а объем циркулирующей крови грубо оценим  $10^3$  мл.

В ряде работ представлены данные по общей картине иммунологических и вирусологических событий при остром вирусном гепатите В [79, 116, 119, 136]. Эти данные имеют качественный или полуколичественный характер. Попытаемся выделить единую схему для изменения

\*) Под инфекционным процессом понимается комплекс явлений при «острой желтушной циклической форме с цитологическим синдромом» [3].

концентрации в течение заболевания свободно циркулирующих вирусов гепатита  $B$  ( $V_f$ ).

*Момент заражения.* В экспериментах на добровольцах установлено, что, попав в кровь,  $V_f$  обнаруживается в течение нескольких часов, а затем исчезает [68]. Установлено, что введение индивидууму, инфицированному  $V_f$  (ВГ  $B$ ), антител  $F$  (анти-НВ<sub>s</sub>) эффективно защищает от заболевания, если осуществляется или за несколько дней до заражения или не позже двух дней после заражения.

Следовательно, после момента заражения наблюдается (5—10 ч) снижение концентрации  $V_f$ .

*Инкубационный период.* Период болезни от заражения до первого обнаружения клинических симптомов, обусловленных развитием данного заболевания. Длительность инкубационного периода вирусного гепатита  $B$  у человека от 35 до 100 дней [68]. Вирус или вирусные компоненты могут обнаруживаться в крови больного через 10—14 дней после заражения. Обычно они начинают обнаруживаться ( $V_f > ЧМ$ ) за 7—20 дней до появления клинических симптомов [68]. Инкубационный период гепатита  $B$  характеризуется следующими особенностями:

— на протяжении инкубационного периода не функционируют индуцируемые специфические (антитела,  $T$ -лимфоциты-киллеры) и неспецифические (интерферон) защитные механизмы, в ткани печени отсутствуют признаки воспаления, инфильтрации, уровень интерферонов в крови не меняется [88, 115, 116];

— доля зараженных гепатоцитов на протяжении инкубационного периода мала, ниже чувствительности используемых гистохимических методов и, следовательно, меньше 1—0,1 %.

С длительностью инкубационного периода прямо связана длительность интервала между моментом заражения и первым обнаружением вирусных антигенов в крови. Анализ зависимости величины этого интервала от дозы заражения показал, что он уменьшается с увеличением дозы заражения. Естественно предположить, что такая зависимость обусловлена эффективной скоростью\*) размножения вируса в организме. По усредненным данным по заражению шимпанзе эффективная скорость равна примерно  $0,3 \text{ сут}^{-1}$  [117]. Данные по заражению бурундуков вирусом гепатита дают оценку  $0,2—0,4 \text{ сут}^{-1}$  [94]. Разрозненные клинические данные дают основание предполагать, что для человека эта скорость несколько ниже. Нами была выбрана оценка  $0,14 \text{ сут}^{-1}$ .

*Клинический период.* Выделим следующие характерные этапы клинического периода заболевания:

- неспецифические симптомы заболевания (подъем температуры, слабость...);
- начало желтушного этапа заболевания;
- разгар заболевания;
- период ранней реконвалесценции (восстановления).

*Предположение.* Появление неспецифических симптомов заболевания связано с выработкой стимулированными макрофагами эндrogenного пирогена — интерлейкина-1 (ИЛ-1).

Это предположение подтверждается следующими данными:

- сильные пирогенные свойства ИЛ-1, его способность вызывать лихорадочное состояние (подъем температуры, общее снижение жизнедеятельности, слабость и т. д.) экспериментально доказаны [53, 87];

---

\*) Эффективная скорость размножения вируса — реально наблюдаемая скорость нарастания концентрации вируса в организме, определяемая как его размножением, так и действием постоянно работающих механизмов снижения концентрации вируса (система мононуклеарных фагоцитов, протеолитические ферменты и т. д.).

— можно предположить, что состояние, развивающееся у человека вскоре (через 1—3 дня) после введения вакцины с целью иммунизации, является аналогичным интересующей нас фазе заболевания и вызвано теми же причинами.

Время появления первых неспецифических симптомов вариабельно и составляет в среднем 10—15 дней до разгара заболевания. Следовательно, будем считать, что за 10—15 дней до разгара заболевания происходит активация иммунной системы, в частности макрофагов, что проявляется в выработке ИЛ-1 и появление ряда неспецифических симптомов.

*Начало желтушного этапа заболевания.* Этот момент совпадает с максимумом концентрации и инфекционных вирусных частиц [68, 79]. Вирус и его антигены начинают обнаруживаться у основной части больных за 7—20 дней до начала желтухи [68]. Время между появлением неспецифических симптомов и началом желтухи вариабельно и составляет 7—14 дней. Начало желтухи совпадает с высоким уровнем в крови внутриклеточных ферментов, что свидетельствует об интенсивном разрушении гепатоцитов и, следовательно, о наличии значительного числа специфических  $T$ -клеток эффекторов \*).

*Разгар заболевания.* Согласно приведенным в ряде работ данным разгар заболевания характеризуется исчезновением или резким уменьшением инфекционности сыворотки крови больного [3, 88, 114]. По данным кафедры детских инфекционных болезней 2 МОЛГМИ примерно у 30 % больных концентрация  $HB_{s}Ag$  опускается ниже предела чувствительности метода в течение 3—6 дней после разгара болезни. Клиническая картина заболевания дает основание предполагать, что и у оставшихся больных с гладким течением вирусного гепатита  $B$  концентрация инфекционных вирусных частиц достаточно низка, что может быть связано с иммунным ответом на другие вирусные антигены [49, 62, 107, 138].

*Предположение.* В течение 5—10 дней после разгара заболевания концентрация инфекционных вирусных частиц, способных заражать собственные гепатоциты, опускается ниже границы инфекционности (ИНФ).

Проведенное обсуждение позволяет выделить ряд точек, характеризующих изменение концентрации вируса гепатита  $B$  при остром течении заболевания. Эти данные приведены в табл. 3.

Полученные таким образом значения концентраций не имеют характера точных величин. Правильнее говорить о правдоподобной области концентраций вирусных частиц для различных моментов времени. На рис. 4 приведена такая область концентрации вирусных частиц. Она оценена на основе литературных и клинических данных. При построении этой и всех остальных областей, приведенных на рис. 4, предполагалось, что доза заражения фиксирована, а субпопуляции больных, для которых эти области характерны, достаточно однородна \*\*). Построенная область может быть уточнена на основе экспериментальных данных в рамках конкретной математической задачи. В данной работе использовался только вывод о более высокой, по сравнению с величинами  $H_E$ ,  $H_B$ ,  $E$ ,  $B$ ,  $P$ ,  $F$ , достоверности наших знаний о динамике переменной  $V_j$ .

\*) Оценим, что понимается под «значительным числом специфических  $T$ -клеток-эффекторов». Общее число гепатоцитов —  $3 \cdot 10^{11}$ . Среднее время жизни гепатоцита 200—300 дней, следовательно, каждый день разрушается около  $10^9$  гепатоцитов. Уровень органоспецифических ферментов в крови при гепатите увеличивается в 10—50 раз по сравнению с нормой. Следовательно, каждый день необходимо разрушать около  $10^{10}$  гепатоцитов. Если предположить, что один  $T$ -лимфоцит-эффектор способен разрушить 10 гепатоцитов, то скорость образования  $T$ -эффекторов в этот период около  $10^9$  клеток/день.

\*\*) То есть более однородна, чем физиологическая норма, но менее однородна, чем однояйцевые близнецы.

Т а б л и ц а 3

№ п/п	Время от момента заражения (дни)	Величина переменной	Пояснения
1 2 3 4 5 6 7	0 60 70 80 100 110 120	$10^0-10^4$ $0,5 \times 10^8$ $0,2 \times 10^9$ $0,8 \times 10^9$ $0,5 \times 10^{10}$ $0,6 \times 10^{10}$ $10^1$	<i>Концентрация вирусных частиц (42 нм, 20 нм) [частиц/мл]:</i> доза заражения; уровень чувствительности метода наблюдения; экспоненциальный рост (темп 0,14 1/сут); появление неспецифических симптомов, начало реакции иммунной системы; появление желтухи, достигнута область максимальной концентрации; разгар заболевания; ранний период выздоровления, исчезновение вирусных частиц.
8 9 10	80 100 110	$0,2 \times 10^{-1}$ 0,15 $0,4 \times 10^{-1}$	<i>Концентрация зараженных клеток, <math>C_V</math> [доля от начальной концентрации нормальных клеток]:</i> уровень чувствительности метода наблюдения; область максимальной концентрации; разгар заболевания, $C_V$ около уровня чувствительности.
11 12 13 14 15	90 100 110 120 130	$0,8 \times 10^{-2}$ $0,6 \times 10^{-1}$ 0,2 $0,9 \times 10^1$ $0,2 \times 10^{-1}$	<i>Концентрация пораженных клеток, <math>t</math> [доля от начальной концентрации нормальных клеток]:</i> физиологическая норма; начало заболевания, примерно соответствует легкой форме заболевания; разгар заболевания; раннее восстановление, примерно соответствует легкой форме заболевания; функциональное восстановление (верхняя граница нормы).
16 17	90 105	$0,1 \times 10^{-1}$ 0,5	<i>Концентрация активированных макрофагов, <math>M_V</math> [доля от концентрации неактивированных макрофагов]:</i> начало нарастания концентрации активированных макрофагов; максимум концентрации активированных макрофагов.
18 19 20	100 105 110	$0,1 \times 10^2$ $0,1 \times 10^3$ $0,1 \times 10^4$	<i>Концентрация клеток-помощников в лимфатическом узле, <math>H_E</math> [КУОН] *).</i> Приведенные данные описывают участок нарастания концентрации клеток помощников $H_E$ . Оценка получена на основе метода предельных разведений.
21 22 23	100 105 110	$0,1 \times 10^2$ $0,1 \times 10^3$ $0,1 \times 10^4$	<i>Концентрация * клеток помощников в лимфатическом узле, <math>H_B</math> [КУОН].</i> Предполагается, что динамика $H_B$ совпадает с динамикой $H_E$

Продолжение табл. 3

№ п/п	Время от момента заражения (дни)	Величина переменной	Пояснения
24 25 26	100 105 110	$0,2 \times 10^1$ $0,2 \times 10^2$ $0,2 \times 10^5$	<i>Концентрация клеток эфффекторов в лимфатическом узле, E [КУОН].</i> Приведенные данные описывают участок нарастания концентрации клеток эфффекторов в лимфатическом узле. Оценка кратности нарастания получена на основе гистологических данных.
27 28 29	100 105 110	$0,15 \times 10^1$ $0,15 \times 10^2$ $0,15 \times 10^5$	<i>Концентрация В-лимфоцитов в лимфатическом узле, B [КУОН].</i> Приведенные данные описывают участок нарастания концентрации В-лимфоцитов в лимфатическом узле. Оценка кратности нарастания получена на основе гистологических данных.
30 31 32	105 110 130	$0,1 \times 10^2$ $0,1 \times 10^5$ $0,1 \times 10^4$	<i>Концентрация плазматических клеток в лимфатическом узле, P [КУОН].</i> Предполагается, что на завершающей части участка развития иммунного ответа концентрации В-лимфоцитов и плазматических клеток меняются согласованно.
*) КУОН — кратность увеличения относительно нормальной (гомеостатической) концентрации.			

Концентрация зараженных клеток в органе-мишени. Зараженные гепатоциты экспрессируют на своей поверхности HB<sub>s</sub>Ag и/или HB<sub>e</sub>Ag [3, 98, 101]. Количество таких клеток оценивают, проводя специальное окрашивание кусочков ткани печени и просматривая их затем в микроскоп. О наличии гепатоцитов положительных по HB<sub>s</sub>Ag или HB<sub>e</sub>Ag говорят, когда они составляют 1—0,1 % от всех клеток.

Данные по экспериментальному инфицированию шимпанзе показывает, что зараженные клетки начинают обнаруживаться в печени примерно за две недели до появления первых специфических симптомов заболевания и перестают обнаруживаться или незадолго до периода разгара, или в течение периода разгара заболевания. Таким образом, зараженные клетки наблюдаются на интервале 3—4 недель.

Предположим, что максимальная концентрация этих клеток достигается к началу желтушного периода, т. е. за 5—10 дней до разгара заболевания\*). Величина этой максимальной концентрации определяет (при остром гепатите) тяжесть заболевания. Мы ставим своей задачей моделирование средне-тяжелой формы заболевания, поэтому максимальное значение  $C_V = 0,15$  [100]. Конкретные значения переменной  $C_V$  приведены в табл. 3. Точность этих оценок довольно высока, что выражается в относительно небольшой области, выделенной на рис. 4.

Концентрация пораженных гепатоцитов. Время жизни гепатоцитов колеблется от 100 до 300 и более дней. Следовательно, даже при условии отсутствия заболевания в печени имеется некоторое количество разрушенных гепатоцитов. Долю разрушенных из-за естест-

\*) Это предположение обосновывается тем, что начиная с желтушного периода идет интенсивное разрушение зараженных гепатоцитов лимфоцитами-киллерами (E), и этот процесс при остром гепатите идет более быстро, чем заражение здоровых гепатоцитов циркулирующим вирусом.

венного старения гепатоцитов можно оценить исходя из скорости деления гепатоцитов, равной  $0,3-0,6 \text{ сут}^{-1}$ . Она составляет  $0,5-1 \%$  от исходной концентрации гепатоцитов в печени. Исходя из этой оценки, предположим, что за 20 дней до разгара заболевания, когда защитные системы организма еще не функционируют,  $m = 0,008$ .

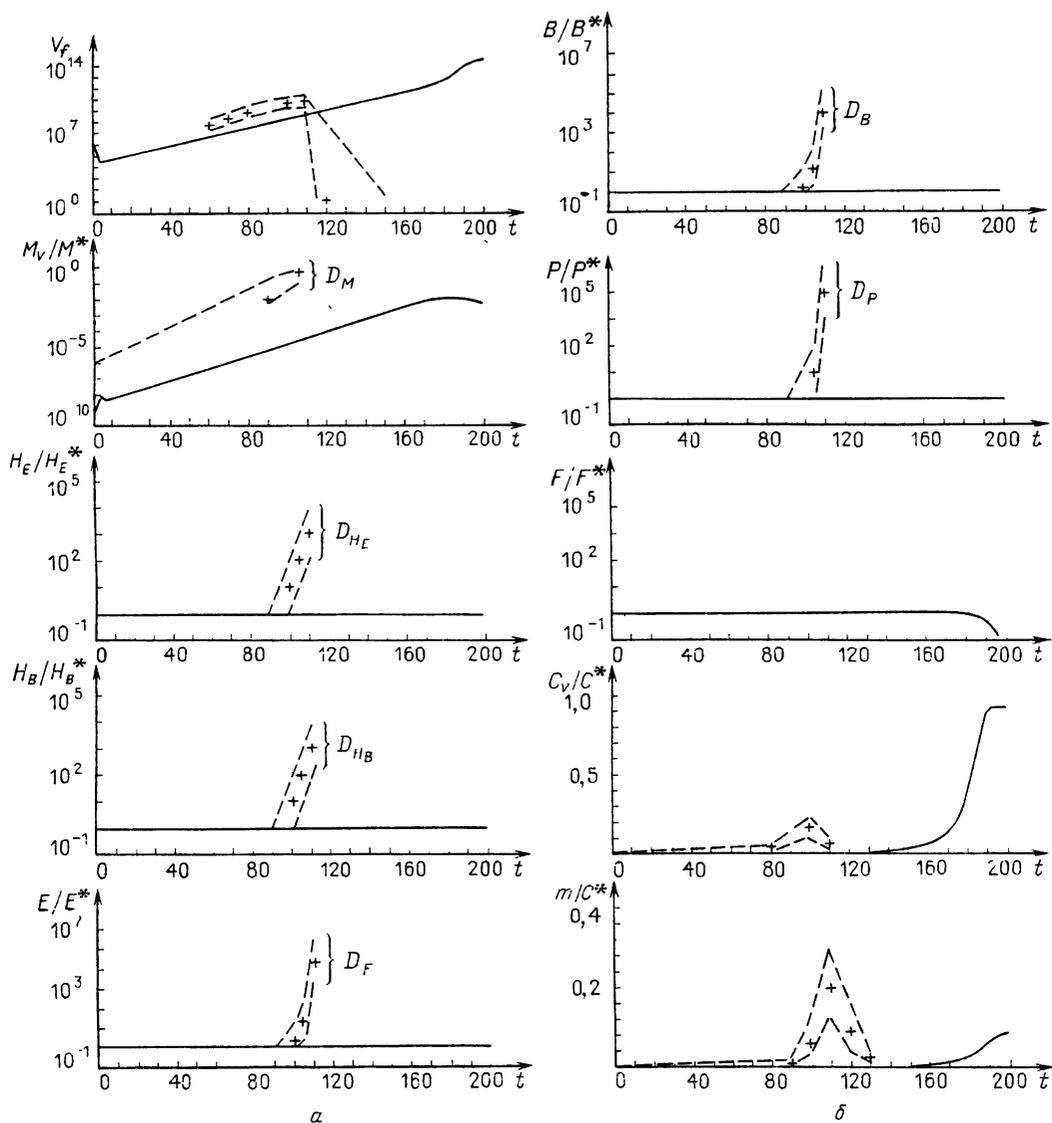


Рис. 4

В течение следующих 10 дней начинается развертывание специфического иммунного ответа, в том числе и  $T$ -клеточного. Это приводит к ускоренному разрушению гепатоцитов и появлению в крови внутриклеточных ферментов, уровень которых достоверно превосходит нормальный и отличается примерно в 8—10 раз [3]. Это дает основание предположить, что на 100-й день от момента заражения или за 10 дней до разгара  $m = 0,06$ .

Разгар болезни (110-й день от момента заражения) характеризуется максимальным значением  $m$ . Так как ставится задача описания средне-тяжелой формы заболевания, то будем считать, что в момент разгара  $m = 0,2$  [116, 118].

Данные на 120-й день от момента заражения и 10-й день после разгара должны характеризовать период ранней реконвалесценции. Мы приняли значение  $m = 0,09$ , исходя из того, что состояние больного в этот момент времени соответствует легкой форме заболевания, но за счет функциональной компенсации доля пораженных клеток несколько выше, чем об этом говорят функциональные пробы печени.

В дальнейшем предполагается функциональное восстановление печени с темпом  $0,12 \text{ сут}^{-1}$  [25]. Данные приведены в табл. 3.

В целом данные по переменным  $V_j$ ,  $C_v$  и  $m$  имеют следующие характерные черты:

— они получены в результате прямых, специфических измерений характеристик, прямо связанных с переменными модели;

— имеющиеся данные описывают как участки нарастания, так и спада соответствующих переменных;

— имеются надежные оценки моментов достижения максимальных величин соответствующих переменных и самих максимумов.

Анализ изменчивости величин  $V_j$ ,  $C_v$  и  $m$  в группе больных, однородных по тяжести и течению заболевания, дал возможность оценить правдоподобные области значений, которые приведены на рис. 4.

Концентрация активированных макрофагов в лимфатических узлах, дренирующих печень. При анализе динамики концентрации  $V_j$  было предположено, что наблюдаемые за 10—15 дней до разгара заболевания первые неспецифические симптомы связаны с выработкой активированными макрофагами ИЛ-1, который является сильным эндогенным пирогеном.

Анализ экспериментальных данных, полученных на животных, показывает, что максимум активации макрофагов совпадает с максимальной концентрацией антигена при условии, что не происходит истощения популяции макрофагов. Вместе с тем, нам не удалось надежно оценить количество или долю макрофагов, активированных как в момент появления неспецифических симптомов, так и в период, предшествующий разгару заболевания. Поэтому ограничимся оценками, основанными на следующих фактах.

Пролиферация специфических  $T$ -лимфоцитов начинается при активации макрофагов в концентрации 4—8 нг/мл [130]. Это примерно соответствует области концентрации  $\text{HB}_s\text{Ag}$  на 80—90 день от момента заражения.

Предположим, что на 90-й день активирован 1 % макрофагов. При этом имеется в виду, что такую степень активации можно отнести еще к норме, так как при выраженной антигенной стимуляции активируется 50—60 % и более макрофагов [64, 143]. Таким образом, на 90-й день фиксируется нижняя граница доли активированных макрофагов, а на 105-й день, за 5 дней до клинического разгара, фиксируется верхняя оценка числа активированных макрофагов — 50 %. Участок спада доли активированных макрофагов не описывается, так как предполагаем, что скорость потери макрофагами активированного состояния определена в опытах *in vitro* [51, 61, 64].

Концентрация специфических иммунокомпетентных клеток ( $H_E$ ,  $H_B$ ,  $E$  и  $B$ ) в лимфатических узлах, дренирующих печень. У нас нет данных, описывающих изменение концентрации в лимфатических узлах иммунокомпетентных клеток, специфических к антигенам вируса гепатита  $B$  в течение заболевания. Поэтому для уточнения величин коэффициентов модели, как и в случае концентрации активированных макрофагов, мы будем использовать косвенные оценки, основанные на ряде предположений.

Предположим, что процесс размножения лимфоцитов локализован в основном в лимфатических узлах, дренирующих печень.

Предположим, что процесс размножения иммунокомпетентных клеток начинается с момента достижения пороговой концентрации вирусных антигенов (90-й день от момента заражения) и количественные закономерности этого процесса аналогичны наблюдаемым при стимуляции периферических лимфатических узлов в эксперименте с неразмножающимся антигеном, по крайней мере в течение первых 10 дней от начала антигенной стимуляции.

Предположим, что данные по изменению численности специфических лимфоцитов-помощников в стимулированном лимфатическом узле, полученные методом предельных разведений, с достаточной точностью (до порядка) соответствуют интересующей нас динамике величин  $H_E$  и  $H_B$ . Дело в том, что описываемые в модели переменные  $H_E$ ,  $H_B$ , как и  $E$ ,  $B$ , соответствуют клеткам, находящимся в стадии  $G_{1A}$  и отчасти  $G_0$  клеточного цикла. При интенсивной антигенной стимуляции значительная доля клеток (свыше 90 %) может находиться в других фазах клеточного цикла ( $G_{1B}$ ,  $S$ ,  $G_2$ ,  $M$ ). Однако можно предположить, что при проведении измерений методом предельных измерений гибель клеток, находящихся в фазах  $S$ ,  $G_2$  и  $M$ , более вероятна, чем клеток в фазах  $G_0$  и  $G_{1A}$ .

Данные, описывающие участок нарастания концентрации специфических клеток помощников, построенные по данным работы [99], приведены в табл. 3 и на рис. 4.

Данные, описывающие участок нарастания концентрации  $B$ -лимфоцитов в лимфатических узлах, оценены по данным, взятым из [103], где приведены микрофотографии срезов лимфатического узла в различные моменты времени после начала антигенной стимуляции. Предполагая, что  $B$ -лимфоциты, составляющие основную массу (>90 %) зародышевого центра, являются потомками одного или немногих  $B$ -лимфоцитов [103], можно оценить кратность нарастания численности  $B$ -лимфоцитов данной специфичности по изменению объема зародышевого центра. Данные приведены в табл. 3 и на рис. 4.

Данные, описывающие участок нарастания концентрации специфических клеток-эффекторов ( $E$ ), были оценены следующим образом. Во-первых, данные по размножению клеток-эффекторов в опытах *in vitro* и *in vivo* не давали оснований для предположения, что скорость этого процесса существенно отличается от скорости размножения  $B$ -клеток [90, 93]. Во-вторых, данные, приведенные в работе [83] показывают, что, если клетки-эффекторы данной специфичности могут составлять до 5—10 % от общего числа лимфоцитов в лимфе, оттекающей от стимулированного лимфатического узла, то, предположив исходную частоту лимфоцитов-эффекторов данной специфичности равной  $10^{-6}$ — $10^{-7}$ , мы получим кратность нарастания концентрации зрелых лимфоцитов-эффекторов, равную  $10^4$ — $10^6$ . Эта оценка согласуется с оценкой для  $B$ -лимфоцитов. Скорость нарастания концентрации клеток  $E$  в различные моменты времени после начала реакции на антиген не удалось оценить столь прямо, как для  $B$ -клеток. Однако данные [83, 84] показывают, что рост на завершающих этапах размножения (4—7-е сутки после начала стимуляции) достаточно быстрый. Все это послужило основанием для предположения, что динамика роста концентрации клеток  $E$  совпадает с клетками  $B$ . Данные приведены в табл. 3 и на рис. 4.

Анализ имеющихся литературных данных показал, что оценить величину максимума концентраций различных субпопуляций лимфоцитов, моменты достижения этих максимумов, а также дать количественные оценки для участка спада концентраций соответствующих субпопуляций трудно по ряду причин.

