

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Н.А. Бабушкина

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН
Россия, 117997, Москва, Профсоюзная ул., 65
E-mail: Babushkina_na@mail.ru

Ключевые слова: математическая модель, вакцинация, доза вакцины, иммунная защита, старшая возрастная группа населения.

Аннотация: Разработана концептуальная математическая модель работы клеточного и гуморального иммунного ответа организма после введения противовирусной вакцины. Модель описывает механизм влияния возрастных изменений на снижение эффективности работы иммунной защиты у старшей возрастной группы населения. Показано, что доза вакцины является управляющим параметром, с помощью которого можно компенсировать возрастные изменения работы иммунитета путём увеличения дозы вакцины. В модели определён вид функции, на основе которой можно проводить коррекцию величины дозы вакцины в зависимости от возраста вакцинируемого.

1. Введение

В современных условиях, характеризующихся возникновением новых вирусов и быстрой динамикой эпидемиологической обстановки, вакцинация населения становится одной из важнейших задач системы здравоохранения. Целью вакцинации является стимуляция иммунной системы организма для выработки достаточного количества антител против антигена (вируса). Результаты анализа эффективности вакцинирования людей пожилого возраста показали, что при введении одной и той же дозы образование антител у них значительно ниже, чем у более молодых групп населения [1-2]. Математическое моделирование процесса старения иммунной системы организма опиралось на результаты исследований, в которых показано, что в основе снижения эффективности её работы лежит снижение работы Т клеточного иммунитета [3-5]. Установлено, что с возрастом происходит снижение скорости образования наивных Т клеток, которые образуются в тимусе из стволовых клеток костного мозга [6,7]. Одним из наиболее важных признаков старения иммунной системы является сокращение лимфоидной ткани тимуса, в результате чего происходит снижение скорости образования наивных Т лимфоцитов [6]. Это приводит к уменьшению численности периферических Т лимфоцитов в лимфоидной системе гемопоэза [8, 9]. Процесс старения тимуса вызван разными факторами, ведущим из которых является масса тела [10].

Процесс образования антител при вакцинации происходит в селезёнке и других лимфоидных органах в результате работы В-клеточного иммунитета, который стимулируется макрофагами и Т-лимфоцитами хелперами. Результатом пролиферации В-лимфоцитов являются плазматические клетки, вырабатывающие антитела в виде иммуноглобулинов, которые выходят в периферическую кровь для защиты организма от вируса [11-13].

В работе представлена концептуальная математическая модель лимфоидного кроветворения, которая описывает динамику и последовательность развития Т-клеточного и В-клеточного иммунного ответа организма после однократного введения противовирусной вакцины. В модели были отражены основные закономерности функционирования иммунной системы, механизм которых заключается в распознавании антигенов, несущих информацию о характерной специфичности рецепторов живого вируса и образованию антител против этого вируса [11-13].

В ряде исследований показано, что величина дозы вакцины значительно влияет на степень стимуляции работы иммунной системы [14-16]. Следовательно, доза вакцины является управляющим параметром, с помощью которого можно повышать эффективность работы иммунной системы. В модели были введены параметры, которые учитывают процесс старения иммунитета, и определён вид функции, которая позволяет разработать систему коррекции дозы вакцины в зависимости от возраста вакцинируемого.

2. Математическая модель развития клеточного иммунного ответа Т-лимфоцитов на введение вакцины

Динамика численности вирусных антигенов вакцины $AG^V(t)$, описывается дифференциальным уравнением вида:

$$(1) \quad dAG^V(t)/dt = -\alpha_{AG}^{TL}(t) AG^V(t), \quad t \in [t_0, t_L], \quad \text{при } AG^V(t_0) = AG^V_0,$$

где AG^V_0 – вводимая доза вирусных антигенов вакцины, t_0 – момент введения вакцины, $\alpha_{AG}^{TL}(t)$ – темп расхода вирусных антигенов вакцины на активирование Т-лимфоцитов информацией о специфических рецепторах вируса.

