

Т.Е. Санникова¹, Г.И. Марчук¹, А.А. Романюха¹, А.И. Яшин²

СТАРЕНИЕ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА И ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ. АНАЛИЗ РОЛИ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ

¹ Институт вычислительной математики РАН, ул. Губкина, 8, Москва, 119991;
эл.почта: tatiana@inm.ras.ru, guri@inm.ras.ru, eburg@inm.ras.ru;

² Институт демографических исследований Общества Макса Планка, ул. Конрада Цусе, 1, Росток, Германия;
эл.почта: yashin@demogr.mpg.de

Статья посвящена исследованию влияния антигенной нагрузки на старение системы иммунитета. В работе проанализированы и промоделированы данные по смертности от пневмонии. Результаты моделирования показали, что демографические сдвиги, наблюдаемые в разных странах, могут быть объяснены различием в величине антигенной нагрузки и связанной с ней вероятности инфицирования. Для описания динамики старения иммунной защиты использована математическая модель возрастных изменений свойств периферических Т-лимфоцитов. Решения этой модели дают оценку тяжести пневмонии для разных возрастов. Переход к описанию данных по смертности осуществляется при помощи функции, задающей зависимость вероятности летального исхода от тяжести заболевания.

Ключевые слова: иммунитет, старение, антигенная нагрузка, математическая модель, демографические данные.

В последнее годы опубликовано большое количество работ, в которых на клиническом и популяционном материале показано, что предрасположенность к ряду острых и хронических заболеваний нарастает в результате возрастного снижения функции иммунной системы [15, 16, 29, 34]. Установлено, что скорость снижения зависит от ряда факторов, среди которых можно выделить количество и тяжесть острых и хронических инфекций, наличие аутоиммунных заболеваний и, возможно, уровень биогенного и техногенного загрязнения [12, 19, 31]. Следовательно, процессы, влияющие на старение системы иммунитета, должны оказывать влияние на динамику смертности населения. Представляется полезным проанализировать возможный вклад процессов старения иммунитета в демографические сдвиги, наблюдаемые в настоящее время в развитых странах.

На протяжении длительного времени инфекции были основной причиной смертности, и именно давление инфекционных микроорганизмов являлось важнейшим фактором отбора, определяющим эволюцию иммунной системы *H. sapiens*. Одним из результатов давления инфекций явилось формирование такой возраст-

ной структуры смертности в популяции, при которой средняя продолжительность жизни индивида составляла 20–30 лет (без учета детской смертности) [20].

Необходимость выживания взрослых особей на протяжении 10–15 лет определила параметры важнейшего механизма иммунной защиты — иммунной памяти. Инфекции в младенческом и детском возрасте приводили к очень высокой смертности, но выжившие индивиды приобретали ценный опыт — иммунную память, носителем которой являются размножившиеся в ходе иммунного ответа лимфоциты. Концентрация клеток памяти в сотни раз превосходит исходную концентрацию наивных лимфоцитов данной специфичности, что обеспечивает при повторных инфекциях быструю и эффективную защитную реакцию [4]. Проблема состоит в том, что как наивные клетки, способные реагировать на широкий спектр патогенов, так и клетки памяти, размещаются в ограниченном пространстве периферической иммунной системы (лимфатических узлах и селезенке). Поэтому в результате появления новых клеток памяти возникает конкуренция между лимфоцитами, приводящая к ослаблению существующей иммунной памяти.

Пролиферация лимфоцитов сопровождается снижением их способности к делению, т. е. снижением пролиферативного потенциала [13]. Механизмом, определяющим снижение пролиферативного потенциала, является уменьшение длины теломеров, концевых фрагментов ДНК, необходимых для репликации генома делящейся клетки [3]. Этот процесс, наряду со снижением функций тимуса и инволюцией периферической лимфоидной ткани, определяет старение иммунной системы.

Так как в архаичных сообществах набор патогенов был достаточно стабилен, то сохранение клеток памяти было более выгодной стратегией, чем поддержание способности реагировать на новые патогены. Поэтому источник наивных Т-лимфоцитов тимус стал подверга-

ется инволюции сразу после достижения половой зрелости, что обеспечивает поддержание более продолжительной иммунной памяти.

Результатом успехов в профилактике и лечении инфекционных заболеваний явилось существенное снижение смертности, которое привело к значительному увеличению продолжительности жизни и, следовательно, к изменению характера и длительности антигенной нагрузки. В результате иммунная система оказалась неадекватной новым условиям функционирования, что проявляется в высокой частоте как аллергических заболеваний, так и иммунодефицитных нарушений [16, 32]. Одним из наиболее распространенных вариантов иммунодефицитов является снижение эффективности иммунного ответа в пожилом возрасте. Для коррекции этого состояния применяются различные методы иммуностимуляции [18], что, на наш взгляд, является не всегда обоснованным подходом и, при определенных условиях, может приводить к сокращению ожидаемой продолжительности жизни индивида.

