

Санкт-Петербургский государственный университет
Кафедра диагностики функциональных систем

Стегару Данила Александрович

Выпускная квалификационная работа бакалавра

**Влияние популяции В-лимфоцитов на
патогенез меланомы**

Направление 010400

Прикладная математика, фундаментальная информатика
и основы программирования

Научный руководитель,
старший преподаватель
Орехов А.В.



Санкт-Петербург
2017

Содержание

1	Введение	3
2	Постановка задачи	4
3	Глава 1. Описание процесса	5
4	Глава 2. Математическая модель	7
5	Глава 3. Программная реализация	10
5.1	Метод Эйлера	10
5.2	Метод Рунге–Кутты 4 порядка	11
5.3	Клинические данные	12
5.4	Реализация	12
6	Заключение	15
7	Список литературы	16
8	Приложение	18

1 Введение

Меланома — злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов — пигментных клеток, продуцирующих меланины. Первые упоминания датированы 1651–1760 гг. Термин «меланома» был предложен в 1888 г. Изучение проблем злокачественных опухолей ведётся уже большое количество времени различными учёными. Характерными признаками данного заболевания являются высокая степень злокачественности пигментных новообразований, способность к метастазированию, сложность диагностики. Основная проблема лечения меланомы состоит в том, что организм очень слабо реагирует на заболевание и не может справиться с ним, используя исключительно свои ресурсы. Главный подход к лечению заключается в хирургическом удалении меланомы из тела пациента и проведении таких процедур, как химиотерапия, лучевая терапия, позволяющих исключить пагубное влияние заболевания на организм.

Иммунологами был предложен альтернативный вариант — иммунотерапия, суть которой заключается в повышении иммунитета организма путём введения различных препаратов (иммуномодуляторов). Один из методов такого лечения — иммунизация организма зрелыми дендритными клетками. Повышение количества зрелых дендритных клеток позволяет организму сформировать более сильный иммунологический ответ на антигены.

В данной работе рассмотрена математическая модель динамики изменения «объёма» различных популяций В-лимфоцитов при меланоме кожи в условиях иммунизации организма зрелыми дендритными клетками.

2 Постановка задачи

В ходе данной работы были поставлены следующие задачи:

1. Составить математическую модель в виде системы дифференциальных уравнений, описывающую динамику иммунного ответа на меланому и влияние В-лимфоцитов на такой ответ.
2. Численно решить данную систему дифференциальных уравнений.
3. Сравнить полученное решение с клиническими данными.

3 Глава 1. Описание процесса

Опишем наиболее общую схему иммунного ответа [1, 2]. После выявления наличия антигена в организме антигенпрезентирующие клетки (АПК) захватывают и перерабатывают его, чтобы в дальнейшем представить (презентовать) его хелперным Th-лимфоцитам. Th-лимфоциты «решают», какой тип иммунного ответа потребуется для нейтрализации антигена. Данное «решение» принимается ими на основе типа антигена и факторов окружающей среды. Th-лимфоциты вовлекают в иммунный ответ различные механизмы адаптивного иммунитета, наибольшее значение из которых имеют клеточный и гуморальный. Клеточный иммунный ответ обеспечивают в основном цитотоксические Тс-лимфоциты (Т-киллеры), которые находят антигенно-содержащие клетки и уничтожают их. Гуморальный иммунный ответ обеспечивают В-лимфоциты, которые синтезируют антитела, нейтрализующие антиген и облегчающие его уничтожение.

Различные клетки могут выступать в качестве АПК. В данной работе в качестве АПК будут рассмотрены дендритные клетки и В-лимфоциты.

Описанные процессы представим более подробно, разделив на следующие стадии:

1. Фагоцитоз антигена дендритными клетками и переход этих клеток в состояние АПК.
2. Презентация антигена наивным Th-лимфоцитам и активация последних.

3. Активация Тс- и В-лимфоцитов с помощью АПК и активированных Тh-лимфоцитов.
4. Пролиферация и дифференцировка Тh-, Тс- и В-лимфоцитов.
5. Выход Тс- и В-лимфоцитов из лимфоузла и уничтожение заражённых клеток и синтез антител.