В прекращении процесса размножения и дифференцировки лимфоцитов на высоте иммунного ответа существенную роль играют процессы,

не учитываемые в модели противовирусного иммунного ответа (супрессия, изменения в режиме выработки дифференцировочных и ростовых факторов и т. д.).

В этот период происходит процесс расселения антигенспецифических клеток за пределы системы стимулированных лимфатических узлов.

Поэтому предлагается использовать оценки изменения концентрации клеток только на участке разворачивания иммунного ответа, а максимальные значения и участок снижения концентраций клеток описывать, основываясь на достаточно достоверных клинико-экспериментальных данных по динамике  $V_f$ ,  $C_v$  и  $m$ , а также оценках скорости потери клетками активированного состояния, оцененных в опытах *in vitro*.

Концентрация плазматических клеток в лимфатических узлах дренирующих печень. В опытах по анализу клеточного состава лимфы, оттекающей из лимфатического узла в разные сроки после стимуляции его антигеном [83, 93], и анализу изменений в гистологии самого лимфатического узла [121] было установлено, что первые плазматические клетки появляются в лимфатическом узле и оттекающей лимфе спустя 3—4 дня, а группы размножающихся и дифференцирующихся  $B$ -клеток на 4—5-й день после антигенной стимуляции. Эти группы формируются в течение 10—12 дней после антигенной стимуляции, после чего начинается интенсивное формирование плазматических клеток, количество которых быстро нарастает [121].

Предположим, что кратность увеличения числа плазматических клеток равна кратности увеличения числа  $B$ -клеток, дифференцированными потомками которых они являются.

Значительная часть плазматических клеток выходит из лимфатического узла и они могут быть обнаружены среди клеток периферической крови. Анализ изменения концентрации плазматических клеток в периферической крови больных вирусным гепатитом  $B$  дает возможность [25] оценить изменение концентрации этих клеток на участке спада. Данные приведены в табл. 3 и на рис. 4.

Концентрация специфических антител. В данной работе было решено не использовать никаких данных и оценок по изменению концентрации антител в течение заболевания. Сделано это на основании нескольких фактов и утверждений.

— В работе [61] приведены экспериментальные данные по измерению константы-аффинитета антител к  $HB_sAg$ , а в [17] приведены величины констант скоростей прямой и обратной реакции для антител к различным антигенам. Таким образом, имеется возможность надежно оценить величину и допустимые границы изменения соответствующего коэффициента модели.

— В течение практически всего заболевания свободные антитела к  $HB_sAg$  не обнаруживаются в крови больного, так как там находится антиген.

— Наличие областей, например, в лимфатических узлах с повышенной концентрацией антител (места выработки антител плазматическими клетками) затрудняет простую интерпретацию величины переменной  $F$  модели противовирусного иммунного ответа на интервале времени от заражения до раннего выздоровления.

Таким образом, завершено описание и обоснование обобщенной картины заболевания вирусным гепатитом  $B$ . Приведенные данные дают хотя и упрощенную, но сохранившую основные количественные закономерности схему такого сложного явления, как вирусное заболевание. Эти данные будут использованы для уточнения величин коэффициентов модели противовирусного иммунного ответа.

### 3. ПОСТРОЕНИЕ ОБЛАСТЕЙ ДОПУСТИМЫХ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ

#### 3.1. Обсуждение физического смысла переменных модели

Математическая модель противовирусного иммунного ответа описывает основные иммунные процессы, развивающиеся в организме при вирусном заболевании. Для решения задачи построения начальной области значений коэффициентов модели на основе экспериментальных данных необходимо конкретизировать физический смысл переменных модели, учитывая локализацию описываемых процессов в различных тканях и органах организма. Известно, что процессы активации, пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы происходят в основном в системе лимфатических узлов, окружающих поражаемый вирусом орган-мишень; процессы взаимодействия вирусных частиц и антител — в лимфе, крови и органе-мишени; процессы заражения, размножения вирусов и разрушения зараженных клеток органа локализованы в органе-мишени. Таким образом, в модели представлены процессы, происходящие в трех блоках организма — блоке лимфатические узлы (ЛУ), блоке орган-мишень (ОМ) и блоке кровь (К). В случае вирусного гепатита В в качестве оценок объемов этих блоков можно взять величины:

$$Q_{\text{ЛУ}} \approx 50 \text{ мл}; \quad Q_{\text{П1}} \approx 100 \text{ мл}; \quad Q_{\text{П2}} \approx 900 \text{ мл}; \quad Q_{\text{К}} \approx 1000 \text{ мл}.$$

Здесь  $Q_{\text{П1}}$  — объем межклеточного пространства печени, а  $Q_{\text{П2}}$  величина объема всех клеток печени (гепатоцитов).

Рассмотрим количественное распределение по отдельным блокам клеток и веществ, участвующих в процессах, описывающих уравнениями модели.

1. Зараженные вирусами и пораженные клетки печени локализованы только в пределах блока печень  $Q_{\text{П2}}$ .

2. Вирусные частицы достаточно быстро (1—30 мин) переносятся из одного блока в другой, и их концентрацию можно считать одинаковой во всех блоках.

3. Молекулы антител характеризуются примерно такими же скоростями переноса и взаимодействия, что и вирусные частицы, но с тем отличием, что если вирусные частицы имеются в избытке на протяжении практически всего заболевания, то антитела к  $\text{HB}_s\text{Ag}$  при остром вирусном гепатите появляются после завершения клинической фазы заболевания.

4. Активированные макрофаги, зрелые  $T$ -лимфоциты-помощники, продуцирующие лимфокины, зрелые  $B$ -лимфоциты локализованы в блоке ЛУ. Действительно, гомеостатическое соотношение концентрации  $H_v$ ,  $H_e$ ,  $B$  в ЛУ и в крови составляет величину  $10^4$ , в то время как  $Q_{\text{К}}/Q_{\text{ЛУ}} \approx 10^2$  [54].

5. Плазматические клетки локализованы в ЛУ. Хотя из экспериментальных данных известно, что до 50 % плазматических клеток в разгар заболевания могут выходить в кровь, однако с учетом того, что  $Q_{\text{К}}/Q_{\text{ЛУ}} \approx 10^2$ , максимальная концентрация плазматических клеток в крови на 2 порядка ниже, чем в ЛУ [35, 139].

6. Определение сложности представляет установление преимущественного места локализации специфических  $T$ -лимфоцитов-эффекторов. Это связано с тем, что в рамках модели функционально разнородные популяции, включающие предшественников  $T$ -лимфоцитов-эффекторов, пролиферирующих  $T$ -эффекторов и зрелых дифференцированных цитотоксических  $T$ -лимфоцитов, рассматриваются как функционально однородные. Причем если первые две популяции локализованы в блоке ЛУ, то цитотоксические  $T$ -лимфоциты локализуются в объеме блока печени  $Q_{\text{П1}}$ .

Поскольку нам представляется более существенным с точки зрения моделируемых процессов описать процессы развития иммунного ответа (активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток), мы считаем что функционально однородная популяция  $T$ -лимфоцитов-эффекторов локализована в блоке ЛУ, а процесс переноса  $T$ -эффекторов из ЛУ в печень можно учесть при выборе величины коэффициента модели, описывающего скорость разрушения зараженных клеток.

С учетом изложенного поясним физический смысл переменных модели:

$V_f(t)$  — количество полноценных вирусных частиц (HBV) и 20 нм частиц  $HB_sAg$  в 1 мл объема каждого из блоков. Единицы измерения концентрации: 1 частица/мл или 1 моль/мл =  $6,02 \times 10^{23}$  частиц/мл. Предполагается, что соотношение концентраций HBV/ $HB_sAg$  постоянно и составляет  $10^{-2} - 10^{-3}$ .

$M_V(t)$  — количество стимулированных (антигенпрезентирующих и ИЛ-1 продуцирующих) макрофагов в 1 мл блока ЛУ.

Единица измерения 1 моль/мл =  $6,02 \times 10^{23}$  кл/мл.

$H_E(t)$  — количество активированных, вырабатывающих ИЛ-2  $T$ -лимфоцитов-хелперов, обеспечивающих пролиферацию  $T$ -лимфоцитов-эффекторов в 1 мл блока ЛУ (кл/мл или моль/мл).

$H_B(t)$  — количество активированных  $T$ -лимфоцитов-хелперов, обеспечивающих пролиферацию  $B$ -лимфоцитов в 1 мл блока ЛУ (кл/мл, моль/мл).

$E(t)$  — количество  $T$ -лимфоцитов-эффекторов в 1 мл блока ЛУ (кл/мл, моль/мл).

$B(t)$  — количество  $B$ -лимфоцитов в 1 мл блока (кл/мл, моль/мл).

$P(t)$  — количество плазматических клеток блока ЛУ (кл/мл, моль/мл).

$F(t)$  — количество молекул антител  $IgG$  в мл объема каждого из блоков (молекул/мл, моль/мл).

$C_V(t)$  — количество зараженных вирусами клеток в 1 мл печени объема  $Q_{п2}$  (кл/мл, моль/мл).

$m(t)$  — количество пораженных (разрушенных клеток) в 1 мл печени объема  $Q_{п2}$  (кл/мл, моль/мл).

Отметим, что, используя значения концентраций перечисленных переменных модели и имея оценки  $Q_{лу}$ ,  $Q_k$ ,  $Q_{п1}$ ,  $Q_{п2}$  можно легко получить оценки количества соответствующих характеристик вирусного заболевания во всем организме.

### 3.2. Построение оценок значений коэффициентов

Перейдем к построению оценок областей значений коэффициентов модели, феноменологически описывающих процессы активации, пролиферации и деления клеток. При этом будут существенно использоваться результаты иммунологических экспериментов *in vitro*.

Рассмотрим уравнение для стимулированных макрофагов, т. е. макрофагов, осуществляющих презентирование комплексов антигенных детерминант с молекулами Ia-антигена и выработку молекул интерлейкина-1 (ИЛ-1):

$$\frac{dM_V}{dt} = \gamma_{MV} V_f \left\{ \frac{V_f^M}{V_f^M + V_f} - \frac{M_V}{M^*} \right\} - \alpha_M M_V. \quad (3.1)$$

Это уравнение содержит описание процесса стимуляции макрофагов, несущих Ia-антиген, и процесса потери стимулированного состояния. Величина  $M^*$  характеризует количество макрофагов в 1 мл ЛУ, несущих достаточное количество Ia-антигена. Величина этой популяции, согласно результатам работы [125], составляет 10—50 % от общего числа

макрофагов  $M_0$  в ЛУ. Поскольку  $M_0 \approx 3,3 \times 10^6$  кл/мл [35] для  $M^*$  имеем оценки:

$$M^* \approx 3 \times 10^5 - 1,6 \times 10^6 \text{ кл/мл.}$$

Коэффициент  $\gamma_{MV}$ , феноменологически характеризующий скорость перехода макрофага в стимулированное состояние, будем называть константой скорости стимуляции макрофага. Известно, что после поглощения достаточного количества молекул антигена ( $V_M$ ), время перехода макрофага в стимулированное состояние составляет от 3 до 10 мин, т. е.  $t_{M \rightarrow MV} \approx 3 - 10$  мин [52]. Оценим величину  $V_M$  — стимулирующей дозы антигена для одного макрофага. Согласно экспериментам по изучению эффекта насыщения количества стимулированных макрофагов от количества антигена [48, 51, 97, 130], величина  $V_M$  составляет  $10^{-4} - 10^{-2}$  от веса одного макрофага и, таким образом, с учетом различной иммуногенности,  $V_M \approx 10^{-14} - 10^{-10}$  г/кл. Тогда для стимуляции  $M^*$  единиц макрофагов 1 мл ЛУ требуется количество антигена  $V_{M^*} = V_M M^*$ . Необходимо пояснить, что выбором области значений коэффициента мы хотим описать за время  $t_{M \rightarrow MV}$  процесс стимуляции не отдельного макрофага, а существенной доли популяции Ia-несущих макрофагов ЛУ, поскольку предполагаем, что развитие противовирусного иммунного ответа при остром вирусном заболевании связано с активацией не менее 10 % макрофагов  $M^*$  в дренирующих орган ЛУ [64, 91, 143]. Учитывая сказанное, а также структуру члена уравнения (3.1), описывающего процесс стимуляции, для построения оценки  $\gamma_{MV}$  на основе  $t_{M \rightarrow MV}$  и  $V_{M^*}$  можно воспользоваться следующей схемой:

$$\gamma_{MV} = \frac{M^* \text{ (моль/мл)}}{t_{M \rightarrow MV} V_{M^*} \text{ (сут. моль/мл)}}. \quad (3.2)$$

Тем самым, константа скорости  $\gamma_{MV}$  позволит описать в рамках уравнения процесс стимуляции  $M^*$  макрофагов ЛУ за время  $t_{M \rightarrow MV}$  при условии, что количество антигена достаточно, т. е. равно  $V_M \times M^*$ . Перейдем к количественной оценке  $\gamma_{MV}$ . В случае вирусного гепатита  $B$  вес одной вирусной частицы ВГ  $B$  составляет  $3,2 \times 10^{-17}$  г, а вес одной 20 нм частицы НВ<sub>s</sub>Ag —  $4 \times 10^{-18}$  г, т. е. стимулирующая доза для одного макрофага составляет  $\approx 3 \times 10^3$  ВГ  $B$  или  $2,5 \times 10^4$  НВ<sub>s</sub>Ag. Поскольку предполагается, что до и в течение разгара острого вирусного гепатита  $B$  соотношение концентраций ВГ  $B$ : НВ<sub>s</sub>Ag стабильно и составляет ( $10^{-2} - 10^{-3}$ ): 1, естественно предположить, что стимулируют макрофаги в основном частицы НВ<sub>s</sub>Ag. Следовательно, стимулирующая доза составляет  $6 \times 10^4$  частиц НВ<sub>s</sub>Ag  $\approx 10^{-19}$  моль НВ<sub>s</sub>Ag, а в принципе, лежит в пределах от  $2,5 \times 10^4$  частиц НВ<sub>s</sub>Ag до  $2,5 \times 10^8$  частиц НВ<sub>s</sub>Ag. Пренебрегая временем, необходимым для встречи в 1 мл объема ЛУ  $6 \times 10^4$  частиц и одного макрофага, получим оценку  $\gamma_{MV}$  \*):

$$\gamma_{MV} \approx 10^{-7} - 10^{-1} \text{ сут}^{-1}.$$

Коэффициент  $\alpha_M$  характеризует скорость потери стимулированным макрофагом  $M_V$  способности к презентированию антигена и выработки ИЛ-1. Согласно работам [24, 25] его можно оценить величиной  $\alpha_M \approx 1 - 1,5 \text{ сут}^{-1}$ .

Член  $V_f / (V_f^M + V_f)$  введен в уравнение (3.1) для того, чтобы феноменологически описать уменьшение прироста скорости стимуляции макрофагов при больших концентрациях антигена. Величина коэффици-

\*) Более подробное рассмотрение процесса стимуляции макрофага должно учитывать концентрацию антигена, форму, в которой он присутствует (молекулярная, вирусные частицы, комплексы антиген — антитело и т. д.), скорость взаимодействия макрофага с данным антигеном.

ента  $V_f^M$ , с учетом того, что существенная доля макрофагов (не менее 50 %) активируется при концентрациях  $NB_s Ag \approx 10^{11}$  частиц/мл [130], в то время как максимально наблюдаемая концентрация  $NB_s Ag$  в крови составляет  $10^{13}$  частиц/мл [79], была оценена нами как  $V_f^M \approx 10^{12}$  частиц/мл  $\approx 0,17 \times 10^{-11}$  моль/мл.

Таким образом, мы построили оценки области начальных значений всех коэффициентов, входящих в уравнение для стимулированных макрофагов. В табл. 4 они приведены в единой системе единиц, соответствующей измерению концентраций в (моль/мл).

Рассмотрим уравнение для активированных, т. е. продуцирующих ИЛ-2,  $T$ -лимфоцитов-помощников клеточного иммунитета:

$$\frac{dH_E}{dt} = b_H^{(E)} \{ \xi(m) \rho_H^{(E)} M_V(t - \tau_H^{(E)}) H_E(t - \tau_H^{(E)}) - M_V(t) H_E(t) \} - b_p^{(H_E)} M_V H_E E + \alpha_H^{(E)} (H_E^* - H_E). \quad (3.3)$$

Это уравнение описывает процессы стимуляции активированных  $T$ -помощников, деления, участия в кооперации с  $T$ -лимфоцитами-эффекторами и потери активированного состояния. Предполагается, что процесс активации предшественников  $T$ -лимфоцитов-помощников стимулированными макрофагами происходит мгновенно, а не 12—24 часа, как это имеет место в действительности [125].

Величина  $H^*$  характеризует гомеостатическое число специфических к  $NB_s$ -антигену  $T$ -лимфоцитов-помощников в 1 мл ЛУ. Известно, что количество предшественников  $T$ -помощников в 1 мл ЛУ составляет  $7 \times 10^8$  кл/мл [35, 121], частота лимфоцитов данной специфичности есть  $1:(10^{-6}-10^{-7})$  [27, 139], а среднее число клонов, индуцируемых одним антигеном, составляет порядка 10 [17]. Таким образом,

$$H^* \approx 700-7000 \text{ кл/мл} \approx 10^{-21}-10^{-20} \text{ моль/мл.}$$

Коэффициент  $b_H^{(E)}$ , феноменологически характеризующий скорость перехода активированного  $T$ -помощника из фазы  $G_1$  в фазу  $S$  клеточного цикла, будем называть константой скорости стимуляции  $T$ -лимфоцитов-помощников. Для оценки его величины воспользуемся тем, что длительность процесса подготовки активированного  $T$ -хелпера к делению составляет  $t_{H:G_1 \rightarrow S} = 14-24$  ч, причем для осуществления этого процесса необходим постоянный контакт со стимулированным макрофагом  $M_V$  [125]. Известно также, что в ходе выраженной реакции иммунной системы на чужеродный антиген число специфических  $T$ -лимфоцитов-помощников в ЛУ может возрастать в  $10^2-10^3$  раз [130], составляя, таким образом,  $7 \times 10^4-7 \times 10^6$  кл/мл. Ставя своей целью реалистическое описание процесса активации популяции  $T$ -хелперов этих масштабов с помощью уравнения (3.3), в качестве оценки величины  $b_H^{(E)}$  можно воспользоваться подходом, реализованным при выборе начального значения  $\gamma_{MV}$ . Мы имеем две характеристики процесса стимуляции перехода клеток  $H_E$  из  $G_1$  в  $S$ :  $t_{H:G_1 \rightarrow S}$  и величину достаточного количества  $M_V^{HE}$  макрофагов, обеспечивающих стимуляцию  $7 \times 10^4-7 \times 10^6$   $T$ -хелперов/мл, в качестве макрофагов, равное  $M^*$  — числу Ia-несущих макрофагов ЛУ. Тогда константа скорости стимуляции  $T$ -помощников клеточного иммунитета может быть оценена на основе соотношения:

$$b_H^{(E)} = \frac{1}{t_{H:G_1 \rightarrow S} M^*} \approx 4 \times 10^{17} - 3 \times 10^{18} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}. \quad (3.4)$$

Соотношение (3.4) в рамках уравнения (3.3) позволяет упрощенно описать за время  $\Delta t = t_{H:G_1 \rightarrow S}$  процесс стимуляции всех специфических ак-

тивированных  $T$ -помощников ЛУ при условии, что количество стимулированных макрофагов достаточно, т. е.  $M_V \approx M^*$ .

Коэффициент  $\tau_H^{(E)}$  характеризует продолжительность цикла деления стимулированных  $T$ -помощников, т. е. задержку в появлении  $T$ -хелперов в результате деления (переходу из фазы  $G_1$  в  $S$  — фазу клеточного цикла и ее завершение). Согласно [125],

$$\tau_H^{(E)} \approx 10 - 20 \text{ ч.}$$

Коэффициент  $\rho_H^{(E)}$  характеризует количество образующихся  $T$ -помощников, в данном случае, в результате одного цикла деления:  $\rho_H^{(E)} = 2$ .

Коэффициент  $\alpha_H^{(E)}$  характеризует скорость старения активированных  $T$ -помощников, т. е. с учетом их функции по выработке ИЛ-2, среднюю продолжительность выработки ИЛ-2. Согласно работе [122] последняя составляет 20—30 ч, а следовательно,

$$\alpha_H^{(E)} = (0,8 - 1,2) \text{ сут}^{-1}.$$

Коэффициент  $b_p^{(HE)}$  в составе члена  $b_p^{(HE)} M_V H_E E$ , описывающего гипотезу «моногамии» в уравнении (3.3), по существу, введен для феноменологического описания эффекта супрессии, который реализуется при избыточном количестве  $T$ -помощников [131]. С учетом этого обстоятельства влияние  $b_p^{(HE)}$  на динамику популяции  $T$ -хелперов не должно сказываться в области концентраций  $H_E < 10^7$  кл/мл. Под понятием «не должно сказываться» мы имеем в виду, что величина  $b_p^{(HE)}$  должна быть выбрана такой, чтобы при описании пролиферации  $T$ - и  $B$ -лимфоцитов с кратностью увеличения концентраций в ЛУ в  $10^5 - 10^6$  раз концентрация  $T$ -лимфоцитов-помощников не снижалась бы ниже гомеостатической.

Поэтому величина  $b_p^{(HE)}$ , как и  $b_p^{(HB)}$ , строилась после исследования зависимости функционалов  $H_{\max} = \max_{0 < t < T} (H(t))$ ,  $H_{\min} = \min_{0 < t < T} (H(t))$  реше-

ний модели от значений  $b_p^{(HE)}$  в широких пределах. Подробнее эта процедура рассматривается в работе [32].

В данной работе, следуя гипотезе о «моногамии», мы выбрали в качестве оценки  $b_p^{(HE)}$  величину  $b_p^{(HB)}$ , константы скорости стимуляции  $T$ -эффлектора.

Уравнение для активированных  $T$ -лимфоцитов-помощников  $B$ -клеток, регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки  $B$ -лимфоцитов путем выработки ИЛ-2, VCSGF и VCSDF — факторов роста и дифференцировки, аналогично уравнению для  $T$ -помощников клеточного иммунитета, имеет вид:

$$dH_B/dt = b_H^{(B)} \{ \xi(m) \rho_H^{(B)} M_V (t - \tau_H^{(B)}) H_B (t - \tau_H^{(B)}) - M_V(t) H_B(t) \} - b_p^{(HB)} M_V H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B)$$

Это уравнение описывает процессы стимуляции (переход из фазы  $G_1$  в  $S$ -фазу) активированных  $T$ -помощников  $H_B$ , деления, участия в кооперации с  $B$ -лимфоцитами и потери активированного состояния. Механизмы этих процессов и их описание в модели противовирусного иммунного ответа одинаковы как у  $H_E$ , так и  $H_B$ -лимфоцитов. Поэтому значения коэффициентов  $b_H^{(B)}$  — константа скорости стимуляции  $T$ -помощников для  $B$ -лимфоцитов,  $\rho_H^{(B)}$ ,  $\tau_H^{(B)}$ ,  $\alpha_H^{(B)}$ ,  $b_p^{(HB)}$  равны соответствующим значениям коэффициентов для  $H_E$ -помощников. Величина  $H_B^*$ , характеризует гомеостатическое количество специфических к  $H_B$ -антигену  $T$ -помощников в 1 мл ЛУ.

Известно, что оптимальное отношение числа специфических  $T$ -помощников к числу специфических  $B$ -лимфоцитов (в фолликулах) составляет 1:10, в отличие от отношения 1:1 в коре ЛУ в случае клеточного иммунитета [35, 121]. Используя этот факт, а также информацию по оценке  $H_E^*$ , приведенную выше, получим следующую оценку гомеостатического числа  $T$ -помощников для  $B$ -клеток в 1 мл ЛУ:

$$H_B^* \approx 70 - 700 \text{ кл/мл} \approx (10^{-22} - 10^{-21}) \text{ моль/мл.}$$

Таким образом, анализ и построение оценок областей значений коэффициентов, входящих в уравнения для  $T$ -лимфоцитов-помощников, завершены.