Целью данной работы является исследование зависимости заболеваемости и смертности, вызванной инфекционными заболеваниями, от возрастных изменений системы иммунитета. В качестве фактора, влияющего на скорость старения иммунитета, рассматривается величина антигенной нагрузки. Под антигенной нагрузкой мы понимаем суммарный поток молекул биологической природы, которые поступают в лимфоидную ткань и вызывают процессы иммунного реагирования: активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов.

В статье [7] предложена математическая модель, описывающая возрастные изменения популяции периферических Т-лимфоцитов. Эта модель позволяет анализировать возрастную динамику Т-лимфоцитов в зависимости от величины антигенной нагрузки. Зависимость тяжести и исхода инфекции от меняющегося с возрастом состояния иммунной системы исследуется с помощью базовой модели инфекционного заболевания, описанной в приложении 1.

Факторы, влияющие на старение системы иммунитета

Исследования, проведенные как на лабораторных животных, так и на человеке, показали, что даже в состоянии физиологической нормы в лимфоидной ткани наблюдается определенный уровень пролиферации лимфоцитов. Доля активированных и делящихся лимфоцитов существенно зависит от локализации лимфо-

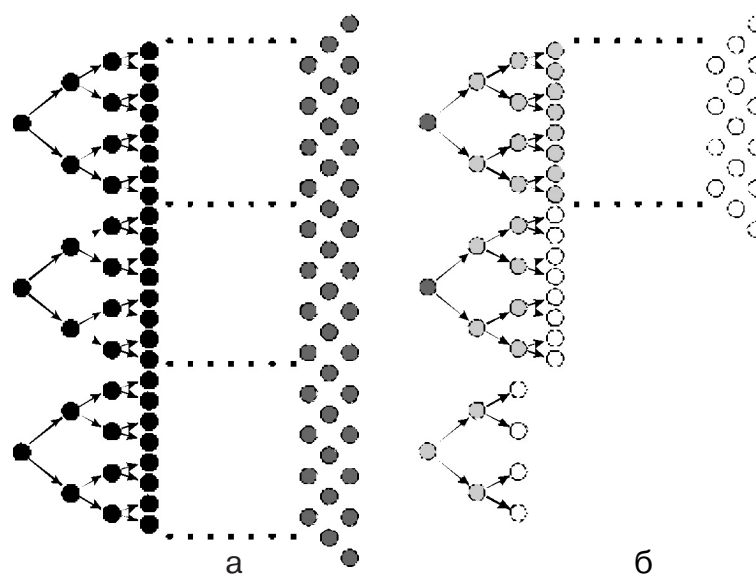


Рис. 1. Образование клона специфических лимфоцитов при антигенной стимуляции: а — в норме, б — для клеток со сниженным пролиферативным потенциалом.

идной ткани. Более активны и чаще делятся лимфоциты в лимфатических узлах, дренирующих легкие и кишечник, в которые поступает значительное количество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и других антигенных материалов [8].

В ходе инфекционного заболевания резко увеличивается доля активированных клеток (до 20–25 % от общего числа клеток лимфатического узла) и интенсивность деления лимфоцитов. Нарастание пролиферации лимфоцитов при инфекционных заболеваниях происходит в узлах, дренирующих пораженную ткань, и отмечается в острую фазу инфекции, а после выздоровления уровень пролиферации лимфоцитов возвращается к нормальным значениям. При хронических инфекциях и аутоиммунных заболеваниях повышенная активация и пролиферация лимфоцитов происходят в течение длительных периодов времени и, как показывают клинические наблюдения, такие состояния характеризуются значительным ослаблением иммунитета, сходным с состоянием иммунитета в пожилом и старческом возрастах [19].

Следовательно, при высокой частоте инфекций и особенно при хронических заболеваниях происходит ускоренное старение системы иммунитета, и организм в более раннем возрасте становится опасно уязвим для инфекционных заболеваний. Важными факторами, влияющими на старение системы иммунитета, являются возрастная инволюция тимуса и сокращение объема периферической лимфоидной ткани [5, 8]. Вместе с тем неясно, насколько значим процесс ослабления иммунных реакций по сравнению с другими процессами снижения регенерационных и адаптационных ресурсов организма.

Схема, приведенная на рис. 1, иллюстрирует механизм влияния низкого репликативного потенциала Т-лимфоцитов на эффективность иммунного ответа. На левой части рис. 1 показано как размножаются Т-лимфоциты с высоким репликативным потенциалом, например, в молодом возрасте. Клетки имеют достаточно длинные теломеры, что позволяет им и их потомкам пройти примерно 20 последовательных делений и увеличить за 5–6 дней концентрацию клеток, специфических к данному патогену примерно в миллион раз. Такой значительный прирост позволяет остановить инфекцию до того, как будет поражено сколько-нибудь значительное количество клеток организма, и приводит к субклинической форме болезни, характерной для сильного иммунитета.

На правой части рис. 1 показано, как размножаются лимфоциты у пожилых людей. Часть клеток после антигенной стимуляции совершают 1–2 деления, полностью исчерпывают свой потенциал и переходят в эффекторные клетки или неактивное состояние. Другие могут совершить 5–6 последовательных делений, и только немногие могут совершить 20 делений. В результате на пятый день инфекции накапливается в 10–15 раз меньше клеток, чем в молодом возрасте, и инфекция продолжает развиваться, достигая опасной тяжести. Так, в самых общих чертах выглядит механизм ослабления защитной иммунной реакции в пожилом возрасте. Перейдем к подробному описанию эпидемиологических данных и результатов моделирования.

