

УДК 612.017.1

Трёхконтурная теория иммунной регуляции: формализация, индексы риска и динамика декомпенсации

Смокотина О.Ф.

Независимый исследователь, Красноярск, Российская Федерация

Аннотация

Статья представляет формализацию трёхконтурной модели иммунного распознавания. Вводятся функциональные переменные состояния контуров распознавания, контекста и супрессии. Вероятности сбоев контуров связываются с этими переменными через нелинейные функции. Формулируется условие хронизации иммунопатологии как совпадение не менее двух сбоев. Рассматриваются предельные случаи: норма, изолированный сбой, полная утрата супрессии. Вводится возрастная функция декомпенсации контура супрессии с отсчётом от точки биологического пика и терминальным нижним уровнем. Определяются три индекса риска: индекс интегрального риска, индекс возрастной декомпенсации и индекс обученности репертуара. Приводится гипотетический пример расчёта. Формулируются ограничения и проверяемые предсказания.

---

## 1. Введение

Трёхконтурная модель описывает адаптивный иммунитет как архитектуру из трёх функциональных контуров [1]. Контур распознавания (R) образован Т- и В-клеточными рецепторами и отвечает за детекцию антигенов. Контур контекста (C) образован антигенпрезентирующими клетками и рецепторами врождённого иммунитета и фильтрует сигналы по признаку опасности. Контур супрессии (S) образован регуляторными Т-клетками и противовоспалительными цитокинами и гасит ложные или исчерпавшие себя ответы [6].

Качественная модель утверждает: изолированный сбой одного контура компенсируется двумя другими; хроническая патология возникает при совпадении не менее двух сбоев [1]. Настоящая статья переводит это утверждение на язык измеряемых величин.

Формализм намеренно минимален. Он не претендует на описание молекулярных механизмов, а предназначен для операционализации модели.

---

## 2. Функциональные переменные состояния контуров

Каждый контур описывается переменной в диапазоне от 0 до 1.

R — функция контура распознавания.

C — функция контура контекста.

S — функция контура супрессии.

Значение 1 означает полностью сохранную функцию.

Значение 0 означает полный отказ.

Эти переменные не являются биологическими величинами. Это нормированные функциональные индексы.

---

### 3. Операционализация переменных

R — функция контура распознавания.

Может быть оценена через долю клональных пиков, соответствующих антигенам патогенов, относительно общей клональности. Инструментально это достигается высокопроизводительным секвенированием реаранжированных локусов антигенраспознающих рецепторов [4].

Операционально R оценивается одним из двух способов: (1) по доле клонов, реагирующих на известные патоген-ассоциированные эпитопы *in vitro*; (2) по отклонению репертуара от референсных репертуаров здоровых лиц той же возрастной группы.

C — функция контура контекста.

Может быть оценена через уровень DAMP и PAMP и порог активации антигенпрезентирующих клеток. Методической основой служат подходы, разработанные для оценки стерильного воспаления и активации врождённого иммунитета [9].

S — функция контура супрессии.

Может быть оценена через процент CD4+CD25+FOXP3+ клеток и их супрессорную активность *in vitro* [6, 7].

Пересчёт в диапазон от 0 до 1 выполняется нормированием относительно популяционной нормы.

---

### 4. Вероятности ошибок

Каждый контур может дать сбой.

$p_1$  — вероятность ошибки распознавания: ложное отнесение собственного антигена к чужому.

$p_2$  — вероятность ошибки контекста: ложный сигнал опасности без реальной угрозы.

$p_3$  — вероятность ошибки супрессии: неспособность погасить уже запущенный ответ.

Связь между функцией контура и вероятностью его сбоя нелинейна. При незначительном снижении функции вероятность сбоя растёт медленно; при глубоком падении функции — быстро.

Простейшая нелинейная модель:

$$p_1 = (1 - R)^2$$

$$p_2 = (1 - C)^2$$

$$p_3 = (1 - S)^2$$

При  $R = 0.9$  вероятность сбоя  $p_1 = 0.01$ .