Для описания графика темпа расхода дозы вакцины в модели была использована функция, которая описывает S-образную форму кривой, в виде:

$$(2) \quad \alpha_{AG}(t) = 1/\pi K_1 \times \arctg(2\alpha_1 \beta_1 t / (1 - \beta_1^2 t^2)),$$

где K_1 и α_1 – постоянные параметры, $\beta_1 = 1/t_1^{AG}$, t_1^{AG} – время расхода половины дозы вакцины, введённых в организм, $t_L = 2 * t_1^{AG}$ – длительность периода, за которое расходуется вся введенная доза вакцины.

Динамика численности антиген активированных Т-лимфоцитов $TL^V(t)$ описывается дифференциальным уравнением вида:

$$(3) \quad dTL^V(t)/dt = q_{TL} AG^V(t) TL^V(t) - \beta_{TL} TL^V(t), \quad t \in [t_0, t_L], \quad \text{при } TL^V(t_0) = TL_0,$$

где TL_0 – количество наивных Т-лимфоцитов в момент введения вакцины, q_{TL} – вероятность встречи и передачи информации от антигена наивному Т-лимфоциту, β_{TL} – скорость суточного перехода активированных Т-лимфоцитов в стадию дифференцировки.

Количество образованных Т-лимфоцитов хелперов, которые участвуют в гуморальном иммунном ответе, определяется как доля от количества активированных Т-лимфоцитов в момент их перехода в стадию дифференцировки:

$$(4) \quad TL^h(t_L) = K^h * TL^V(t_L),$$

где $TL^h(t_L)$ – количество Т-лимфоцитов хелперов, t_L – длительность периода, за которое расходуется вся введенная доза вирусной вакцины, K^h – коэффициент, определяющий

долю активированных Т-лимфоцитов, которые выходят в периферическую кровь для стимуляции гуморального иммунного ответа.

Динамика численности Т-лимфоцитов киллеров $CTL^V(t)$ описывается дифференциальным уравнением вида:

$$(5) \quad dCTL^V(t)/dt = \alpha_{CTL}(t)TL^V(t) - \beta_{CTL} CTL^V(t), \quad t \in [t_0, t_L^{CTL}] \text{ при } CTL^V(t_0) = 0,0001,$$

где $CTL^V(t_0)$ – численность цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров в момент введения вакцины, $TL^V(t)$ – численность активированных Т-лимфоцитов, β_{CTL} – суточный выход Т-лимфоцитов киллеров в периферическую кровь, $\alpha_{CTL}(t)$ – скорость образования Т-лимфоцитов киллеров, которая описывается функцией вида:

$$(6) \quad \alpha_{CTL}(t) = \alpha_{CTL}^{max} [1 - 1/\pi K_2 \times \arctg(2\alpha_2 \beta_2 t / (1 - \beta_2^2 t^2))],$$

где α_{CTL}^{max} – максимальная скорость образования Т-лимфоцитов киллеров, K_2 и α_2 – постоянные параметры, $\beta_2 = 1/t_2^{CTL}$, где t_2^{CTL} – время, за которое образуется половина от максимального количества Т-лимфоцитов киллеров, $t_L^{CTL} = 2t_2^{CTL}$ – время созревания Т-лимфоцитов киллеров, β_{CTL} – суточный выход Т-лимфоцитов киллеров в кровь.

3. Математическая модель развития гуморального иммунного ответа В-лимфоцитов на введение вирусного антигена вакцины

Начало процесса дифференцировки В-лимфоцитов, в результате которого образуются плазматические клетки $C_V(t)$, происходит с запаздыванием от момента введения вакцины на период Z^{BL} . Длительность периода запаздывания Z^{BL} обусловлена временем, которое необходимо для формирования популяции Т-лимфоцитов хелперов. Т-лимфоциты хелперы наряду с макрофагами участвуют в проведении сравнительного анализа, подтверждающего чужеродность антигена вакцины в организме. Момент включения работы гуморального иммунного ответа определяется как

$$t_Z = t_0 + Z^{BL}.$$

Динамика численности антигенов вакцины $AG^V(t)$ описывается уравнением (1) модели, которое начинает работать с момента включения гуморального иммунного ответа t_Z :

$$(7) \quad dAG^V(t)/dt = -\alpha_{AG}^{BL}(t) AG^V(t), \quad t \in [t_Z, t_L], \text{ при } AG^V(t_0) = AG^V_0,$$

где $\alpha_{AG}^{BL}(t)$ – скорость расхода антигенов вакцины на активирование В-лимфоцитов.