Моделирование смертности от пневмонии в старших возрастах

Значительное увеличение смертности от пневмонии в пожилом возрасте и у лиц с ослабленным иммунитетом хорошо известно и описано в ряде статей и обзоров [21, 22, 26, 27]. Это явление может быть связано с несколькими причинами: увеличением заболеваемости, увеличением тяжести заболевания, уменьшением с возрастом устойчивости организма к нарушениям гомеостаза, уменьшением скорости регенерации поврежденных тканей, другими явлениями и их сочетанием. В случае пневмонии естественно предположить, что ведущими причинами являются увеличение заболеваемости и средней тяжести заболевания, а основным механизмом — ослабление реакций системы иммунитета.

Данные по смертности от пневмонии для Италии (1994 г.) и Великобритании (1999 г.) были получены из базы данных ВОЗ (www3.who.int/whosis/) по коду пневмонии В321 (классификация ICD-9), для Японии (1999 г.) по кодам J13, J14, J150–J159 (классификация ICD-10) пневмоний, вызванных различными возбудителями.

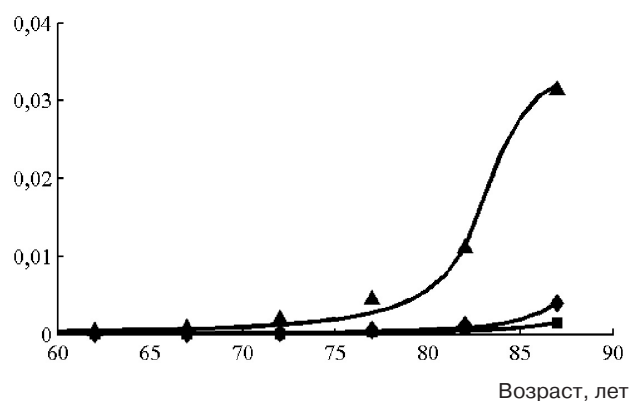


Рис. 2. Символами представлена смертность от пневмонии.

◆ — Италия, 1994 г., код В321(ICD9);

■ — Япония, 1999 г., коды J13, J14, J150–J159(ICD10);

▲ — Великобритания, 1999 г., код В321(ICD9).

Линиями представлены результаты моделирования для тех же стран. При моделировании наилучшее соответствие было получено для следующих значений вероятности инфицирования ρ_{inf} и антигенной нагрузки L для Италии $L=1,3 \cdot 10^{-6}$, $\rho_{inf}=6,5 \cdot 10^{-3}$; для Японии — $L=10^{-6}$, $\rho_{inf}=5 \cdot 10^{-3}$; для Великобритании — $L=2 \cdot 10^{-2}$, $\rho_{inf}=3,3 \cdot 10^{-2}$.

Представленные на рис. 2 данные показывают, что возрастная динамика смертности от пневмонии в этих странах значительно различается. Смертность в Великобритании в возрастном интервале 80–84 лет в 18 раз больше, чем в Японии и в 9 раз выше, чем в Италии. Отметим, что такая амплитуда различий сохраняется для данных по США, Болгарии и других стран.

Предположим, что такие биологические характеристики процесса старения, как скорость инволюции тимуса, скорость уменьшения объема лимфоидной ткани и параметры клеточного старения лимфоцитов, различаются у населения этих стран в меньшей степени, чем антигенная нагрузка. Рассмотрим, можно ли различия возрастной динамики смертности в этих государствах объяснить различиями в величине антигенной нагрузки. Для решения этой задачи используем математическую модель возрастных изменений периферических Т-лимфоцитов [7] и математическую модель инфекционного заболевания [1].

Модель возрастных изменений популяции периферических Т-лимфоцитов описывает динамику старения иммунной защиты в зависимости от антигенной нагрузки. Решения этой модели характеризуют концентрации лимфоцитов и их репликативный потенциал в разных возрастах. Эти характеристики иммунитета используются в математической модели инфекционного заболевания для того, чтобы оценить их влияние на течение и исход заболевания. Решение модели инфекционного заболевания дает оценку средней тяжести заболевания

для данной величины антигенной нагрузки и возраста. Вероятность летального исхода для полученной оценки тяжести определяется при помощи функции, описывающей распределение резистентности к повреждению в популяции (см. Приложение 2). Результаты моделирования смертности от пневмонии представлены на рис. 2. На смертность влияют величины трех параметров. Во-первых, величина антигенной нагрузки L , которая в модели возрастных изменений периферических лимфоцитов определяет смещение кривой смертности вдоль оси возраста. Во-вторых, параметр χ , который характеризует степень истощения репликативного потенциала клеток памяти, специфических к возбудителю пневмонии, и входит в выражение (8). Значение этого параметра определяет поведение смертности в возрастах 50–70 лет. Третий параметр, позволяющий уточнить приближение к демографическим данным, — это вероятность инфицирования p_{inf}

Видно, что выбор величины двух параметров — величины антигенной нагрузки и частоты инфицирования позволяет хорошо описать закономерности изменения смертности от пневмонии. Подробнее используемые модели и методы описаны в Приложениях 1 и 2.