4 Глава 2. Математическая модель

В данной работе рассмотрена динамика изменения только В-лимфоцитов и их роль в иммунном ответе. Динамическая модель популяции В-лимфоцитов при меланоме кожи строится как частный случай построенной ранее модели иммунного ответа в более общем случае [3, 4].

$$\frac{dP_0}{dt} = \sigma_p - \phi_p P_0 S - \omega_p P_0, \quad (1)$$

$$\frac{dP}{dt} = \phi_p P_0 S + \lambda_p(t) - \omega_p P, \quad (2)$$

$$\frac{dH_0}{dt} = \sigma_h - \lambda_b \frac{P}{P + P^* H_0} H_0 - \omega_0 H_0, \quad (3)$$

$$\frac{dH_1}{dt} = 2^l \lambda_b \frac{P}{P + P^* H_0} H_0 - \omega_0 H_1, \quad (4)$$

$$\frac{dB_0}{dt} = \sigma_b - \lambda_h \frac{H_1}{H_1 + H^* B_0} B_0 - \omega_b B_0, \quad (5)$$

$$\frac{dB_m}{dt} = 2^\nu \widehat{p}_b(\nu) B(\nu, t) \left(1 - \frac{H_1}{H_g^* + H_1} \right) - \omega_m B_m, \quad (6)$$

$$\frac{dB_g}{dt} = 2^\nu \widehat{p}_b(\nu) B(\nu, t) \frac{H_1}{H_g^* + H_1} - \omega_g B_g, \quad (7)$$

$$\frac{dA_m}{dt} = \rho_m B_m - \omega_k A_m, \quad (8)$$

$$\frac{dA_g}{dt} = \rho_g B_g - \omega_l A_g. \quad (9)$$

Уравнение (1) описывает динамику концентрации незрелых дендритных клеток. Первое и последнее слагаемое — гомеостаз клеток, второе слагаемое — переход захвативших антиген дендритных клеток в лимфоузел для презентации антигена Т-лимфоцитам.

Уравнение (2) описывает динамику дендритных клеток в лимфоузле.

Первое слагаемое — приток дендритных клеток в лимфоузел, второе — введение дендритных клеток во время лечения, третье — естественная убыль.

Уравнение (3) описывает динамику наивных Т-хелперных клеток. Первое и последнее слагаемое — гомеостаз клеток, второе — переход в активированное состояние в результате встречи с АПК.

Уравнение (4) описывает изменение популяции активированных Th-лимфоцитов. Первое слагаемое — прирост клеток, второе — их убывание.

Уравнение (5) описывает динамику наивных В-лимфоцитов. Первое и последнее слагаемое — гомеостаз клеток, второе — переход в активированное состояние в результате встречи с антигеном.

Уравнение (6) описывает динамику созревшей субпопуляции В-лимфоцитов, синтезирующей антитела IgM. Первое слагаемое состоит из двух множителей: первый множитель описывает приток В-лимфоцитов из лимфоузла, второй множитель — фракция В-лимфоцитов данной субпопуляции, второе слагаемое — естественная убыль клеток.

Уравнение (7) описывает динамику созревшей субпопуляции В-лимфоцитов, синтезирующей антитела IgG. Первое слагаемое состоит из двух множителей: первый множитель описывает приток В-лимфоцитов из лимфоузла, второй множитель — фракция В-лимфоцитов данной субпопуляции, второе слагаемое — естественная убыль клеток.

Уравнение (8) описывает динамику синтеза и естественный распад антител IgM.

Уравнение (9) описывает динамику синтеза и естественный распад антител IgG.

Опишем начальные условия: $P_0 = P_0^*$, $P = 0$, $H_0 = H_0^*$, $H_1 = 0$,
 $B_0 = B_0^*$, $B = 0$, $B_m = 0$, $B_g = 0$, $A_m = 0$, $A_g = 0$.

Коэффициенты S , H_g^* , H^* , P^* , σ_p , ϕ_p , ω_p , σ_h , ω_0 , σ_b , ω_b , ρ_m , ρ_g , ω_l , ω_k ,
 ω_g , ω_m — должны быть определены эмпирически. Две неизвестные функции \hat{p}_b , $\hat{\omega}_b$, также определяются эмпирически.

5 Глава 3. Программная реализация

Для программной реализации была выбрана среда программирования MatLab как наиболее подходящая для решения математических задач.

Для численного решения системы были использованы методы семейства Рунге-Кутты первого (метод Эйлера) и четвёртого порядка как обладающие различными степенями точности для сравнения полученных результатов. Данные методы являются одними из самых популярных среди большого количества класса численных методов решения задачи Коши для обыкновенных дифференциальных уравнений и их систем.

5.1 Метод Эйлера

Пусть дана система дифференциальных уравнений первого порядка вида

$$\frac{dy_i}{dx} = f_i(x, y_1, \dots, y_n), i = 1 \dots n$$

с начальными условиями

$$y_i|_{x=x_0} = y_{i0},$$

где x - независимый аргумент, y_i - зависимая функция.