Рассмотрим уравнение для активированных, т. е. экспрессирующих реценторов к ИЛ-2, предшественников  $T$ -лимфоцитов эфффекторов:

$$dE/dt = b_p^{(E)} \{ \xi(m) \rho_E M_V(t - \tau_E) H_E(t - \tau_E) E(t - \tau_E) - M_V(t) H_E(t) E(t) \} - b_{EC} C_V E + \alpha_E (E^* - E). \quad (3.5)$$

Это уравнение описывает процессы стимуляции к пролиферации  $T$ -эфффекторов, деления, гибели вследствие разрушения зараженных клеток и поддержания гомеостаза. Предполагается, что процесс активации (переход из фазы  $G_0$  и  $G_1$ )  $T$ -лимфоцитов-эфффекторов происходит мгновенно (в действительности 4—5 часов [69]), что популяция  $T$ -эфффекторов функционально однородна, т. е. не учитывается ее разделение на предшественников, активированные и цитотоксические  $T$ -лимфоциты-эфффекторы. Предположение о мгновенности активации представляется корректным, если учесть большую (до 10 суток) длительность активированного состояния по сравнению с фазой развертывания иммунного ответа 7—10 сут [84, 90].

Величина  $E^*$  характеризует гомеостатическое количество специфических к  $NB_3$ -антигену  $T$ -лимфоцитов-эфффекторов в 1 мл ЛУ. Известно, что числу предшественников  $T$ -эфффекторов в лимфоузле оценивается величиной  $7 \times 10^8$  кл/мл [35, 121], частота лимфоцитов данной специфичности составляет  $10^{-6} - 10^{-7}$  [70, 139], а количество различных клонов, индуцируемых одним антигеном, порядка 10 [17]. Следовательно, величина  $E^*$  лежит в пределах:  $E^* \approx 700 - 7000$  кл/мл  $\approx 10^{-21} - 10^{-20}$  моль/мл.

Коэффициент  $b_p^{(E)}$ , феноменологически характеризующий скорость перехода активированного  $T$ -эфффектора из фазы  $G_1$  в фазу  $S$  клеточного цикла, назовем константой скорости стимуляции  $T$ -эфффекторов. Известно, что длительность процесса подготовки активированного  $T$ -лимфоцита-эфффектора к циклу делений составляет в среднем 1 ч:

$$t_{E: G_1 \rightarrow S} \approx 1 \text{ ч,}$$

причем для осуществления этого процесса необходимо присутствие достаточного количества молекул ИЛ-2 и, возможно, антигенпрезентирующих макрофагов [69], что описано в модели с помощью трехклеточной схемы взаимодействия. Известно также, что в ходе иммунной реакции на чужеродный антиген число специфических лимфоцитов может возрасти в  $10^4 - 10^5$  раз, причем этот процесс связан с активацией большой доли  $M^*$  макрофагов лимфоузла [83]. Ставя своей целью реалистическое описание процесса стимуляции популяции  $T$ -эфффекторов этих масштабов на основе уравнения (3.5), для оценки величины  $b_p^{(E)}$  воспользуемся следующей схемой, аналогичной введенным ранее в (3.2), (3.4):

$$b_p^{(E)} = \frac{1}{t_{E: G_1 \rightarrow S} M_V^E H_E^E}. \quad (3.6)$$

В соответствии со сказанным выше, в качестве оценки величины  $M_V^E$  можно взять  $M^*$ , а в качестве  $H_E^E$  — взять  $H_E^E \approx 10 \cdot E^*$ , учитывая тот факт, что при больших количествах  $E$  вокруг  $T$ -помощников, эффективность использования вырабатываемого интерлейкина-2 повышается и, таким образом, один  $H_E$  способен простимулировать несколько  $T$ -эффекторов [90]. Тогда допустимая область значений константы скорости стимуляции  $T$ -эффекторов лежит в пределах:

$$b_p^{(E)} \approx (5 \times 10^{37} - 7 \times 10^{39}) \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \cdot \text{сут}^{-1}.$$

Соотношение (3.6) в рамках модельного описания трехклеточной схемы взаимодействия (3.5) позволяет упрощенно описать за время  $\Delta t = t_{E:C_1 \rightarrow S}$  процесс стимуляции активированных специфических  $T$ -эффекторов ЛУ при условии, что количество стимулированных макрофагов и  $T$ -помощников достаточно, т. е.  $M_V \approx M^*$ ,  $H_E \approx 10 \cdot E^*$ .

Коэффициент  $\tau_E$  характеризует продолжительность цикла последовательных делений стимулированных  $T$ -эффекторов, в течение которого не требуется участия  $M_V$ , а вклад  $H_E$  можно считать постоянным. Используя оценки для времени сохранения активированного состояния  $M_V$  и  $H_E$  [24, 52, 122];  $\tau_E$  можно оценить величиной  $\approx 2-3$  сут, причем цикл делений состоит из 4-х последовательных делений длительностью 12—24 ч. Отсюда непосредственно следует, что количество образующихся  $T$ -эффекторов  $\rho_E$  в результате одного цикла делений составляет  $\approx 10-18$  клеток.

Коэффициент  $\alpha_E$  описывает скорость старения  $T$ -эффекторов и в соответствии с работой [95] выбран равным  $\alpha_E \approx (2-3 \text{ сут})^{-1}$ , что соответствует среднему времени жизни цитотоксических  $T$ -лимфоцитов.

Коэффициент  $b_{EC}$  феноменологически характеризует процесс гибели цитотоксических  $T$ -эффекторов, обусловленный их участием в разрушении зараженных вирусами клеток органа-мишени.

Анализ кинетики лизиса зараженных вирусами клеток показал, что цитотоксические  $T$ -лимфоциты в многоклеточных конъюгатах наносят летальные повреждения последовательно, причем в зависимости от числа клеток-мишеней в конъюгате и нанесенных ранее повреждений среднее время между повреждениями  $t_{E:C_V \rightarrow m} \approx 4-30$  мин [95, 113]. Учитывая, что один  $T$ -лимфоцит-эффектор способен разрушить до 10 мишеней [95, 113], можно предположить, что при достаточном числе клеток-мишеней среднее время жизни цитотоксического лимфоцита уменьшается до 40—300 мин. Тогда оценку  $b_{EC}$  построим по схеме

$$b_{EC} = \frac{1}{10 \cdot t_{E:C_V \rightarrow m} C_V^E}, \quad (3.7)$$

где величина  $C_V^E$  является конкретной характеристикой понятия достаточности клеток-мишеней. Число клеток органа (печени) составляет  $C^* \approx 3 \times 10^8 - 3 \times 10^9$  гепатоцитов [8], максимально наблюдаемое количество  $T$ -эффекторов в острой фазе заболевания в 1 мл печени не превышает  $10^6$  кл/мл. Ставя своей целью реалистическое описание процесса гибели популяции цитотоксических  $T$ -лимфоцитов этого масштаба, в качестве оценки  $C_V^E$  мы можем взять величину  $3 \times 10^9$ . Тогда с помощью (3.7) получаем оценки допустимых значений  $b_{EC}$ :

$$b_{EC} \approx 10^{14} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}} - 7,2 \times 10^{16} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}.$$

В результате проведенного анализа мы построили значения всех коэффициентов, входящих в уравнение для  $T$ -лимфоцитов-эффекторов.

Рассмотрим уравнение, описывающее изменение числа  $B$ -лимфоцитов в лимфоузле:

$$dB/dt = b_p^{(B)} \{ \xi(m) \rho_B M_V(t - \tau_B) H(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - M_V(t) H_B(t) B(t) \} + \alpha_B(B^* - b). \quad (3.8)$$

Это уравнение описывает процессы стимуляции к пролиферации  $B$ -лимфоцитов (переход из фазы  $G_0$  в  $S$ -фазу), деления и поддержания гомеостаза.

Величина  $B^*$  характеризует гомеостатическое количество  $B$ -лимфоцитов в лимфоузле, способных реагировать на  $H_B$ -антиген. Поскольку число  $B$ -лимфоцитов в фолликулах ЛУ объема 1 мл составляет в среднем  $3 \times 10^8$  кл/мл, частота встречаемости клеток данной специфичности лежит в пределах  $10^{-6}$ — $10^{-7}$ , а число индуцируемых клонов различной специфичности порядка 10 [17], нетрудно получить оценку величины  $B^*$ :

$$B^* \approx 3 \times 10^2 - 3 \times 10^3 \text{ кл/мл.}$$

Коэффициент  $b_p^{(B)}$  — константа скорости стимуляции  $B$ -лимфоцита — феноменологически характеризует процессы активации и стимуляции пролиферации. Последовательность событий такова: процесс активации  $B$ -лимфоцитов антигенпрезентирующими макрофагами осуществляется в течение  $t_B: G_0 \rightarrow G_1 \approx 4 - 5$  ч, после чего  $B$ -лимфоциты переходят в фазу  $G_1$  клеточного цикла, начиная экспрессировать рецепторы к ИЛ-2 на своей поверхности. При наличии в среде достаточного количества молекул ИЛ-2, вырабатываемых  $T$ -хелперами, происходит процесс стимуляции пролиферации  $B$ -лимфоцитов (переход из фазы  $G_1$  в  $S$ ), причем, возможно, для этого требуется и контакт с  $T$ -хелпером. Далее происходит цикл из нескольких делений, в ходе которых осуществляется дифференцировка части  $B$ -лимфоцитов в плазматические клетки при условии, что в среде имеется достаточное количество вырабатываемых  $T$ -хелперами факторов роста и дифференцировки [131].

Совокупность перечисленных процессов феноменологически описывается в модели с помощью трехклеточной схемы одновременных взаимодействий. Известно, что в ходе иммунной реакции организма на чужеродный антиген концентрация специфических  $B$ -лимфоцитов в ЛУ может возрастать в  $10^4$ — $10^6$  раз, причем этот процесс связан со стимуляцией большого числа макрофагов ЛУ и  $T$ -помощников [67, 82]. Ставя своей целью описание процесса активации и стимуляции пролиферации популяции  $B$ -лимфоцитов таких масштабов за время  $t_B: G_0 \rightarrow S = t_B: G_0 \rightarrow G_1 + t_B: G_1 \rightarrow S$ , мы предлагаем для оценки величины  $b_p^{(B)}$  воспользоваться схемой

$$b_p^{(B)} = \frac{1}{t_B: G_0 \rightarrow S M_V^B H_B^B},$$

где  $M_V^B$  и  $H_B^B$  — некоторые достаточные концентрации стимулированных макрофагов и активированных  $T$ -хелперов.

В качестве оценок  $M_V^B$  и  $H_B^B$ , с учетом изложенного выше, предлагается взять следующие:  $M_V^B \approx M^*$ ,  $H_B^B \approx 20 \cdot B^*$ . При оценке  $H_B^B$  используется то, что гомеостатическое соотношение концентраций  $T$ -помощников и  $B$ -лимфоцитов в фолликулах ЛУ, которое вероятно, является оптимальным, составляет 1 : 10, кроме того, при больших концентрациях активированных  $B$ -клеток эффективность использования вырабатываемых в среду факторов возрастает, следовательно, выбранная нами  $H_B^B$  может обеспечить пролиферацию  $\sim 10^2 \times B^*$  специфических  $B$ -лимфоцитов. Учитывая, что характерное время  $t_B: G_0 \rightarrow S$  при развитии иммунного процесса в ЛУ уменьшается до 4—5 ч [103], оценка величины  $b_p^{(B)}$  на основе

соотношения (3.9) составляет:

$$b_p^{(B)} \approx 0,5 \times 10^{37} - 10^{39} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \cdot \text{сут}^{-1}.$$

Будучи простимулирован,  $B$ -лимфоцит совершает, при наличии специфических факторов, ряд последовательных делений, причем их число может варьировать от 2 до 6 [103]. Известно, что средняя продолжительность одного деления  $B$ -лимфоцитов составляет 12—14 часов [96], следовательно, величина коэффициента  $\tau_B$ , характеризующего длительность цикла делений, лежит в пределах 2—3 сут. Число образующихся  $B$ -лимфоцитов в результате одного цикла делений составляет тогда  $\rho_B \approx 16$ —32, с учетом дифференцировки части  $B$ -клеток в плазматические клетки.

Коэффициент  $\alpha_B$ , описывающий процесс старения  $B$ -лимфоцитов, можно оценить на основе среднего времени жизни долгоживущих  $B$ -клеток [73], следовательно,

$$\alpha_B \approx (10 - 20 \text{ сут})^{-1}.$$

Выбор характеристики долгоживущих  $B$ -клеток обусловлен тем, что этот коэффициент будет играть важную роль на участке затихания иммунного ответа.

Рассмотрим уравнение модели для количества плазматических клеток  $P$ :

$$dP/dt = b_p^{(P)} \{ \xi(m) \rho_P M_V(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) \} + \alpha_P (P^* - P). \quad (3.10)$$

Это уравнение описывает процессы образования плазматических клеток в результате дифференцировки  $B$ -лимфоцитов и поддержания гомеостаза.

Коэффициент  $P^*$  характеризует гомеостатическое количество плазматических клеток лимфоузла, специфических к конкретному антигену. Общее число плазматических клеток в лимфоузле составляет  $3 \times 10^7$  [35], доля клеток данной специфичности —  $10^{-6}$ — $10^{-7}$  [70], а число индуцируемых клонов для данного антигена порядка 10 [17]; это дает оценку

$$P^* \approx 30 - 300 \text{ кл/мл}.$$

Коэффициент  $b_p^{(P)}$ , характеризующий скорость процессов активации и стимуляции пролиферации  $B$ -лимфоцитов-предшественников для плазматических клеток, мы полагаем равным  $b_p^{(B)}$ . Процесс дифференцировки  $B$ -лимфоцитов можно описать в рамках данной структуры уравнения (3.10) увеличением длительности цикла делений и дифференцировки  $\tau_P$  на продолжительность процесса созревания, составляющего 36—48 ч [123].

Таким образом,  $\tau_P \approx 3$ —4 сут. Согласно данным работы [14] доля плазматических потомков одной  $B$ -клетки составляет 10 %, следовательно, величину  $\rho_P$  можно оценить:  $\rho_P \approx 2$ —5.

Коэффициент  $\alpha_P$ , описывающий процесс старения, связан с временем функционирования плазматической клетки, которое составляет 2—3 сут [66]. Следовательно,  $\alpha_P \approx (0,5 - 0,33 \text{ сут})^{-1}$ .

Таким образом, мы завершили анализ уравнений модели, описывающих процессы развития противовирусного иммунного ответа, локализованные в некоторой системе лимфоузлов или других лимфоидных органов. И использованные выше результаты экспериментов *in vitro* могут не быть переносимы буквально на процессы в лимфоузле (*in vivo*). Тем не менее это пока практически единственный возможный путь построения начального приближения для коэффициентов модели.

Рассмотрим уравнение динамики свободных антител:

$$dF/dt = \rho_F P - \gamma_{FV} F V_f - \alpha_F F. \quad (3.11)$$

В этом уравнении описаны процессы синтеза антител плазматическими клетками, расхода на связывание антигенных детерминант вирусов и естественного распада. Известно, что в ходе развития иммунной реакции на чужеродный антиген происходит переключение синтеза на различные классы антител:  $Ig M \rightarrow Ig G$ ,  $Ig G \rightarrow Ig A$  и т. д. [27]. В модели рассматриваются антитела одного класса —  $Ig G$ , поскольку именно они количественно обуславливают нейтрализацию основной массы вирусных частиц [79].

Константа  $\rho_F$  скорости синтеза молекул  $Ig G$  одной плазматической клеткой является универсальной и измерена достаточно точно  $\rho_F \approx 7 \times 10^6 - 10^8$  молекул/час [14, 70].

Коэффициент  $\alpha_F$ , характеризующий естественную скорость распада антител, можно оценить с помощью среднего времени циркуляции антител [17]:

$$\alpha_F \approx (23 \text{ сут})^{-1}.$$

Коэффициент  $\gamma_{FV}$  — константа скорости связывания молекулы  $Ig G$  с 20 нм частицей  $HB_sAg$  — феноменологически описывает многостадийный процесс связывания одного или двух активных центров антител с антигенными детерминантами вирусной или вирусоподобной частицы. В модели предполагается, что процесс связывания необратим, и не учитывается бивалентность антител. Хотя наряду с 20 нм частицами  $HB_sAg$  в крови при вирусном гепатите В циркулируют и сходные в антигенном отношении вирусные частицы, причем число антигенных детерминант на них в 5 раз больше, чем у 20 нм частиц Дэйна, учитывая соотношение их концентраций  $1/100 - 1/1000$ , естественно считать, что расход антител обусловлен количественно их связыванием с антигенами 20 нм частиц. Известно, что константа скорости ассоциации (прямой реакции)  $Ag + Ab$  для антител с высоким аффинитетом составляет  $K_+ \approx 10^9 - 10^{12}$  мл/(моль · сут) [17, 61]. Эту величину мы приняли в качестве оценки  $\gamma_{FV}$ .

Перейдем к анализу коэффициентов, входящих в уравнение для вирусов и вирусных частиц:

$$\begin{aligned} \frac{dV_f}{dt} = & \nu C_V + nb_{CE}C_V E - \gamma_{VF}V_f F - \gamma_{VC}V_f(C^* - C_V - m) - \\ & - \gamma_{VM}V_f \left( \frac{V_f^M}{V_f^M + V_f} M^* - M_V \right). \end{aligned} \quad (3.12)$$

В этом уравнении отражены процессы синтеза и поступления в кровь и лимфу вирусов и вирусных частиц, связывания их антителами, заражения клеток органа-мишени и стимуляции макрофагов. Переменная  $V_f(t)$  количественно описывает концентрацию 20 нм частиц  $HB_sAg$  в ЛУ, крови и печени; пересчет количества вирусов  $HBV$  гепатита В при оценке соответствующих констант осуществляется на основе соотношения:  $1 : (10^{-2} - 10^{-3})$  [79].

Прежде всего, определим область значений коэффициента  $\gamma_{VF}$  константы скорости связывания 20 нм частицы молекулами  $Ig G$ . Под связыванием, в данном случае, понимается связывание определенного количества  $L$  антигенных детерминант 20 нм частиц, после чего последняя считается нейтрализованной. Известно, что одна 20 нм частица  $HB_sAg$  может связать до 80 молекул  $Ig G$ ; мы в качестве оценки достаточного для нейтрализации количества необратимо связанных детерминант  $L$  приняли величину  $L \approx 20$  [30]. Тогда процесс связывания является существенно многостадийным; мы, оставаясь в рамках наиболее простого описания этого процесса, в уравнении (3.12) в качестве оценки  $\gamma_{VF}$  выбрали величину, связанную с  $L$ , бивалентностью  $Ig G$  и  $K_+$  следующим

образом:

$$K_+ \left( \frac{L}{2} \right)^{-1} \leq \gamma_{VF} \leq K_+ \quad (3.13)$$

и, следовательно,

$$\gamma_{VF} \approx 10^8 - 10^{12} \text{ мл/моль} \cdot \text{сут.}$$

На наш взгляд, соотношение (3.13) правильно отражает как максимальное значение константы скорости связывания, соответствующее одновременному связыванию и реализуемое при избытке антител, так и оценку константы скорости процесса последовательного связывания детерминант.

Коэффициент  $\nu$  характеризует скорость секреции 20 нм частиц  $\text{HB}_s\text{Ag}$  и  $\text{HBV}$  в сутки. Известно, что скорость синтеза  $\text{HB}_s\text{Ag}$  в сутки одной зараженной клеткой составляет  $10^{-15} - 5 \times 10^{-13}$  г/сут, что соответствует  $\nu \approx 10^3 - 10^5$  частиц  $\text{HB}_s\text{Ag}$  и 1—10 вирусов  $\text{HBV}$  в сутки [50, 132].

Коэффициент  $n$  характеризует количество 20 нм частиц  $\text{HB}_s\text{Ag}$  и вирусных частиц  $\text{HBV}$ , высвобождающихся в среднем при разрушении зараженной клетки  $T$ -лимфоцитом-эффектором. В качестве оценки величины  $n$  мы выбрали то количество  $\text{HB}_s$ -антигена, которое вырабатывается в зараженной клетке за 5—7 сут, т. е.  $5 \times 10^{-15} - 5 \times 10^{-12}$  г, что соответствует  $10^3 - 10^6$  штук 20 нм частиц  $\text{HB}_s\text{Ag}$ . Продолжительность периода синтеза до разрушения — 5—7 суток, была выбрана с учетом информации о развитии вируса гепатита В и проявлении повторных циклов заражения после разгара острого гепатита В [3, 132].

Коэффициент  $b_{CE}$  характеризует процесс разрушения зараженной клетки  $T$ -эффектором и будет количественно проанализирован при рассмотрении уравнения для зараженных клеток.

Коэффициент  $\gamma_{VC}$  характеризует процесс адсорбции вирусов незараженной клеткой органа-мишени, при этом мы предполагаем, что 20 нм частицы  $\text{HB}_s\text{Ag}$  не адсорбируются. Согласно [49], константа скорости адсорбции вирусов полиомиелита клетками  $\text{He La}$  *in vitro*  $R$  составляет  $\approx 7 \times 10^{-6}$  мл/кл · сут. Выбрав эту величину в качестве базисной для системы вирус гепатита В — гепатоцит и учитывая, что концентрация вирусных частиц в  $10^2 - 10^3$  раз меньше, чем концентрация 20 нм частиц  $\text{HB}_s\text{Ag}$ , получим, что влияние процесса адсорбции на концентрацию частиц с  $\text{HB}_s$ -антигеном на поверхности (переменная модели  $V_f$ ), характеризуется константой скорости

$$\gamma_{VC} \approx (10^{-2} - 10^{-4})R \approx 4 \cdot (10^{14} - 10^{16}) \text{ мл/моль} \cdot \text{сут.}$$

Коэффициент  $\gamma_{VM}$  — константа скорости необратимого связывания с макрофагом 20 нм частиц  $\text{HB}_s\text{Ag}$  и  $\text{HBV}$  — феноменологически описывает процесс адсорбции вирусных частиц и частиц  $\text{HB}_s\text{Ag}$  макрофагами ЛУ. Константу скорости  $\gamma_{VM}$  попробуем связать с характерным временем поглощения вирусной или 20 нм частицы  $\text{HB}_s\text{Ag}$ , которое реализуется в опыте *in vitro* при определенной концентрации макрофагов. Известно, что среднее время  $t_{VM}$  поглощения одной частицы  $\text{HBV}$  или 20 нм  $\text{HB}_s\text{Ag}$  в опыте *in vitro* составляет  $\approx 1$  мин при концентрации макрофагов  $M^0 \approx 10^4 - 10^7$  кл/мл [52]. Следует отметить, что реальное минимальное время в организме, которое требуется для заметного (например, в 2 раза) уменьшения концентрации  $\text{HB}_s$ -антигена в организме, обусловленного поглощением макрофагами, локализованными в ЛУ, становится сопоставимым с характерным временем переноса частиц из блока крови или печени в блок ЛУ. Оно составляет, как следует из работ [33, 35], 10—60 мин. По сути дела, это и есть минимальное разрешимое время  $t_{VM}$  реализации процесса поглощения  $V_f$  макрофагом в рамках «точечной» модели противовирусного иммунного ответа. Таким

образом, для оценки  $\gamma_{VM}$  воспользуемся соотношением

$$\gamma_{VM} = \frac{1}{t_{VM} \cdot M^3}, \quad (3.14)$$

откуда  $\gamma_{VM} = 1,6 \times 10^{17} - 10^{21}$  мл/моль · сут. Соотношение (3.14) в уравнении для  $V_f$  позволяет описать процесс поглощения частицы НВ<sub>s</sub>Ag за время 10—60 мин при условии, что число макрофагов ЛУ составляет  $\approx M^3$ .

Рассмотрим уравнение модели для зараженных клеток органа-мишени (гепатоциты печени):

$$dC_V/dt = \sigma V_f (C^* - C_V - m) - b_{CE} E C_V - b_m C_V. \quad (3.15)$$

В этом уравнении отражены процессы заражения здоровых клеток органа вирусом, разрушения зараженных клеток  $T$ -лимфоцитами-эффекторами и естественной гибели клеток. Под процессом заражения понимается переход клетки после поглощения вируса в состояние синтеза вирусных ДНК. Величина  $C^*$  соответствует гомеостатическому количеству гепатоцитов печени,  $C^* \approx 3 \times 10^8$  кл/мл [8].