Обсуждение результатов моделирования

Роль антигенной нагрузки в ускорении старения иммунной системы подтверждается большим количеством экспериментальных и клинических исследований. Так, заболевание ревматоидным артритом увеличивает скорость старения иммунитета в 3–4 раза [19], аналогичное явление наблюдается при инфекции вирусом иммунодефицита.

Эти наблюдения позволяют предположить, что и обычные инфекционные заболевания в зависимости от частоты и продолжительности должны влиять на темп старения системы иммунитета. Согласно полученным оценкам, средние антигенные нагрузки в Японии, Италии и Великобритании относятся как 10:13:20, т. е. средняя антигенная нагрузка в Великобритании в 2 раза выше, чем в Японии. Оценки вероятности инфицирования составляют 0,5 % для Японии, 0,65 % для Италии и 3,3 % для Великобритании.

При построении оценок вероятности инфицирования в качестве исходной гипотезы мы предполагали, что эта вероятность пропорциональна антигенной нагрузке. Эта гипотеза выглядит правдоподобной, так как патогенные микроорганизмы являются частью антигенной нагрузки. В случае Японии и Италии эта гипотеза подтверждается, отношение величин антигенной нагрузки и вероятностей инфицирования равны и составляет 1,3. Однако при сравнении оценок для Японии и Великобритании эта гипотеза не выполняется,

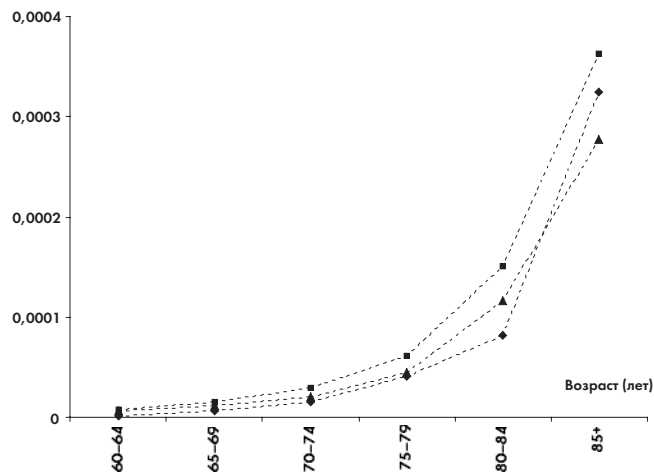


Рис. 3. Смертность от гриппа (данные ВОЗ) для трех стран:

- ◆ — Италия, 1994 г., код V322(ICD9);
- — Япония, 1999 г., коды J100, J101, J108, J110, J111, J118(ICD10);
- ▲ — Великобритания, 1999 г., код V322(ICD9).

так как вероятность инфицирования различается в 6,6 раза, а антигенная нагрузка больше только в 2 раза. Можно предположить, что инфекции взаимодействуют, и одна болезнь открывает путь для следующей, и, следовательно, частота инфицирования, особенно в пожилом возрасте, пропорциональна квадрату или кубу величины антигенной нагрузки. Это предположение нуждается в проверке на более обширном материале.

Как показали результаты исследования модели возрастных изменений периферических Т-лимфоцитов, изменение антигенной нагрузки существенно влияет на репликативный потенциал клеток памяти и, в гораздо меньшей степени, на численность и пролиферативную способность наивных клеток. С этим наблюдением согласуются данные по смертности от гриппа, представленные на рис. 3. Видно, что возрастная зависимость смертности от этой инфекции имеет сходный вид и в отличие от пневмонии не демонстрирует зависимости от антигенной нагрузки. Так как подъемы заболеваемости гриппом, как правило, связаны с появлением новых антигенных вариантов этого вируса, то и защита от таких вирусов обеспечивается, прежде всего, за счет реакции наивных клеток. Следовательно, различия в возрастной динамике смертности от пневмонии и гриппа могут служить косвенным подтверждением ведущей роли старения иммунной системы, а не других возможных механизмов возрастной смертности от пневмонии.

Роль антигенной нагрузки как фактора, увеличивающего риск болезней, не ограничивается инфекционными заболеваниями. Показано, что увеличение частоты инфекционных заболеваний значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 33, 36, 37, 38]. Предполагаемый механизм воздействия инфекционной нагрузки на сердечно-сосуди-

стие заболевания основывается на повышении активности воспалительных процессов в организме, что наблюдается при ослаблении противoinфекционной защиты. Наличие связи между антигенной нагрузкой и скоростью гибели от сердечно-сосудистых заболеваний подтверждается и результатами, опубликованными в работе [9]. В этом исследовании выявлена зависимость между длиной теломер клеток крови и смертностью от различных причин. Укорочение теломер наиболее сильно влияет на смертность от инфекционных заболеваний, и, в меньшей степени, на смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

При обсуждении процессов старения понятие антигенной нагрузки обычно используется для характеристики индивидуальных вариантов взаимоотношения организма с микроорганизмами на протяжении длительных интервалов времени, сопоставимых с продолжительностью жизни индивида. Например, это понятие обсуждается в работе [16] и рассматривается как синоним понятия «пожизненного антигенного стресса», приводящего к постепенному уменьшению «иммунологического пространства» индивида. В терминах нашего подхода возможным аналогом иммунологического пространства является введенная в работе [7] величина суммарного репликативного потенциала пулов Т-клеток памяти и наивных Т-клеток. Она равна произведению числа Т-лимфоцитов в организме на количество делений, которые могут проделать эти клетки.

