

**МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ Т-СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА
И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ РЕСУРСОВ**© 2007 г. С.Г. Руднев¹, А.А. Романюха¹, А.И. Яшин²¹Институт вычислительной математики РАН, 119991 Москва, ул. Губкина, 8²Центр демографических исследований университета Дюка, 2117 Campus Drive, Durham, NC 27708, США

Работа поддержана грантом РФФИ № 07-01-00577 (Р.А.А., Р.С.Г.), а также грантами Национального института аллергии / Национального института здоровья США № R01-AG-028259-01 и R01-AG-027019-01 (Я.А.И.)

Для описания процесса развития Т-системы иммунитета на всем возрастном интервале предложена модификация математической модели старения иммунитета, рассмотренной в работе (Романюха, Яшин, 2001). С этой целью вводится уравнение динамики изменений массы тела m . Предполагается, что суммарная антигенная нагрузка пропорциональна интенсивности основного обмена, зависимость которого от массы тела описывается аллометрическим соотношением — *законом трех четвертей* (Kleiber, 1932; West, Brown, 2005). Построен функционал энергетической цены противинфекционной защиты, рассматриваемый в качестве меры эффективности Т-системы иммунитета. Оценки параметров модели уточнены в предположении о минимальности указанного функционала. Исследована структура оптимальных решений в зависимости от параметров инфекционной нагрузки.

**MODELING OF T CELL POPULATION DEVELOPMENT
AND ESTIMATION OF RESOURCE ALLOCATION EFFECTIVENESS**S.G. Rudnev¹, A.A. Romanyukha¹, A.I. Yashin²¹Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences²Center for Demographic Studies, Duke University, USA

In this paper, the mathematical model of age-related changes in population of peripheral T cells (Romanyukha, Yashin, 2001) is used to describe immune life history during all postnatal life, including childhood. The treatise is based on the assumption of linear dependence of antigenic load from basal metabolic rate, which, in turn, depends on body mass following the allometric relationship — 3/4 power scaling law (Kleiber, 1932; West, Brown, 2005). Energy cost of infection burden, i. e. the energy needed to produce and maintain immune cells plus the energy loss during infectious diseases, is estimated and used as a measure of immune system effectiveness. The dependence of optimal resource allocation from the parameters of infection burden is studied.

1. Введение

Одна из загадочных особенностей развития организма человека состоит в раннем (в возрасте 1 года) начале атрофии *тимуса* — лимфоидного органа, основная функция которого заключается в продукции Т-лимфоцитов (Сапин, Этинген, 1996). Таким образом, старение тимуса начинается в организме, масса которого составляет менее 10% от массы тела взрослого человека. Вместе с тем клинические исследования показывают, что старение тимуса может быть обратимо (Mackall et al., 1995; Nakim et al., 2005). Это свидетельствует о наличии у организма различных вариантов развития и адаптации Т-системы иммунитета. С позиций клонально-селекционной теории Бернета (Burnet, 1959) естественно предположить, что выбор конкретной стратегии адаптации определяется свойствами антигенной среды, воздействие которой на иммунную систему принято называть *антигенной нагрузкой*.

Антигены, воздействующие на клетки иммунной системы, делятся на два основных типа: инфекционные и неинфекционные. Инфекционные антигены проникают в организм

извне, в основном через легкие и кишечник, и при недостаточном иммунном контроле размножаются во внутренней среде организма. Неинфекционные антигены не размножаются и являются, как правило, чужеродными макромолекулами. В организм они попадают из внешней среды или образуются в результате нарушения структуры собственных макромолекул, наиболее мощным фактором повреждения которых является действие активных радикалов, образующихся в процессе преобразования и потребления энергии в митохондриях. Скорость образования активных радикалов пропорциональна интенсивности потребления энергии и, следовательно, скорости метаболизма. С другой стороны, ключевым процессом получения энергии является окисление питательных веществ, интенсивность поступления которых определяется проницаемостью защитных барьеров в легких и кишечнике. Очевидно, повышение проницаемости защитных барьеров приводит к увеличению скорости поступления антигенов. Следовательно, можно предположить, что скорость поступления в организм инфекционных и неинфекционных антигенов (антигенная нагрузка) пропорциональна скорости метаболизма.

Скорость метаболизма зависит от многих факторов, ведущим из которых является масса тела, так как у млекопитающих свыше двух третей энергии затрачивается на поддержание в рабочем состоянии клеток организма: регенерацию и замену поврежденных молекул и клеток, поддержание гомеостаза внутренней среды. Эта зависимость мощности основного обмена от массы тела описывается аллометрическим соотношением — *законом трех четвертей* (Kleiber, 1932). Предположение о том, что численность Т-лимфоцитов должна быть пропорциональна антигенной нагрузке или скорости метаболизма, следует из очевидного допущения о том, что контроль и элиминация антигенов являются основной функцией иммунитета, а недостаточность или избыточность функции иммунитета невыгодны с точки зрения приспособленности (Romanuykha et al., 2006).

Процесс атрофии тимуса проявляется в устойчивом, начиная с возраста 1 год, снижении скорости продукции Т-лимфоцитов (Steinmann et al., 1985). Вместе с тем, даже в старших возрастных группах у части пациентов происходит образование новых Т-лимфоцитов в тимусе (Накин et al., 2005), что оказывает положительное влияние на эффективность иммунной защиты (Goronzy et al., 2001). Возникает вопрос, какие преимущества получает организм благодаря раннему и достаточно быстрому снижению функции тимуса? Частичный ответ на этот вопрос для среднего и старшего возраста был предложен в работе (Романюха, Яшин, 2001) на основе построенной математической модели. Там показано, что снижение функции тимуса ведет к увеличению времени жизни клеток памяти и, соответственно, низкой заболеваемости в среднем возрасте. Здесь мы рассматриваем модификацию указанной модели для описания всего возрастного интервала, сосредоточив внимание на этапе роста организма. Построению математической модели предшествует краткое описание основных закономерностей и механизмов возрастной динамики Т-системы иммунитета. Затем построена *обобщенная картина* возрастных изменений Т-системы иммунитета, то есть согласованное количественное описание типичного варианта динамики моделируемого процесса в терминах зависимых переменных модели (Марчук и др., 1989). Решения модели приближены к данным обобщенной картины путем варьирования параметров с использованием алгоритма дифференциальной эволюции (Storn, Price, 1997).

Предложен способ оценки качества противоинойфекционной защиты организма как суммы расходов энергии на образование и поддержание функции клеток иммунной системы, а также потерь энергии при инфекционных заболеваниях. Соотношение между указанными компонентами энергетической цены рассматривается в рамках теории эволюционной истории жизни как пример трейдофа (Stearns, 1992). Исследована зависимость структуры оптимального распределения ресурсов в иммунной системе от параметров инфекционной нагрузки.

Система специфической иммунной защиты включает две взаимосвязанные подсистемы — Т- и В-, названные так по составляющим их клеткам: Т- и В-лимфоцитам. Функция В-лимфоцитов заключается в выработке антител в ответ на антигены. Т-лимфоциты играют

важную роль в регуляции В-лимфоцитов, в подавлении размножения вирусов и элиминации поврежденных и злокачественных клеток. Подробное описание механизмов иммунной защиты можно найти в работах (Петров, 1987; Ройт и соавт., 2000). Возрастные изменения более выражены в Т-системе иммунитета, они оказывают существенное влияние на функцию В-системы, поэтому в первую очередь имеет смысл рассматривать и исследовать механизмы возрастной динамики именно Т-системы.