Коэффициент  $\sigma$  — константа скорости заражения — феноменологически характеризует процесс заражения клетки. В случае вирусного гепатита В известно, что среднее время  $t_{C \rightarrow C_V}$  после поглощения гепатоцитом вируса НВV до начала синтеза вирусных ДНК составляет  $\approx 1$  сут [132]. Доля зараженных клеток печени при вирусном гепатите В составляет в среднем от 1 до 80 %, в зависимости от характера реагирования иммунной системы [100, 101]. Ставя своей целью реалистическое описание в модели процесса заражения печени этих масштабов, мы должны ввести оценку достаточной концентрации вирусов и, следовательно, НВ<sub>s</sub>Ag, при которой процесс заражения всего органа реализуется за время  $t_{C \rightarrow C_V}$ . Из опытов [79] известно, что минимальное количество вирусов гепатита В, при котором развивается заболевание, составляет  $\approx 10^2$  вирусов, следовательно, количество НВ<sub>s</sub>Ag, содержащее это число вирусов, составляет  $V_f^1 10^4 - 10^6$  частиц. Рассматривая эту величину как достаточную для заражения одного гепатоцита, значение  $V_f$  для всех клеток печени  $C^*$  в 1 мл составляет  $V_f^1 C^*$ . Оценку области значений константы скорости заражения гепатоцитов  $\sigma$  построим, с учетом сказанного выше, по схеме  $\sigma = \frac{1}{t_{C \rightarrow C_V} V_f^1 C^*}$ . Подставив значения всех величин

в этом выражении, получим  $\sigma = 0,25 \times (10^{11} - 10^{13})$  мл/моль · сут. Эта оценка, в рамках модельного представления процесса заражения зависимостью вида (3.15), позволяет упрощенно, за время  $\Delta t = t_{C \rightarrow C_V}$ , при условии достаточности концентрации НВ<sub>s</sub>-антигена ( $V_f^1 C^*$ ), описать заражение основной массы гепатоцитов печени.

Коэффициент  $b_{CE}$  — константа скорости разрушения зараженных клеток  $T$ -эффектором — феноменологически характеризует процессы переноса, встречи, нанесения летального повреждения и лизиса зараженной клетки. Известно в опыте *in vitro* [95], что характерное время разрушения  $C_V - t_{C_V \rightarrow m}$  составляет 20—30 мин, в то же время процесс переноса  $T$ -эффектора из ЛУ в печень осуществляется за 4—24 ч [30], следовательно, оценка  $t_{C_V \rightarrow m}$  характерного времени процесса разрушения гепатоцита  $T$ -эффектором для принятого способа описания организма в модели составляет  $\approx 1/72 - 1$  сут.

Количество  $T$ -лимфоцитов-эффекторов, которое необходимо, чтобы разрушить за  $t_{C_V \rightarrow m}$  основную массу зараженных гепатоцитов печени

при остром вирусном гепатите В, с учетом того, что  $C_V \approx \left( \frac{1}{100} - \frac{3}{10} \right) C^*$

Т а б л и ц а 4

Коэффициент модели	Физический смысл коэффициента	Построенная оценка области значений	Выбранное значение коэффициента
$M^*$	концентрация $I_a$ -несущих макрофагов в лимфоузле	$5 \times 10^{-19} - 3 \times 10^{-18} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$10^{-18} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$
$H_E^*$	концентрация специфических $T$ -помощников для $T$ -лимфоцитов-эффекторов в лимфоузле	$10^{-21} - 10^{-20} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$10^{-21} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$
$H_B^*$	концентрация специфических $T$ -помощников для $B$ -лимфоцитов в лимфоузле	$10^{-22} - 10^{-21} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$10^{-22} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$
$E^*$	концентрация специфических предшественников для $T$ -эффекторов в лимфоузле	$10^{-21} - 10^{-20} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$10^{-21} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$
$B^*$	концентрация специфических $B$ -лимфоцитов в лимфоузле	$0,5 \times 10^{-21} - 0,5 \times 10^{-20} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$10^{-21} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$
$P^*$	концентрация специфических плазмочелеток в лимфоузле	$0,5 \times 10^{-22} - 0,5 \times 10^{-21} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$10^{-22} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$
$F^*$	концентрация специфических антител в крови, лимфоузле и печени	$2 \times 10^{-13} - 2 \times 10^{-12} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$0,4 \times 10^{-12} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$
$C^*$	концентрация гепатоцитов в печени	$0,5 \times 10^{-15} - 0,5 \times 10^{-16} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$0,5 \times 10^{-15} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$
$\alpha_M$	константа скорости потери макрофагом стимулированного состояния	$1,0 - 1,5 \text{ сут}^{-1}$	$1,2 \text{ сут}^{-1}$
$\alpha_H^{(E)}$	константа скорости потери $T$ -хелперами для $E$ -клеток стимулированного состояния	$0,8 - 1,2 \text{ сут}^{-1}$	$1 \text{ сут}^{-1}$
$\alpha_H^{(B)}$	константа скорости потери $T$ -хелперами для $B$ -клеток стимулированного состояния	$0,8 - 1,2 \text{ сут}^{-1}$	$1 \text{ сут}^{-1}$
$\alpha_E$	константа скорости естественной гибели цитотоксических $T$ -лимфоцитов-эффекторов	$0,33 - 0,5 \text{ сут}^{-1}$	$0,4 \text{ сут}^{-1}$
$\alpha_B$	константа скорости естественной гибели $B$ -лимфоцитов	$0,05 - 0,1 \text{ сут}^{-1}$	$0,1 \text{ сут}^{-1}$
$\alpha_P$	константа скорости естественной гибели плазмочелеток	$0,33 - 0,5 \text{ сут}^{-1}$	$0,4 \text{ сут}^{-1}$
$\alpha_F$	константа скорости естественной гибели антител	$0,043 \text{ сут}^{-1}$	$0,043 \text{ сут}^{-1}$
$\tau_H^{(E)}$	продолжительность цикла делений $H_E$ -клеток	$0,4 - 0,8 \text{ сут}$	$0,6 \text{ сут}$
$\tau_H^{(B)}$	продолжительность цикла делений $H_B$ -клеток	$0,4 - 0,8 \text{ сут}$	$0,6 \text{ сут}$
$\tau_E$	продолжительность цикла делений $T$ -эффекторов	$2 - 3 \text{ сут}$	$2 \text{ сут}$
$\tau_B$	продолжительность цикла делений $B$ -лимфоцитов	$2 - 3 \text{ сут}$	$2 \text{ сут}$
$\tau_P$	продолжительность цикла делений и дифференцировки $B$ -клеток до появления плазмочелеток	$3 - 4 \text{ сут}$	$3 \text{ сут}$

Коэффициент-делитель	Физический смысл коэффициента	Построенная оценка области значений	Выбранное значение коэффициента
$\rho_H^{(E)}$	число потомков $H_E$ -клетки в результате 1-го цикла делений	2	2
$\rho_H^{(B)}$	число потомков $H_B$ -клетки в результате 1-го цикла делений	2	2
$\rho_E$	число потомков $E$ -клетки в результате 1-го цикла делений	10—18	16
$\rho_B$	число потомков $B$ -клетки в результате 1-го цикла делений	10—18	16
$\rho_P$	число плазмноклеток-потомков одной $B$ -клетки в результате 1-го цикла делений	2—5	3
$b_H^{(E)}$	константа скорости стимуляции $H_E$ -клетки	$4 \times 10^{17} - 3 \times 10^{18} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$	$10^{18} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$b_H^{(B)}$	константа скорости стимуляции $H_B$ -клетки	$4 \times 10^{17} - 3 \times 10^{18} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$	$10^{18} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$b_P^{(E)}$	константа скорости стимуляции $E$ -клетки	$5 \times 10^{37} - 7 \times 10^{39} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$	$10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$
$b_P^{(B)}$	константа скорости стимуляции $B$ -клетки при описании числа $B$ -лимфоцитов	$5 \times 10^{36} - 10^{39} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$	$10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$
$b_P^{(P)}$	константа скорости стимуляции $B$ -клетки при описании числа плазмноклеток	$5 \times 10^{36} - 10^{39} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$	$10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$
$b_P^{(HE)}$	коэффициент, характеризующий расход $H_E$ на стимуляцию $E$ -клеток	$5 \times 10^{37} - 7 \times 10^{39} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$	$10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$
$b_P^{(HB)}$	коэффициент, характеризующий расход $H_B$ на стимуляцию $B$ -клеток	$5 \times 10^{36} - 10^{39} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$	$10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2 \text{сут}^{-1}$
$\gamma_{MV}$	константа скорости антигенной стимуляции макрофагов в лимфоузле	$10^{-7} - 10^{-1} \text{сут}^{-1}$	$10^{-7} \text{сут}^{-1}$
$\gamma_{VM}$	константа скорости связывания антигенных частиц макрофагами лимфоузла	$1,6 \times 10^{17} - 10^{21} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$	$10^{18} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$\gamma_{FV}$	константа скорости связывания 1 молекулы $Ig G$ с 20 нм частицей $HB_sAg$	$10^9 - 10^{12} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$	$3 \times 10^{10} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$\gamma_{VF}$	константа скорости связывания 20 нм частиц $HB_sAg$ и 10 молекул $Ig G$	$10^8 - 10^{12} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$	$10^8 \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$\rho_F$	константа скорости синтеза молекул $Ig G$ 1-й плазмноклеткой	$1,7 \times 10^8 - 2,4 \times 10^9 \text{сут}^{-1}$	$1,7 \times 10^8 \text{сут}^{-1}$
$\sigma$	константа скорости заражения гепатоцитов	$0,25 \times 10^{11} - 0,25 \times 10^{12} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$	$10^{11} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$b_{CE}$	константа скорости разрушения гепатоцитов $T$ -эффекторами	$6 \times 10^{15} - 4,3 \times 10^{20} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$	$3,5 \times 10^{18} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$b_{EC}$	константа скорости гибели $T$ -эффекторов вследствие разрушения зараженных клеток	$10^{14} - 7,2 \times 10^{16} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$	$10^{15} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$

Коэффициент модели	Физический смысл коэффициента	Построенная оценка области значений	Выбранное значение коэффициента
$b_m$	константа скорости разрушения зараженных гепатоцитов вследствие цитопатичности вирусов	0,005—0,1 сут <sup>-1</sup>	0,01 сут <sup>-1</sup>
$\alpha_m$	константа скорости регенерации гепатоцитов	0,12 сут <sup>-1</sup>	0,12 сут <sup>-1</sup>
$\nu$	константа скорости секреции 20 нм частиц НВ <sub>s</sub> Ag одним гепатоцитом в сутки	$2,4 \times 10^2 - 1,2 \times 10^5$ сут <sup>-1</sup>	$6 \times 10^3$ сут <sup>-1</sup>
$n$	количество 20 нм-частиц НВ <sub>s</sub> Ag высвобождающееся при разрушении гепатоцита <i>T</i> -эффектором	$10^3 - 10^6$	$2,5 \times 10^3$
$\gamma_{vc}$	константа скорости адсорбции вирусов незараженными клетками органа-мишени	$4 \times 10^{14} - 4 \times 10^{16} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$	$4 \times 10^{15} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$

и один эффектор способен разрушить до 10 клеток органа мишени (in vitro), можно оценить величиной

$$E^{Cv} \approx (10^5 - 10^8) \text{ кл/мл.}$$

Для построения области значений коэффициента  $b_{ce}$ , как следует из изложенного, можно воспользоваться следующей схемой:  $b_{ce} = 1/(t_{Cv \rightarrow m} E^{Cv})$ , следовательно,

$$b_{ce} \approx 6 \times 10^{15} - 4,3 \times 10^{20} \text{ мл/(моль} \cdot \text{сут).}$$

Коэффициент  $b_m$  характеризует процесс разрушения зараженных клеток за счет цитопатогенного действия вирусов. Известно, что вирусы гепатита *B* слабоцитопатичны [3], а среднее время жизни зараженного гепатоцита сопоставимо с временем жизни нормального гепатоцита, составляющим 10—200 сут [3, 37]. Нетрудно получить оценку  $b_m$ :  $b_m \approx (0,1 - 0,005) \text{ сут}^{-1}$ .

Рассмотрим уравнение для количества разрушенных клеток органа-мишени:

$$dm/dt = b_{ce} E C_v + b_m C_v - \alpha_m m.$$

В этом уравнении описаны процессы разрушения зараженных клеток (гепатоцитов) *T*-эффекторами, за счет цитопатического действия вирусов и регенерации разрушенных клеток.

Коэффициенты  $b_{ce}$  и  $b_m$  для печени определены при анализе уравнения для  $C_v$ .

Коэффициент  $\alpha_m$ , характеризующий среднюю скорость регенерации клеток печени, оценен в работе [25]:  $\alpha_m \approx 0,12 \text{ сут}^{-1}$ .

На этом анализ и построение областей значений коэффициентов модели противовирусного иммунного ответа завершено. Результаты оценок величин допустимых границ значений параметров модели сведены в табл. 4.

#### 4. ЧИСЛЕННОЕ РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ ИДЕНТИФИКАЦИИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

##### 4.1. Идентификация математических моделей иммунологических процессов

Идентификация коэффициентов математической модели противовирусного иммунного ответа по экспериментальным и клиничко-лабораторным данным, характеризующим острое течение вирусного гепатита *B*, является важным этапом при решении задачи настройки математической модели противовирусного иммунного ответа на конкретное вирусное заболевание — вирусный гепатит *B*. Проблеме идентификации параметров математических моделей иммунологических процессов посвящено небольшое количество работ [7, 15, 16, 56, 92, 113]. Рассмотрим кратко их основные результаты.

В работе [56] проводится идентификация коэффициентов модели гуморального иммунного ответа на неразмножающийся антиген. Для получения однородного набора данных была спланирована и проведена экспериментальная программа. Статистический анализ ошибок измерений наблюдаемых в эксперименте величин позволил экспериментально обосновать применение метода максимального правдоподобия для решения задачи идентификации параметров. Оценки максимального правдоподобия для шести идентифицируемых параметров ( $\alpha$ ) были получены путем минимизации соответствующего функционала  $F(\alpha)$  методом прямого поиска (Хука, Дживса). Для получения оценок начальных значений параметров использовались прямые и косвенные литературные данные. Значения коэффициентов, полученные в результате минимизации функционала, отличались от исходных в пределах от 10 до 500 %, при этом величина самого функционала снизилась на два порядка. Для решения указанной задачи минимизации потребовалось около 700 вычислений  $F(\alpha)$ . Авторы отмечают, что найденные значения неизвестных параметров модели не являются точкой минимума  $F(\alpha)$ ; дальнейшая минимизация  $F(\alpha)$  приводила к незначительному уменьшению величины функционала, при этом параметры  $\alpha$  принимали биологически некорректные значения. Была проанализирована чувствительность функционала к вариациям параметров модели в окрестности точки минимума. Путем графического сопоставления результатов экспериментов и решений модели для найденных значений коэффициентов был сделан вывод об удовлетворительном качестве описания данных с помощью модели. В дальнейшем те же авторы [7] использовали метод максимального правдоподобия для оценивания параметров распределения аффинитета антител по экспериментальным данным.

Задача оценивания параметров стохастических моделей кинетики разрушения клеток-мишеней цитотоксическими лимфоцитами решается в работах [92, 113]. Для количественного приближения данных экспериментов и модели использовался метод наименьших квадратов со взвешиванием измерений. Значения двух неизвестных параметров моделей определялись путем минимизации суммы квадратов отклонений результатов измерений и модельных значений соответствующих переменных с помощью алгоритма Марквардта (модификация метода Ньютона). Отмечено, что сходимость к точке минимума достигалась за 10—20 итераций алгоритма. Получены оценки величин стандартных отклонений для каждого из идентифицируемых параметров. В основу анализа качества приближения и, следовательно, сопоставления различных моделей положены значения минимизируемого функционала в точках минимумов.

Разработке методов оценивания параметров математических моделей заболеваний, представляющих собой системы обыкновенных дифференци-

альных уравнений (ОДУ), в случае, когда существенной причиной несоответствия между результатами эксперимента и решениями детерминированной модели являются случайные возмущения коэффициентов модели, посвящены работы [15, 16]. Этот подход был использован для оценивания коэффициентов математических моделей отдельных процессов иммунного ответа.

При идентификации параметров математических моделей иммунного ответа может быть использован опыт решения задач идентификации констант скоростей реакций в моделях химической кинетики, описываемых системами ОДУ. Это прежде всего вопросы: согласования точности решений прямой задачи — задачи Коши ОДУ — с используемым алгоритмом минимизации целевой функции; выбора идентифицируемых параметров на основе анализа чувствительности модели; анализа взаимозависимости параметров модели с точки зрения задачи идентификации; анализа ситуаций вырожденности, неустойчивости, характерных для динамических систем в химической кинетике [77, 105, 129].

Рассмотрим связь методов идентификации параметров моделей систем с характером доступной информации о моделируемой системе. Проблеме идентификации систем и оцениванию параметров посвящена обширная литература, включая [2, 36, 38, 41, 44]. Вместе с тем, единая классификация постановок задач идентификации и методов их решения к настоящему времени отсутствует [41].

Задача идентификации систем состоит в определении структуры и параметров систем по наблюдениям [36, 38, 44]. В случае, когда математическая модель системы известна, идентификация параметров модели состоит в определении неизвестных параметров по данным наблюдений.

Решение задачи идентификации параметров состоит в минимизации или максимизации некоторого количественного критерия степени отличия расчетов по модели от данных, который будем называть функционалом невязки. Способ построения функционала невязки, а, следовательно, цель и метод идентификации, существенно зависят от характера доступной информации.

Известно, что любые данные наблюдений являются неточными, т. е. содержат в себе неопределенность [2, 18]. Эта неопределенность может быть связана с ошибками измерений, случайными эффектами, нелинейными эффектами, вкладом неизвестных процессов. Если данные наблюдений представляют собой результаты измерений, которые проявляют статистическую регулярность, то для определения параметров моделей можно использовать статистические методы оптимального оценивания. В данном случае оптимальные оценки максимизируют или минимизируют выбранные критерии оптимальности — критерий максимального правдоподобия, критерий максимума апостериорной вероятности, критерий наименьших модулей и т. д. [41]. Как правило, статистические методы идентификации параметров позволяют получить интервальные оценки параметров моделей, асимптотически обладающие свойствами несмещенности, состоятельности, эффективности. Существенным моментом корректного использования данных подходов является наличие достаточного количества данных о системе и интерпретация неопределенности в данных как порождения фиксированного вероятностного механизма — т. е. применимость стандартной статистической гипотезы [18]. Различные методы идентификации параметров изложены в [36, 38, 39]. В большинстве из них задача идентификации параметров нелинейных динамических систем ставится как обобщенная задача фильтрации. При этом, предположение о гауссовости распределения случайных переменных является существенным для реализации метода. Отмечается большая сложность соответствующей вычислительной процедуры, поскольку наряду с основной системой уравнений модели требуется строить

и решать матричное уравнение Риккати, определяющее ошибку оценивания.

В ряде задач моделирования ситуация такова, что данные наблюдений либо не дают основания для использования стандартной статистической гипотезы, либо носят характер косвенных оценок. В этих случаях достаточно широко используется приближение или подгонка (fitting) модели к данным как способ идентификации параметров. При этом в качестве количественного критерия степени близости решений модели к данным используется сумма квадратов отклонений результатов наблюдений от значений модельных переменных по всем моментам наблюдений с соответствующими весами. Данный подход используется при идентификации параметров (решение обратных задач) в задачах химической кинетики, математической физики [2, 47, 105]. Его существенным достоинством в случае моделей больших динамических систем является простота реализации.

Таким образом, выбор количественного критерия степени близости модели к данным наблюдений, а по существу, метода и цели идентификации параметров, существенно зависит от количества и качества имеющихся данных о моделируемом процессе.

#### 4.2. Постановка задачи идентификации модели противовирусного иммунного ответа по данным острого вирусного гепатита $B$

Обобщенная картина острого течения вирусного гепатита  $B$  количественно характеризуется данными табл. 3. Из проведенного в § 2 анализа следует, что с точки зрения степени достоверности имеющиеся количественные данные по острому течению вирусного гепатита  $B$  можно разделить на две группы. Одну группу составляют данные, представляющие собой результаты измерений значений переменных модели или линейно связанных с ними характеристик, а другую — данные, являющиеся результатом косвенных, правдоподобных оценок. В частности, к первой группе относятся данные по динамике  $V_f$  — количества  $HB_sAg$  в 1 мл крови,  $C_v$  и  $m$  — количества зараженных и пораженных гепатоцитов в единице объема печени; ко второй группе — данные по динамике  $M_v$ ,  $H_E$ ,  $H_B$ ,  $E$ ,  $B$ ,  $P$  в единице объема лимфоузла. Различие в степени их достоверности проявляется в том, что допустимая степень отклонения верхних границ наблюдаемых значений  $C_v$  и  $m$  от нижних, при остром течении вирусного гепатита  $B$  составляет не более одного порядка. В то же время, допустимый, с точки зрения имеющихся количественных измерений уровней  $H_E$ ,  $H_B$ ,  $E$ ,  $B$ ,  $P$ , в крови и известных характеристик циркуляции клеток иммунной системы, разброс оценок количеств этих клеток в лимфоузле составляет от одного до трех порядков. Кроме того, переменные  $V_f$ ,  $C_v$  и  $m$ , в принципе, доступны измерениям в ходе острого течения ВГ  $B$ , т. е. на фазе развития заболевания и фазе выздоровления, в то время как количества  $M_v$ ,  $H_E$ ,  $H_B$ ,  $E$ ,  $B$ ,  $P$  можно оценить только для фазы развития противовирусного иммунного ответа.

Таким образом, задача приближения модели к данным по обобщенной картине острого течения вирусного гепатита  $B$  (табл. 3) должна быть поставлена и решена с учетом различной степени их достоверности. Общепринятым подходом к обработке данных при различной степени их статистической достоверности является взвешивание измерений [2]. Мы, однако, не можем корректно осуществить назначение весов ввиду недостаточности имеющейся информации. Вследствие этого, мы сформулировали цель задачи идентификации параметров математической модели противовирусного иммунного ответа по данным для обобщенной картины

острого течения вирусного гепатита  $B$  следующим образом: определить значения коэффициентов модели, которые обеспечивают минимальное отклонение, в соответствии с некоторым количественным критерием, решений модели от данных по динамике  $V_f, C_v$  и  $m$  и принадлежность остальных переменных  $D_M, D_{H_E}, D_{H_B}, D_E, D_B, D_P$  — диапазонам вокруг условных траекторий. Эти диапазоны, в соответствии с табл. 3, представлены на рис. 4, условные траектории получены линейной интерполяцией оценок значений переменных модели  $M_v, H_E, H_B, E, B, P$ . Перейдем к выбору количественного критерия близости решений к данным.

Данные по обобщенной картине острого течения вирусного гепатита  $B$  характеризуются неопределенностью, обусловленной способом построения оценок, ошибками измерений и другими факторами. Вместе с тем, у нас нет оснований связывать эту неопределенность с действием какого-либо случайного механизма с известными статистическими свойствами и, следовательно, использовать в качестве количественного критерия известные статистические критерии близости модели к экспериментальным данным [2, 38]. В этом случае для оценки близости решений модели к экспериментальным данным обычно используют сумму квадратов отклонений между наблюдаемыми  $y_{j\alpha}^{(i)}$  и вычисленными  $y^{(i)}(t_j, \alpha)$  значениями зависимых переменных модели, т. е. функционал вида:

$$F(\alpha) = \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N \{y_{j\alpha}^{(i)} - y^{(i)}(t_j, \alpha)\}^2, \quad (4.1)$$

$$y(t, \alpha) \in \mathbf{R}^N, \quad y(t, \alpha) = [y^{(1)}(t, \alpha), \dots, y^{(N)}(t, \alpha)]^T,$$

где  $\alpha \in \mathbf{R}^L$  — вектор идентифицируемых коэффициентов модели,  $M$  — число экспериментальных измерений,  $N$  — размерность вектора зависимых переменных, соответствующий методу наименьших квадратов. Однако для решения сформулированной нами задачи идентификации коэффициентов функционал  $F(\alpha)$  данного вида не подходит, поскольку обладает существенно различной чувствительностью к отклонению значений переменных модели в большую и меньшую стороны по отношению к заданным наблюдаемым значениям  $y_{j\alpha}^{(i)}$  и к выбору единиц измерений зависимых переменных модели  $y(t, \alpha)$ . По этой причине мы использовали целевую функцию следующего вида:

$$F(\alpha) = \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N \left\{ \left( \frac{y^{(i)}(t_j, \alpha) - y_{j\alpha}^{(i)}}{y_{j\alpha}^{(i)}} \right)^2 + \left( \frac{y^{(i)}(t_j, \alpha) - y_{j\alpha}^{(i)}}{y^{(i)}(t_j, \alpha)} \right)^2 \right\}, \quad (4.2)$$

при построении которой учтены отмеченные особенности и то обстоятельство, что для используемого набора данных табл. 3 характерно  $y_{j\alpha}^{(i)} \neq 0^*$ .