Математическая модель старения популяции периферических Т-лимфоцитов имеет ряд черт, которые ограничивают возможности ее использования для исследования многих важных вопросов.

Это, прежде всего, упрощенное описание антигенной нагрузки. Она задается как внешнее воздействие, не зависящее от состояния иммунитета. Вместе с тем, исследования по клинической эпидемиологии указывают на важность для прогноза состояния пациентов наличия сопутствующих заболеваний и осложнений течения основной болезни [17, 25]. Для описания процессов взаимодействия между инфекциями, учета роли хронических и латентных инфекций необходимо построить математическую модель иммунной истории жизни индивида. Эта модель должна учитывать основные факторы резистентности организма, влияние на них прошлых и текущих заболеваний, методов лечения и образа жизни.

Важным фактором поддержания гомеостаза тканей и защиты организма от патогенов является локальная воспалительная реакция. Установлено, что ее выраженность существенно меняется с возрастом. Поэтому модель иммунной истории жизни должна включать механизмы воспалительной реакции, как защитные, так и патологические, усиливающиеся при затяжной и хронической инфекциях [23, 28]. Такой подход позволит

построить более реалистичную картину старения системы иммунитета, исследовать возможные пути воздействий на состояние иммунного гомеостаза и сделать более обоснованным выбор метода индивидуальной иммунокоррекции.

Исследования выявили значительную внутривидовую изменчивость параметров системы иммунитета и уровней резистентности индивидов к инфекционным агентам. Следовательно, модель иммунной истории жизни должна учитывать возможность наличия разных стратегий иммунной защиты и их влияния на другие физиологические системы и процессы в организме [35].

Прямая экспериментальная оценка антигенной нагрузки должна основываться на клинических данных по заболеваемости индивида на протяжении жизни и на результатах лабораторных исследований, оценивающих уровень иммунопролиферативных и воспалительных процессов. Оценки антигенной нагрузки на популяционном уровне могут включать данные по заболеваемости, госпитализации и дополняться эпидемиологическими оценками распространенности и трансмиссивности основных инфекционных заболеваний, например, ОРВИ, туберкулеза [33]. Влияние антигенной нагрузки на снижение функциональных возможностей иммунной системы можно характеризовать в рамках более общего понятия — аллостатического груза, под которым понимается цена, которую платит организм за приспособление и защиту от стрессов, проявляющуюся, прежде всего, в износе и повреждениях адаптационных, защитных систем [24, 30]. При этом старение иммунитета связывается с таким универсальным процессом, как стресс и его влиянием на процессы поддержания гомеостаза тканей и энергетического баланса. Так как иммунная система гомеостатически тесно связана с нейроэндокринной системой, то очевидно, что ускоренное старение иммунитета обязательно должно сопровождаться сдвигами в гормональной системе. Таким образом, старение иммунной системы, хотя и является специфическим процессом со своими закономерностями и показателями, непосредственно влияет на состояние и функции других гомеостатических систем организма.

Выводы

- Результаты анализа эпидемиологических данных и моделирование возрастной динамики смертности от инфекционных заболеваний показали, что изменение концентрации и репликативного потенциала Т-лимфоцитов, наивных и клеток памяти, характеризуют динамику ослабления иммунитета в старших возрастах.
- Сравнение динамики смертности от гриппа и пневмонии показывает, что различие в антигенной на-

грузке иммунной системы может существенно влиять на уровень защищенности организма от часто встречающихся патогенов.

• Результаты моделирования влияния величины антигенной нагрузки на смертность указывают на важность снижения инфекционной заболеваемости как способа снижения общей смертности в популяции.

Приложение 1. Базовая модель € инфекционного заболевания

Динамика пневмонии описывается базовой моделью инфекционного заболевания. Эта модель основывается на фундаментальных законах иммунной защиты, сформулированных в клонально-селекционной теории Ф. Бернета, и базовых принципах патофизиологии. Модель описывает взаимосвязь процессов размножения и нейтрализации патогена, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, повреждения и регенерации органа мишени. Фактически эта модель определяет вид зависимости тяжести и исхода инфекции от характеристик иммунитета и свойств патогена. В работе [1] показано, как в зависимости от скорости развертывания иммунного ответа (величины параметра α) и исходной концентрации лимфоцитов (величины параметра C^*) изменяется вид решений модели и соответственно течение и исход моделируемой инфекции: от abortивной и субклинической форм к острой клинической форме заболевания с выздоровлением, хронической инфекции и к летальному исходу. Тяжесть моделируемого заболевания оценивается по степени повреждения органа-мишени (переменная модели m), подробнее в [1].