Значения функции $\alpha_{AG}^{BL}(t)$ определяются из уравнения (8) с момента включения гуморального иммунного ответа t_Z :

$$(8) \quad \alpha_{AG}^{BL}(t) = 1/\pi K_I \times \arctg(2\alpha_1 \beta_1 t / (1 - \beta_1^2 t^2)), \quad t \in [t_Z, t_L],$$

Динамика численности активированных В-лимфоцитов после включения гуморального иммунного ответа вычислялась из следующего уравнения:

$$(9) \quad dBL^V(t)/dt = \alpha_{BL}(t)AG^V(t) BL^V(t) - \beta_{BL}^C BL^V(t), \quad t \in [t_Z, t_L], \text{ при } BL^V(t_0) = BL_0.$$

где $\alpha_{BL}(t)$ – темп передачи информации о специфичности рецепторов антигенов вакцины В-лимфоцитам, β_{BL}^C – скорость перехода активированных В-лимфоцитов в фазу активного деления для образования популяции плазматических клеток.

Динамика численности плазматических клеток $C_V(t)$ вычислялась из следующего уравнения:

$$(10) \quad dC^V(t)/dt = \alpha_{CV} BL^V(t) - \beta^m_{CV} C^V(t), \quad t \in [t_Z, t_L], \text{ при } C^V(t_0) = C^V_0,$$

где α_{CV} – темп образования плазматических клеток из одного В-лимфоцита, β^m_{CV} – скорость расхода плазматических клеток на образование клеток памяти.

Плазматические клетки памяти C^V_m сохраняются в организме в течение многих лет. Численность плазматических клеток при делении активированных В-лимфоцитов

увеличивается в геометрической прогрессии. В свою очередь, каждая плазматическая клетка начинает продуцировать антитела в виде иммуноглобулинов [11]. Динамика численности иммуноглобулинов $Ig(t)$ описывалась уравнением:

$$(11) \quad dIg(t)/dt = \alpha_{Ig}(t) C^V(t) - \beta_{Ig} Ig(t),$$

где α_{Ig} – скорость образования иммуноглобулинов из одной плазматической клетки, β_{Ig} – скорость распада иммуноглобулинов при затухании иммунного ответа.

Как известно, численность образующихся антител в виде иммуноглобулинов в значительной степени зависит от количества Т-лимфоцитов хелперов. Согласно модели, количество Т-лимфоцитов хелперов зависит от числа образуемых Т-лимфоцитов киллеров (уравнение (4)), количество которых зависит от введённой дозы вакцины $AG^V(t_0)$ (уравнения (1) и (2)).

4. Моделирование влияния возрастных изменений в организме на работу системы иммунитета

Как показали результаты исследования старения системы иммунитета на длительном временном интервале, возрастные изменения более выражены в Т-системе иммунитета [6-8]. На основании проведённых исследований и модельных представлений было установлено, что возрастные изменения Т-системы иммунитета приводят к снижению численности активированных Т-лимфоцитов и снижению скорости образования цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов памяти [6-8].

Для описания зависимости снижения от возраста скорости пролиферации Т-лимфоцитов киллеров в уравнение (6) введена функция $K_{CTL}(Tv)$, где Tv – возраст человека в момент введения вакцины. Тогда уравнение (6) модели записывается в виде:

$$(12) \quad \alpha_{CTL}(t) = K_{CTL}(Tv) \alpha_{CTL}^{max} [1 - 1/\pi K_2 \times \arctg(2\alpha_2 \beta_2 t / (1 - \beta_2^2 t^2))],$$

где α_{CTL}^{max} – максимальная скорость образования цитотоксических Т-лимфоцитов в момент первого года жизни человека, $K_{CTL}(Tv)$ – функция старения иммунитета зависящая от возраста человека. Остальные параметры определены в уравнении (6) модели.

Полагая, что в момент рождения скорость пролиферации клеток близка к максимальной α_{CTL}^{max} , тогда коэффициент $K_{CTL}(Tv_0) = 1$, где Tv_0 – момент рождения человека.