Тогда по итерационной формуле вычисляется приближённое значение каждой функции на заданном отрезке $[a; b]$ с шагом h :

$$y_{ij+1} = y_{ij} + hf_i(x_i, y_{1j}, y_{2j}, \dots, y_{nj}),$$

$$x_{j+1} = x_j + h,$$

где $i = 1 \dots n$, j - номер шага, $h = \frac{b-a}{n}$.

В качестве шага был взят промежуток времени между снятиями анализов. Так как метод имеет первый порядок точности, ошибка на одном шаге имеет порядок $O(h^2)$, а суммарная ошибка имеет порядок $O(h)$.

5.2 Метод Рунге–Кутты 4 порядка

Пусть дана система дифференциальных уравнений первого порядка вида

$$\frac{dy_i}{dx} = f_i(x, y_1, \dots, y_n), i = 1 \dots n$$

с начальными условиями

$$y_i|_{x=x_0} = y_{i0},$$

где x - независимый аргумент, y_i - зависимая функция.

Тогда по итерационной формуле вычисляется приближённое значение каждой функции на заданном отрезке $[a; b]$ с шагом h :

$$y_{ij+1} = y_{ij} + \frac{1}{6}(k_{i1} + 2k_{i2} + 2k_{i3} + 2k_{i4}),$$

Коэффициенты вычисляются по следующим формулам:

$$\begin{aligned} k_{i1} &= hf_i(x_j, y_{1j}, \dots, y_{nj}), \\ k_{i2} &= hf_i(x_j + \frac{h}{2}, y_{1j} + \frac{k_{i1}}{2}, \dots, y_{nj} + \frac{k_{n1}}{2}), \\ k_{i3} &= hf_i(x_j + \frac{h}{2}, y_{1j} + \frac{k_{i2}}{2}, \dots, y_{nj} + \frac{k_{n2}}{2}), \\ k_{i4} &= hf_i(x_j, y_{1j} + k_{i3}, \dots, y_{nj} + k_{n3}), \\ x_{j+1} &= x_j + h, \end{aligned}$$

где $i = 1 \dots n$, j - номер шага, $h = \frac{b-a}{n}$.

В качестве шага был взят промежуток времени между снятиями анализов. Так как метод имеет четвёртый порядок точности, ошибка на одном шаге имеет порядок $O(h^5)$, а суммарная ошибка имеет порядок $O(h^4)$.

5.3 Клинические данные

НИИ Онкологии им.Петрова предоставил данные, с помощью которых мы можем проконтролировать достоверность полученных нами результатов. Были получены результаты анализов одного пациента, проходившего обследование с 17.07.2012 до 16.05.2013 с диагнозом "меланома кожи". Анализы охватывают большое количество показателей, для решения же системы дифференциальных уравнений математической модели были использованы показатели IgG и IgM (рис. 1), отвечающие за иммуноглобулин G и иммуноглобулин M. Эти показатели соответствуют коэффициентам A_g и A_m .

Показатель	17.07.2012	15.08.2012	28.08.2012	26.09.2012	15.10.2012	11.12.2012	16.01.2013	31.01.2013	14.03.2013	16.05.2013
<u>IgG</u>	7	9,5	9,5	12	8,6	14	10,5	7	8,6	8
<u>IgM</u>	1	1,1	1,1	1,2	1	1,3	1,6	1,3	1,4	1,3
День	1	29	42	71	90	147	183	198	240	303

Рис. 1: Анализы пациента

5.4 Реализация

Для решения системы уравнений математической модели требуется знать все участвующие в ней коэффициенты, а так же начальные значения. Точные данные по заболеванию меланома кожи найти не удалось, поэтому были взяты приблизительные значения, что ставит нас перед дальнейшей задачей их уточнения. Таким образом, система была решена с использованием следующих значений:

Коэффициенты:

$$\sigma_p = 400, \sigma_h = 600, \sigma_b = 400, \omega_p = 0.0052, \omega_0 = 0.007229, \omega_b = 0.052,$$

$$\omega_m = 0.0267, \omega_g = 0.0083, \omega_k = 0.000578, \omega_l = 2.43 \cdot 10^{-12}, \lambda_p = 10^6,$$

$$\lambda_b = 0.002, \lambda_h = 2.25, \rho_m = 1.15 \cdot 10^{-10}, \rho_g = 5.83 \cdot 10^{-15}, \phi_p = 5 \cdot 10^{-3},$$

$$\nu = 0.462, p_b = 200, S = 2.12 \cdot 10^{-10}, l = 2, P^* = 0.05, H^* = 0.0006,$$

$$H_g = 0.7.$$

Начальные значения:

$$P_{00} = 2, P_0 = 6, H_{00} = 3, H_{10} = 7.3, B_{00} = 0.55, B_{m0} = 4, B_{g0} = 3.63,$$

$$Am_0 = 1, Ag_0 = 7.$$

С помощью методов Рунге-Кутты первого и четвёртого порядка было получено численное решение системы дифференциальных уравнений. Как видно из графиков, полученное решение отображает реальную картину, показанную клиническими данными, далеко не во всех временных точках (рис. 2 и 3):