Зависимые переменные модели: $V(t)$ — концентрация патогена в органе мишени; $C(t)$ — концентрация антиген-специфических лимфоцитов в лимфоидной ткани; $F(t)$ — концентрация антител в крови; $m(t)$ — доля разрушенных патогеном клеток органа-мишени. Обозначим t_0 момент инфицирования. Динамика противoinфекционной защиты во время инфекций описывается системой уравнений (1)–(4)

$$\frac{dV}{dt} = \beta V - \gamma FV, \quad (1)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha \xi(m) FV - \mu_c (C - C^*), \quad (2)$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F, \quad (3)$$

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m. \quad (4)$$

с начальными условиями

$$\begin{aligned} V(t_0) &= V_0; C(t_0) = C_m + C^*; \\ F(t_0) &= \frac{\rho(C_m + C^*)}{\mu_f}; m(t_0) = 0. \end{aligned} \quad (5)$$

Параметры модели были определены из литературных данных и уточнены в ходе вычислительных экспериментов по настройке модели на данные обобщенной картины заболевания при пневмонии [6].

Приложение 2. Моделирование зависимости силы иммунного ответа от числа клеток и их репликативного потенциала

Для того, чтобы промоделировать пневмонию в возрасте x , вводим зависимость начальной концентрации специфических лимфоцитов $C(t_0) = C^* + C_m$ в модели (1)–(4) от текущих значений концентраций наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти из модели старения иммунитета [7]. Предполагаем, что концентрация наивных лимфоцитов, специфических к данному патогену и участвующих в иммунном ответе в возрасте x , $C^*(x)$, пропорциональна общему числу наивных лимфоцитов $N(x)$,

$$C^*(x) = k_1 N(x), \quad (6)$$

где $k_1 = 1,5 \times 10^{-6}$.

Концентрация специфических клеток памяти $C_m(x)$, участвующих в иммунном ответе на знакомый патоген, пропорциональна общей концентрации клеток памяти $M(x)$:

$$C_m(x) = k_2 M(x), \quad (7)$$

где $k_2 = 4,3 \times 10^{-4}$.

Известно, что скорость образования клона специфических лимфоцитов с возрастом убывает [11]. Параметр $\alpha(x)$ определяет скорость иммунных реакций. В рамках этой модели мы будем предполагать, что скорость пролиферации специфических лимфоцитов в возрасте x зависит от длины теломеров лимфоцитов, участвующих в иммунном ответе, следующим образом.

$$\alpha(x) = \alpha^0 \frac{k_1(P_N(x) - H)N(x) + \chi k_2(P_M(x) - H)M(x)}{k_1(P_N^0 - H)N^0 + \chi k_2(P_M^0 - H)M^0}, \quad (8)$$

где $H = 4000 - 4400$ пар нуклеотидов — порог Хейфлика, при укорочении теломеров до этого уровня клетка перестает делиться. Значения констант $\alpha^0, P_N^0, P_M^0, N^0, M^0$ соответствуют возрасту 20 лет. Коэффициент χ характеризует снижение пролиферативного потенциала клеток памяти данной специфичности, зависит от моде-

лируемого заболевания. В расчетах использовалось значение χ , равное 0,02.

Моделирование демографических данных по смертности от пневмонии

Решение модели инфекционного заболевания со значениями входных параметров $C^*(x)$, $C_m(x)$ и $\alpha(x)$, определенных выражениями (6), (7) и (8), дает оценку тяжести пневмонии для возраста x . Моделируем заболевание для разных значений $C^*(x)$, $C_m(x)$ и $\alpha(x)$ и строим зависимость тяжести пневмонии от возраста $m(x)$. Расчеты показывают значительный рост тяжести заболевания в старших возрастах, что влечет значительное возрастание вероятности летального исхода. Предположим, что распределение в популяции уровня резистентности (определяемого как тяжесть заболевания, приводящая к летальному исходу) может быть аппроксимировано нормальным распределением. Параметры этого распределения могут быть оценены на основе клинических данных (см. например [2]). Мы использовали среднее значение $\alpha=0,35$ и дисперсию $\sigma^2=0,0085$. Тогда вероятность летального исхода p_l при тяжести m записывается как соответствующая функция распределения

$$p_l(m) = \Phi(m) = \int_{-\infty}^m \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(t-a)^2} dt, \quad (9)$$

Чтобы сопоставить результаты моделирования с демографическими данными по смертности, необходимо определить вероятность заражения p_{inf} . Предположим, что вероятность инфицирования одинакова для всех возрастов. Тогда зависимость смертности от пневмонии p_d от возраста x имеет следующий вид

$$p_d(x) = p_{inf} \cdot p_l = p_{inf} \cdot p_l(m(x)). \quad (10)$$

Процедура настройки модели на демографические данные рис. 2 была организована следующим образом. Сначала модель настраивалась на данные по Италии. Вероятность инфицирования p_{inf} подбиралась такой, чтобы вероятность летального исхода p_l в возрастной группе 85+ была равна 0,6. Затем, по данным для 11 возрастных групп 35–39, ..., 80–84, 85+ оценивались значения параметров L и χ . Данные по другим странам приближались с фиксированным значением параметра $\chi=0,02$. Сначала по крайней правой точке, соответствующей смертности в возрастной группе 85+, оценивалось значение параметра p_{inf} , а затем методом наименьших квадратов определялась величина антигенной нагрузки L .