При  $R = 0.5$  вероятность сбоя  $p_1 = 0.25$ .

Такая зависимость отражает наличие компенсаторных резервов: умеренное снижение функции лишь незначительно повышает вероятность ошибки.

Квадратичная форма выбрана как минимальное нелинейное обобщение, не требующее дополнительных параметров. Более гибкой альтернативой является сигмоидная функция Хилла:

$$p_i = (1 - F_i)^n / ((1 - F_i)^n + K_d^n)$$

где  $K_d$  — точка полумаксимальной активации ошибки,  $n$  — коэффициент кооперативности. При  $x \ll K_d$  сигмоида приближается к степенной функции; при  $x \gg K_d$  — к константе 1. Выбор между формами — эмпирическая задача.

---

## 5. Условие хронизации

Хроническая иммунопатология развивается при совпадении не менее двух сбоев. Это соответствует представлению о критических переходах в сложных системах [9].

Вероятность хронизации при независимых сбоях:

$$P = p_1p_2 + p_1p_3 + p_2p_3 - 2p_1p_2p_3$$

При малых вероятностях:

$$P \approx p_1p_2 + p_1p_3 + p_2p_3$$

Формула даёт нижнюю границу вероятности хронизации (случай независимых сбоев). Верхняя граница достигается при полной корреляции и равна  $p$  (при  $p_1 = p_2 = p_3 = p$ ). Реальная вероятность лежит между этими значениями.

В реальности сбои коррелируют положительно: хроническое воспаление снижает функцию Treg, а снижение Treg позволяет накапливаться ошибкам распознавания [6]. Коморбидность иммуноопосредованных заболеваний, вероятно, отражает именно такую корреляцию [3].

Для учёта положительных обратных связей между контурами вводится коэффициент взаимовлияния  $\gamma$ . Эффективные вероятности сбоев вычисляются как:

$$p_{1\_eff} = p_1 + \gamma \times p_3$$

$$p_{2\_eff} = p_2 + \gamma \times p_1$$

$$p_{3\_eff} = p_3 + \gamma \times p_2$$

где  $\gamma$  определяется эмпирически по референсной выборке; при  $\gamma = 0$  система описывается классической формулой независимых сбоев. Эффективные вероятности используются в формуле  $P$  вместо исходных.

---

## 6. Предельные случаи

Норма

$$R \approx 1, C \approx 1, S \approx 1.$$

Тогда  $p_1 \approx 0, p_2 \approx 0, p_3 \approx 0$ .

$$P \approx 0.$$

Изолированный сбой

Пусть только  $p_1 > 0$ , а  $p_2 = p_3 = 0$ .

Тогда  $P = 0$ .

Болезни нет.

Полная утрата супрессии

Пусть  $S = 0$ .

Тогда  $p_3 = 1$ .

При любом  $p_1 > 0$ :

$$P = p_1$$

Любая ошибка распознавания немедленно становится патологией.

Это соответствует синдрому IPeX, при котором дефект регуляторных Т-клеток ведёт к системной аутоиммунной патологии [6]. В случае IPeX речь идёт не о деградации сформированного контура, а о его врождённом отсутствии, что делает предельный случай ещё более чистым: компенсаторная ёмкость равна нулю с момента рождения.

---

## 7. Возрастная декомпенсация супрессии

Функция супрессии снижается с возрастом. Точкой отсчёта является не момент рождения, а возраст биологического пика супрессии, который принимается равным 25–30 годам.

Для  $t \leq 40$  лет:

$$S(t) \approx S_0$$

Для  $t > 40$  лет:

$$S(t) = S_{\min} + (S_0 - S_{\min}) \times \exp(-(t - 40)/\tau)$$

где:

$S_{\min}$  — терминальный минимальный уровень супрессии, ниже которого функция не опускается в течение жизни; предполагаемый диапазон 0.2–0.3, подлежит эмпирическому определению;

$S_0$  — функция супрессии в точке биологического пика;

$t$  — возраст;

$\tau$  — характерное время декомпенсации.