2. Механизмы возрастных изменений Т-системы иммунитета

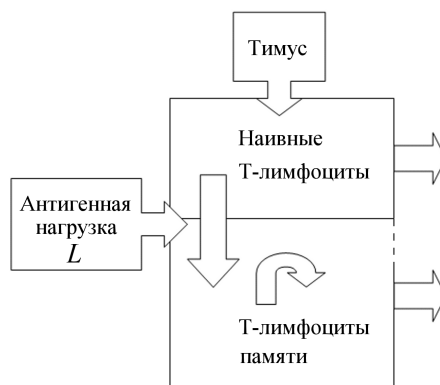


Рис. 1. Общая схема возрастных изменений популяции периферических Т-лимфоцитов

Популяция Т-лимфоцитов, составляющих Т-систему иммунитета, формируется за счет двух источников: притока новых клеток из тимуса и размножения Т-лимфоцитов в лимфоидной ткани в результате антигенной стимуляции (рис. 1). Клетки, поступающие из тимуса, называются наивными, этот термин указывает на отсутствие у них контактов с антигеном. Характерными свойствами популяции наивных клеток являются очень широкий спектр антигенов (примерно 10^7 разных специфичностей), на которые они могут реагировать, и высокая способность к делению. Поясним эти два свойства. Согласно клонально-селекционной теории, каждый лимфоцит способен распознать только один антиген, и результатом распознавания (селекции) является размножение (клонирование) данного лимфоцита. В ходе иммунного ответа лимфоцит совершает 15–20 делений, в результате чего количество клеток, способных реагировать на данный антиген, увеличивается в 10^5 – 10^6 раз. Размножение Т-лимфоцитов сопровождается сокращением длины концевых участков хромосом этих клеток — теломер, которые являются счетчиками числа делений. Установлено, что если длина теломер становится меньше определенной величины, то клетка теряет способность делиться. Часть клеток-потомков наивного лимфоцита становится клетками памяти. Человек на протяжении жизни встречается с гораздо меньшим количеством антигенов (порядка 10^3 – 10^4 специфичностей) по сравнению с тем, которые могут распознать наивные Т-лимфоциты. Поэтому увеличение численности клеток памяти, обеспечивающее быстрый ответ при повторных инфекциях, повышает эффективность иммунной защиты.

Возрастные изменения Т-системы иммунитета характеризуются двумя основными процессами: накоплением клеток памяти и уменьшением способности Т-лимфоцитов делиться (снижением их репликативного потенциала). Эти процессы по-разному влияют на эффективность иммунной системы. Уменьшение количества наивных Т-лимфоцитов ослабляет защиту от новых инфекций, повышает вероятность осложнений и летальных исходов при заражении, например, новыми штаммами вируса гриппа. Вместе с тем, повышение количества клеток памяти ослабляет действие уже знакомых патогенов. Так как периферическая лимфоидная ткань, а это прежде всего лимфатические узлы, может вместить

лишь ограниченное количество лимфоцитов, то организм вынужден выбирать между увеличением количества клеток памяти и поддержанием численности наивных лимфоцитов. Результатом выбора является смешанная стратегия, состоящая в том, что, с одной стороны, скорость производства наивных Т-лимфоцитов в тимусе начинает снижаться в очень раннем возрасте, что позволяет создать и поддерживать популяцию долгоживущих клеток памяти, а с другой стороны, в случае перепроизводства клеток памяти они конкурируют за место в лимфоидной ткани только между собой и не могут ускорить элиминацию наивных клеток. Размножение лимфоцитов в ходе многочисленных антигенных стимуляций приводит к значительному снижению репликативного потенциала клеток памяти. В результате, с увеличением возраста все меньшая часть клеток памяти участвует в иммунной защите. Скорость этого процесса зависит от величины антигенной нагрузки. Подробнее о механизмах старения Т-системы иммунитета см. в (Effros, 1998; Романюха, Яшин, 2001).

3. Математическая модель

При описании динамики Т-системы иммунитета на этапе роста и развития организма необходимо учитывать следующие процессы:

- увеличение массы тела, интенсивности основного обмена и, следовательно, общей антигенной нагрузки (Snyder et al., 1984);
- увеличение объема интактной периферической лимфоидной ткани (ИПЛТ) (Сапин, Этинген, 1996);
- быстрое снижение скорости сокращения длины теломер стволовых клеток в начале жизни с последующим замедлением процесса (Rufer et al., 1999).

Модель будет описывать зависимость от времени (возраста) t следующих переменных: $N^*(t)$ — скорость притока наивных Т-лимфоцитов из тимуса в ИПЛТ, $N(t)$ — концентрация наивных Т-лимфоцитов в ИПЛТ, $M(t)$ — концентрация Т-клеток памяти в ИПЛТ, $P^*(t)$ — длина теломер наивных Т-лимфоцитов, выходящих из тимуса в возрасте t , $P_N(t)$ — средняя длина теломер наивных Т-лимфоцитов, $P_M(t)$ — средняя длина теломер Т-лимфоцитов памяти, $V(t)$ — объем ИПЛТ, $m(t)$ — масса тела.

Математическая модель имеет вид системы 8 нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned}
 \frac{dN^*}{dt} &= -k_T N^*, \\
 \frac{dN}{dt} &= \frac{N^*}{V} - \alpha_1 \frac{L}{V} N - \mu_N N - \frac{dV}{dt} \frac{N}{V}, \\
 \frac{dM}{dt} &= \rho_1 \alpha_1 \frac{L}{V} N + \rho_2 \alpha_2 \frac{L}{V} M + \mu_M (C^* - N - M) - \frac{dV}{dt} \frac{M}{V}, \\
 \frac{dP^*}{dt} &= -\left(\frac{\bar{k}_P}{m} \frac{dm}{dt} + k_P\right) P^*, \\
 \frac{dP_N}{dt} &= (P^* - P_N) \frac{N^*}{NV}, \\
 \frac{dP_M}{dt} &= \rho_1 \alpha_1 (P_N - P_M - \lambda_N) \frac{L}{V} \frac{N}{M} - (\rho_2 + 1) \alpha_2 \lambda_M \frac{L}{V}, \\
 \frac{dV}{dt} &= \alpha_3 \frac{L}{V} \frac{dm}{dt} - k_V V, \\
 \frac{dm}{dt} &= \alpha_4 m^{3/4} - k_m m.
 \end{aligned} \tag{1}$$

Начальные условия соответствуют моменту рождения:

$$\begin{aligned} N^*(0) &= N_0^*; & N(0) &= C^*; & M(0) &= M_0^*; & P^*(0) &= P_0^*; \\ P_N(0) &= P_N^0; & P_M(0) &= P_M^0; & V(0) &= V_0; & m(0) &= m_0. \end{aligned} \quad (2)$$

Считаем, что в момент рождения большинство Т-лимфоцитов в ИПЛТ наивные ($N_0^* \gg \gg M_0^*$), то есть не взаимодействовали с антигеном (Hayward et al., 1989). Физический смысл и начальные оценки параметров модели указаны в табл.1 (описание данных и процедуры оценки параметров см. в п. 4 и 5).

Первое уравнение описывает возрастное снижение скорости притока наивных клеток N^* из тимуса. Оно соответствует экспериментальным данным для возраста старше одного года.

Второе уравнение описывает динамику концентрации наивных Т-лимфоцитов (N) в ИПЛТ. Первое слагаемое в правой части характеризует приток клеток из тимуса, второе — убыль в результате антигенной стимуляции, третье — естественную гибель наивных Т-лимфоцитов, а четвертое — изменение концентрации клеток из-за изменения объема ИПЛТ (V).

Третье уравнение описывает динамику концентрации Т-лимфоцитов памяти (M) в ИПЛТ. Первое слагаемое справа описывает появление клеток памяти в результате размножения наивных клеток, а второе слагаемое — размножение клеток памяти за счет повторной антигенной стимуляции (ρ_1 и ρ_2 — коэффициенты размножения наивных Т-лимфоцитов и клеток памяти). Третье слагаемое описывает гипотетический механизм поддержания постоянной концентрации лимфоцитов (C^*) в ИПЛТ за счет ускоренной гибели “лишних” клеток памяти, последнее слагаемое учитывает изменение объема ИПЛТ.

Четвертое уравнение описывает снижение длины теломер P^* наивных Т-лимфоцитов, выходящих из тимуса в возрасте t . Мы предполагаем, что скорость этого процесса определяется сокращением длины теломер стволовых клеток, которое связано с необходимостью постоянного обновления клеток организма, учитываемого параметром k_P , и с дополнительной нагрузкой на популяцию стволовых клеток, пропорциональной относительной скорости увеличения массы тела в процессе роста организма.