Вид зависимости вероятности смерти от тяжести заболевания представлен на рис. 4. Предполагается,

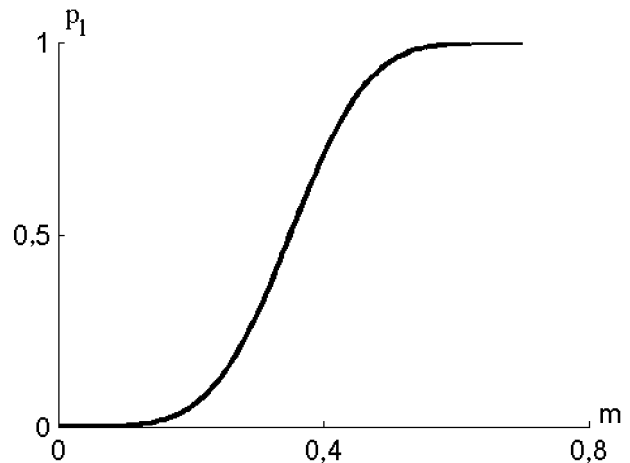


Рис. 4. Зависимость вероятности летального исхода p_l при пневмонии от степени повреждения органа-мишени m .

что вид зависимости вероятности смерти от тяжести заболевания мало меняется с возрастом. Это предположение косвенно подтверждается данными, приведенными в статье [10]. Согласно этим данным, скорость гибели пациентов с установленными заболеваниями сердца, инсультом, диабетом и раком мало меняется в возрастном интервале от 70 до 90 лет и старше.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ 01-01-00907.

Литература

1. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты.—М.: Наука, 1991.—300 с.
2. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Острые пневмонии: иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение.—М.: Наука, 1989.—304 с.
3. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // ДАН СССР.—1971.—Т. 201, № 6.—С. 1496–1499.
4. Петров Р.В. Иммунология. — М.: Медицина, 1987.—416 с.
5. Полякова В.О., Кветной И.М., Хавинсон В.Х. и др. Тимус и старение // Успехи геронтол.—2001.—Вып. 8.—С. 50–57.
6. Романюха А.А., Руднев С.Г. Математическое моделирование иммунновоспалительных процессов в легких. Поиск оптимальности // Вычислительная математика и математическое моделирование: труды международной конференции / Под. ред. В.П. Дымникова. — М.: ИВМ РАН, 2000.—С. 212–233.
7. Романюха А.А., Яшин А.И. Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т-лимфоцитов // Успехи геронтол.—2001.—Вып. 8.—С. 58–69.
8. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека.—М.: Медицина, 1996.—304 с.
9. Cawthon R.M., Smith K.R., O'Brien E. et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older // Lancet.—2003.—Vol. 361.—P. 393–395.