Экспоненциальная форма выбрана как простейшая модель монотонного затухания с постоянной относительной скоростью.

Биология старения иммунной системы часто описывается не экспонентой, а ступенчато: относительно стабильный период, затем ускоренное падение. Экспоненциальная форма является первым порядком приближения; более точные формы (Гомпертц, логистика) — следующий шаг.

Выбор между ними — эмпирическая задача.

Тогда:

$$p_3(t) = (1 - S(t))^2$$

При постоянных  $p_1$  и  $p_2$  вероятность хронизации растёт с возрастом.

При большом  $\tau$  функция  $S(t)$  убывает медленно, и порог  $S_{\text{crit}}$  достигается позже. При

малом  $t$  декомпенсация происходит быстро, и манифестация наступает раньше. Таким образом, возраст манифестации монотонно зависит от  $t$  при фиксированных  $S_0$ ,  $S_{\min}$  и  $S_{\text{crit}}$ .

Эмпирически декомпенсация  $T_{\text{reg}}$  может быть частично скорректирована низкодозовым интерлейкином-2, что подтверждает функциональную, а не чисто количественную природу возрастного снижения супрессии [7].

---

## 8. Порог манифестации

Патология проявляется при:

$$P > P_{\text{crit}}$$

$P_{\text{crit}}$  — это вероятность хронизации, при которой клинические проявления становятся детектируемыми.

Он индивидуален. Зависит от органа, чувствительности диагностики и компенсаторных резервов.

$P_{\text{crit}}$  калибруется по ретроспективной когорте: определяется доля пациентов, перешедших порог манифестации при известных значениях  $R$ ,  $C$ ,  $S$ . Порог соответствует значению  $P$ , при котором эта доля значительно превышает фоновую.

Фазовое пространство состояний  $(R, C, S)$  представляет собой единичный куб. Поверхность  $P = P_{\text{crit}}$  разделяет его на две области: ниже поверхности — компенсированные состояния, выше — зона манифестации. Траектория пациента с возрастом движется от вершины куба ( $R \approx 1$ ,  $C \approx 1$ ,  $S \approx 1$ ) в сторону снижения  $S$  при сохранении  $R$  и  $C$ .

Поверхность  $P = P_{\text{crit}}$  в координатах  $(R, C, S)$  нелинейна. Подстановка  $p_i = (1 - F_i)^2$  даёт уравнение шестой степени. При малых  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ , что типично для компенсированных состояний, членами высших порядков в уравнении поверхности можно пренебречь, и поверхность приближается к плоскости. Это означает, что вблизи нормы вероятность хронизации растёт приблизительно линейно с ухудшением функции любого из контуров, что упрощает клиническую интерпретацию ранних стадий декомпенсации. При сильном падении  $S$  манифестация наступает даже при относительно высоких  $R$  и  $C$ .

Когда  $S(t)$  опускается ниже критического значения, наступает манифестация.

Понятие порога манифестации соответствует представлению о критических переходах в медицине [9].

---

## 9. Индексы риска

Индекс интегрального риска

$$I_1 = p_1 p_2 + p_1 p_3 + p_2 p_3 - 2p_1 p_2 p_3$$

Измеряется от 0 до 1.

Отражает вероятность совпадения не менее двух сбоев.

При использовании коэффициента  $\gamma$  вместо  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  подставляются эффективные вероятности  $p_{1\_eff}$ ,  $p_{2\_eff}$ ,  $p_{3\_eff}$ .

Индекс возрастной декомпенсации

$$I_2 = S_0 - S(t)$$

Показывает, насколько снизилась супрессия относительно биологического пика.

Измеряется через количество и функцию Treg, продукцию IL-10 и TGF- $\beta$  [6, 7].