Пятое уравнение описывает динамику средней длины теломер наивных Т-лимфоцитов (P_N). Величина P_N уменьшается за счет притока наивных клеток из тимуса. Скорость этого процесса пропорциональна разности длины теломер этих клеток и относительной скорости притока новых клеток.

Шестое уравнение описывает динамику средней длины теломер клеток памяти (P_M). Величина P_M растет за счет большей длины теломер в клетках памяти, образующихся из наивных клеток (первое слагаемое), и уменьшается при повторной антигенной стимуляции клеток памяти (второе слагаемое). Уравнения для P_N и P_M являются следствием балансовых соотношений для общей длины теломер в популяции периферических наивных Т-лимфоцитов и клеток памяти соответственно (Sannikova et al., 2004).

Седьмое уравнение описывает динамику изменения объема ИПЛТ. Предполагается, что темп увеличения объема ИПЛТ в процессе развития организма пропорционален удельной антигенной нагрузке $L(t)/V(t)$ и скорости изменения массы тела m . Второе слагаемое описывает медленное сокращение объема ИПЛТ в старших возрастных группах (Сапин, Этинген, 1996).

Восьмое уравнение описывает динамику изменения массы тела (m). Оно имеет структуру, общую для большинства видов многоклеточных организмов (West, Brown, 2005):

$$\frac{dm}{dt} = \left(\frac{B_0 m_c}{E_c} \right) m^{3/4} - \left(\frac{B_c}{E_c} \right) m. \quad (3)$$

Здесь m_c — средняя масса клетки, E_c — количество энергии, необходимое для синтеза одной клетки, B_c — средняя мощность клеточного метаболизма, а B_0 — нормировочный

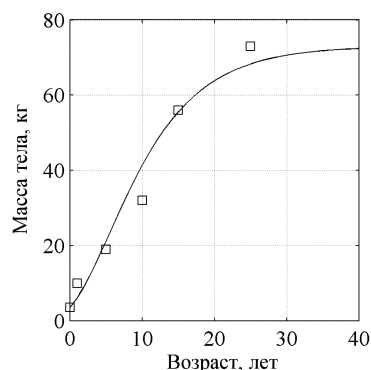


Рис. 2. Динамика изменения массы тела человека с возрастом

коэффициент, характеризующий взаимосвязь между мощностью основного обмена B и m массой тела. Величина B аппроксимируется следующим выражением:

$$B = B_0 m^{3/4}. \quad (4)$$

Данная зависимость имеет название *закона трех четвертей*; для млекопитающих она была установлена экспериментально в начале 1930-х годов (Kleiber, 1932).

На рис. 2 показан типичный график зависимости массы тела человека от возраста. Светлые квадраты соответствуют данным по условному человеку (Valentin, 2002), а сплошной линией показано приближенное решение уравнения (3) к данным с $B_0 m_c / E_c = 0,025 \text{ кг}^{1/4} / \text{сут}$ и горизонтальной асимптотой $\bar{m} = 73 \text{ кг}$ (масса тела условного мужчины).

В работе (Романюха, Яшин, 2001) использовалось допущение о постоянстве общей антигенной нагрузки L . Однако в общем случае величина L зависит от скорости обмена веществ и энергии в организме. Можно предположить, что

$$L = k_L B, \quad (5)$$

где k_L — параметр, зависящий от экологических (уровень загрязнений окружающей среды, качество потребляемой воды и пищи), эпидемиологических (инфекционная заболеваемость), культурно-социальных (уровень гигиены и санитарии), климатических и других факторов. Из формулы (4) следует, что

$$L = \alpha_5 m^{3/4}, \quad (6)$$

где $\alpha_5 = k_L B_0$. Таким образом, мы получили эмпирическую зависимость общей антигенной нагрузки от массы тела.

4. Обобщенная картина динамики возрастных изменений Т-системы иммунитета

При построении обобщенной картины (см. рис. 4) использованы данные (Rufer et al., 1999), данные по возрастным изменениям отношения концентраций наивных клеток и клеток памяти (Hulstaert et al., 1994). При этом считалось, что относительное содержание Т-лимфоцитов в крови постоянно. Для оценки параметров модели были использованы следующие данные и предположения:

- скорость продукции наивных Т-лимфоцитов (P^*) прямо пропорциональна объему паренхимы тимуса, данные по динамике паренхимы тимуса приведены в (Steinmann et al., 1985);

- в момент рождения длина теломер Т-лимфоцитов, выходящих из тимуса, равна длине теломер периферических наивных Т-лимфоцитов; в последующие моменты времени эта величина оценивалась по длине теломер в гранулоцитах крови (Rufer et al., 1999);
- динамика изменения массы тела m соответствует данным по условному мужчине (Valentin, 2002), а объем ИПЛТ (V) считается пропорциональным массе лимфоцитов в организме условного мужчины.

Оценки параметров модели старения периферических Т-лимфоцитов обсуждены в работе (Романюха, Яшин, 2001).

5. Оценка параметров

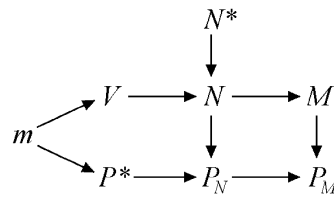


Рис. 3. Последовательность этапов оценивания параметров модели.

Из анализа биологического смысла рассматриваемых процессов и структуры уравнений модели вытекает естественная последовательность этапов оценивания параметров модели, представленная в виде схемы на рис. 3. Видно, что параметры уравнений для массы тела m и скорости притока наивных Т-лимфоцитов N^* можно настраивать по данным обобщенной картины независимо друг от друга и от остальных параметров модели. Начальные оценки параметров в табл.1 были получены простым подбором в соответствии с этой схемой. Компоненты решения системы уравнений (1) с начальными условиями (2) показаны в виде сплошных линий на рис. 4. Для количественной характеристики соответствия решений системы уравнений модели данным обобщенной картины рассматривался функционал невязки вида

$$F = \sum_{i,j} \left(\lg \left(\frac{x_i(t_j)}{X_i^j} \right) \right)^2, \tag{7}$$

где $x_i(t_j)$ — значение i -й компоненты решения системы уравнений модели в момент времени t_j , а X_i^j — данные обобщенной картины для i -й переменной в момент t_j . Сумма берется по тем парам индексов i и j , для которых определено значение X_i^j . Выражение в правой части (7) представляет собой функционал метода наименьших квадратов для логарифмически трансформированных решений и данных. Данный вид функционала невязки был выбран исходя из предположения о постоянстве величины *относительной* ошибки данных обобщенной картины и в связи с существенными различиями значений зависимых переменных по порядку величины и абсолютной скорости изменения.

Начальной оценке параметров в табл.1 соответствует значение функционала невязки F , равное 0.32 (см. рис. 4 и подпись к нему).