Из формулировки задачи идентификации следует, что способ приближения решений модели к наблюдаемым данным состоит в расщеплении функционала  $F(\alpha)$  на компоненты  $F^i(\alpha_{h_i})$ ,  $\alpha_{h_i} \in \mathbf{R}^{h_i}$ ,  $1 \leq i \leq N$ , и решении последовательности минимизационных задач для отдельных  $F^i(\alpha_{h_i})$

или их сумм  $\sum_{l=1}^I F^{i_l}(\alpha_{h_{i_l}})$ ,  $1 \leq i_l \leq N$ , по выбранному из всего вектора коэффициентов модели  $\alpha$  на основе представлений о моделируемом процессе набору коэффициентов  $\alpha_{h_i}$ , подлежащих уточнению. Таким образом, для решения задачи идентификации коэффициентов модели противо-

\*) В случае же, когда для идентификации используются и нулевые значения данных, их вклад в функционал  $F(\alpha)$  можно реализовать через обычную сумму квадратов отклонений.

вирусного иммунного ответа в качестве количественного критерия близости решений модели и экспериментальных данных использовались функционалы вида:

$$F(\alpha_k) \equiv \Phi(\mathcal{G}(\alpha_k), Y_0) \equiv \sum_{l=1}^I F^{i_l}(\alpha_{k_{i_l}}),$$

$$1 \leq I, \quad i_l \leq N, \quad \alpha_{k_{i_l}} \in \mathbf{R}^{k_{i_l}} \subset \mathbf{R}^L, \quad (4.3)$$

$$F^i(\alpha_{k_i}) = \sum_{j=1}^M \left\{ \left( \frac{y^{(i)}(t_j, \alpha_{k_i}) - y_{j0}^{(i)}}{y_{j0}^{(i)}} \right)^2 + \left( \frac{y^{(i)}(t_j, \alpha_{k_i}) - y_{j0}^{(i)}}{y^{(i)}(t_j, \alpha_{k_i})} \right)^2 \right\},$$

где  $\alpha_k$  — некоторое подмножество множества коэффициентов модели  $\alpha$ , со значениями в  $\mathbf{R}^k \equiv \bigcup_{l=1}^I \mathbf{R}^{k_{i_l}}$ , а

$$\mathcal{G}(\alpha_k) \equiv [y(t_1, \alpha_k), y(t_2, \alpha_k), \dots, y(t_M, \alpha_k)]^T, \quad Y_0 \equiv [y_{10}, y_{20}, \dots, y_{M0}]^T.$$

В соответствии с изложенным выше, идентификация коэффициентов математической модели противовирусного иммунного ответа по данным табл. 3 осуществлялась путем численного решения ряда минимизационных задач вида

$$\min_{\alpha_k \in R_+^k} F(\alpha_k), \quad (4.4)$$

при этом вычисление функционала  $F(\alpha_k) \equiv \Phi(\mathcal{G}(\alpha_k), Y_0)$  включает решение задачи Коши для системы уравнений модели на некотором временном интервале. Рассмотрим алгоритмы численного решения задачи Коши для системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (ЗК ДУЗА) и алгоритмы минимизации скалярных функций векторного переменного при простых ограничениях, которые были использованы нами в процессе идентификации.

**Задача Коши для уравнений модели.** Математическая модель противовирусного иммунного ответа сформулирована в виде системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, описывающей изменение во времени десяти переменных состояния:

$$\begin{aligned} \frac{dV_f}{dt} &= \nu C_V + nb_{CE}C_V E - \gamma_{VF}V_f F - \gamma_{VC}V_f(C^* - C_V - m) - \\ &\quad - \gamma_{VM}V_f \left( \frac{V_f^M}{V_f^M + V_f} M^* - M_V \right), \\ \frac{dM_V}{dt} &= \gamma_{MV}V_f \left( \frac{V_f^M}{V_f^M + V_f} - \frac{M_V}{M^*} \right) - \alpha_M M_V, \\ \frac{dH_E}{dt} &= b_H^{(E)} [\xi(m) \rho_H^{(E)} M_V(t - \tau_H^{(E)}) H_E(t - \tau_H^{(E)}) - M_V H_E] - \\ &\quad - b_p^{(HE)} M_V H_E E + \alpha_H^{(E)} (H_E^* - H_E), \\ \frac{dH_B}{dt} &= b_H^{(B)} [\xi(m) \rho_H^{(B)} M_V(t - \tau_H^{(B)}) H_B(t - \tau_H^{(B)}) - M_V H_B] - \\ &\quad - b_p^{(HB)} M_V H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B), \\ \frac{dE}{dt} &= b_p^{(E)} [\xi(m) \rho_E M_V(t - \tau_E) H_E(t - \tau_E) E(t - \tau_E) - M_V H_E E] - \\ &\quad - b_{EC}C_V E + \alpha_E (E^* - E), \quad (4.5) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} &= b_p^{(B)} [\xi(m) \rho_B M_V(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - M_V H_B B] + \alpha_B (B^* - B), \\ \frac{dP}{dt} &= b_p^{(P)} [\xi(m) \rho_P M_V(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P)] + \alpha_P (P^* - P), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho_F P - \gamma_{FV} F V_f - \alpha_F F, \\ \frac{dG_V}{dt} &= \sigma V_f (C^* - C_V - m) - b_{CE} C_V E - b_m C_V, \\ \frac{dm}{dt} &= b_{CE} C_V E + b_m C_V - \alpha_m m, \quad \xi(m) \equiv 1 - m. \end{aligned}$$

Физический смысл переменных модели  $V_f(t)$ ,  $M_V(t)$ ,  $H_E(t)$ ,  $H_B(t)$ ,  $E(t)$ ,  $B(t)$ ,  $P(t)$ ,  $F(t)$ ,  $C_V(t)$  и  $m(t)$ , который имеет принципиальное значение при идентификации коэффициентов, входящих в правую часть системы (4.5) по реальным данным, был рассмотрен в п. 3.1. Экспериментальные и клиничко-лабораторные данные по острому течению вирусного гепатита  $B$ , проанализированные в разделе 2, характеризуют развитие вирусологических и иммунологических процессов в организме после заражения некоторым количеством вирусов гепатита  $B$ .

Процесс заражения здорового организма будем описывать для рассматриваемой модели следующей системой начальных условий в момент времени  $t = t_0$  (причем положим  $t_0 = 0$ , воспользовавшись автономностью системы ДУЗА (4.5)):

$$\begin{aligned} V_f(0) &= V_f^0 > 0, \quad M_V(0) = 0, \quad H_E(0) = H_E^*, \quad H_B(0) = H_B^*, \quad E(0) = E^*, \\ B(0) &= B^*, \quad P(0) = P^*, \quad F(0) = \rho_F P^* / \alpha_F, \quad C_V(0) = 0, \quad m(0) = 0, \\ M_V(s) H_E(s) &= 0, \quad M_V(s) H_B(s) = 0, \\ M_V(s) H_E(s) E(s) &= 0, \quad M_V(s) H_B(s) B(s) = 0, \\ -\tau &\leq s < 0, \quad \tau = \max \{ \tau_H^{(E)}, \tau_H^{(B)}, \tau_E, \tau_B, \tau_P \}. \end{aligned} \tag{4.6}$$

Таким образом, сформулирована задача Коши для системы ДУЗА модели, которую кратко можно представить в следующем виде:

$$\begin{aligned} dy(t)/dt &= f(y(t), y^{[1]}(t - \tau_1), y^{[2]}(t - \tau_2), \dots, y^{[m]}(t - \tau_m), \alpha), \\ t_0 &\leq t \leq t_0 + T, \quad y(t) \in \mathbf{R}^N, \quad y^{[i]}(t) \in \mathbf{R}^{N_i}, \\ y(t_0) &= \varphi^0, \\ y^{[i]}(t) &= \varphi^{[i]}(t), \quad t \in [t_0 - \tau_i, t_0), \\ y &\equiv [y^{(1)}, y^{(2)}, \dots, y^{(N)}]^T, \quad y^{[i]} \equiv [y^{(j_1)}, y^{(j_2)}, \dots, y^{(j_{N_i})}]^T \in \mathbf{R}^{N_i}, \end{aligned} \tag{4.7}$$

где  $N = 10$ ,  $m = 5$ . Совокупность коэффициентов модели, входящих в правую часть (4.7), обозначим  $\alpha$ :  $\alpha \in \mathbf{R}^L$ ,  $L = 40$ ,

$$\begin{aligned} \alpha &\equiv [v, nb_{CE}, \gamma_{VF}, \gamma_{VC}, \gamma_{VM}, C^*, M^*, V_f^M, \gamma_{MV}, \alpha_M, b_{II}^{(E)}, \\ \rho_H^{(E)}, b_p^{(HE)}, \alpha_H^{(E)}, H_E^*, b_H^{(B)}, \rho_H^{(B)}, b_p^{(HB)}, \alpha_H^{(B)}, H_B^*, b_p^{(E)}, \rho_E, b_{EC}, \alpha_E, E^*, b_p^{(B)}, \rho_B, \\ \alpha_B, B^*, b_p^{(P)}, \rho_P, \alpha_P, P^*, \rho_F, \gamma_{FV}, \alpha_F, \sigma, b_{CE}, b_m, \alpha_m]^T. \end{aligned}$$

Отметим, что  $f(\cdot, \cdot, \dots, \cdot, \alpha)$  линейно зависит от всех компонент вектора параметров  $\alpha$ , кроме  $\alpha^{(8)} = V_f^M$ . В п. 3.1 были построены оценки допустимых значений вектора  $\alpha$ , которые мы обозначим через  $\alpha_0$ . В ходе решения задачи идентификации должны быть уточнены величины отдельных коэффициентов модели, входящих в  $\alpha$ , путем приближения решений ЗК ДУЗА (4.5) — (4.6) к данным  $(t_1, y_{1s}), (t_2, y_{2s}), \dots, (t_m, y_{ms})$  табл. 3.

### 4.3. Численное решение ЗК ДУЗА

Построение эффективных численных методов решения задачи Коши (ЗК) для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (ДУЗА) является актуальной задачей, поскольку ДУЗА широко применяются для описания процессов в электрических цепях, биологии, иммунологии и экологии [21, 60, 80] и др. Сложившийся к настоящему времени подход к построению численных методов для ЗК ДУЗА основывается на совместном использовании численных методов решения ЗК для ОДУ и аппроксимации запаздывающих переменных (имеются в виду переменные с запаздывающим аргументом).

В работах [4, 13, 102, 106, 108—110] рассматриваются алгоритмы, использующие методы Рунге — Кутты, в работах [57, 58, 80, 133, 140] рассматриваются некоторые аспекты построения методов, использующих разностные формулы Адамса. При численном решении систем ДУЗА, описывающих явления с сильно различающимися временными характеристиками переходных процессов, эти методы являются неэффективными. В этой связи важной является задача адаптации неявных методов для ОДУ, обладающих свойствами  $A$ ,  $A(\alpha)$ -,  $L$ - или жесткой устойчивости [1, 12, 40, 76, 129], применительно к ЗК ДУЗА. Результаты исследований в этом направлении изложены в работах [57, 80, 81, 120, 137].

Для построения эффективных методов численного решения ЗК ДУЗА с различными постоянными величинами запаздываний нами использовались два подкласса линейных многошаговых методов: методы Адамса — Бэшфорта — Мултона (ABM) и методов, использующих формулы дифференцирования назад (BDF), реализованные в алгоритме [74—76] по схеме предиктор — корректор:  $P(EC)^M$ ,  $M = 1, 2, 3$ .

Разностная аппроксимация ЗК ДУЗА на основе линейных  $k$ -шаговых методов. Рассмотрим задачу Коши для системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (для простоты ограничимся случаем одного запаздывания):

$$\begin{aligned} dy(t)/dt &= f(t, y(t), y(t-\tau)), \quad t_0 \leq t \leq t_0 + T, \\ y(s) &= \varphi(s), \quad s \in [t_0 - \tau, t_0]. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Здесь  $t$  — независимая переменная,  $y(t) \in \mathbb{R}^N$ ,  $\tau = \text{const} > 0$ . Сделаем следующие предположения относительно задачи (4.8).

1.  $f(t, y, z): [t_0, t_0 + T] \times \mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N$ ,  $l$  раз непрерывно дифференцируема по каждому из своих аргументов, причем  $l \geq p$ , где  $p$  — порядок аппроксимации разностных формул.

2.  $f(t, y, z)$  удовлетворяет условию Липшица по  $y$  и  $z$  с константами  $L_1$  и  $L_2$  для всех  $t \in [t_0, t_0 + T]$ ,  $y, z \in \mathbb{R}^N$ .

3.  $\varphi(s) \in C^{l*}([t_0 - \tau, t_0])$ , а точка  $t_0$  является точкой разрыва функции  $\varphi(s)$  первого рода. Для простоты предположим также, что  $l^* \geq l$ .

При сформулированных предположениях решение ЗК (4.8) существует и единственно на  $[t_0, t_0 + T]$ , а кроме того,  $(l+1)$  раз непрерывно дифференцируемо на  $[t_0, t_0 + T]$  за исключением множества точек  $\{\theta_i = t_0 + i\tau\}_{i=0}^{l+1}$ , причем в  $\theta_i$  непрерывны производные до  $(i-1)$ -го порядка включительно [43, 46].

Построим численный метод решения ЗК ДУЗА (4.8) на основе  $k$ -шагового линейного метода  $p$ -го порядка на участках достаточной гладкости решения  $y(t)$ , т. е. на отрезках  $[t_0 + j\tau, t_0 + (j+1)\tau]$ ,  $j = 0, 1, 2, \dots, p+1$  и при  $t \geq t_0 + (p+2)\tau$ . Очевидно, что в первом случае при  $t \in [t_0, t_0 + (p+2)\tau]$  максимальная величина шага интегрирования  $h$  должна быть

не больше, чем  $\tau$ , тогда как при  $t \geq t_0 + (p + 2)\tau$  величина  $h$  может быть любой. Используя линейную  $k$ -шаговую формулу, мы получим разностное уравнение для  $y_{n+1}$ :

$$\sum_{i=0}^k \alpha_{n,i} y_{n+1-i} = \sum_{i=0}^k \beta_{n,i} h_{n+1-i} f(t_{n+1-i}, y_{n+1-i}, y(t_{n+1-i} - \tau)). \quad (4.9)$$

При этом для  $t_{n+1-k} > t_0 + \tau$  требуется аппроксимировать значения  $z(t_{n+1-i}) \equiv y(t_{n+1-i} - \tau)$  по вычисленным ранее  $\{y_i, f_i\}_{i=0}^n$  в точках  $(t_{n+1-i} - \tau)$ ,  $0 \leq i \leq k$ , вообще говоря, не совпадающих с множеством узлов сетки  $\{t_i\}_{i=0}^n$ . Для аппроксимации запаздывающих переменных естественно воспользоваться интерполяционными полиномами Лагранжа или Эрмита, причем порядок интерполяционного полинома должен быть согласован с порядком аппроксимации разностной формулы для ОДУ [20, 57, 106, 110]. Отметим при этом, что в случае, когда  $h_{n+1} \geq \tau$ , интерполяционная формула может использовать также  $y_{n+1}, f_{n+1}$ , т. е. быть невыной.

Рассмотрим интерполяционный полином  $Q_q(Y_{\sigma_1, \sigma_{v_1}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{v_2}})(\mu)$   $q$ -го порядка аппроксимации, использующий векторы  $Y_{\sigma_1, \sigma_{v_1}}$  и  $Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{v_2}}$  следующего вида:

$$Y_{\sigma_1, \sigma_{v_1}} = [y_{\sigma_1}, y_{\sigma_2}, \dots, y_{\sigma_{v_1}}]^T, \quad Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{v_2}} = [y'_{\tilde{\sigma}_1}, y'_{\tilde{\sigma}_2}, \dots, y'_{\tilde{\sigma}_{v_2}}]^T, \quad (4.10)$$

$$v_1 + v_2 = q + 1, \quad \mu \in [t_{\min(\sigma_1, \tilde{\sigma}_1)}, t_{\max(\sigma_{v_1}, \tilde{\sigma}_{v_2})}].$$

Тогда разностная аппроксимация ЗК ДУЗА на основе линейной  $k$ -шаговой формулы имеет вид:

$$\sum_{i=0}^k \alpha_{n,i} y_{n+1-i} = \sum_{i=0}^k \beta_{n,i} h_{n+1-i} f(t_{n+1-i}, y_{n+1-i}, z_{n+1-i}),$$

$$z_{n+1-i} = \begin{cases} Q_{q,n+1}(Y_{\sigma_1^{(i)}, \sigma_{v_1}^{(i)}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1^{(i)}, \tilde{\sigma}_{v_2}^{(i)}})(t_{n+1-i} - \tau), & t_{n+1-i} > t_0 + \tau, \\ \varphi(t_{n+1-i} - \tau), & t_{n+1-i} \leq t_0 + \tau. \end{cases} \quad (4.11)$$

Отметим, что  $\sigma_{v_1}^{(i)}$  и  $\tilde{\sigma}_{v_2}^{(i)}$  в (4.11) удовлетворяют неравенству  $\sigma_{v_1}^{(i)}, \tilde{\sigma}_{v_2}^{(i)} \leq n + 1; 0 \leq i \leq k$ .

Разностные уравнения, аппроксимирующие ЗК ДУЗА (4.8) на основе предиктор — корректор методов  $P(EC)^M$ , использующих формулы АВМ и BDF, и интерполяционных полиномов  $Q_q(Y_{\sigma_1, \sigma_{v_1}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{v_2}})(\mu)$ , можно представить в векторном виде [5, 6, 40, 74, 89] ( $y_n$  — вектор решения разностных уравнений,  $A_n$  — матрица и  $l_n$  — вектор, определяемый линейными  $k$ -шаговыми формулами).

1) АВМ- $P(EC)^M$ -метод:

$$y_{n+1}^{(0)} = A_n y_n,$$

$$y_{n+1}^{(m+1)} = y_{n+1}^{(m)} + l_n F_n(y_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}^{(m)}), \quad (4.12)$$

$$y_n, y_n^{(m)} \in \mathbb{R}^{k+1}, \quad m = 0, 1, \dots, M-1.$$

2) BDF- $P(EC)^M$ -метод:

$$y_{n+1}^{(0)} = A_n y_n,$$

$$y_{n+1}^{(m+1)} = y_{n+1}^{(m)} + l_n \left[ - \frac{\partial F_n(y_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}^{(m)})}{\partial y} l_n \right]^{-1} F_n(y_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}^{(m)}), \quad (4.13)$$

$$y_n, y_n^{(m)} \in \mathbb{R}^{k+1}, \quad m = 0, 1, \dots, M-1.$$

3) BDF- $P(EC)^\infty$ -метод:

$$\begin{aligned} y_{n+1} &= A_n y_n + I_n \omega, \\ \omega : F_n(A_n y_n + \omega I_n, z_{n+1}) &= 0, \\ y_n &\in \mathbf{R}^{k+1}. \end{aligned} \quad (4.14)$$

Отметим, что функция  $F_n(\cdot, \cdot)$  в (4.12)–(4.14) зависит от запаздывающей переменной, обозначенной нами как  $z_{n+1} = y(t_{n+1} - \tau)$ . При этом

$$\begin{aligned} F_n(y_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}) &\equiv h_{n+1} \{f(t_{n+1}, y_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}) - y_{n+1}^{(m)}\}, \\ y_{n+1}^{(m)} &= f(t_{n+1}, y_{n+1}^{(m-1)}, z_{n+1}), \quad m = 1, 2, \dots, M-1, \\ z_{n+1} &= \begin{cases} Q_{q,n+1}(Y_{\sigma_1, \sigma_{v_1}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{v_1}})(t_{n+1} - \tau), & t_{n+1} > t_0 + \tau, \\ \varphi(t_{n+1} - \tau), & t_{n+1} \leq t_0 + \tau, \end{cases} \\ \sigma_{v_1}, \tilde{\sigma}_{v_2} &\leq n+1, \quad 0 \leq n \leq N. \end{aligned}$$

Заметим, что если для построения интерполяционного полинома  $Q_{q,n+1}(\cdot, \cdot)$  ( $\mu$ ) используются значения (неизвестные)  $\{y_{n+1}, y'_{n+1}\}$  в узле сетки  $t_{n+1}$  (например, при  $\tau < h_{n+1}$ ), то  $z_{n+1} = z_{n+1}(y_{n+1}^{(m)})$  и, следовательно,  $z_{n+1}$  изменяется в ходе итерационного процесса коррекции, при этом изменяется и вид зависимости  $\frac{\partial F_n(y_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}(y_{n+1}^{(m)}))}{\partial y}$ .

Переход к представлению вектора решения  $y_n \in \mathbf{R}^{k+1}$  разностной задачи в форме Нордсика не влияет на вид уравнений (4.12)–(4.14), однако обеспечивает удобный способ аппроксимации запаздывающих переменных. Действительно, вектор  $y_n$ :

$$y_n = \left[ y_n, h_n y'_n, \dots, \frac{h_n^p y_n^{(p)}}{p!} \right]^T \in \mathbf{R}^{p+1}$$

определяет в окрестности точки  $t_n$  полином  $p$ -й степени, принимающей в узлах сетки  $\{t_{n-i}\}_{i=0}^k$  значения  $\{y_{n-1}\}_{i=0}^k$  и/или  $\{y'_{n-1}\}_{i=0}^k$  [40, 74, 75, 89]. Этот полином совпадает локально, т. е. на  $[t_{n-k}, t_n]$  с полиномом, аппроксимирующим решение дифференциальной задачи на основе  $k$ -шаговой разностной формулы  $p$ -го порядка. Следовательно, применение его для аппроксимации запаздывающих переменных на  $[t_{n-k}, t_n]$  обеспечивает способ интерполяции, согласованный с используемой линейной  $k$ -шаговой формулой.

Пусть, например,  $(t - \tau) \in (t_{n-1}, t_n)$ . Тогда полином

$$Q_{p,n}(Y_{\sigma_1, \sigma_{v_1}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{v_2}})(t - \tau) \equiv Q_{p,n}(y_n)(t - \tau) = C\left(\frac{t - \tau - t_n}{h_n}\right) y_n, \quad (4.15)$$

где  $C(\alpha) = \text{diag}[1, \alpha, \dots, \alpha^p]$ , а  $y_n = y(t_n)$  аппроксимирует  $y(t - \tau)$  с точностью  $O(h^{p+1})$ ,  $h = (t - \tau - t_n) = (h_n - \mu)$ ,  $0 \leq \mu \leq h_n$ . Заметим, что хотя полином  $Q_{p,n}(y_{n-1})(t - \tau) = C\left(\frac{t - \tau - t_{n-1}}{h_{n-1}}\right) y_{n-1}$  имеет тот же порядок аппроксимации  $p$ , что и (4.15), однако теоретически его использование приводит к большей ошибке, поскольку аппроксимация носит характер экстраполяции.

Уравнения (4.12)–(4.14) можно представить как рекуррентное соот-

ношение следующего вида с учетом того, что  $y_n$  — вектор Нордсика:

$$\begin{aligned}
 y_{n+1} &= SC_{n+1}y_n + h_{n+1}\psi(t_n, C_{n+1}y_n, z_{n+1}, h_{n+1}), \quad C_{n+1} \equiv C(h_{n+1}/h_n), \\
 t_{n+1} &= t_n + h_{n+1}, \quad h_{n+1} = \theta(t_{n+1}, h)h; \\
 0 < \Delta \leq \theta < 1, \quad \forall h > 0, \quad t_0 \leq t \leq t_0 + T; & \quad (4.16) \\
 z_{n+1} &= \begin{cases} Q_{q,n+1}(Y_{\sigma_1, \sigma_v})(t_{n+1} - \tau), & t_{n+1} > t_0 + \tau, \quad \sigma_v \leq n + 1, \\ \varphi(t_{n+1} - \tau), & t_{n+1} \leq t_0 + \tau, \end{cases} \\
 Y_{\sigma_1, \sigma_v} &= [y_{\sigma_1}^T, \dots, y_{\sigma_v}^T]^T, \quad t_{n+1} - \tau \in [t_{\sigma_1}, t_{\sigma_v}].
 \end{aligned}$$

Матрица перехода (оператор шага)  $S$  и связь функции приращения  $\psi$  с  $f$  те же, что и в случае ОДУ [126—128], при этом  $\psi$  уже зависит от запаздывающей переменной:  $\psi(t, y, y(t - \tau), h)$ . В (4.16)  $\theta(t, h)$  — некоторая функция, описывающая изменение величины шага интегрирования или неравномерность стеки.

ЗК ДУЗА (4.8) поставлена в соответствие система разностных уравнений (4.16), которую назовем линейным  $k$ -шаговым методом для ЗК ДУЗА, использующим представление вектора решения разностных уравнений в форме Нордсика, и обозначим как  $(\psi_p^s, Q_q)$ , где  $\psi_p^s$  — условное обозначение линейного  $k$ -шагового метода  $p$ -го порядка для ОДУ, а  $Q_q$  — интерполяционный полином  $q$ -го порядка, аппроксимирующий запаздывающие переменные.