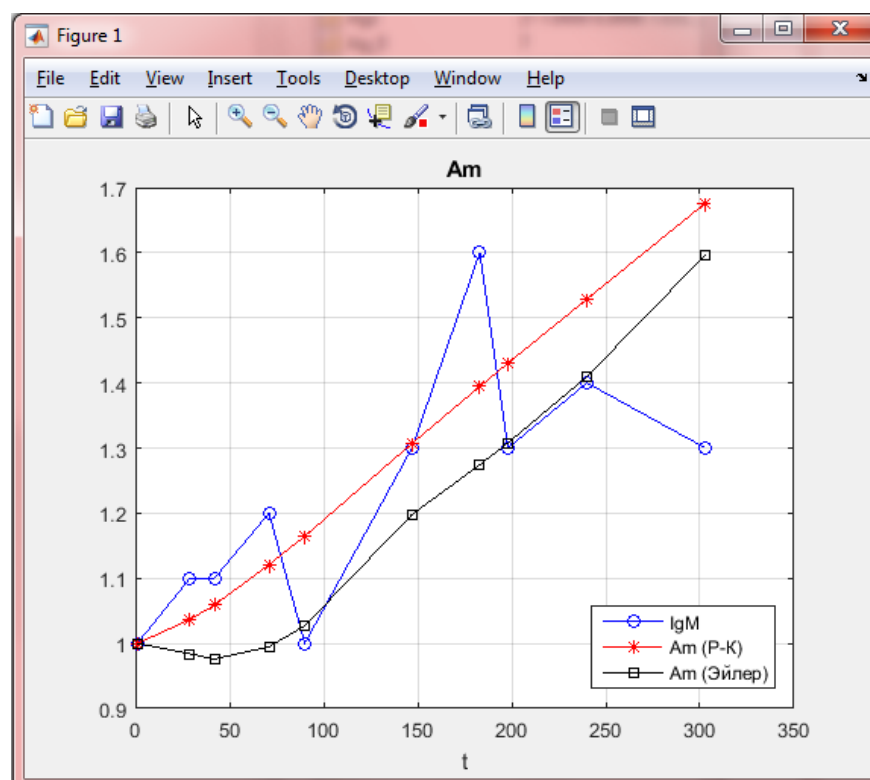


Рис. 2: Показатель Am

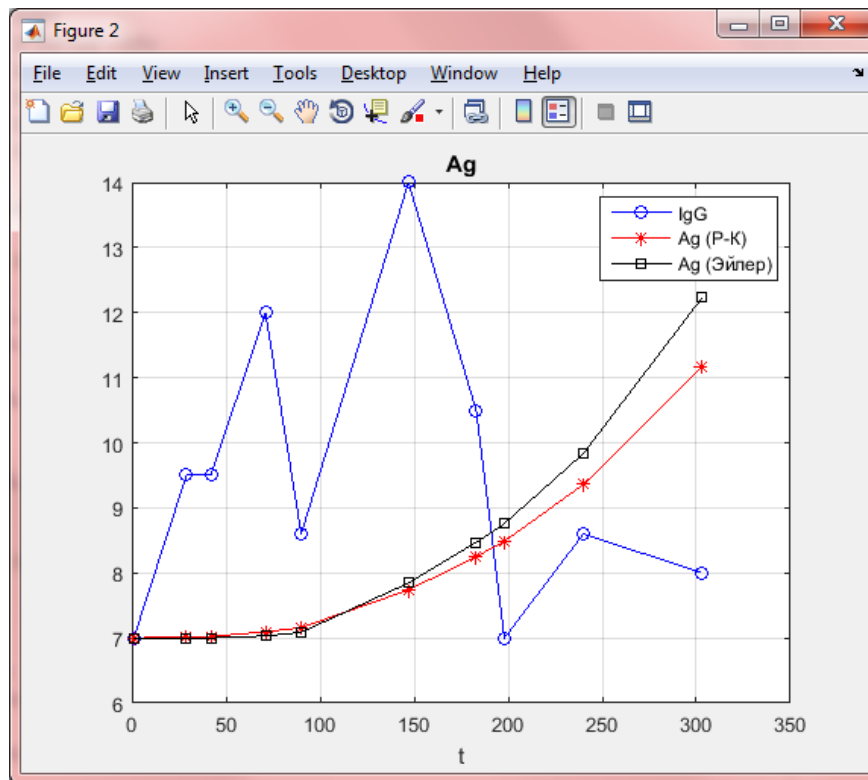


Рис. 3: Показатель Ag

Возможные причины этого:

1. Результаты анализов одного человека критически недостаточно, чтобы составить общий портрет заболевания.
2. Поведение отдельно взятого организма индивидуально и может выходить за рамки общей картины. Кроме того, пациент проходил лечение, что тоже могло иметь значительное влияние на результаты анализов.