Таблица 1

Начальные условия и параметры модели возрастных изменений
популяции периферических Т-лимфоцитов в постнатальном периоде

Параметр	Физический смысл	Размерность	Значение
α_1	Константа скорости активации и деления наивных Т-лимфоцитов	мл/г	1.5×10^4
α_2	Константа скорости активации и деления клеток памяти	мл/г	1.5×10^4
α_3	Константа скорости увеличения объема ИПЛТ	мл ² ×сут/г	3×10^7
α_4	Константа скорости увеличения массы тела	г ^{1/4} /сут	2.5×10^{-2}
α_5	Константа, характеризующая взаимосвязь между антигенной нагрузкой и базовым метаболизмом	г ^{1/4} /сут	2.8×10^{-10}
μ_N	Константа скорости естественной гибели наивных Т-лимфоцитов	1/сут	1.3×10^{-4}
μ_M	Константа скорости конкурентной гибели или гомеостатического размножения Т-клеток памяти	1/сут	0.07
ρ_1	Среднее количество клеток памяти, образующихся в результате иммунного ответа из одного наивного Т-лимфоцита	б/р	100
ρ_2	Среднее количество Т-клеток памяти, образующихся в результате иммунного ответа из одной Т-клетки памяти	б/р	1.1
λ_N	Средняя длина теломерного фрагмента наивного Т-лимфоцита, расходуемого в результате иммунного ответа	п.о.	1400
λ_M	Средняя длина теломерного фрагмента Т-клетки памяти, расходуемого в результате иммунного ответа	п.о.	500
C^*	Нижняя граница нормальной концентрации Т-лимфоцитов в ИПЛТ	кл/мл	2.5×10^9
k_T	Константа скорости снижения продукции наивных Т-лимфоцитов в тимусе	1/сут	1.1×10^{-4}
k_V	Константа скорости сокращения объема ИПЛТ	1/сут	2.7×10^{-5}
k_P	Константа скорости уменьшения с возрастом длины теломер в наивных Т-лимфоцитах, выходящих из тимуса	п.о./сут	1×10^{-5}
\bar{k}_P	Константа скорости ускоренного сокращения длины теломер клеток-предшественников наивных Т-лимфоцитов в раннем возрасте	п.о./сут	0.07
k_m	Константа скорости снижения массы тела	1/сут	1.5×10^{-3}
N_0^*	Скорость выхода из тимуса наивных Т-лимфоцитов в момент рождения	кл/сут	8×10^8
N^0	Концентрация наивных Т-лимфоцитов в ИПЛТ в момент рождения	кл/мл	2.5×10^9
M^0	Концентрация Т-клеток памяти в ИПЛТ в момент рождения	кл/мл	2.5×10^7
P_0^*	Средняя длина теломер в выходящих из тимуса Т-лимфоцитах в момент рождения	п.о.	10370
P_N^0	Средняя длина теломер в наивных Т-лимфоцитах в момент рождения	п.о.	10370
P_M^0	Средняя длина теломер в Т-клетках памяти в момент рождения	п.о.	8970
V_0	Объем ИПЛТ в момент рождения	мл	150
m_0	Масса тела человека в момент рождения	г	3500

Примечание. б/р — безразмерная величина, п. о. — пар оснований (нуклеотидов).

Решение задачи минимизации функционала невязки (7) с использованием алгоритма дифференциальной эволюции (Storn, Price, 1997) показано в табл.2. Соответствующее решение системы уравнений модели показано в виде пунктирных линий на рис. 4. Некоторого улучшения качества приближения модели к данным удалось добиться за счет настройки параметров уравнений для N^* , m , V и P^* (первые 6 параметров в табл.2). Варьирование параметров уравнений для N , M и P_M (остальные 5 параметров в табл.2) привело к незначительному уменьшению функционала невязки (на 7%, см. табл.2) и выявило его низкую чувствительность к изменению ряда параметров (рис. 5). Таким образом, данные обобщенной картины не позволяют проверить и уточнить оценки ряда параметров модели развития Т-системы иммунитета. Для решения этой задачи мы предлагаем построить содержательно обоснованный функционал качества решения.

В статье (Romanuyukha et al., 2006) показано, что для характеристики качества работы иммунной защиты можно использовать величину суммы затрат энергии на поддержание иммунной системы и на расходы, связанные с инфекционными заболеваниями. Преимуществом такого подхода является то, что он позволяет получить независимую оценку набора параметров модели иммунной защиты или стратегии развития иммунной системы для различных вариантов антигенной нагрузки. Важным свойством энергетического функционала является то, что он должен удовлетворять вариационному принципу минимума скорости диссипации энергии: в природе должны реализоваться прежде всего те стратегии иммунной защиты, при которых данный функционал достигает минимального значения (Романюха, Руднев, 2001). Развитие иммунной системы должно также удовлетворять этому свойству, так как особь с неэффективной стратегией развития имеет больше шансов погибнуть и не оставить потомства. Рассмотрим способ сравнения эффективности различных стратегий развития иммунной системы.

Таблица 2

Решение задачи минимизации функционала невязки F с использованием алгоритма дифференциальной эволюции. Интервал значений параметров, на котором предполагается существование решения задачи, задается в виде $[XVmin, XVmax]$. В последней строке таблицы приведены значения функционала F для трех этапов настройки параметров модели

Параметр	XVmin	XVmax	Начальное приближение	Уточненное значение		
				1	2	3
N_0^*	4×10^8	10^9	8×10^8	8.34×10^8		
k_T	8×10^{-5}	2×10^{-4}	1.1×10^{-4}	1.06×10^{-4}		
α_4	0.01	0.04	0.025		0.023	
k_P	5×10^{-6}	2×10^{-5}	10^{-5}		1.3×10^{-5}	
\bar{k}_P	0.01	0.1	0.07		0.06	
α_3	10^7	5×10^7	3×10^7		2.8×10^7	
α_1	5×10^3	5×10^4	1.5×10^4			10^5
μ_N	10^{-4}	10^{-2}	1.3×10^{-4}			5×10^{-5}
ρ_1	10	1000	100			2000
ρ_2	1	100	1.1			324
μ_M	0.001	0.1	0.07			8.7
F			0.32	0.28	0.26	0.25

6. Энергетическая цена антигенной нагрузки

Рассмотрим суммарную энергетическую цену E антигенной нагрузки за время жизни индивида. Эта величина представима в виде суммы прямых затрат энергии на функционирование Т-системы иммунитета (E_f) и потерь энергии, связанных с изменениями основного обмена под действием антигенной нагрузки (E_l):

$$E = E_f + E_l. \tag{8}$$

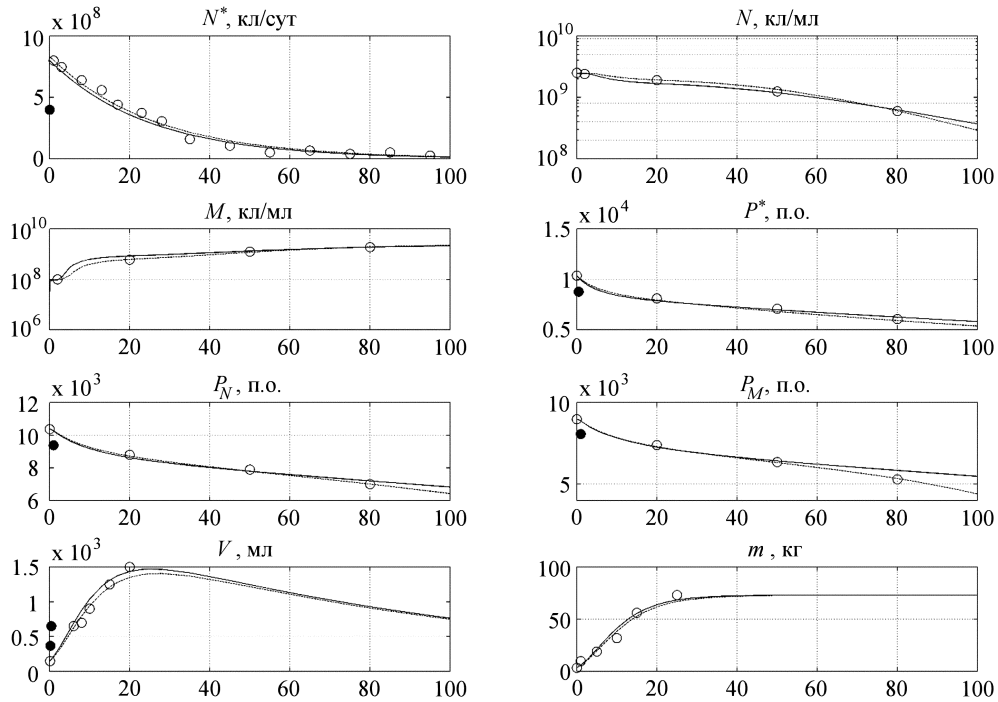


Рис. 4. Сплошными линиями показано решение системы уравнений (1) с н. у. (2) и значениями параметров из табл.1. Пунктирные линии соответствуют решению задачи минимизации функционала невязки F , полученному на основе алгоритма дифференциальной эволюции (табл.2). По осям абсцисс отложен возраст в годах. Данные обобщенной картины, использованные для настройки параметров модели, показаны в виде (\circ); остальные данные, представленные в виде (\bullet), в процедуре уточнения параметров не использовались.