Для рассматриваемых методов  $\psi_p^s$  выполнено условие:  $p = k$  (в случае методов АВМ и BDF).

Для анализа устойчивости, аппроксимации и сходимости метода  $(\psi_p^s, Q_q)$ , удобной представляется запись (4.16) в виде двухслойной разностной схемы:

$$y_{n+1} = SC_{n+1}y_n + h_{n+1}\psi(t_n, C_{n+1}y_n, Q_{q,n+1}(Y_{\sigma_1, \sigma_v}), h_{n+1}). \quad (4.17)$$

Проведенное в работах [5, 6] исследование условий сходимости метода  $(\psi_p^s, Q_q)$  на различных неравномерных сетках, используемых в алгоритмах решения ЗК ОДУ на основе методов  $\psi_p^s$  — АВМ или BDF, позволило получить следующее достаточное условие (на порядок интерполяционного полинома) сходимости метода  $(\psi_p^s, Q_q)$  с порядком  $p : q \geq \geq p - 1$ . Анализ асимптотического разложения глобальной (полной) ошибки метода  $(\psi_p^s, Q_q)$  по степеням величины шага интегрирования, показал, что сохранение ведущего члена этого разложения независимым от используемого интерполяционного полинома требует более сильного условия на величину  $q : q \geq p$ .

Алгоритмы численного решения ЗК ДУЗА. Численное решение задачи Коши вида (4.7) осуществлялось с помощью методов алгоритма DIFSUBDEL, построенного в работах [5, 6] для решения с заданной относительной точностью ЗК ДУЗА, характеризующихся постоянными величинами запаздываний. Он был разработан на основе алгоритма численного решения ЗК ОДУ DIFSUB.

Алгоритм DIFSUBDEL, так же как DIFSUB, использует два подкласса линейных многшаговых методов — методы Адамса — Бэшфорта — Мултона (АВМ) переменного шага и переменного порядка  $p$  ( $p = 1, 2, \dots, 7$ ) и методы Гира (BDF) переменного шага и переменного порядка  $p$  ( $p = 1, 2, \dots, 6$ ), реализованные по схеме  $P(EC)^M$ ,  $M = 1, 2, 3$ . Вычисленные матрицы Якоби  $\partial f/\partial y$ , используемой для решения системы нелинейных уравнений, порождаемых BDF-методами, осуществляется с помощью конечно-разностной аппроксимации.

Для аппроксимации запаздывающих переменных  $y(t - \tau)$  используются интерполяционные полиномы корректора, формируемые на основе вектора Нордсика. В процессе решения ЗК ДУЗА точки разрывов первых восьми производных решения  $y(t)$  автоматически совмещаются с узлами сетки интегрирования.

Согласование в алгоритме DIFSUBDEL порядка интерполяционного полинома, аппроксимирующего запаздывающие переменные с порядком аппроксимации используемого на данном шаге интегрирования линейного многошагового метода, позволяет оставить без изменений схему контроля точности решения, реализованную в DIFSUB, которая основана на согласовании требуемой величины погрешности EPS и оценки величины локальной ошибки, вносимой ABM- или BDF-методом. В результате алгоритм DIFSUBDEL позволяет получать численное решение ЗК ДУЗА с заданной относительной точностью, используя максимально возможный шаг интегрирования, причем его величина, при достаточной гладкости решения  $y(t)$  дифференциальной задачи, не ограничена величинами запаздываний.

Анализ величин коэффициентов и характерных времен осуществления процессов, описываемых системой ДУ (4.5) — (4.6), позволяет предположить, что эта ЗК ДУЗА является жесткой в том смысле, что содержит процессы с существенно различными временами убывания. Эффективным средством решения ЗК ДУЗА, описывающих процессы, характеризующиеся наличием быстро и медленно затухающих компонент, являются BDF-методы, которые, будучи адаптированными для решения ДУЗА качественно сохраняют свойства неограниченности области абсолютной устойчивости для модельных уравнений, аналогичные свойствам  $A_0$ -,  $A$ -,  $A(\alpha)$ -устойчивости в случае ОДУ [5].

Таким образом, базовым методом многократного численного решения ЗК ДУЗА в ходе идентификации коэффициентов модели был BDF-метод алгоритма DIFSUBDEL переменного шага и порядка, позволяющий поддерживать относительную точность численного решения на заданном уровне EPS. Периодически для контроля надежности BDF-метода использовались также ABM-методы алгоритма DIFSUBDEL и методы RKF45DEL [4]. Следует отметить, что по количеству шагов интегрирования, требуемых для решения ЗК ДУЗА в интересующей области значений коэффициентов модели и для  $EPS = 10^{-8}$ , методы ABM/DIFSUBDEL и RKF45DEL оказались на 1—2 порядка менее эффективными, чем BDF/DIFSUBDEL, при этом среднее время счета задачи Коши (4.5) — (4.6) на  $[0, 200 \text{ сут}]$  при  $EPS = 10^{-8}$  на ЭВМ с быстродействием  $\approx 100000$  флоп составляло  $\approx 1$  мин при длине слова 8 байт.

#### 4.4. Методы численного решения задачи минимизации

Гладкость минимизируемой функции. Свойства гладкости целевой функции  $F(\alpha)$  вида (4.3) являются основной характеристикой, определяющей применимость методов 1-го и 2-го порядка, и в частности, квазиньютоновских методов, для решения задачи ее минимизации [10].

Из содержательной постановки задачи идентификации коэффициентов модели фиксированной структуры (4.5) — (4.6) следует, что область определения  $F(\alpha)$  представляет собой  $\mathbf{R}_+^L$  — множество векторов с положительными компонентами. Для всех  $\alpha \in \mathbf{R}_+^L$  решение ЗК ДУЗА (4.5) — (4.6) существует, единственно и неотрицательно при  $t \geq 0$  [43]. Можно показать, что для  $t \in [\delta, T]$ ,  $\delta > 0$ ,  $T < +\infty$ , компоненты вектор-функции решения ЗК ДУЗА (4.5) — (4.6) при  $\alpha \in \mathbf{R}_+^L$  являются строго положи-

тельными. Следовательно, на множестве  $\mathbf{R}_+^L$  целевая функция  $F(\alpha) = \Phi(\mathcal{G}(\alpha), Y_{\text{экс}})$ , построенная с учетом свойства строгой положительности  $Y_{\text{экс}}$  и  $\mathcal{G}(\alpha)$  для  $t \in [\delta, T]$ , определена и непрерывна как суперпозиция конечного числа непрерывных функций.

Первая и вторая производные  $F(\alpha)$  по  $\alpha$ , представляющие собой градиент  $g(\alpha) \equiv \partial F(\alpha)/\partial \alpha$  и матрицу Гессе  $G(\alpha) \equiv \partial^2 F(\alpha)/\partial \alpha^2$  минимизируемой функции, являются также непрерывными функциями в  $\mathbf{R}_+^L$ . Действительно, для  $g(\alpha)$  имеем (для простоты ограничимся случаем  $\mathbf{R}_+^1$ ):

$$g(\alpha) = \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N 2 \left\{ \left[ \left( \frac{y^{(i)}(t_j, \alpha) - y_{j0}^{(i)}}{(y_{j0}^{(i)})^2} \right) + \left( \frac{y^{(i)}(t_j, \alpha) - y_{j0}^{(i)}}{(y^{(i)}(t_j, \alpha))^3} y_{j0}^{(i)} \right) \right] \times \right. \\ \left. \times \frac{\partial y^{(i)}(t_j, \alpha)}{\partial \alpha} \right\} = \sum_{j=1}^M \frac{\partial \Phi(\mathcal{G}(\alpha), Y_{\text{экс}})}{\partial y(t_j, \alpha)} \frac{\partial y(t_j, \alpha)}{\partial \alpha}. \quad (4.18)$$

Функции  $\partial \Phi(\mathcal{G}(\alpha), Y_{\text{экс}})/\partial y(t_j, \alpha)$ , конкретного вида (4.18), определены и непрерывны при тех же значениях  $\alpha$ , что и  $F(\alpha)$ , т. е. в  $\mathbf{R}_+^L$ . Производные вектор-функции решения  $\partial y(t, \alpha)/\partial \alpha$  — функции чувствительности, непрерывны по  $\alpha$  в  $\mathbf{R}_+^L$  при  $t > 0$  в силу непрерывной дифференцируемости правой части системы (4.5)  $f(y, z_1, \dots, z_m, \alpha)$  по всем аргументам и теоремы о дифференцируемости решений ЗК ДУЗА по параметрам [43, 46]. Следовательно, функция  $g(\alpha)$  является непрерывной в  $\mathbf{R}_+^L$  как произведение двух непрерывных функций. Аналогично можно показать, что матрица Гессе  $G(\alpha)$  целевой функции  $F(\alpha)$  вида (4.3) непрерывна в  $\mathbf{R}_+^L$ . Следовательно, в  $\mathbf{R}_+^L$  минимизируемая функция  $F(\alpha)$  обладает свойствами гладкости, необходимыми для применения квазиньютоновских методов.

Расчет значений градиента  $g(\alpha)$  и матрицы Гессе  $G(\alpha)$  функции  $F(\alpha)$  в ходе численного решения задачи минимизации осуществлялся конечно-разностным способом, реализованным в комплексе MINUIT [85]. При этом важной становится проблема гладкости численного решения ЗК ДУЗА  $y^h(t, \alpha)$ , используемого для оценки  $F(\alpha)$ , по отношению к изменению параметров  $\alpha$ , поскольку она определяет дифференцируемость  $F^h(\alpha)$  и, следовательно, качество аппроксимации  $g(\alpha)$  и  $G(\alpha)$ .

Известно, что наиболее эффективными методами решения ЗК ОДУ, ЗК ДУЗА являются адаптивные (автоматические) алгоритмы переменного шага и порядка. При этом они обладают неудовлетворительными свойствами гладкости, поскольку два незначительно различающихся значения какого-либо параметра ЗК могут порождать различные последовательности длин шагов интегрирования и величин порядков аппроксимации, приводя к небольшим скачкам (порядка  $O(\text{EPS})$ ) в значениях функции решения ЗК [2, 77]. В итоге численное решение  $y^h(t, \alpha)$  становится кусочно-гладкой функцией параметра с частыми разрывами 1-го рода. Существование и величину скачков следует учитывать при стыковке алгоритмов расчета целевой функции, определяемой дифференциальной подзадачей, и алгоритмов минимизации. Так, в [77] отмечено, что если интегратор не является гладким, то для оценки производной решения  $\partial^s y(t, \alpha)/\partial \alpha^s$ ,  $s = 1, 2$ , с точностью  $O(\delta)$  при величине конечно-разностного интервала  $\Delta \alpha$ , следует решать ЗК с точностью  $\text{EPS} \approx O((\Delta \alpha)^s \delta)$ .

Существует несколько подходов к преодолению проблемы гладкости численного решения [2, 10, 77]:

- решение задачи Коши на равномерной сетке;
- решение задачи Коши на фиксированной сетке;
- построение и решение ЗК для системы уравнений чувствительности  $\partial y(t, \alpha)/\partial \alpha$ ;

— совместное интегрирование невозмущенной и возмущенной системы ДУЗА;

— повышение точности решения ЗК и др.

В данной работе мы выбрали последний подход — повышение точности EPS решенного ЗК ДУЗА, учитывая небольшое время численного решения задачи Коши (4.5)—(4.6) для изучаемой модели. Величина  $EPS = 10^{-8}$  оказалась достаточной в рамках той стратегии использования алгоритмов минимизации, которой мы придерживались и опишем в дальнейшем.

Алгоритмы минимизации целевой функции. Для решения задачи поиска минимума функции  $F(\alpha): \mathbf{R}^L \rightarrow \mathbf{R}$  использовались алгоритмы, реализованные в комплексе программ MINUIT: метод многогранника и квазиньютоновский метод Дэвидона — Флетчера — Пауэлла [10, 72, 85]. Система MINUIT предназначена для решения задач минимизации нелинейных функций  $F(\alpha)$  без ограничений, либо при простых ограничениях типа неравенств

$$\min \{F(\alpha) | \alpha \in \mathbf{R}^L, a_i \leq \alpha^{(i)} \leq b_i, -\infty < a_i, b_i < +\infty, \\ 1 \leq i \leq L_c \leq L\} \quad (4.19)$$

и анализа чувствительности целевой функции  $F(\alpha)$  к вариациям параметров  $\alpha$  в окрестности точки минимума  $\alpha^*$ . Решение задачи минимизации при ограничениях (4.19) в комплексе MINUIT осуществляется путем перехода к задаче безусловной минимизации заменой переменных следующего вида:

$$\alpha^{(i)} = a_i + \frac{1}{2}(b_i - a_i)(1 + \sin y^{(i)}) \quad \text{или} \quad y^{(i)} = \arcsin \left( 2 \frac{\alpha^{(i)} - a_i}{b_i - a_i} - 1 \right).$$

Как отмечалось выше, задача идентификации коэффициентов модели (4.5)—(4.6) сводится к ряду задач поиска минимума функции  $F(\alpha)$  вида (4.3) при ограничении  $\alpha \in \mathbf{R}_+^L$ , т. е.

$$\min \{F(\alpha) | \alpha^{(i)} \geq \delta > 0, i = 1, 2, \dots, L\}, \quad (4.20)$$

возникающем вследствие требования положительности значений параметров. Используя априорную информацию о допустимой области значений параметров  $\alpha$ , можно ввести ограничения типа неравенств в виде верхних и нижних границ по каждому параметру, перейдя от постановки (4.20) к (4.19). При этом следует иметь в виду, что наличие ограничений типа неравенств (4.19) обычно благоприятно отражается на сходимости алгоритма минимизации, поскольку дает возможность осуществить масштабирование переменных с целью перехода от первичных единиц измерения параметров к новым значениям, имеющим близкие порядки, и, следовательно, более подходящим с вычислительной точки зрения [10, 29].

Метод многогранника в комплексе MINUIT реализован по схеме, предложенной Нелдером и Мидом [85]. Он является эвристическим методом прямого поиска, использующим информацию только о значениях минимизируемой функции. Поиск минимума осуществляется на основе сопоставления значений функции в пробных точках. В качестве оценки расстояния до минимума используется величина  $EDM = F(\alpha_H) - F(\alpha_L)$ , где  $\alpha_H$  — вершина многогранника, характеризующаяся наибольшим значением функции, а  $\alpha_L$  — наименьшим. Сходимость  $\alpha_k$  к  $\alpha^*$  считается достигнутой, если  $EDM < \varepsilon$ , где  $\varepsilon$  — величина, задаваемая пользователем.

Применение метода многогранника целесообразно в следующих случаях: с целью получения «хорошего» начального приближения для запуска более эффективных методов, если недостаточная информация о свойствах минимизируемой функции или ошибка вычисления ее значений не позволяет использовать методы минимизации высокого порядка [29].

Квазиньютоновский метод комплекса MINUIT является реализацией метода Дэвидона — Флетчера — Пауэлла, предложенной Флетчером и предусматривающей возможность использования двух различных формул пересчета матрицы, аппроксимирующей обратную матрицу Гессе [72, 85]. Он реализован по схеме, обычной для всех квазиньютоновских методов безусловной минимизации гладких функций.

1. Расчет направления поиска  $p_k$  осуществляется по формуле  $p_k = -H_k g_k$ , где  $g_k = \partial F(\alpha_k) / \partial \alpha$  — градиент функции в точке  $\alpha_k$ , а  $H_k$  — аппроксимация обратной матрицы Гессе  $G^{-1}(\alpha_k)$ , построенная на основе изменений градиента на предыдущих итерациях спуска.

2. Расчет длины шага  $d_k$  осуществляется на основе приближенной одномерной минимизации с использованием квадратичной интерполяции.

3. Пересчет оценки решения  $\alpha_{k+1} = \alpha_k + \alpha_k p_k$ .

4. Расчет градиента  $g_{k+1}$  осуществляется с помощью конечно-разностной аппроксимации или путем явного задания производных  $\partial F(\alpha_{k+1}) / \partial \alpha^{(i)}$  ( $i = 1, 2, \dots, L$ ). Отметим, что выбор величины конечно-разностного интервала для аппроксимации градиента в комплексе MINUIT не согласован с точностью вычисления минимизируемой функции, что может быть причиной неэффективной работы данной реализации метода. В ходе решения своей задачи мы были вынуждены повысить относительную точность решения ЗК ДУЗА и, следовательно, точность расчета  $F(\alpha)$  до  $10^{-8}$ .

5. Проверка соблюдения условия останова. В качестве критерия сходимости используется величина оценки расстояния до минимума:

$$\text{EDM} = g_{k+1}^T H_k g_{k+1} < \varepsilon_1$$

и величина VTEST, характеризующая суммарную степень изменения диагональных элементов матрицы  $H_k$ :

$$\text{VTEST} = \sum_{i=1}^L \left[ \frac{(H_k)_{ii} - (H_{k+1})_{ii}}{(H_k)_{ii} + (H_{k+1})_{ii}} \right]^2 < \varepsilon_2,$$

где  $\varepsilon_1$  и  $\varepsilon_2$  задаются пользователем.

6. Пересчет матрицы  $H_k$  осуществляется с помощью одной из двух различных формул пересчета, теоретически гарантирующих сохранение положительной определенности и симметричности.

В настоящее время считается, что квазиньютоновские алгоритмы, проявляя свойства численной устойчивости и линейной, а в ряде случаев сверхлинейной скорости сходимости, являются одним из наиболее эффективных средств решения задач безусловной минимизации гладких функций при не слишком большой размерности пространства параметров [10, 29].

#### 4.5. Численная идентификация коэффициентов модели

Данные по динамике показателей, соответствующих переменным математической модели противовирусного иммунного ответа, характеризующие на интервале 0—200 сут процессы при остром течении вирусного гепатита В, приведены на рис. 4. Эти данные использовались нами для решения сформулированной в п. 4.2 задачи идентификации. Решение модели, соответствующее построенному начальному приближению для коэффициентов, представлено на рис. 4. Сложность и нелинейность идентифицируемой модели не позволяют получить хорошее приближение ее решений к данным рис. 4 путем поиска минимума соответствующих функ-

ционалов отклонений  $F_{[t_1, t_M]}(\alpha) = \Phi(\mathcal{Z}(\alpha), Y_0)$  для всего временного интервала  $[t_1, t_M]$ , где  $t_1$  — момент времени, соответствующий первой экспериментальной точке, а  $t_M$  — последней. При этом трудно разрешить проблемы выбора идентифицируемых параметров (т. е. тех, которые будут варьироваться в процессе минимизации) и соответствия физического смысла идентифицируемого параметра минимизирующим величину функционала свойствам.

Используя идею, заложенную в процедурах последовательного оценивания параметров [2, 36, 38], мы свели задачу идентификации коэффициентов модели по экспериментальным данным на интервале  $T_{1M} \equiv [t_1, t_M]$  к последовательности задач приближения вектор-функции решения ЗК ДУЗА к соответствующим данным на интервалах  $T_{12}, T_{13}, \dots, T_{1M}$  с помощью функционала отклонений (4.3). При этом, используя качественную информацию о характере развития, взаимодействия и взаимосвязи вирусологических, клинических и иммунологических процессов, возможно на интервале  $T_{1M}$  выделить некоторые временные границы, в пределах которых эти процессы можно рассматривать как реализующиеся независимо. Таким образом удастся осуществить разбиение всего интервала  $T_{1M}$  на ряд более меньших, в пределах которых наблюдаемая кинетика экспериментальных данных количественно обусловлена реализацией небольшого числа процессов из всей совокупности описанных в модели. Это разбиение позволяет успешно решать соответствующие задачи приближения на интервалах  $T_{1j}, j \leq M$ , путем физически обоснованного выбора варьируемых параметров.

Следует отметить, что приближение решений ЗК ДУЗА модели к данным на интервале  $T_{1(i+1)}$  может сопровождаться ухудшением качества приближения по некоторым переменным, достигнутого на интервалах  $T_{1i}, T_{1(i-1)}$ , и т. д. Используя структурные свойства уравнений модели, удастся для некоторых переменных ( $V_f$  и  $C_v$ ), путем формирования связи между отдельными коэффициентами, осуществить фиксацию приближения достигнутого ранее на  $T_{1i}$ , т. е. сделать его независимым от вариаций соответствующих параметров при решении задачи приближения на  $T_{1(i+1)}$  [32]. Далее, в соответствии со сформулированным подходом к решению задачи идентификации будут представлены последовательные этапы его численной реализации.

Для проведения численных расчетов переменные модели противовирусного иммунного ответа были следующим образом перемасштабированы:

$$\bar{V}_f = V_f/V_f^*, \quad \bar{M}_V = M_V/M^*, \quad \bar{H}_E = H_E/H_E^*, \quad \bar{H}_B = H_B/H_B^*, \quad \bar{E} = E/E^*, \\ \bar{B} = B/B^*, \quad \bar{P} = P/P^*, \quad \bar{F} = F/F^*, \quad \bar{C}_v = C_v/C^*, \quad \bar{m} = m/C^*,$$

где  $V_f^*$  — мольная концентрация, соответствующая одной частице  $H_B \cdot Ag$ /мл, а  $M^*, H_E^*, H_B^*, E^*, B^*, P^*, F^*, C^*$  — гомеостатические концентрации (моль/мл) соответственно: Ia-несущих макрофагов 1 мл ЛУ, специфических T-помощников для T-эффекторов и B-лимфоцитов, специфических предшественников T-эффекторов, B-лимфоцитов, плазмоклеток, антител и гепатоцитов в 1 мл объема печени. Для получения значений вектор-функции решения уравнений модели  $y(t, \alpha)$  в моменты времени  $(t_1, t_2, \dots, t_j)$   $j \leq M$ , соответствующие моментам экспериментальных наблюдений, ЗК ДУЗА (4.5) — (4.6) решались численно на  $[0, t_j]$  с помощью алгоритма BDF/DIFSUBDEL ( $MF = 2$ ) с относительной точностью  $EPS = 10^{-8}$ . Интегратор контролировал величину относительной ошибки для переменных, абсолютная величина которых превышала порог  $10^{-10}$ .

Поиск точки минимума  $\alpha^*$  функционала невязки  $\Phi(\mathcal{Z}(\alpha), Y_0)$  осуществлялся в два этапа: поиск начального приближения  $\tilde{\alpha}^*$  к  $\alpha^*$

с помощью метода многогранника (SIMPLEX), а затем уточнение  $\tilde{\alpha}^*$  с помощью квазиньютоновского метода MIGRAD. Пример зависимости величин  $F$  — функционала и EDM — оценки расстояния до минимума от числа его вычислений  $NF$  при работе SIMPLEX и MIGRAD показан на рис. 5. Он соответствует этапу приближения переменных  $H_E$  и  $H_B$  к экспериментальным данным на интервале [90, 105 сут]. Параметры  $\varepsilon$ ,  $\varepsilon_1$  и  $\varepsilon_2$ , используемые в критериях сходимости алгоритмов минимизации, были выбраны равными:  $\varepsilon = 1,0$ ,  $\varepsilon_1 = 10^{-4}$ ,  $\varepsilon_2 = 10^{-2}$ . При формировании верхних и нижних границ для варьируемых при поиске минимума параметров мы стремились, чтобы их отличие не превышало трех порядков.

Характеристика интервала приближения с точки зрения доминирующих процессов, обоснование выбора варьируемых параметров и результаты решения задач минимизации для каждого из интервалов будут представлены ниже.

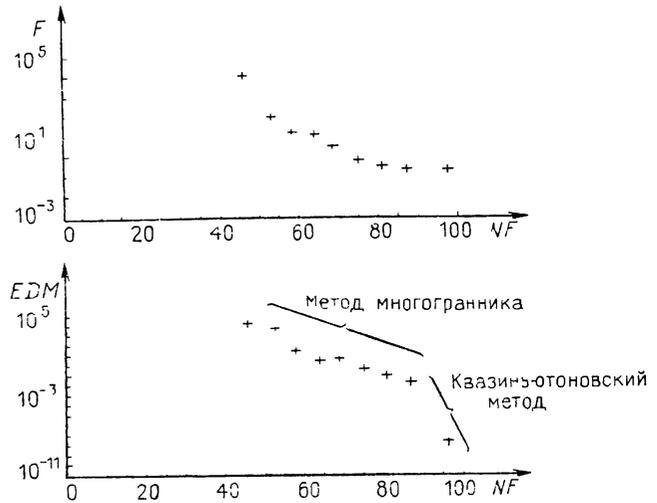


Рис. 5

В реализации совокупности процессов, определяющих острое течение вирусного гепатита  $B$ , можно выделить четыре фазы, различающиеся задействованными процессами и их вкладом в наблюдаемую динамику данных по обобщенной картине ОВГ  $B$ : инкубационный период, период активации и развертывания иммунного ответа, период разгара заболевания и период выздоровления.