$I_2$  — это измеряемая потеря функции супрессии в единицах функции.  $p_3$  — это рассчитанная вероятность сбоя супрессии. Они связаны нелинейно:  $p_3 = (1 - S(t))^2$ .

$I_2$  предназначен для клинической интерпретации (лабораторно измеряемая потеря супрессии),  $p_3$  — для расчёта интегрального риска  $I_1$ . Оба являются проекциями одной величины, но служат разным задачам.

$I_2$  может вычисляться двумя способами: через модельную функцию  $S(t)$  из раздела 7 или через прямое лабораторное измерение Treg. В обоих случаях нормировка выполняется относительно индивидуального биологического пика, а не относительно среднепопуляционного значения.

Индекс обученности репертуара

$$I_3 = (K / K_{max}) \times (N / N_0)$$

где:

$K$  — индекс клоальности репертуара;

$K_{max}$  — верхняя граница нормы клоальности (95-й перцентиль) у здоровых лиц той же возрастной группы;

$N$  — текущее разнообразие наивного пула;

$N_0$  — среднее разнообразие наивного пула молодых здоровых лиц.

---

## 10. Связь индекса обученности с TCR-репертуаром

Обучение иммунной системы проявляется не общим снижением разнообразия, а

появлением выраженных клональных пиков при сохранении наивного пула [4, 5].

Поэтому используются две величины.

$K$  — клональность.

Отражает долю доминирующих клонов.

Растёт при обучении.

$N$  — разнообразие наивного пула.

Отражает резерв необученных клеток.

Должно сохраняться.

Общая энтропия  $H$  может вводить в заблуждение [2, 10].

При патологическом сужении репертуара у пожилых  $H$  снижается, но это не обучение, а потеря резерва.

Поэтому  $I_3$  учитывает  $K$  и  $N$  совместно.

Измерение  $K$  и  $N$  возможно через высокопроизводительное секвенирование TCR [4].

Разнообразие репертуара оценивается индексами Шеннона или Симпсона [2, 10].

$K_{\text{max}}$ , определяемый как 95-й перцентиль возрастной нормы, служит верхней границей физиологической клональности.

---

## 11. Гипотетический пример

Пациент 55 лет.

$R = 0.85$ .

$C = 0.80$ .

$S = 0.50$ .

Тогда:

$$p_1 = (1 - 0.85)^2 = 0.0225.$$

$$p_2 = (1 - 0.80)^2 = 0.04.$$

$$p_3 = (1 - 0.50)^2 = 0.25.$$

Вероятность хронизации:

$$P = 0.0225 \times 0.04 + 0.0225 \times 0.25 + 0.04 \times 0.25 - 2 \times 0.0225 \times 0.04 \times 0.25$$

$$P = 0.0009 + 0.005625 + 0.01 - 0.00045 = 0.016075$$

Если  $P_{crit} = 0.015$ , пациент находится в зоне манифестации.

Значение  $P_{crit} = 0.015$  выбрано условно для иллюстрации расчёта. Абсолютное значение  $P_{crit}$  не интерпретируется как бытовой шанс заболеть. Это порог, откалиброванный по когорте, и его численное значение имеет смысл только в рамках данной модели.

Сравнение с линейной моделью показывает, что нелинейная модель даёт существенно более низкую вероятность хронизации при тех же значениях функций контуров. Это отражает наличие компенсаторных резервов.

---

## 12. Ограничения

Формализм является феноменологическим.

Нелинейная связь  $p = (1 - F)^2$  выбрана как минимальное обобщение и может быть заменена другой функцией.

Вероятности сбоев не являются строго независимыми во времени. Для учёта корреляции введён коэффициент  $\gamma$ ; его калибровка требует продольных данных, в которых одновременно измеряются R, C и S в динамике. Без таких данных  $\gamma$  остаётся подгоночным параметром, и его введение не улучшает предсказательную силу модели.

Порог  $P_{crit}$  не определён экспериментально.