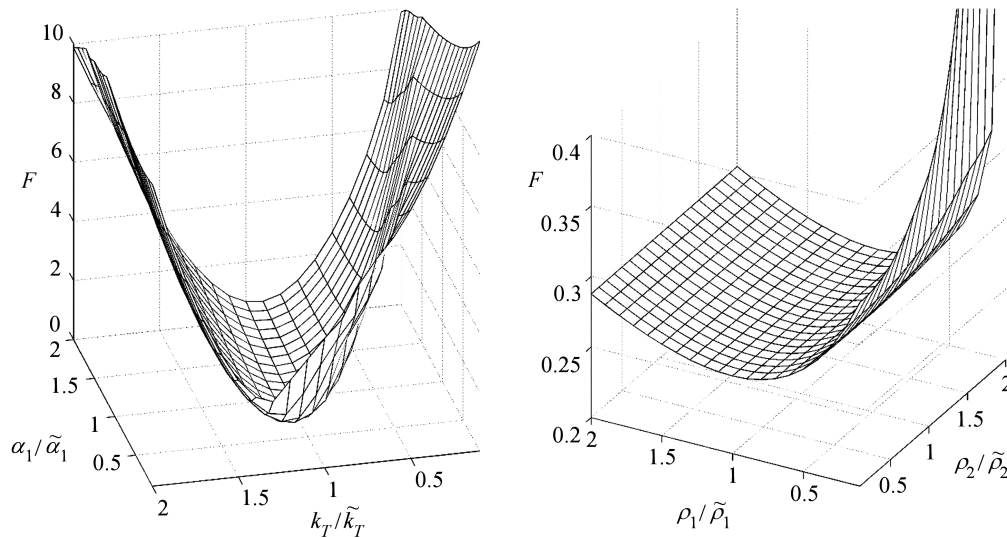


Рис. 5. Зависимость функционала F от параметров k_T , α_1 , ρ_1 и ρ_2 . Значение параметра с волной соответствует решению задачи минимизации. Видно, что 20-кратное изменение α_1 и ρ_2 мало влияет на величину F .

Запишем величину E_f в виде

$$E_f = E_f^m + E_f^t + E_f^d, \quad (9)$$

где E_f^m — расходы на поддержание популяции периферических Т-лимфоцитов, E_f^t — расходы энергии на образование наивных Т-лимфоцитов в тимусе, а E_f^d — энергетические затраты, связанные с размножением наивных Т-лимфоцитов и клеток памяти в ИПЛТ. Из физического смысла уравнений модели (1) следует, что

$$E_f^m = \beta_1 \int_0^T (M + N)V dt; \quad E_f^t = \beta_2 \int_0^T k_1 N^* dt; \quad (10)$$

$$E_f^d = \beta_2 \int_0^T [k_2 \rho_1 \alpha_1 LN + k_3 \rho_2 \alpha_2 LM + \mu_M (C^* - N - M) h_{C^* - N - M} V] dt,$$

где T — продолжительность жизни индивида, β_1 — расход энергии на поддержание функции одного Т-лимфоцита, β_2 — количество энергии, необходимое для синтеза одной клетки, k_1 — среднее отношение скоростей гибели клеток-предшественников в тимусе и выхода наивных Т-лимфоцитов из тимуса, k_2 и k_3 — отношение максимального размера клона Т-лимфоцитов, образующихся в результате иммунного ответа, к численности формирующейся популяции долгоживущих клеток памяти для клеток N и M соответственно, а $h_{C^* - N - M}$ — функция Хэвисайда [слагаемое $\mu_M (C^* - N - M)$ в правой части уравнения для клеток памяти при $C^* - N - M > 0$ описывает гомеостатическое размножение, а при $C^* - N - M < 0$ — гибель клеток памяти, которая не требует дополнительных затрат энергии и поэтому на величину E непосредственно не влияет].

Представим E_l в виде

$$E_l = E_l^n + E_l^e, \quad (11)$$

где E_l^n и E_l^e — потери энергии, связанные с воздействием на организм новых и уже встречавшихся антигенов соответственно.

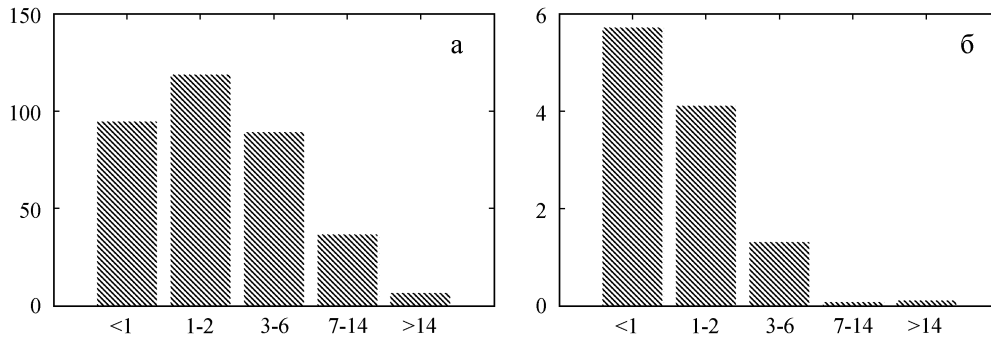


Рис. 6. Заболеваемость (а) острыми инфекциями верхних дыхательных путей и (б) острыми кишечными инфекциями в России в 2004 году для разных возрастных групп (пересчёт по данным (Ясинский и др., 2005)). По осям абсцисс — возраст (лет), по осям ординат — количество случаев на 100 человек в год.

Ясно, что в структуре величины E_l ключевую роль играют потери энергии, связанные с острыми инфекционными заболеваниями, так как они являются основной причиной заболеваемости и временной потери трудоспособности во всех возрастных группах (WHO,

2004). Для простоты предположим, что все случаи острых инфекционных заболеваний человека в раннем возрасте связаны с воздействием новых антигенов. Рассмотрим непрерывную функцию $0 \leq f(t) \leq 1$ — характеристику частоты острых инфекционных заболеваний, такую что

$$\int_0^T f(t)dt = n/A, \quad (12)$$

где A — максимальная заболеваемость, а n — характеристика количества острых инфекционных заболеваний в течение жизни (конкретный вид функции f и величины A и n можно определить по данным инфекционной заболеваемости, например, представленным на рис. 6). Из анализа чувствительности решений базовой математической модели инфекционного заболевания (Марчук, 1991) следует, что тяжесть инфекции обратно пропорциональна начальному количеству специфических лимфоцитов. Поэтому запишем E_l^n в виде

$$E_l^n = \int_0^T E_0 A \frac{C^* \bar{V}}{NV} \left(\frac{m}{\bar{m}}\right)^{3/4} f(t) dt. \quad (13)$$

Сомножитель $E_0(C^* \bar{V}/NV)(m/\bar{m})^{3/4}$ под знаком интеграла задает эмпирическую зависимость тяжести острого инфекционного заболевания, вызванного “новыми” антигенами, от общего количества наивных Т-лимфоцитов (NV) и массы тела m . C^* — это нормальная концентрация Т-лимфоцитов в ИПЛТ, $\bar{V} = \bar{V}(t)$ — “нормальное” значение объема ИПЛТ в возрасте t , соответствующее решению системы уравнений модели с уточненными значениями параметров (табл.2). Известно, что метаболическая цена острого инфекционного заболевания линейно зависит от интенсивности основного обмена (Long et al., 1979), которая, в свою очередь, пропорциональна массе тела в степени 3/4 (формула (6)). Для учета этой зависимости под знаком интеграла в формуле (13) стоит сомножитель $(m/\bar{m})^{3/4}$ — поправочный коэффициент, характеризующий отношение метаболической цены острого инфекционного заболевания у человека с массой тела m и у взрослого человека с массой тела \bar{m} . E_0 — это приведенная к величине основного обмена энергетическая цена острого инфекционного заболевания при $NV = C^* \bar{V}$.