10. Crimmins E.M. Mortality and health in human life spans // *Exp. Gerontol.*—2001.—Vol. 36.—P. 885–897.
11. Effros R.B. Replicative senescence in the immune system: impact of the Hayflick limit on T cell function in the elderly // *Amer. J. Hum. Gen.*—1998.—Vol. 62.—P. 1003–1007.
12. Effros R.B. Genetic alteration in the ageing immune system: impact on infection and cancer // *Mech. Ageing Dev.*—2003.—Vol. 124.—P. 71–77.
13. Effros R.B., Pawelec G. Replicative senescence of T lymphocytes: does the Hayflick limit lead to immune exhaustion? // *Immunol. Today.*—1997.—Vol. 18.—P. 450–454.
14. Fagerberg B., Gnarp J., Gnarp H. et al. Chlamydia pneumoniae but Not Cytomegalovirus Antibodies Are Associated With Future Risk of Stroke and Cardiovascular Disease. A Prospective Study in Middle-Aged to Elderly Men With Treated Hypertension // *Stroke.*—1999.—Vol. 30.—P. 299–305.
15. Ferguson F.G., Wikby A., Maxson P. et al. Immune parameters in longitudinal study of a very old population of Swedish people: A comparison between survivors and nonsurvivors // *J. Gerontol.*—1995.—Vol. 50A.—P. B378–382.
16. Franceschi C., Valensin S., Fagnoni F. et al. Biomarkers of immunosenescence within an evolutionary perspective: the challenge of heterogeneity and the role of antigenic load // *Exp. Gerontol.*—1999.—Vol. 34.—P. 911–921.
17. Gijzen R., Hoeymans N., Schellevis F. G. Causes and consequences of comorbidity: A review // *J. Clin. Epidemiol.*—2001.—Vol. 54.—P. 661–674.
18. Hirokawa K., Utsuyama M. Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly // *Mech. Ageing Dev.*—2002.—Vol. 123.—P. 1055–1063.
19. Koetz K., Bryl E., Spickschen K. et al. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis // *Proc. Natl. Acad. Sci.*—2000.—Vol. 97.—P. 9203–9208.
20. Kunitz S.J. Speculation on the European mortality decline // *The Economic History Review.*—1983.—Vol. 36.—P. 349–364.
21. LaCroix A.Z., Lipson S., Miles T.P., White L. Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of US older people: the role of chronic conditions, health behaviors, nutritional status // *Public. Health Rep.*—1989.—Vol. 104.—P. 350–360.
22. Lipsky B.A., Boyko E.J., Inui T.S., Koepsell T.D. Risk factors for acquiring pneumococcal infections // *Arch. Intern. Med.*—1986.—Vol. 146.—P. 2179–2185.
23. Lord J.M., Butcher S., Killampali V. et al. Neutrophil ageing and immunosenescence // *Mech. Ageing Dev.*—2001.—Vol. 122.—P. 1521–1535.
24. McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators // *New Engl. J. Med.*—1998.—Vol. 338.—P. 171–178.
25. Menotti A., Mulder I., Nissinen A. et al. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly) // *J. Clin. Epidemiol.*—2001.—Vol. 54.—P. 680–686.
26. Meyer K.C. The role of immunity in susceptibility to respiratory infection in the aging lung // *Respirat. Physiol.*—2001.—Vol. 128.—P. 23–31.
27. Pinner R.W., Teutsch S.M., Simonsen L. et al. Trends in infectious mortality in the United States // *JAMA.*—1996.—Vol. 275.—P. 189–193.
28. Rink L., Cakman I., Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly // *Mech. Ageing Dev.*—1998.—Vol. 102.—P. 199–209.
29. Roberts-Thompson J.C., Whittingham S., Youngchaiyud U., MacKay I.R. Aging, immune response, and mortality // *Lancet.*—1974.—Vol. 2.—P. 368–370.
30. Seeman T.E., McEwen B.C., Rowe J.W., Singer B.H. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging // *Proc. Natl. Acad. Sci.*—2001.—Vol. 98.—P. 4770–4775.
31. Selgrade M.K. Air pollution and respiratory disease: extrapolating from animal models to human health effects // *Immunopharmacology.*—2000.—Vol. 48.—P. 319–324.
32. Stacy S., Krolick K.A., Infante A.J., Kraig E. Immunological memory and late onset autoimmunity // *Mech. Ageing Dev.*—2002.—Vol. 123.—P. 975–985.
33. Vynnycky E., Fine P.E.M. Interpreting the decline in tuberculosis: the role of secular trends in effective contact // *Int. J. Epidemiol.*—1999.—Vol. 28.—P. 327–334.
34. Wayne S.J., Rhyne R.L., Garry P.J., Goodwin J.S. Cell-mediated immunity as predictors of morbidity and mortality in subjects over 60 // *J. Gerontol. Med. Sci.*—1990.—Vol. 45.—P. 45–48.
35. Westendorp R. G. J., van Dunne F.M., Kirkwood T. B. L. et al. Optimizing human fertility and survival // *Nature Medicine.*—2001.—Vol. 7.—P. 873.
36. Zhu J., Nieto F.J., Horne B.D. et al. Prospective Study of Pathogen Burden and Risk of Myocardial Infarction or Death // *Circulation.*—2001.—Vol. 103.—P. 45–51.
37. Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E. et al. Cytomegalovirus in the Pathogenesis of Atherosclerosis. The Role of Inflammation as Reflected by Elevated C-Reactive Protein Levels // *J. Amer. Coll. Cardiol.*—1999.—Vol. 34.—P. 1738–1743.
38. Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E. et al. Effects of Total Pathogen Burden on Coronary Artery Disease Risk and C-Reactive Protein Levels // *Amer. J. Cardiol.*—2000.—Vol. 85.—P. 140–146.

Adv. Gerontol.—2003.—Vol. 12.—P. 91–98.

T.E. Sannikova, G.I. Marchuk, A.A. Romanioukha, A.I. Yashin

IMMUNOSENESCENCE AND MORTALITY. ESTIMATION OF ANTIGENIC LOAD IMPACT

Institute of Numerical Mathematics, RAS, 8, Gubkina str., Moscow, 119991; e-mail: tatiana@inm.ras.ru, guri@inm.ras.ru, eburg@inm.ras.ru; Max-Planck Institute for Demographic Research, 1, Konrad Zuse str., Rostock, Germany, e-mail: yashin@demogr.mpg.de

This paper is dedicated to investigation of the impact of total antigenic load on immunosenescence. Data on pneumonia mortality have been simulated. The results of modelling revealed that antigenic load as well as probability of infecting could account for the shifting in mortality that takes place for different countries. Dynamics of immunosenescence is described by mathematical model for age related changes in T-cell populations. Numerical simulation of the model yields estimates for pneumonia severity at different ages. Probability function is used to describe relationship between pneumonia mortality and age related changes in disease severity.

Key words: immune system, immunosenescence, total antigenic load, mathematical model, pneumonia mortality data.