6 Заключение

Последние годы отмечается рост интереса к иммунотерапии злокачественных опухолей благодаря новым достижениям в этой области медицины. Основным принцип иммунотерапии онкологических заболеваний состоит в том, что как и при любых других заболеваниях, активизировать собственные защитные ресурсы организма и направить их на борьбу с опухолью. Широкое применение иммунотерапия получила при лечении меланомы кожи [5].

При иммунном ответе организма на патогенное воздействие большое значение имеет динамика изменения количества лимфоцитов различных популяции и субпопуляции, их пролиферация и процессы памяти лимфоцитов [6, 7]. Представленная модель описывает реакцию иммунитета на меланому кожи. В ходе работы данная система дифференциальных уравнений была решена численно и было произведено сравнение полученных результатов с клиническими данными. Дальнейшая работа в магистратуре предполагает усложнение данной математической модели и поиск биологически обоснованных коэффициентов.

7 Список литературы

Список литературы

- [1] Ярилин А. А. Иммунология: учебник М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
- [2] Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. 432 с.
- [3] Кузнецов С. Р. Математическая модель иммунного ответа // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 10: Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2015. № 4. С. 72–87.
- [4] Kuznetsov S. R. Mathematical model of the humoral immune response: focusing on Th17 autoimmunity // Математическая биология и биоинформатика. 2015. Т. 10. No 2. С. 455–472.
- [5] Новик А. В., Балдуева И. А., Проценко С. А. и др. Современные методы иммунотерапии метастатической меланомы // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 5. С. 580–587.
- [6] Кузнецов С. Р., Лыкосов В. М., Орехов А. В., Шишкин В. И. Процесс формирования иммунной памяти Т-лимфоцитов и его зависимость от числа пройденных клетками делений // В сборнике: Устойчивость и процессы управления. Материалы III международной конференции. 2015. С. 487–488.

- [7] Кузнецов С. Р., Лыкосов В. М. и др. Модель пролиферации и дифференцировки неоднородной клеточной популяции // В книге: Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии. III Международная научная Интернет-конференция: Материалы конференции. 2014. С. 95–103.

8 Приложение

Метод Рунге–Кутты

```
function [Ag, Am] = RungeKutta(t, coefs, start,
    func_P0, func_P, func_H0, func_H1, func_B0,
    func_Bm, func_Bg, func_Am, func_Ag)
% Coefficients
sigma_p = coefs(1);
sigma_h = coefs(2);
sigma_b = coefs(3);
omega_p = coefs(4);
omega_0 = coefs(5);
omega_b = coefs(6);
omega_m = coefs(7);
omega_g = coefs(8);
omega_k = coefs(9);
omega_l = coefs(10);
lambda_p = coefs(11);
lambda_b = coefs(12);
lambda_h = coefs(13);
ro_m = coefs(14);
ro_g = coefs(15);
phi_p = coefs(16);
nyu = coefs(17);
p_b = coefs(18);
S = coefs(19);
```

```

l          = coefs(20);
P_star    = coefs(21);
H_star    = coefs(22);
Hg        = coefs(23);

% Starting data
P0 = zeros(1,length(t));
P  = zeros(1,length(t));
H0 = zeros(1,length(t));
H1 = zeros(1,length(t));
B0 = zeros(1,length(t));
Bm = zeros(1,length(t));
Bg = zeros(1,length(t));
Am = zeros(1,length(t));
Ag = zeros(1,length(t));

P0(1) = start(1);
P(1)  = start(2);
H0(1) = start(3);
H1(1) = start(4);
B0(1) = start(5);
Bm(1) = start(6);
Bg(1) = start(7);
Am(1) = start(8);
Ag(1) = start(9);