Предположим, что уменьшение частоты острых инфекционных заболеваний в раннем возрасте, определяемое функцией $f(t)$, характеризует скорость обучения иммунной системы, то есть снижение интенсивности воздействия на организм новых антигенов. Тогда потери энергии при взаимодействии с уже знакомыми антигенами (E_l^e) можно представить по аналогии с (13) в виде

$$E_l^e = \int_0^T E_1 A \frac{C^* \bar{V} \bar{n} L}{MV n \bar{L}} \left(\frac{m}{\bar{m}}\right)^{3/4} (1 - f(t)) g(P_M) dt. \quad (14)$$

Будем считать, что величина E_l^e прямо пропорциональна антигенной нагрузке L и обратно пропорциональна общему количеству клеток памяти MV . E_1 — это приведенная метаболическая цена взаимодействия с уже знакомыми антигенами (включая инфекционные антигены) при $C^* \bar{V} \bar{n} L = MV n \bar{L}$ за период времени T/\bar{n} , где $\bar{L} = \bar{L}(t)$ — “нормальное” значение антигенной нагрузки в возрасте t , а \bar{n} — характеристика общего количества острых инфекционных заболеваний в течение жизни при антигенной нагрузке $\bar{L}(t)$.

При уменьшении длины теломер клеток памяти (P_M) снижается их репликативный потенциал, и в результате увеличивается амплитуда размножения инфекционных патогенов, что приводит к увеличению потерь энергии в ходе инфекций. Это явление учитывается в формуле (14) при помощи функции $g(P_M) = (P_M^0 - P_H)/(P_M - P_H)$, где P_M^0 — длина теломер Т-лимфоцитов памяти в момент рождения, а P_H — критическое значение длины теломер, при котором клетки перестают делиться (предел Хейфлика).

Из сопоставления формул (13) и (14) следует, что в раннем возрасте основные потери энергии на взаимодействие с антигенами, не относящиеся к размножению и поддержанию

функции лимфоцитов, приходится на антигенную нагрузку, вызванную новыми инфекционными антигенами, а в старших возрастных группах могут быть связаны с реакцией на уже знакомые антигены.

Удобно вместо суммарной энергетической цены антигенной нагрузки E рассмотреть приведенное к основному обмену условного человека значение энергетической цены нагрузки, деленное на продолжительность жизни T . Получаемая в результате величина имеет физический смысл *средней приведенной мощности* взаимодействия организма с антигенной нагрузкой, обозначим ее W . Тогда, по аналогии с (8),

$$W = W_f + W_l. \quad (15)$$

Соответствующие компоненты величин W_f и W_l определяются по формулам (10), (13) и (14), где в подынтегральные выражения добавлен множитель вида

$$\frac{1}{T} \left(\frac{\bar{m}}{m} \right)^{3/4}. \quad (16)$$

В этом выражении \bar{m} — масса тела взрослого человека (условного мужчины), а $m = m(t)$ — масса тела в возрасте t . Таким образом,

$$W_f^m = \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{\bar{m}}{m} \right)^{3/4} \beta_1 (M + N) V dt; \quad (17)$$

$$W_f^t = \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{\bar{m}}{m} \right)^{3/4} \beta_2 k_1 N^* dt; \quad (18)$$

$$W_f^d = \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{\bar{m}}{m} \right)^{3/4} \beta_2 [k_2 \rho_1 \alpha_1 L N + k_3 \rho_2 \alpha_2 L M + \mu_M (C^* - N - M) h_{C^*-N-M} V] dt; \quad (19)$$

$$W_l^n = \frac{1}{T} \int_0^T E_0 A \frac{C^* \bar{V}}{N V} f(t) dt; \quad (20)$$

$$W_l^e = \frac{1}{T} \int_0^T E_1 A \frac{C^* \bar{V} \bar{n} L}{M V n \bar{L}} (1 - f(t)) g(P_M) dt. \quad (21)$$

На рис. 7 показаны диаграммы, характеризующие количественное соотношение между различными компонентами средней приведенной мощности W расходов энергии на взаимодействие с антигенами для двух наборов параметров, соответствующих $F = 0.26$ и $F = 0.25$ (табл.2). Оценки параметров энергетической цены антигенной нагрузки показаны в табл.3. На рис. 4 видно, что указанные два набора значений параметров дают близкие решения. Однако из рис. 7 следует, что они соответствуют различным стратегиям иммунной защиты: набор параметров с $F = 0.26$ — *резистентному типу* иммунной защиты с преобладанием затрат энергии на поддержание функции клеток, а набор с $F = 0.25$ — *реактивному типу* защиты с преобладанием затрат на размножение клеток.

Для набора параметров, соответствующего резистентному типу защиты, средние приведенные мощности, связанные с размножением периферических T-лимфоцитов (W_f^d) и продукцией наивных T-лимфоцитов в тимусе (W_f^t), малы и сопоставимы по величине (0.02 и 0.004 Вт соответственно). Потери энергии при взаимодействии с новыми (W_l^n) и уже знакомыми антигенами (W_l^e) для каждого из рассматриваемых наборов значений параметров близки (0.07 Вт и 0.08 Вт соответственно). Эти наборы характеризуются сравнительно низкими средними потерями энергии при инфекционных заболеваниях по сравнению с

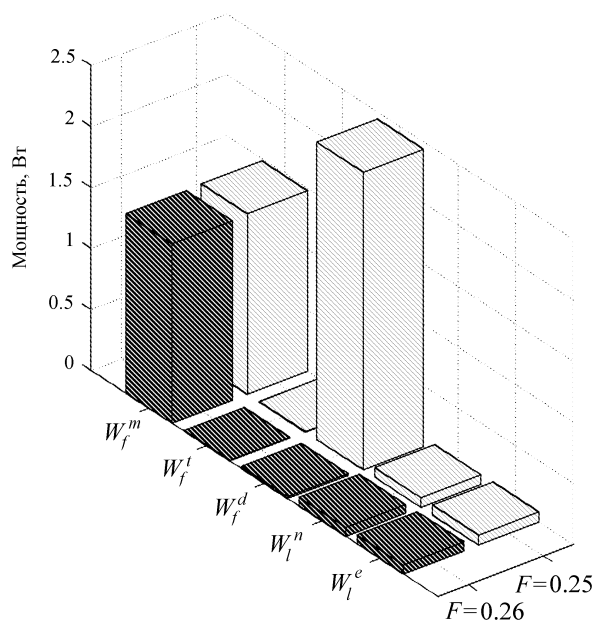


Рис. 7. Структура средней приведенной мощности W расходов энергии в организме на взаимодействие с антигенной нагрузкой для двух наборов уточненных значений параметров модели с $F = 0.26$ и $F = 0.25$ (табл.2), соответствующих *резистентному* и *реактивному* типам иммунной защиты.

прямыми затратами на размножение и поддержание функции Т-лимфоцитов (10% и 4% соответственно).

Из рис. 7 следует, что при заданной антигенной нагрузке энергетически выгоден набор значений параметров, соответствующий резистентному типу иммунной защиты.