Формула хронизации дана для независимых сбоев; при корреляции используются эффективные вероятности.

Операционализация R через клональные пики требует валидации на независимых когортах; альтернативные подходы (например, транскриптомный профиль) не рассматривались.

Все пороговые значения и нормировки требуют валидации на независимых выборках до клинического применения.

Тем не менее модель даёт каркас для измерений.

---

## 13. Предсказания

13.1. У пациентов с поздним дебютом органоспецифического аутоиммунного заболевания

расчётное значение  $S_0$  (по популяционной норме или архивным данным) должно быть статистически выше, чем у пациентов с ранним дебютом. Поскольку в момент манифестации оба достигают одного и того же порога  $S_{crit}$ , разница в возрасте дебюта объясняется именно различием  $S_0$  и  $\tau$ , а не различием порога.

Проверяемый биомаркер: количество и супрессорная активность  $T_{reg}$  в дебюте заболевания, сопоставленные с возрастом дебюта; продукция IL-10 [6].

13.2. У пациентов с высоким  $I_3$  терапия ингибиторами контрольных точек должна давать лучший ответ. Механизм: высокий  $I_3$  означает сохранный наивный пул, то есть наличие резерва клеток, способных к экспансии при снятии тормозных сигналов; при низком  $I_3$  резерв исчерпан, и эффекту блокады не на что опереться. Именно поэтому  $I_3$ , а не общая клональность репертуара, предсказывает ответ: клональность отражает уже произошедшее обучение, тогда как наивный пул — потенциал дальнейшей экспансии.

Проверяемый биомаркер: TCR-секвенирование, клональность [4, 8].

13.3. Пациенты с исходно низким  $I_3$  и высоким  $I_2$  имеют максимальный риск иммунозависимых побочных эффектов.

Проверяемый биомаркер: комбинированная панель  $T_{reg}$  и TCR [6, 8].

13.4. Вакцины, индуцирующие клональную экспансию без истощения наивного пула ( $I_3$  растёт,  $N/N_0$  сохраняется), должны давать более длительный ответ, чем вакцины, сужающие репертуар.

Проверяемый биомаркер:  $I_3$  и  $I_2$  до и после вакцинации; TCR-секвенирование.

---

## 14. Заключение

Формализация превращает трёхконтурную модель в инструмент.

Три индекса риска позволяют перейти от описания к измерению.

Следующий шаг — валидация на клинических данных.

---

## Литература

1. Смокотина О.Ф. Аутоиммунитет как информационная патология: системный анализ сбоя иммунного распознавания // PREPRINTS.RU. — 2026. — DOI: 10.24108/preprints-3116390.
2. Shannon C.E. A mathematical theory of communication // Bell System Technical Journal. — 1948. — Vol. 27. — Pp. 379–423, 623–656.
3. Simpson C.R. et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology // Clinical & Experimental Allergy. — 2002. — Vol. 32. — No. 1. — Pp. 37–42.

4. Robins H.S. et al. Comprehensive assessment of T-cell receptor  $\beta$ -chain diversity in  $\alpha\beta$  T cells // *Blood*. — 2009. — Vol. 114. — No. 19. — Pp. 4099–4107.
5. DeWitt W.S. et al. Dynamics of the cytotoxic T cell response to a model of acute viral infection // *Journal of Virology*. — 2015. — Vol. 89. — Pp. 4517–4526.
6. Sakaguchi S. et al. Regulatory T cells and immune tolerance // *Cell*. — 2008. — Vol. 133. — Pp. 775–787.
7. von Spee-Mayer C. et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — Pp. 1407–1415.
8. Postow M.A. et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade // *New England Journal of Medicine*. — 2018. — Vol. 378. — Pp. 158–168.
9. Scheffer M. et al. Early-warning signals for critical transitions // *Nature*. — 2009. — Vol. 461. — Pp. 53–59.
10. Simpson E.H. Measurement of diversity // *Nature*. — 1949. — Vol. 163. — P. 688.