```

```

% Solving
for i = 2:length(t)
    h = t(i) - t(i-1);
    % Equation 1 (P0)
    k1_P0 = func_P0( P0(i-1), sigma_p, phi_p, S,
        omega_p );
    k2_P0 = func_P0( P0(i-1) + h * k1_P0/2, sigma_p,
        phi_p, S, omega_p );
    k3_P0 = func_P0( P0(i-1) + h * k2_P0/2, sigma_p,
        phi_p, S, omega_p );
    k4_P0 = func_P0( P0(i-1) + h * k3_P0, sigma_p,
        phi_p, S, omega_p );
    P0(i) = P0(i-1) + h * (k1_P0 + 2 * k2_P0 + 2 *
        k3_P0 + k4_P0)/6;

    % Equation 2 (P)
    k1_P = func_P( P(i-1), P0(i), phi_p, S,
        lambda_p, omega_p );
    k2_P = func_P( P(i-1) + h * k1_P/2, P0(i),
        phi_p, S, lambda_p, omega_p );
    k3_P = func_P( P(i-1) + h * k2_P/2, P0(i),
        phi_p, S, lambda_p, omega_p );
    k4_P = func_P( P(i-1) + h * k3_P, P0(i), phi_p,
        S, lambda_p, omega_p );

```

```
P(i) = P(i-1) + h * (k1_P + 2 * k2_P + 2 * k3_P
+ k4_P)/6;
```

```
% Equation 3 (H0)
```

```
k1_H0 = func_H0( H0(i-1), P(i), sigma_h,
lambda_b, P_star, omega_0 );
k2_H0 = func_H0( H0(i-1) + h * k1_H0/2, P(i),
sigma_h, lambda_b, P_star, omega_0 );
k3_H0 = func_H0( H0(i-1) + h * k2_H0/2, P(i),
sigma_h, lambda_b, P_star, omega_0 );
k4_H0 = func_H0( H0(i-1) + h * k3_H0, P(i),
sigma_h, lambda_b, P_star, omega_0 );
H0(i) = H0(i-1) + h * (k1_H0 + 2 * k2_H0 + 2 *
k3_H0 + k4_H0)/6;
```

```
% Equation 4 (H1)
```

```
k1_H1 = func_H1( H1(i-1), H0(i), P(i), l,
lambda_b, P_star, omega_0 );
k2_H1 = func_H1( H1(i-1) + h * k1_H1/2, H0(i),
P(i), l, lambda_b, P_star, omega_0 );
k3_H1 = func_H1( H1(i-1) + h * k2_H1/2, H0(i),
P(i), l, lambda_b, P_star, omega_0 );
k4_H1 = func_H1( H1(i-1) + h * k3_H1, H0(i),
P(i), l, lambda_b, P_star, omega_0 );
```

```
H1(i) = H1(i-1) + h * (k1_H1 + 2 * k2_H1 + 2 *
    k3_H1 + k4_H1)/6;
```

```
% Equation 5 (B0)
```

```
k1_B0 = func_B0( B0(i-1), H1(i), sigma_b,
    lambda_h, H_star, omega_b );
```

```
k2_B0 = func_B0( B0(i-1) + h * k1_B0/2, H1(i),
    sigma_b, lambda_h, H_star, omega_b );
```

```
k3_B0 = func_B0( B0(i-1) + h * k2_B0/2, H1(i),
    sigma_b, lambda_h, H_star, omega_b );
```

```
k4_B0 = func_B0( B0(i-1) + h * k3_B0, H1(i),
    sigma_b, lambda_h, H_star, omega_b );
```

```
B0(i) = B0(i-1) + h * (k1_B0 + 2 * k2_B0 + 2 *
    k3_B0 + k4_B0)/6;
```

```
% Equation 6 (Bm)
```

```
k1_Bm = func_Bm( Bm(i-1), B0(i), H1(i), nyu,
    p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_m );
```

```
k2_Bm = func_Bm( Bm(i-1) + h * k1_Bm/2, B0(i),
    H1(i), nyu, p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_m
    );
```

```
k3_Bm = func_Bm( Bm(i-1) + h * k2_Bm/2, B0(i),
    H1(i), nyu, p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_m
    );
```

```

k4_Bm = func_Bm( Bm(i-1) + h * k3_Bm, B0(i),
    H1(i), nyu, p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_m
);
Bm(i) = Bm(i-1) + h * (k1_Bm + 2 * k2_Bm + 2 *
    k3_Bm + k4_Bm)/6;

```

```

% Equation 7 (Bg)

```

```

k1_Bg = func_Bg( Bg(i-1), B0(i), H1(i), nyu,
    p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_g );
k2_Bg = func_Bg( Bg(i-1) + h * k1_Bg/2, B0(i),
    H1(i), nyu, p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_g
);
k3_Bg = func_Bg( Bg(i-1) + h * k2_Bg/2, B0(i),
    H1(i), nyu, p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_g
);
k4_Bg = func_Bg( Bg(i-1) + h * k3_Bg, B0(i),
    H1(i), nyu, p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_g
);
Bg(i) = Bg(i-1) + h * (k1_Bg + 2 * k2_Bg + 2 *
    k3_Bg + k4_Bg)/6;

```

```

% Equation 8 (Am)