Таблица 3

Оценка параметров энергетической цены антигенной нагрузки

Параметр	Физический смысл	Размерность	Значение
β_1	Мощность, затрачиваемая на поддержание одного Т-лимфоцита	Дж/(сут×кл)	4.1×10^{-8}
β_2	Количество энергии, необходимое для образования одного Т-лимфоцита	Дж/кл	2.7×10^{-8}
k_1	Среднее соотношение скоростей гибели клеток-предшественников и выхода наивных Т-лимфоцитов из тимуса	б/р	25
k_2	Отношение максимального размера клона Т-лимфоцитов, образующихся в ходе иммунного ответа, к численности формирующейся популяции клеток памяти для наивных Т-лимфоцитов	б/р	20
k_3	То же для клеток памяти	б/р	20
T	Продолжительность жизни	сут	3.65×10^4
$2\bar{n}$	“Нормальное” количество острых инфекционных заболеваний в течение жизни	б/р	170
\bar{m}	Масса тела взрослого человека (условный мужчина)	г	7.3×10^4
A	Максимальная заболеваемость	год ⁻¹	10
E_0	Приведенная энергетическая цена острого инфекционного заболевания в момент рождения	Дж	1.25×10^6
E_1	Приведенная энергетическая цена взаимодействия организма с уже знакомыми антигенами за период времени T/\bar{n}	Дж	10^5
R_H	Предел Хейфлика	п. о.	4×10^3

7. Антигенная нагрузка и оптимальное распределение ресурсов в Т-системе иммунитета

Ввиду существенной роли инфекционных болезней в структуре общей заболеваемости и смертности (WHO, 2004) иммунная система находится под сильным давлением отбора. Поэтому взаимосвязь между энергетической ценой иммунной защиты и потерями энергии при инфекционных заболеваниях можно рассматривать как пример конкурентных соотношений (трейдофов), традиционно изучаемых в рамках теории эволюционной истории жизни (Stearns, 1992). Это позволяет сформулировать задачу поиска эффективных стратегий Т-системы иммунитета для различных условий внешней среды. В нашей модели внешняя среда характеризуется вектор-функцией $\beta = (L, f, n, A)$, где $L = \alpha_5 m^{3/4}$ — суммарная антигенная нагрузка, f — функция частоты острых инфекционных заболеваний, а n и A — характеристика общего количества острых инфекционных заболеваний в течение жизни и максимальная заболеваемость, соответственно, которые мы считаем постоянными (см. (12)).

В качестве *меры эффективности* Т-системы иммунитета рассмотрим приведенную мощность W расходов энергии в организме на взаимодействие с антигенами. Под *стратегией* Т-системы иммунитета понимается конкретный набор значений параметров модели, определяющих свойства иммунной системы. Пусть α' и α'' — два таких набора. Будем считать, что для заданных условий внешней среды стратегия α' *эффективнее* стратегии α'' , если $W(\alpha') < W(\alpha'')$. Наилучшими, или *оптимальными*, будем считать такие стратегии $\tilde{\alpha}$, которые доставляют минимум функционалу W :

$$W(\tilde{\alpha}, \beta) = \min_{\alpha} W(\alpha, \beta). \tag{22}$$

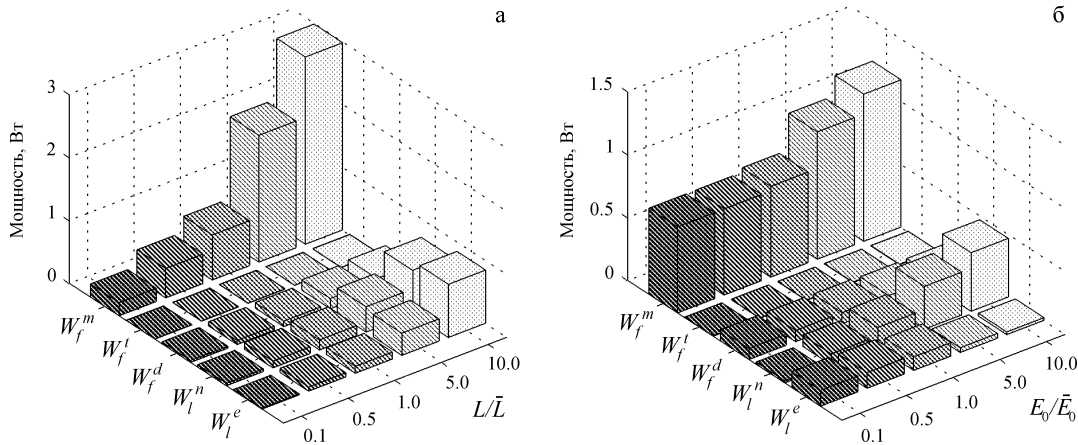


Рис. 8. Оптимальная структура средней приведенной мощности расходов энергии в организме на взаимодействие с антигенной средой для разных значений а) суммарной антигенной нагрузки L , б) приведенной энергетической цены инфекционного заболевания E_0 .

Для простоты рассмотрим частный случай задачи (22), варьируя только 2 параметра модели: α_1 и α_3 , которые характеризуют интенсивность размножения наивных Т-лимфоцитов и темп увеличения объема интактной периферической лимфоидной ткани (ИПЛТ). Как и ранее, считаем, что $\alpha_1 = \alpha_2$.

На рис. 8 показана оптимальная структура средней приведенной мощности расходов энергии на взаимодействие с антигенной средой для разных значений антигенной нагрузки L (рис. 8а) и приведенной энергетической цены острого инфекционного заболевания E_0 (рис. 8б) (при этом мы дополнительно предположили, что величина E_0 обратно пропорциональна константе скорости размножения Т-лимфоцитов). Видно, что рост суммарной

антигенной нагрузки приводит к увеличению всех компонент мощности W (за исключением W_f^t), и прежде всего расхода энергии на поддержание клеток иммунной системы (W_f^m). Это происходит за счет увеличения константы скорости роста объема ИПЛТ, причем максимальное значение объема ИПЛТ соответствует данным для условного человека (1500 мл) при 5-кратном увеличении антигенной нагрузки по сравнению с исходным значением (табл.1). Одновременно с увеличением суммарной антигенной нагрузки снижается константа скорости размножения периферических Т-лимфоцитов, т.е. уменьшается *чувствительность* иммунной системы к антигенной нагрузке. В качестве гипотезы можно предположить, что этот процесс адаптивной перестройки иммунной системы является механизмом, ухудшающим течение ВИЧ-инфекции, так как ее развитие обычно сопровождается нарастанием частоты и тяжести оппортунистических инфекций.

С увеличением E_0 растет отношение W_i^n/W_i^e и, кроме того, увеличивается доля мощности, расходуемой при инфекционных заболеваниях, т.е. отношение W_i/W (рис. 8), при этом мощность, затрачиваемая на размножение клеток, в рассматриваемом диапазоне значений E_0 практически не изменилась. Во всех случаях оптимальным является резистентный тип защиты с преимущественными затратами энергии на поддержание клеток.

Результаты расчетов на рис. 8 показывают, что энергетическая цена взаимодействия с инфекционными патогенами растет примерно линейно с увеличением антигенной нагрузки. Следовательно, вид, обитающий в условиях более высокой инфекционной нагрузки, должен затрачивать больше энергии на иммунную защиту и проигрывает в темпе размножения. На этой связи, в частности, основано описание механизма внедрения видов на новую территорию (Keane, Crawley, 2002; Lee, Klasing, 2004): при попадании вида на территорию, свободную от приспособленных к нему патогенов, вид может понизить расходы энергии на защиту от инфекций и увеличить — на размножение.

8. Обсуждение

Процесс старения иммунной системы организма начинается в раннем детстве. Для изучения механизмов этого явления мы рассмотрели модификацию математической модели возрастных изменений популяции периферических Т-лимфоцитов, которая описывает динамику Т-системы иммунитета во всем постнатальном периоде. Главной идеей такого описания является учет взаимосвязи между развитием иммунной системы и процессом роста организма. Наличие такой связи подтверждается, в частности, данными о замедлении скорости роста детей при ВИЧ-инфекции пропорционально вирусной нагрузке (Arpadi et al., 2000). Для характеристики роста и развития организма используется величина скорости метаболизма. Указанная связь опосредуется двумя факторами: энергией и антигенами. Энергия необходима для работы иммунной системы. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что уменьшение мощности метаболизма ниже нормальных значений приводит к увеличению удельной антигенной нагрузки и уменьшению эффективности иммунной защиты за счет увеличения частоты и тяжести инфекционных заболеваний (Calle et al., 1999). Более мощная иммунная система содержит большее количество клеток и эффективнее защищает организм при постоянном уровне антигенной нагрузки. Однако увеличение мощности метаболической машины приводит к двум негативным последствиям: увеличению притока внешних антигенов, связанному с необходимостью доставлять в организм больше кислорода и питательных веществ, и повышению скорости образования в организме неинфекционных антигенов под действием окислительных радикалов. Это также приводит к увеличению расхода энергии на взаимодействие с антигенами, что можно интерпретировать как снижение эффективности иммунной защиты.