Динамику скорости старения Т-системы иммунитета можно в первом приближении записать в виде убывающей экспоненциальной функции:

$$K_{CTL}(Tv) = K_{CTL}(Tv_0) e^{-\beta_3 Tv}, \text{ где } Tv \text{ – возраст человека.}$$

Снижение скорости пролиферации Т-лимфоцитов киллеров влечёт за собой уменьшение численности клеток памяти Т-лимфоцитов, что снижает в целом защищённость людей пожилого возраста от вирусных инфекций [3-8].

5. Заключение

Разработанная концептуальная математическая модель описывает механизм влияния возрастных изменений на снижение эффективности работы Т-системы иммунитета для старших возрастных групп населения.

Показано, что доза вакцины является управляющим параметром, с помощью которого можно компенсировать возрастные изменения работы клеточного иммунитета путём увеличения дозы вакцины.

В модели определён вид функции, на основании которой возможно разработать систему расчёта повышения дозы вакцины в зависимости от возраста вакцинируемого.

Список литературы

1. Solana R., Pawelec G. Molecular and cellular basis of immunosenescence // *Mechanisms of ageing and development*. 1998. Vol. 102, No. 2-3. P. 115-129.
2. Bordin P., Da Col P.G., Peruzzo P., Stanta G., Guralnik J. M., Cattin L. Causes of death and clinical diagnostic errors in extreme aged hospitalized people: a retrospective clinical-necropsy survey // *Journals of Gerontology. Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 1999. Vol. 54, No. 11. P. M554-M559.
3. Effros R.B. Replicative senescence in the immune system: impact of the Hayflick limit on T-cell function in the elderly // *The American Journal of Human Genetics*. 1998. Vol. 62, No. 5. P. 1003-1007.
4. Fahey J.L., Schnelle J.F., Boscardin J., Thomas J.K., Gorre M.E., Aziz N., Sadeghi H., Nishanian, P. Distinct categories of immunologic changes in frail elderly // *Mechanisms of ageing and development*. 2000. Vol. 115, No. 1-2. P. 1-20.
5. Globerson A., Effros R. B. Ageing of lymphocytes and lymphocytes in the aged // *Immunology today*. 2000. Vol. 21, No. 10. P. 515-521.
6. Berzins S.P., Boyd R.L., Miller J.F.A.P. The role of the thymus and recent thymic migrants in the maintenance of the adult peripheral lymphocyte pool // *The Journal of experimental medicine*. 1998. Vol. 187, No. 11. P. 1839-1848.
7. Douek D.C., Koup R.A. Evidence for thymic function in the elderly // *Vaccine*. 2000. Vol. 18, No. 16. P. 1638-1641.
8. Романюха А.А., Яшин А.И. Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т-лимфоцитов // *Успехи геронтологии*. 2001. Вып. 8. С. 58-69.
9. Romanukha A.A., Yashin A.I. Age related changes in population of peripheral T cells: towards a model of immunosenescence // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2003. Vol. 124, No. 4. P. 433-443.
10. Руднев С.Г., Романюха А.А., Яшин А.И. Моделирование развития Т-системы иммунитета и оценка эффективности распределения ресурсов // *Математическое моделирование*. 2007. Т. 19, № 11. С. 25-42.
11. Белых Л.Н., Марчук Г.И. Качественный анализ простейшей математической модели инфекционного заболевания // В кн.: «Математическое моделирование в иммунологии и медицине». Новосибирск: Наука, 1982. С. 5-27.
12. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. 304с.
13. Груздев Г.П., Моничев А.Я., Щербова Е.Н. Итоги математического моделирования процесса кроветворения // В кн. Вопросы кибернетики. М., 1979. Вып. 49. С. 64-106.
14. Моничев А.Я. Динамика кроветворения. М.: Медицина, 1984. 176 с.
15. Babushkina N.A. Analysis of Vaccine Dose Effectiveness in Different Age Groups of the Population: Conceptual Mathematical Model of Lymphopoiesis // *Proceedings of the 15th International Conference Management of Large-Scale System Development (MLSD)*. IEEE, 2022. <https://ieeexplore.ieee.org/document/9934342>.
16. Бабушкина Н.А. Моделирование иммунного ответа лимфопоэза при вакцинации населения различных возрастных групп // Труды 15-й Международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD'2022). М.: ИПУ РАН, 2022. С. 1316-1322.