Приближение модели к данным инкубационного периода. Инкубационный период острого вирусного гепатита  $B$  характеризуется развитием процессов заражения и репликации вирусных частиц в зараженных клетках. Процессы специфической активации клеток иммунной системы отсутствуют. Его длительность определяется временем, необходимым для достижения концентраций  $H_B, Ag$  в крови, сопоставимых с порогом чувствительности иммунной системы.

Для конкретной совокупности данных рис. 4, длительность инкубационного периода составляет 90 сут от момента заражения. На интервале наблюдений [60, 80 сут] необходимо приблизить данные по  $V_f, C_v, t$  и  $M_v$ . Относительно  $H_E, H_B, E, B, P, F$  мы предполагаем, что их концентрация в организме на протяжении первых 90 сут не меняется и равна гомеостатической. Варьируемые параметры

$$\alpha = [v, \sigma, b_m, \gamma_{MV}, V_f^0].$$

Решение модели для найденного в процессе минимизации  $F(\alpha)$  набора значений  $\alpha^*$  представлено на рис. 6.

Приближение модели к данным периода активации и развертывания иммунного ответа. Период активации и развертывания противовирусного иммунного ответа характеризуется как развитием процессов заражения и репликации вирусов в зараженных клетках, так и развитием процессов специфической стимуляции, пролиферации и дифференцировки  $T$ - и  $B$ -лимфоцитов, причем в разрушении зараженных гепатоцитов усиливается вклад специфических  $T$ -лим-

фоцитов-эффекторов. Для конкретной совокупности данных по острому течению вирусного гепатита В длительность этого периода составляет примерно 15 сут. Таким образом, на интервале наблюдений от 90 до 105 сут необходимо приблизить решения модели к данным по  $V_f$ ,  $C_v$  и обеспечить их принадлежность  $D$ -окрестности данных по динамике  $M_v$ ,  $H_E$ ,  $H_B$ ,  $E$ ,  $B$ ,  $P$ , с учетом формулировки задачи идентификации коэффициентов.

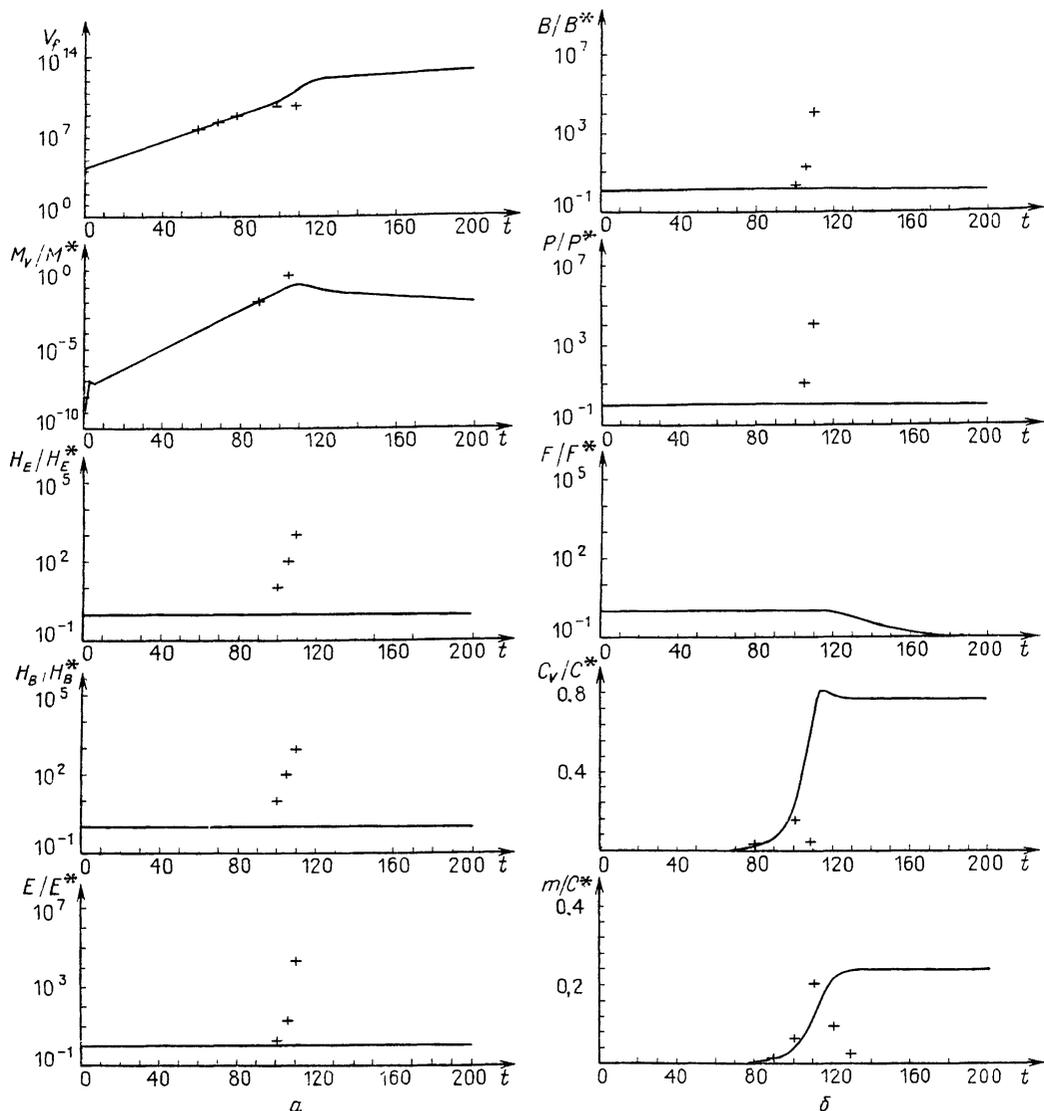


Рис. 6

### Варьируемые параметры

$$\alpha = [v, \sigma, b_m, V_f^0, \gamma_{MV}, b_H^{(E)}, b_H^{(B)}, b_p^{(E)}, b_p^{(B)}, b_p^{(P)}].$$

Приближение модели к данным периода разгара острого вирусного гепатита В. Период разгара острого вирусного гепатита В характеризуется развитием процессов пролиферации и дифференцировки  $T$ - и  $B$ -лимфоцитов и процессами интенсивного разрушения зараженных гепатоцитов специфическими  $T$ -киллерами вследствие значительного увеличения их количества в ходе развертывания специфического иммунного ответа. Таким образом, взаимодействие между цитотоксическими лимфоцитами и антителами, с одной стороны, и зараженными клетками и вирусными частицами, с другой, определяет динамику  $V_f$ ,  $C_v$  и  $m$

в период разгара заболевания и следовательно, его исход. Для набора данных по ОВГ (рис. 4) этому периоду условно соответствует интервал времени [105, 110 сут].

Варьируемые параметры

$$\alpha = [b_{CE}, b_m].$$

Приближение модели к данным периода выздоровления. Период выздоровления острого вирусного гепатита В характеризуется завершением процесса выведения HB<sub>s</sub>Ag и вирусных частиц

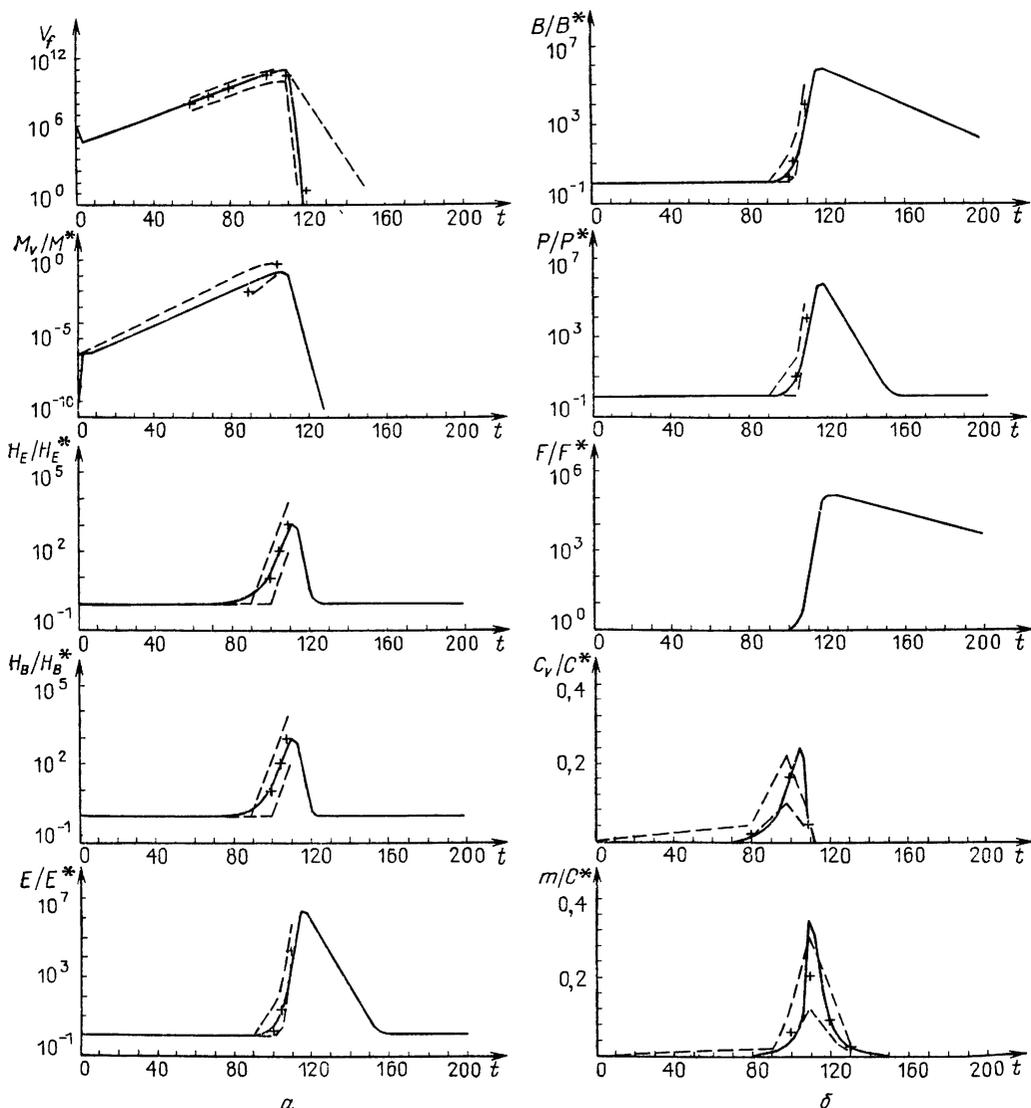


Рис. 7

HBV из организма и регенерацией разрушенных гепатоцитов. Для набора рассматриваемых данных по ОВГ (рис. 4) этот период охватывает интервал времени [110, 130 сут]. Как видно из рис. 4, на интервале [110, 130 сут] имеются данные по динамике  $V_f$  и  $m$ .

Варьируемые параметры:

$$\alpha = [b_{CE}, b_m, \alpha_m].$$

Результат приближения модели к данным периода [60, 130 сут] представлен на рис. 7.

## 5. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НАСТРОЙКИ МОДЕЛИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПО ДАННЫМ ОСТРОГО ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Полученному в итоге набору значений коэффициентов соответствует решение модели, представленное на рис. 7.

Фактически, в соответствии с постановкой задачи идентификации, были уточнены значения 12 коэффициентов  $\nu$ ,  $nb_{CE}$ ,  $\gamma_{MV}$ ,  $b_H^{(E)}$ ,  $b_H^{(B)}$ ,  $b_p^{(E)}$ ,  $b_p^{(B)}$ ,  $b_p^{(P)}$ ,  $\sigma$ ,  $b_{CE}$ ,  $b_m$ ,  $\alpha_m$  и величины  $V_f^0$ , позволившие описать данные по острому течению вирусного гепатита В, т. е. осуществить настройку модели. Для решения этой задачи потребовалось порядка 3000 раз решать задачу Коши для системы уравнений модели.

Значения коэффициентов модели, полученные в результате идентификации, представлены в табл. 5. Сопоставление их с начальными оценками, построенными в 3.2 показывает, что диапазон их изменения составляет от 25 % ( $b_p^{(E)}$ ,  $b_p^{(B)}$ ,  $b_p^{(P)}$ ,  $\alpha_m$ ) до двух порядков ( $n_E b_{CE}$ ).

Проанализируем полученный набор коэффициентов модели с точки зрения абсолютного и относительного вклада отдельных процессов, учитываемых в модели противовирусного иммунного ответа (4.5), в общий баланс веществ и клеток. С этой целью введем в рассмотрение ряд интегральных характеристик моделируемого явления.

$$V^{CV} = \int_0^T \nu C_V dt \text{ — общее количество } V_f, \text{ выделенное зараженными}$$

гепатоцитами, без участия клеток-эффекторов на интервале времени  $[0, T]$ .

$$V^E = \int_0^T nb_{CE} C_V E dt \text{ — общее количество } V_f, \text{ выделенное при раз-}$$

рушении зараженных гепатоцитов клетками-эффекторами на интервале времени  $[0, T]$ .

$$V^M = \int_0^T \gamma_{VM} V_f \left( \frac{V_f^M}{V_f^M + V_f} M^* - M_V \right) dt \text{ — общее количество } V_f, \text{ свя-}$$

завшихся с макрофагами на интервале времени  $[0, T]$ .

$$V^C = \int_0^T \gamma_{VC} V_f (C^* - C_V - m) dt \text{ — общее количество } V_f, \text{ связавшихся}$$

с интактными гепатоцитами на интервале времени  $[0, T]$ .

$$V^F = \int_0^T \gamma_{VF} V_f F dt \text{ — общее количество } V_f, \text{ нейтрализованных антите-}$$

лами на интервале времени  $[0, T]$ .

Значения перечисленных интегральных характеристик для четырех моментов времени приведены в табл. 6. Рассмотрены следующие моменты времени:

90 дней — начало развертывания иммунного ответа,

100, 110 дней — период выраженного иммунного ответа,

120 дней — период раннего восстановления.

Обсудим полученные результаты. При анализе данных по  $V_f$  видно, что основная масса  $V_f$  нейтрализуется без участия антител. Так, на 110-й день 60 %  $V_f$  связалось с здоровыми гепатоцитами  $V^C \approx 0,6 (V^{CV} + V^E)$ , 40 %  $V_f$  связалось с макрофагами  $V^M \approx 0,4 (V^{CV} + V^E)$  и толь-

Т а б л и ц а 5

Значения коэффициентов модели, полученные в результате решения задачи идентификации

Значение	Значение (в скобках — начальное приближение)	Значение (в скобках — начальное приближение)
$M^* = 10^{-18}$ моль/мл	$\tau_H^{(E)} = 0,6$ сут	$\gamma_{MV} = 1,1 \times 10^{-5}$ сут $^{-1}$ [ $10^{-7}$ ]
$H_E^* = 10^{-21}$ моль/мл	$\tau_H^{(B)} = 0,6$ сут	$\gamma_{FV} = 3 \times 10^{10} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$H_B^* = 10^{-22}$ моль/мл	$\tau_E = 2$ сут	$\sigma = 2,5 \times$ $\times 10^{12} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$ [ $10^{11}$ ]
$E^* = 10^{-21}$ моль/мл	$\tau_B = 2$ сут	$b_{CE} = 2,3 \times$ $\times 10^{18} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$ [ $3,5 \times 10^{18}$ ]
$B^* = 10^{-21}$ моль/мл	$\tau_P = 3$ сут	$b_m = 0,068$ сут $^{-1}$ [0, 01]
$P^* = 10^{-22}$ моль/мл	$\rho_H^{(E)} = 2$	$\alpha_m = 0,15$ сут $^{-1}$ [0, 12]
$F^* = 0,4 \times$ $\times 10^{-12}$ моль/мл	$\rho_H^{(B)} = 2$	$\nu = 5 \times 10^3$ сут $^{-1}$ [ $6 \times 10^3$ ]
$C^* = 0,5 \times$ $\times 10^{-15}$ моль/мл	$\rho_E = 16$	$n_E b_{CE} = 3,3 \times$ $\times 10^{20} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$ [ $8,7 \times 10^{22}$ ]
$\alpha_M = 1,2$ сут $^{-1}$	$\rho_B = 16$	$\gamma_{VC} = 4 \times 10^{15} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$\alpha_H^{(E)} = 1$ сут $^{-1}$	$\rho_P = 3$	$\gamma_{VM} = 10^{18} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$\alpha_H^{(B)} = 1$ сут $^{-1}$	$\rho_F = 1,7 \times 10^8 \frac{\text{частиц}}{\text{мл}}$	$\gamma_{VF} = 10^8 \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$\alpha_E = 0,4$ сут $^{-1}$	$b_H^{(E)} = 2,9 \times$ $\times 10^{19} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$ [ $10^{18}$ ]	$V_f^M = 0,17 \times 10^{-12} \frac{\text{моль}}{\text{мл}}$
$\alpha_B = 0,1$ сут $^{-1}$	$b_H^{(B)} = 2,9 \times$ $\times 10^{19} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$ [ $10^{18}$ ]	$b_p^{(HE)} = 1,1 \times$ $\times 10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2$ сут $^{-1}$ [ $10^{34}$ ]
$\alpha_P = 0,4$ сут $^{-1}$	$b_p^{(E)} = 1,1 \times$ $\times 10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2$ сут $^{-1}$ [ $10^{38}$ ]	$b_p^{(HB)} = 5,2 \times$ $\times 10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2$ сут $^{-1}$ [ $10^{34}$ ]
$\alpha_F = 0,043$ сут $^{-1}$	$b_p^{(B)} = 5,2 \times$ $\times 10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2$ сут $^{-1}$ [ $10^{38}$ ]	$b_{EC} = 10^{15} \frac{\text{мл}}{\text{моль} \cdot \text{сут}}$
$V_f^0 = 8 \times$ $\times 10^5$ частиц/мл	$b_p^{(P)} = 1,1 \times$ $\times 10^{38} \left( \frac{\text{мл}}{\text{моль}} \right)^2$ сут $^{-1}$ [ $10^{38}$ ]	
$m = 1,3 \times$ $\times 10^{-18}$ моль/мл		

ко 0,01 % связалось с антителами. Для объяснения этого результата упростим выражения для  $V^C$ ,  $V^M$  и  $V^F$ . Учитывая, что на интервале времени [0, 110 сут]

$$C_V + m \leq 0,8 \cdot C^*, \quad \frac{V_f^M}{V_f^M + V_f} M^* - M_V \geq 0,8 \times M^*, \quad F \leq 1,2 F^*,$$

можно получить следующие выражения:

$$V^C = \int_0^T \gamma_{VC} k_1 C^* V_f dt, \quad \text{где } 1 > k_1 \geq 0,5,$$

$$V^M = \int_0^T \gamma_{VM} k_2 M^* V_f dt, \quad \text{где } 1 > k_2 \geq 0,8,$$

$$V^F = \int_0^T \gamma_{VF} k_3 F^* V_f dt, \quad \text{где } 1,1 \geq k_3 \geq 1.$$

Следовательно, соотношения между величинами  $V^C$ ,  $V^M$ ,  $V^F$  определяются в основном шестью константами  $\gamma_{VC}$ ,  $\gamma_{VM}$ ,  $\gamma_{VF}$ ,  $C^*$ ,  $M^*$ ,  $F^*$ . В табл. 7 приведены выбранные начальные значения, допустимые интервалы изменения для этих констант и их произведений.

Таким образом, полученный набор значений параметров модели противовирусного иммунного ответа позволяет приблизить обобщенную

Таблица 6

Показатель	Дни от момента заражения			
	90	100	110	120
Данные по $V_f$ частиц/мл				
$V^{CV}$ — всего выделено $V_f$ без разрушения $C_V$	$0,7 \times 10^{11}$	$0,2 \times 10^{12}$	$0,5 \times 10^{12}$	$0,5 \times 10^{12}$
$V^E$ — всего выделено $V_f$ при разрушении $C_V$	$0,5 \times 10^8$	$0,3 \times 10^9$	$0,2 \times 10^{11}$	$0,2 \times 10^{11}$
$V^M$ — всего связалось $V_f$ с $M$ (макрофагами)	$0,2 \times 10^{11}$	$0,7 \times 10^{11}$	$0,2 \times 10^{12}$	$0,2 \times 10^{12}$
$V^C$ — всего связалось $V_f$ с $C$ (гепатоцитами)	$0,5 \times 10^{11}$	$0,1 \times 10^{12}$	$0,3 \times 10^{12}$	$0,3 \times 10^{12}$
$V^F$ — всего связалось $V_f$ с $F$ (антителами)	$0,1 \times 10^7$	$0,4 \times 10^7$	$0,7 \times 10^8$	$0,7 \times 10^8$

Таблица 7

Параметр	Выбранное значение	Допустимые интервалы
$\gamma_{VC}$	$4 \times 10^5 \frac{\text{МЛ}}{\text{МОЛЬ} \cdot \text{СУТ}}$	$4 \times 10^{14} - 4 \times 10^{16}$
$\gamma_{VM}$	$10^{18} \frac{\text{МЛ}}{\text{МОЛЬ} \cdot \text{СУТ}}$	$1,6 \times 10^{17} - 10^{21}$
$\gamma_{VF}$	$10^8 \frac{\text{МЛ}}{\text{МОЛЬ} \cdot \text{СУТ}}$	$10^8 - 10^{12}$
$C^*$	$5 \times 10^{-16} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$5 \times 10^{-17} - 5 \times 10^{-16}$
$M^*$	$10^{-18} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$5 \times 10^{-19} - 3 \times 10^{-18}$
$F^*$	$4 \times 10^{-13} \frac{\text{МОЛЬ}}{\text{МЛ}}$	$2 \times 10^{-13} - 2 \times 10^{-12}$
$\gamma_{VC} C^*$	$2 \text{ СУТ}^{-1}$	$0,02 - 20$
$\gamma_{VM} M^*$	$1 \text{ СУТ}^{-1}$	$0,08 - 3000$
$\gamma_{VF} F^*$	$4 \times 10^{-5} \text{ СУТ}^{-1}$	$2 \times 10^{-4} - 2$

картину острого течения вирусного гепатита В, и, после уточнения величин ряда параметров, может быть использован для решения задач моделирования лечения данного заболевания.

Проведенное исследование является одним из возможных путей настройки модели противовирусного иммунного ответа на реальные клинические данные. Основными элементами технологии приближения модели к данным были:

1. построение обобщенной картины заболевания как количественного представления заболевания в живом организме,
2. использование данных опытов *in vitro* для получения оценок скоростей процессов *in vivo*,
3. конструкция функционала невязки (4.2), адекватная задаче,
4. последовательное по времени и по процессам приближение решения модели к данным.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьев С. С., Шкурко И. О. Простой, быстрый, надежный алгоритм переменного порядка и шага, основанный на методах типа Розенброка.— Препринт/ВЦ СО АН СССР.— Новосибирск, 1984.— № 543.
2. Бард Й. Нелинейное оценивание параметров.— М.: Статистика, 1979.
3. Блюгер А. Ф., Новицкий И. Н. Практическая гепатология.— Рига: Звайгзне, 1984.
4. Бочаров Г. А., Романюха А. А. Численное решение дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе методов Рунге — Кутты — Фельберга.— Препринт/ОБМ АН СССР.— М., 1985. № 99.
5. Бочаров Г. А., Романюха А. А. Численное решение дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе линейных многошаговых методов. Аппроксимация, устойчивость и сходимость.— Препринт/ОБМ АН СССР.— М., 1986.— № 116.
6. Бочаров Г. А., Романюха А. А. Численное решение дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе линейных многошаговых методов. Алгоритм и программа.— Препринт/ОБМ АН СССР.— М., 1986.— № 117.
7. Бруни К., Гандольфи А., Германи А. Теоретическое исследование и численный метод оценивания распределения аффинитета антител по экспериментальным данным // Математические модели в иммунологии и медицине/Под ред. Г. И. Марчука, Л. Н. Белых.— М.: Мир, 1986.— С. 56—70.
8. Гепатоцит: Функционально-метаболические свойства/П. В. Гулак, А. М. Дудченко, В. В. Зайцев и др.— М.: Наука, 1985.
9. Гиббс К., Немо Дж., Дайван А. Иммунология стойких рецидивирующих вирусных инфекций // Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний/Под ред. Дж. Дика.— М.: Медицина, 1982.— Гл. 13.— С. 505—553.
10. Гилл Ф., Мюррей У., Райт М. Практическая оптимизация.— М.: Мир, 1985.
11. Джонсон П. Периферическое кровообращение.— М.: Медицина, 1982.
12. Захаров А. Ю., Турчанинов В. И. STIFF — программа для решения жестких систем обыкновенных дифференциальных уравнений.— М.: ИПМ АН СССР.— 1977.
13. Зверкина Т. С. К вопросу о выборе метода интегрирования уравнений с отклоняющимся аргументом // Труды семинара по теории дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. VII.— 1969.— С. 75—81.
14. Зенгбуш П. Молекулярная и клеточная биология. Т. 3.— М.: Мир, 1982.
15. Зуев С. М. Определение параметров моделей иммунного ответа по данным наблюдений // Математические модели в иммунологии и медицине/Под ред. Г. И. Марчука, Л. Н. Белых.— М.: Мир, 1986.— С. 298—308.
16. Зуев С. М. Математические модели заболеваний и анализ экспериментальных данных.— М.: ОБМ АН СССР, 1984.
17. Иммуноглобулины/Под ред. Литмена Г. и Гуда Р.— М.: Мир, 1981.
18. Калман Р. Е. Идентификация систем с шумами // УМН.— 1985.— Т. 40, вып. 4(244).— С. 27—41.
19. Лурья С., Дарнелл Дж., Балтимор Д., Кэмпбелл Э. Общая вирусология/Пер. с англ. Л. Б. Меклера.— М.: Мир, 1981.— 680 с.
20. Марчук Г. И. Методы вычислительной математики.— М.: Наука, 1980.
21. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии.— М.: Наука, 1985.
22. Марчук Г. И., Петров Р. В. Математическая модель противовирусного иммунного ответа.— Препринт/ОБМ АН СССР.— М., 1981.— № 10.