Описанная эмпирическая зависимость удельной мощности взаимодействия с антигенами от скорости метаболизма показана на рис. 9. Кривая А характеризует суммарные затраты и потери энергии. Снижение их на участке 1 объясняется повышением эффективности контроля размножения инфекционных антигенов, а увеличение на участке 2 — ростом внешней антигенной нагрузки и скорости повреждения организма окислительными

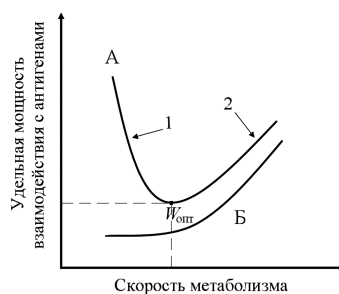


Рис. 9. Эмпирическая зависимость удельного расхода энергии на взаимодействие с антигенами от скорости метаболизма (см. описание в тексте).

радикалами. Для сравнения, кривая Б иллюстрирует зависимость от скорости метаболизма энергетической цены неинфекционной антигенной нагрузки. Ясно, что вид кривых А и Б зависит от свойств патогенов, доступности и качества пищи, физиологических параметров индивида и других факторов. В результате действия этих факторов положение точки минимума на кривой А ($W_{\text{опт}}$) может меняться. Особенностью периода роста организма является то, что положение этой точки с увеличением возраста смещается вправо и вниз. Наличие этого тренда связано с увеличением массы тела, обучением системы иммунитета, накоплением клеток памяти и резким снижением частоты инфекционных заболеваний. Для реализации процесса развития организм использует смешанную стратегию потребления и расхода энергии: при взрослении несколько снижается удельная скорость метаболизма (Бондаренко, Каплан, 1978), и на иммунную защиту направляется меньшая доля свободной мощности метаболической машины. Освободившаяся мощность направляется на завершение процесса развития и размножение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко Н.И., Каплан М.А. Изучение состава тела здорового человека посредством определения клеточной и внеклеточной массы по калию-40 методом радиометрии всего тела // *Вопр. антропол.* 1978, вып. 59, с. 48–57.
2. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. – М.: Наука, 1991, 304 с.
3. Марчук Г.И., Романюха А.А., Бочаров Г.А. Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите / В сб. “Математические проблемы кибернетики”. – М.: Наука, 1989, с. 5–70.
4. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1987, 416 с.
5. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000, 592 с.
6. Романюха А.А., Руднев С.Г. Вариационный принцип в исследовании противои инфекционного иммунитета на примере пневмонии // *Матем. моделирование.* 2001. т. 13, № 8. С. 65–84.
7. Романюха А.А., Яшин А.И. Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т-лимфоцитов // *Успехи геронтологии.* 2001, вып. 8, с. 58–69.
8. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. – М.: Медицина, 1996, 304 с.
9. Ясинский А.А., Котова Е.А., Штинова Т.Т. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2003–2004 гг. (информационный сборник статистических и аналитических материалов). – М.: Федеральный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, 2005. http://www.fcgsen.ru/21/documents/310305_Sbornik_zabol_RF_2003-2004_.html
10. Arpadi S.M., Cuff P.A., Kotler D.P., Wang J., Bamji M., Lange M., Pierson R.N., Matthews D.E. Growth velocity, fat-free mass and energy intake are inversely related to viral load in HIV-infected children // *J. Nutr.* 2000, v. 130, p. 2498–2502.
11. 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 // *J. Exp. Med.* 1998, v. 187, № 11, p. 1839–1848.

12. Burnet F. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge: University Press, 1959.
13. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M., Rodriguez C., Heath C.W. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* 1999, v. 341, № 15, p. 1097–1105.
14. Effros R.B. Replicative senescence in the immune system: impact of the Hayflick limit on T-cell function in the elderly // *Amer. J. Hum. Genet.* 1998, v. 62, p. 1003–1007.
15. Goronzy J.J., Fullbright J.W., Crowson C.S., Poland G.A., O'Fallon W.M., Weyand C.M. Value of immunological markers in predicting responsiveness to influenza vaccination in elderly individuals // *J. Virol.* 2001, v. 75, № 24, p. 12182–12187.
16. Hakim F.T., Memon S.A., Cepeda R., Jones E.C., Chow C.K., Kasten-Sportes C., Odom J., Vance B.A., Christensen B.L., Mackall C.L., Gress R.E. Age-dependent incidence, time course, and consequences of thymic renewal in adults // *J. Clin. Invest.* 2005, v. 115, № 4, p. 930–939.
17. Hayward A.R., Lee J., Beverley P.C.L. Ontogeny of expression of UCHL-1 antigen on TcR-1⁺ (CD4/8) and TcR delta⁺ T cells // *Eur. J. Immunol.* 1989, v. 19, p. 771–773.
18. Hulstaert F., Hannet I., Munhyeshuli V., Reichert T., De Bruyere M., Strauss K. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. II. Varying kinetics of percentage and absolute count measurements // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994, v. 70, № 2, p. 152–158.
19. Keane R.M., Crawley M.J. Exotic plant invasions and the enemy release hypothesis // *Trends Ecol. Evol.* 2002, v. 17, № 4, p. 164–170.
20. Kleiber M. Body size and metabolism // *Hilgardia.* 1932, v. 6, p. 315–353.
21. Lee K.A., Klasing K.C. A role for immunology in invasion biology // *Trends Ecol. Evol.* 2004, v. 19, № 10, p. 523–529.
22. Long C.L., Schaffel N., Geiger J.W., Schiller W.R., Blackmore W.S. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance // *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1979, v. 3, p. 452–456.
23. Mackall C.L., Fleisher T.A., Brown M.R., Andrich M.P., Chen C.C., Feuerstein I.M., Horowitz M.E., Magrath I.T., Shad A.T., Steinberg S.M., Wexler L.H., Gress R.E. Age, thymopoiesis, and CD4⁺ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 1995, v. 332, № 3, p. 143–149.
24. MATLAB: The language of technical computing. Natick, MA: MathWorks Inc., 1998.
25. McDade T.W. Life history theory and the immune system: steps toward a human ecological immunology // *Yrbk Phys. Anthropol.* 2003, v. 46, p. 100–125.
26. Romanyukha A.A., Rudnev S.G., Sidorov I.A. Energy cost of infection burden: An approach to understanding the dynamics of host–pathogen interactions // *J. Theor. Biol.* 2006, v. 241, № 1, p. 1–13.
27. Rufer N., Brümmendorf T.H., Kolvraa S., Bischoff C., Christensen K., Wadsworth L., Schulzer M., Lansdorp P.M. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood // *J. Exp. Med.* 1999, v. 190, № 2, p. 157–167.
28. Sannikova T.E., Rudnev S.G., Romanyukha A.A., Yashin A.I. Immune system aging may be affected by HIV infection: Mathematical model of immunosenescence // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling.* 2004, v. 19, № 4, p. 315–329.
29. Snyder W.S., Cook M.J., Nasset E.S. et al. Report of the Task Group on Reference Man: ICRP-23. N.Y.: Pergamon Press, 1984.
30. Stearns S.C. The Evolution of Life Histories. Oxford: Oxford University Press, 1992.
31. Steinmann G.G., Klaus B., Müller-Hermelink H.K. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study // *Scand. J. Immunol.* 1985, v. 22, № 5, p. 563–575.
32. Storn R., Price K. Differential evolution — a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces // *J. Global Optimization.* 1997, v. 11, p. 341–359.
33. Valentin J. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. ICRP Publication 89 // *Annals of the ICRP.* 2002, v. 32, № 3–4, p. 1–277.
34. West J.B., Brown J.H. The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative unifying theory of biological structure and organization // *J. Exp. Biol.* 2005, v. 208, p. 1575–1592.
35. World Health Organization. World Health Report, 2004: Changing History. Geneva: WHO, 2004.

Поступила в редакцию 31.03.2006.