```

```

k1_Am = func_Am( Am(i-1), Bm(i), ro_m, omega_k );
k2_Am = func_Am( Am(i-1) + h * k1_Am/2, Bm(i),
    ro_m, omega_k );

```

```

k3_Am = func_Am( Am(i-1) + h * k2_Am/2, Bm(i),
    ro_m, omega_k );
k4_Am = func_Am( Am(i-1) + h * k3_Am, Bm(i),
    ro_m, omega_k );
Am(i) = Am(i-1) + h * (k1_Am + 2 * k2_Am + 2 *
    k3_Am + k4_Am)/6;

```

```

% Equation 9 (Ag)

```

```

k1_Ag = func_Ag( Ag(i-1), Bg(i), ro_g, omega_l );
k2_Ag = func_Ag( Ag(i-1) + h * k1_Ag/2, Bg(i),
    ro_g, omega_l );
k3_Ag = func_Ag( Ag(i-1) + h * k2_Ag/2, Bg(i),
    ro_g, omega_l );
k4_Ag = func_Ag( Ag(i-1) + h * k3_Ag, Bg(i),
    ro_g, omega_l );
Ag(i) = Ag(i-1) + h * (k1_Ag + 2 * k2_Ag + 2 *
    k3_Ag + k4_Ag)/6;

```

```

end

```

```

end

```


Метод Эйлера

```
function [Ag, Am] = Euler(t, coefs, start, func_P0,
    func_P, func_H0, func_H1, func_B0, func_Bm,
    func_Bg, func_Am, func_Ag)
% Coefficients
sigma_p = coefs(1);
sigma_h = coefs(2);
sigma_b = coefs(3);
omega_p = coefs(4);
omega_0 = coefs(5);
omega_b = coefs(6);
omega_m = coefs(7);
omega_g = coefs(8);
omega_k = coefs(9);
omega_l = coefs(10);
lambda_p = coefs(11);
lambda_b = coefs(12);
lambda_h = coefs(13);
ro_m = coefs(14);
ro_g = coefs(15);
phi_p = coefs(16);
nyu = coefs(17);
p_b = coefs(18);
S = coefs(19);
l = coefs(20);
```

```

P_star    = coefs(21);
H_star    = coefs(22);
Hg        = coefs(23);

% Starting data
P0 = zeros(1,length(t));
P  = zeros(1,length(t));
H0 = zeros(1,length(t));
H1 = zeros(1,length(t));
B0 = zeros(1,length(t));
Bm = zeros(1,length(t));
Bg = zeros(1,length(t));
Am = zeros(1,length(t));
Ag = zeros(1,length(t));

P0(1) = start(1);
P(1)  = start(2);
H0(1) = start(3);
H1(1) = start(4);
B0(1) = start(5);
Bm(1) = start(6);
Bg(1) = start(7);
Am(1) = start(8);
Ag(1) = start(9);

```

```

% Solving
for i = 2:length(t)
    h = t(i) - t(i-1);
    P0(i) = P0(i-1) + h*func_P0( P0(i-1), sigma_p,
        phi_p, S, omega_p );
    P(i) = P(i-1) + h*func_P ( P(i-1), P0(i),
        phi_p, S, lambda_p, omega_p );
    H0(i) = H0(i-1) + h*func_H0( H0(i-1), P(i),
        sigma_h, lambda_b, P_star, omega_0 );
    H1(i) = H1(i-1) + h*func_H1( H1(i-1), H0(i),
        P(i), l, lambda_b, P_star, omega_0 );
    B0(i) = B0(i-1) + h*func_B0( B0(i-1), H1(i),
        sigma_b, lambda_h, H_star, omega_b );
    Bm(i) = Bm(i-1) + h*func_Bm( Bm(i-1), B0(i),
        H1(i), nyu, p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_m
    );
    Bg(i) = Bg(i-1) + h*func_Bg( Bg(i-1), B0(i),
        H1(i), nyu, p_b, lambda_h, H_star, Hg, omega_g
    );
    Am(i) = Am(i-1) + h*func_Am( Am(i-1), Bm(i),
        ro_m, omega_k );
    Ag(i) = Ag(i-1) + h*func_Ag( Ag(i-1), Bg(i),
        ro_g, omega_l );
end
end