23. Марчук Г. И., Петров Р. В. Вирусное поражение органа и иммунофизиологические реакции защиты (математическая модель).—Препринт/ОВМ АН СССР.—М., 1983.—№ 51.
24. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.—Новосибирск: Наука, 1983.
25. Нисевич Н. И., Марчук Г. И., Зубикова И. И., Погожев И. Б. Математическое моделирование вирусного гепатита. М.: Наука, 1981.
26. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика.—М.: Медицина, 1976.
27. Петров Р. В. Иммунология.—М.: Медицина, 1983.
28. Поликар А. Физиология и патология лимфоидной системы.—М.: Медицина, 1965.
29. Реклейтис Г., Рейвиндран А., Рэгсдел К. Оптимизация в технике.—М.: Мир, 1986.—Кн. 1, 2.
30. Романюха А. А. Математическая модель вирусного гепатита В. Анализ данных. Построение блочной модели.—Препринт/ОВМ АН СССР.—М., 1986.—№ 115.
31. Романюха А. А., Бочаров Г. А. Построение начального приближения для решения задачи идентификации коэффициентов математической модели противовирусного иммунного ответа.—Препринт/ОВМ АН СССР.—М., 1987.—№ 160.
32. Романюха А. А., Бочаров Г. А. Идентификация коэффициентов математической модели противовирусного иммунного ответа. Острое течение вирусного гепатита В.—Препринт/ОВМ АН СССР.—М., 1987.—№ 161.
33. Русняк И., Фёльди М., Сабо Д. Физиология и патология лимфообращения.—Будапешт: АН ВНР, 1957.
34. Сапин М. Р., Борзяк Э. И. Внеорганные пути транспорта лимфы.—М.: Медицина, 1982.
35. Сапин М. Р., Юрина Н. А., Этинген Л. Е. Лимфатический узел.—М.: Медицина, 1978.
36. Саридис Дж. Самоорганизующиеся стохастические системы управления.—М.: Наука, 1980.
37. Саркисов Д. С., Аруин Л. И., Туманов В. П. Морфология компенсаторно-приспособительных процессов // Итоги науки и техники. Патологическая анатомия.—ВИНИТИ, 1983.—Т. 4.
38. Сейдж Э. П., Мелса Д. Л. Идентификация систем управления.—М.: Наука, 1974.
39. Сейдж Э. П., Уайт Ч. С. Оптимальное управление системами.—М.: Радио и связь, 1982.
40. Современные численные методы решения обыкновенных дифференциальных уравнений/Под ред. Холл Дж., Уатт Дж.—М.: Мир, 1979.
41. Современные методы идентификации систем/Под ред. П. Эйкхоффа.—М.: Мир, 1983.
42. Физиология кровообращения: Физиология сосудистой системы/Ред. Ткаченко Б. И.—Л.: Наука, 1984.
43. Хэйл Дж. Теория функционально-дифференциальных уравнений.—М.: Мир, 1984.
44. Цыпкин Я. З. Основы информационной теории идентификации.—М.: Наука, 1984.
45. Чернышенко Л. В., Сушко А. А. Лимфатическая система в норме и патологии.—Киев: Здоров'я, 1973.
46. Эльсгольд Л. Э., Норкин С. Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом.—М.: Наука, 1971.
47. Эмануэль Н. М., Кнорре Д. Г. Курс химической кинетики.—М.: Высшая школа, 1984.
48. Adorini L., Doria G. Defective antigen presentation by macrophages from mice genetically selected for low antibody response // Eur. J. Immunol.—1981.—V. 11, pp. 984—989.
49. Alberti A. et al. Dane particle precipitating antibodies in hepatitis B virus infection // Virus and the Liver/Ed. Bianchi L. et al.—England: Lancaster, 1980, ch. 7.—P. 59—66.
50. Alexander J., Macnab G., Saunders R. Studies on in vitro production of hepatitis B Surface Antigen by human hepatoma cell line // Perspectives virology/Ed. M. Pollard.—N. Y.: Raven Press, 1978.—P. 103—120.
51. Allen P. M., Beller D. I., Braun J., Unanue E. R. The Handling of listeria monocytogenes by macrophages. The search for immunogenic in antigen presentation // J. Immunol.—1984.—V. 132, № 1.—P. 323—331.
52. Allen P. M., Unanue E. R. Antigen processing and presentation by Macrophages // The Amer. J. of Anatomy.—1984.—V. 170.—P. 483—490.
53. Benet M. Fever in mammals: is it beneficial? // The Yule J. of biology and medicine.—1986.—V. 59, № 2.—P. 117—124.

54. Bell G. Lymphocyte traffic patterns and cell-cell interactions // *Theoretical Immunology*/Ed. G. Bell, A. Perelson, G. Pimbley.—New York, 1978.—P. 341—375.
55. Benacerraf B., Unanue E. R. *Textbook of Immunology*.—Baltimore, 1979.
56. Bertuzzi A., Bruni C., Gandolfi A., Koch G. Maximum likelihood identification of an immune response model.—Modelling and optimization of complex systems // *Proceedings of the IFIP—TC7 Working Conference, Novosibirsk*/Ed. G. I. Marchuk.—Berlin etc.: Springer, 1979.—P. 1—14.
57. Bickart T. A.  $P$ -stable and  $P[\alpha, \beta]$ -stable integration/interpolation methods in the solution of retarded differential equations // *BIT*.—1982.—V. 22.—P. 464—476.
58. Bock H. G., Schlöder J. Numerical solution of retarded differential equations with statedependent time lags // *Zeitschrift für Angew. Math. und Mech.*—1981.—B 61, Heft. 5.—T. 260—271.
59. Bowers W. E., Goodell E. M. Dendritic cells, historical perspective and role oxidative mitogenesis // *Immunobiology*.—1984.—V. 168, № 3—5. P. 274—284.
60. Brayton R. K., Numerical  $A$ -stability for difference-differential systems // *Stiff Differential Systems*/Ed. Willoughby R. A.—N. Y.: Plenum, 1974.—P. 37—48.
61. Brown S. E., Howard C. R., Zuckerman A. J. and Steward M. W. Determination of the Affinity of the antibodies to hepatitis  $B$  surface antigen in human sera // *Journal of Immunological Methods*.—1984.—V. 72.—P. 41—48.
62. Budkowska A. et al. Hepatitis  $B$  virus pre- $S$  gene-encoded antigenic specificity and anti-pre- $S$  antibody: relationship between anti-pre- $s$  response and recovery // *Hepatology*.—1986.—V. 6, № 3.—P. 360—368.
63. Butcher E. C. and Weissman I. L. Lymphoid tissues and organs // *Fundamental Immunology*/Ed. W. E. Paul.—N. Y.: Raven Press, 1984.—P. 109—127.
64. Chesnut R. W., Grey H. M. Antigen presenting cells and Mechanisms of antigen presentation // *Critical Reviews in Immunology*.—V. 5, issue 3.—P. 263—316.
65. Colucci G., Colombo M., Ninno E., Paronetto F. In situ characterization by monoclonal antibodies of the mononuclear cell infiltrate in chronic active hepatitis // *Gastroenterology*.—1983.—V. 85.—P. 1138—1145.
66. Cooper M. D., Rearney J., Scher I. B Lymphocytes // *Fundamental Immunology*/Ed. W. E. Paul.—N. Y.: Raven Press, 1984.—P. 43—55.
67. De Franco A. L., Ashwell J. D., Schwartz R. H., Paul W. E. Polyclonal stimulation of resting  $B$  lymphocytes by antigen-specific  $T$  lymphocytes // *J. Exp. Med.*—1984.—V. 159, March.—P. 861—880.
68. Deinhardt F. Serum markers of hepatitis viruses in natural disease and after vaccination // *Progress in liver diseases*.—1982.—VIII, ch. 26.—P. 451—467.
69. Depper J. M. et al. Regulation of interleukin-2 receptor expression: effects of phorbol diester, phospholipase C, and reexposure to lectin or antigen // *The J. Immunol.*—1984.—V. 133, № 6.—P. 3054—3061.
70. Dosch H.—M., P. Lam and D. Gnerin. Differential regulation of activation clonal expansion and antibody secretion in human  $B$  cells // *J. Immunol.*—1985.—V. 135, № 6.—P. 3808—3816.
71. Eddleatton A. L. W. F., Williams R. The role of immunological mechanisms in chronic hepatitis // *Annals of Clinical Research*.—1976.—V. 8.—P. 162—173.
72. Fletcher R. A new approach to variable metric algorithms // *The Computer J.*—1970.—13, № 3.—P. 317—322.
73. Freitas A. A., Rocha B., Coutinho A. A. Two major classes of mitogen-reactive  $B$  lymphocytes defined by life span // *J. Immunol.*—1986.—V. 136, N 2.—P. 466—469.
74. Gear G. W. Numerical initial value problems in ordinary differential equations.—N. Y.: Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1971.
75. Gear G. W. The automatic integration of ordinary differential equations // *Commun. of the ACM*.—1971.—V. 14, № 3.—P. 176—179.
76. Gear G. W. DIFSUB for solution of differential equations D2. Algorithm 407 // *Commun. of the ACM*.—1971.—V. 14, № 3.—P. 185—190.
77. Gear C. W., Vu T. Smooth numerical solutions of ordinary differential equation systems // *Numerical Treatment of Inverse Problems in Differential and Integral Equations*/Eds. P. Deuffhard and E. Hairer.—Birkhäuser, Basel, 1983.—P. 2—12.
78. Hall J. G. Studies on the adjuvant action of beryllium. I. Effects on individual lymph nodes // *Immunology*.—1984.—V. 53.—P. 105—113.
79. Hoffnagle J. H. Hepatitis  $B$  surface antigen ( $HB_sAg$ ) and antibody (anti- $HB_s$ ) // *Virus and the Liver*, 1980.—P. 27—37.
80. Van der Houwen P. J., Sommeijer B. P., Baker C. T. H. On the stability of predictor-corrector methods for parabolic equations with delay // *Report NM-R8410, 1984, Centre for Mathematics & Computer Science, The Netherlands*.
81. Van der Houwen P. J., Sommeijer B. P. Stability in linear multistep methods for pure delay equations // *J. of Comput. and Appl. Math.*—1984.—V. 10.—P. 55—63.

82. Hugh A. R., Revella W. I., Simpson-Morgen M. W., Morris B. The Lymph-borne responses of foetal lamb lymph nodes to challenge with *Brucella Abortus in Utero* // *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*—1985.— V. 63, Pt. 4.— P. 381—395.
83. Issekutz T. B. Kinetics of cytotoxic lymphocytes in efferent lymph from single lymph nodes following immunization with vaccinia virus // *Clin. exp. Immunol.*—1984.— V. 56.— P. 515—523.
84. Issekutz T. B. Characteristics of lymphoblasts appearing in efferent lymph in response to immunization with vaccinia virus // *Immunology.*—1985.— V. 56.— P. 23—31.
85. James F., Roos M. MINUIT-A system for function minimization and analysis of the parameter errors and correlations // *Computer Physics Communications.*—1975.— V. 10.— P. 343—367.
86. Jokochi T. et al. Adjuvant Actions of Polyclonal Lymphocyte Activators. V. Lymph Node // *Cellular Immunology.*—1985.— V. 93.— P. 431—437.
87. Kluger M. J. Is fever beneficial? // *The Yale Journal of biology and medicine.*—1986.— V. 59, № 2.— P. 89—95.
88. Krugman S. et al. Viral hepatitis, type B. Studies on Natural history and prevention re-examined // *The New England J. of Medicine.*—1979.— V. 300, № 3.— P. 101—106.
89. Lambert J. D. Computational methods in ordinary differential equations.—Wiley, London.—1973.
90. Larsson E.-L., Gullberg M., Bandeira, Contirho A. Activation and growth requirements for cytotoxic and noncytotoxic T lymphocytes // *Cellular Immunology.*—1984.— V. 89.— P. 223—231.
91. Ling P. D., Warren M. K., Vogel S. N. Antagonistic effect of interferon- $\beta$  on the interferon- $\gamma$ -induced expression of Ia antigen in murine macrophages // *J. Immunol.*—1985.— V. 135, № 3.— P. 1857—1863.
92. Macken C. A., Perelson A. S. A Multistage model for the action of cytotoxic T-lymphocytes in multicellular conjugates // *J. Immunology.*—1984.— V. 132.— P. 1614—1624.
93. Marchal G., Milon C. Numeration of DTH-mediating T-lymphocytes in mice under optimal titration conditions // *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur).*—1984.— V. 135C.— P. 353—364.
94. Marion P. L. et al. Ground squirrel hepatitis virus infection // *Hepatology.*—1983.— V. 3, № 4.— P. 519—527.
95. Martz E., Heagy W., Gromkowski S. H. The mechanism of CTL-Mediated killing; monoclonal antibody analysis of the roles of killer and target-cell membrane proteins // *Immunological Review.*—1983.— V. 72.— P. 73—96.
96. Mosier D. E. T-cell activation of antigen specific antibody responses by large B cells is MHC restricted // *J. Immunol.*—1986.— V. 136, № 6.— P. 2090—2094.
97. Milich D. R., Lonie R. E., Chisari F. V. Genetic regulation of the immune response to hepatitis B surface antigen (HB<sub>s</sub>Ag) V. T-cell proliferative response and cellular interactions // *J. Immunol.*—1985.— V. 134, № 6.— P. 4194—4202.
98. Mondelli M. et al. Specificity of T-lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection: evidence that T cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes // *J. Immunol.*—1982.— V. 129, N 6.— P. 2773—2778.
99. Moretta A. Frequency and surface phenotype of human T-lymphocytes producing interleukin-2. Analysis by limiting dilution and cell cloning // *Eur. J. Immunol.*—1985.— V. 15.— P. 148—155.
100. Naumov N. V. et al. Relationship between expression of hepatitis B virus antigens in isolated hepatocytes and autologous lymphocyte cytotoxicity in patients with chronic hepatitis B virus infection // *Hepatology.*—1984.— V. 4, № 1.— P. 63—68.
101. Nazarewicz-de Mezer T., et al. Intracellular localization of HB antigens in liver tissue // *Virus and Liver/Eds. Bianchi L. et al.*—1980.— P. 85—95.
102. Neves K. W. Automatic integration of functional differential equations, an approach // *ACM Trans. Math. Soft.*—1975.— V. 1.— P. 357—368.
103. Nieuwenhuis P., Opstelten D. Functional Anatomy of Germinal Centers // *The American Journal of Anatomy.*—1984.— V. 170.— P. 421—435.
104. Nouri-Aria K. T. et al. In Vitro study IgG production and concavalin A induced suppressor cell function in acute chronic hepatitis B virus infection // *Clin. exp. Immunol.*—1986.— V. 64.— P. 50—58.
105. Nowak U. and Deuflhard P. Numerical identification of selected rate constants in large chemical reaction systems // *Appl. Numer. Math.*—1985.— V. 1.— P. 59—75.
106. Oberle H. J. and Pesch H. J. Numerical treatment of delay differential equations by hermite interpolation // *Numer. Mathem.*—1981.— V. 37.— P. 235—255.
107. Okamoto H. et al. Antibody to the Receptor for polymerized human serum albumin in acute and persistent infection with hepatitis B virus // *Hepatology.*—1986.— V. 6, № 3.— P. 354—359.

108. Oppelstrup J. Delay-2 — a fourth order method for delay differential equations // TRITA-NA-7619, Roy. Inst. Tech.— Stockholm, 1976.
109. Oppelstrup J. One-step methods with interpolation for Volterra functional differential equations // TRITA-NA-7623, Roy. Inst. Tech.— Stockholm, 1976.
110. Oppelstrup J. The RKFHB 4 method for delay-differential equations // Numerical treatment of differential equations/Eds. Bulirsch R., Grigorieff H. D., Schroder J. Proc. of Con. held at Oberwolfach, 1976.— Lect. Notes in Math. Berlin — Heidelberg — New York, Springer.— 1978.— V. 631.— P. 133—146.
111. Osmond D. G., Batten S. J. Genesis of *B* lymphocytes in the bone marrow: extravascular and intravascular localization of surface IgM-bearing cells in mouse bone marrow detected electron-microscope radioautography after in Vivo perfusion of 125 I Anti-IgM Antibody // The American Journal of Anatomy.— 1984.— V. 170.— P. 349—365.
112. Perelson A. S., Bell G. I. Delivery of lethal hits by cytotoxic *T*-lymphocytes in multicellular conjugates occurs sequentially but at random times // J. Immunol.— 1982.— V. 129.— P. 2796—2804.
113. Perelson A. S., Macken C. A., Grimm E. A., Roos L. S., Bonavida B. Mechanism of cell-mediated cytotoxicity at the single cell level. VIII. Kinetics of target cells bound by more than one cytotoxic *T*-lymphocyte // J. Immunology.— 1984.— V. 132.— P. 2190—2198.
114. Pignatelli M. et al. HLA class I antigens on the hepatocyte membrane during recovery from acute hepatitis B Virus infection and during interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection // Hepatology.— 1986.— V. 6, № 3.— P. 349—353.
115. Pirovino M. et al. Absence of detectable serum interferon in acute and chronic viral hepatitis // Hepatology.— 1986.— V. 6, № 4.— P. 645—647.
116. Popper H., Dienstag J. L., Feinstone S. M., Alter H. J., Purcell R. H. Lessons from the pathology of viral hepatitis in chimpanzees // Virus and the Liver/Eds. Bianchi L. et al.— 1980.— P. 137—150.
117. Prince A. M., Stephan W., Brotman B.  $\beta$ -propiolactone/ultraviolet irradiation: A review of the effectiveness for inactivation of viruses in blood derivatives // Reviews of Infectious Diseases.— 1985.— V. 5, № 1.— P. 92—107.
118. Ramsoe K. et al. Functioning liver mass in uncomplicated and fulminant acute hepatitis // Scand. J. Gastroenterol.— 1980.— V. 15.— P. 65—72.
119. Robinson W. S., Albin C. The structure of hepatitis B virus // Virus and the Liver/Eds. Bianchi L. et al.— 1980.— P. 39—47.
120. Roth M. G. Difference methods for stiff delay differential equations // Dept. Comp. Sci., Rpt UIUCDCS-R-80-1012 Ph. D.— Thesis: Univ. Illinois, 1980.
121. Rouse R. V., Reichert R. A., Gallantin W. M., Weissman I. L., Butcher E. C. Localization of lymphocyte subpopulations in peripheral lymphoid organs: Directed lymphocyte migration and segregation into specific microenvironments // The American Journal of Anatomy.— 1984.— V. 170.— P. 391—405.
122. Salomon D. R., Coheu D. J., Williams J. M., Carpenter C. B. *T*-cell synergy in the Primary MLR: proliferative kinetics, effector cell generation and IL2 production // J. of Immunology.— 1984.— V. 133, № 6.— P. 3075—3083.
123. Schimpl A. Lymphokines active in *B* cell proliferation and differentiation // Springer seminars in immunopathology.— 1984.— V. 7.— P. 299—310.
124. El Sheikh N., Osman C. G., Cullens H., Eddleston A. L. W. F., Williams R. *T*-lymphocyte-mediated cytotoxicity in HB<sub>s</sub>Ag-positive liver disease // Clin. exp. Immunol.— 1978.— V. 31.— P. 158—165.
125. Shevach E. M. Macrophages and other accessory cells // Fundamental immunology/Ed. W. E. Paul.— N. Y.: Raven Press, 1984.— P. 71—107.
126. Skeel R. Analysis of fixed-stepsize methods // SIAM J. on Numer. Anal.— 1976.— V. 13, № 5.— P. 664—685.
127. Skeel R. D., Jackson L. W., Consistency of Nordsieck methods // SIAM J. on Numer. Anal.— 1977.— V. 14, № 5.— P. 910—924.
128. Skeel R. D., and Jackson L. W. The stability of variable-stepsize Nordsieck methods // SIAM J. on Numer. Anal.— 1983.— V. 20, № 4.— P. 840—853.
129. STIFF COMPUTATION/Ed. R. C. Aiken. Oxford University Press, 1985.— 462 p.
130. Sylvan S. P. E., Hellstrom U. B., Lundbergh P. R., Detection of cellular and humoral immunity to hepatitis B surface antigen (HB<sub>s</sub>Ag) in asymptomatic HB<sub>s</sub>Ag carriers // Clin. exp. Immunol.— 1985.— V. 62.— P. 288—295.
131. Tada T. Help, suppression and specific factors // Fundamental immunology/Ed. W. E. Paul.— N. Y.: Raven Press, 1984.— P. 481—517.
132. Tagawa M., Omata M., Okuda K. Appearance of viral RNA transcripts in the early stage of duck hepatitis B virus infection // Virology, 1986.— V. 152, № 2.— P. 477—482.
133. Tavernini L. The approximate solution of volterra differential systems with state-dependent time lags // SIAM J. on Numer. Anal.— 1978.— V. 15, № 5.— P. 1039—1051.

134. Tew J. G., Phipps M. R. P., Szakal A. K. Tissue localization and retention of antigen in relation to the immune response // *The Amer. J. of Anatomy.*—1984.— V. 170.— P. 407—420.
135. Thomas H. C. Cellular immunity to the hepatitis B virus // *Virus and the Liver*/Eds. Bianchi L. et al.—1980.— P. 161—168.
136. Vyas G. N. et al. Immunologic mechanisms in hepatitis B assayed by antigen-binding lymphocytes // *The Amer. J. of the Medical Sciences.*—September-October 1975.— V. 270, № 2.— P. 241—245.
137. Watanabe D. S., Roth M. G. The stability of difference formulas for delay differential equations // *SIAM J. Numer. Anal.*—1985.— V. 22, № 1.— P. 132—145.
138. Waters J. et al. Virus-neutralizing antibodies to hepatitis B virus: The Nature of an immunogenic epitope on the S gene peptide // *J. Gen. Virol.*—1986.— V. 67, pt. 11.— P. 2467—2473.
139. Weissman I. L. Lymphocyte homing receptore and the immune response in vivo // *Bio Essays.*—1986.— V. 5, № 3.— P. 112—116.
140. Wiederholt L. F. Stability of multistep methods for delay differential equations // *Mathem. of Comput.*—1976.— V. 30, № 134.— P. 283—290.
141. Witmer M. D., Steinman R. M. The anatomy of peripheral lymphoid organs with emphasis on accessory cells: Light-microscopic immunocytochemical studies of mouse spleen, lymph node and peyer's patch // *The Amer. J. of Anatomy.*—1984.— V. 170.— P. 465—481.
142. Zeldis J. B. et al. Correlation of HBV DNA and monoclonal reactivity to HB<sub>s</sub>Ag in serum of patients with HBV infection // *J. of Virological Methods.*—1986.— V. 14.— P. 153—166.
143. Ziegler H. K., Staffileno L. K., Wenworth P. Modulation of macrophage *Ia* expression by lypopolysaccharide. I. Induction of *Ia* expression in vivo // *J. Immunol.*—1984.— V. 133, № 4.— P. 1825—1835.
144. Zinkernagel R. M. H-2 compability requirement for virusspecific T-cell-mediated cytotoxicity // *J. Exper. Med.*—1976.— V. 143.— P. 437—443.