```

Уравнения системы

```
function [dP0] = func_P0(P0, sigma_p, phi_p, S,  
    omega_p)
```

```
    dP0 = sigma_p - phi_p*P0*S - omega_p*P0;
```

```
end
```

```
function [dP] = func_P(P, P0, phi_p, S, lambda_p,  
    omega_p)
```

```
    dP = phi_p*P0*S + lambda_p - omega_p*P;
```

```
end
```

```
function [dH0] = func_H0(H0, P, sigma_h, lambda_b,  
    P_star, omega_0)
```

```
    dH0 = sigma_h - lambda_b*( P/(P + P_star*H0)  
        )*H0 - omega_0*H0;
```

```
end
```

```
function [dH1] = func_H1(H1, H0, P, l, lambda_b,  
    P_star, omega_0)
```

```
    dH1 = (2^l)*lambda_b*( P/(P + P_star*H0) )*H0 -  
        omega_0*H1;
```

```
end
```

```
function [dB0] = func_B0(B0, H1, sigma_b, lambda_h,  
    H_star, omega_b)
```

```
    dB0 = sigma_b - lambda_h*( H1/(H1 + H_star*B0)  
        )*B0 - omega_b*B0;
```

```
end
```

```

function [dBm] = func_Bm(Bm, B0, H1, nyu, p_b,
    lambda_h, H_star, Hg, omega_m)
    dBm = (2^nyu)*p_b*lambda_h*( H1/(H1 + H_star*B0)
        )*B0*(1 - H1/(Hg + H1)) - omega_m*Bm;
end

```

```

function [dBg] = func_Bg(Bg, B0, H1, nyu, p_b,
    lambda_h, H_star, Hg, omega_g)
    dBg = (2^nyu)*p_b*lambda_h*( H1/(H1 + H_star*B0)
        )*B0*( H1/(Hg + H1) ) - omega_g*Bg;
end

```

```

function [dAm] = func_Am(Am, Bm, ro_m, omega_k)
    dAm = ro_m*Bm - omega_k*Am;
end

```

```

function [dAg] = func_Ag(Ag, Bg, ro_g, omega_l)
    dAg = ro_g*Bg - omega_l*Ag;
end

```

Вспомогательные скрипты

```

% MAIN SCRIPT
% Fixed coefficients
sigma_p = 400;
sigma_h = 600;
sigma_b = 400;
omega_p = 0.0052;
omega_0 = 0.007229;

```

```

omega_b = 0.052;
omega_m = 0.0267;
omega_g = 0.0083;
omega_k = 0.000578;
omega_l = 2.43*10^-12;
lambda_p = 10^6;
lambda_b = 0.002;
lambda_h = 2.25;
ro_m = 1.15*10^-10;
ro_g = 5.83*10^-15;
phi_p = 5*10^-3;
nyu = 0.462;
p_b = 200;
S = 2.12*10^-10;
l = 2;
P_star = 0.05;
H_star = 0.0006;
Hg = 0.7;
coefs = [sigma_p, sigma_h, sigma_b, omega_p,
         omega_0, omega_b, omega_m, omega_g, omega_k,
         omega_l, lambda_p, lambda_b, lambda_h, ro_m, ro_g,
         phi_p, nyu, p_b, S, l, P_star, H_star, Hg];

% Clinical data
t = [1, 29, 42, 71, 90, 147, 183, 198, 240, 303];

```

```

IgM = [1, 1.1, 1.1, 1.2, 1, 1.3, 1.6, 1.3, 1.4, 1.3];
IgG = [7, 9.5, 9.5, 12, 8.6, 14, 10.5, 7, 8.6, 8];

figure(1)
plot(t, IgM, 'b-o')
hold on
figure(2)
plot(t, IgG, 'b-o')
hold on

% Starting data
P0_0 = 2;
P_0  = 6;
H0_0 = 3;
H1_0 = 7.3;
B0_0 = 0.55;
Bm_0 = 4;
Bg_0 = 3.63;
Am_0 = 1;
Ag_0 = 7;

start = [P0_0, P_0, H0_0, H1_0, B0_0, Bm_0, Bg_0,
        Am_0, Ag_0];

[Ag1, Am1] = RungeKutta(t, coefs, start, @func_P0,
        @func_P, @func_H0, @func_H1, @func_B0, @func_Bm,
        @func_Bg, @func_Am, @func_Ag);

```

```

[Ag2, Am2] = Euler(t, coefs, start, @func_P0,
    @func_P, @func_H0, @func_H1, @func_B0, @func_Bm,
    @func_Bg, @func_Am, @func_Ag);

plots(t, Ag1, Am1, 'red-*')
plots(t, Ag2, Am2, 'black-s')

% PLOT DRAWING FUNCTION
function [] = plots(t, Ag, Am, color)
    figure(1)
    plot(t, Am, color)
    title('Am')
    xlabel('t')
    grid on
    legend('IgM', 'Am□( - )', 'Am□(      )')
    hold on

    figure(2)
    plot(t, Ag, color)
    title('Ag')
    xlabel('t')
    legend('IgG', 'Ag□( - )', 'Ag□(      )')
    grid on
    hold on
end

```