

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА В ГИГИЕНЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ

---

УДК 614.2: 51-7

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ С УЧЕТОМ ЭВОЛЮЦИИ НАРУШЕНИЙ СИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ

**Д.А. Кирьянов, Д.В. Ланин, В.М. Чигвинцев**

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления  
рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

---

*В настоящее время концепция о «триединой» регуляторной «метасистеме», в которую включаются нейроэндокринный и иммунный контуры регуляции, является общепризнанной. Также хорошо известно об изменениях в каждой из регуляторных систем в ответ на воздействие техногенных химических факторов. В статье представлены математические модели функционирования иммунной и нейроэндокринной систем на примере взаимодействия этих систем в ответ на внедрение бактериального патогена. Кроме того, модели описывают изменения в работе указанных систем в условиях воздействия химических факторов, учитывая степень функционального нарушения продуцирующего органа на примере нарушения работы костного мозга. Описанная математическая модель регуляторных систем является подмоделью «мезоуровня» и разрабатывается в рамках многоуровневой модели эволюции функциональных нарушений, в которой индивидуальный организм предполагается состоящим из конечного числа органов и систем, взаимосвязанных между собой.*

**Ключевые слова:** математическая модель, иммунная система, нейроэндокринная система, химические факторы, бактериальная инвазия.

---

Процессы регуляции в организме выполняют функцию поддержания равновесия в работе органов, тканей, клеток. В настоящее время общепризнанной является концепция о регуляторной «метасистеме», в которую включается иммунный и нейроэндокринный контуры регуляции [5]. Различные системы регуляции (иммунная и нейроэндокринная) оказывают взаимные регулирующие влияния [1]. Одной из основных функций иммунной системы считается борьба с чужеродным генетическим материалом, включая микроорганизмы и, в частности, бактерии.

Из литературы хорошо известно, что начиная с определенного возраста в организме возникают процессы «естественного старения»,

которые осуществляются неравномерно для разных органов и тканей, однако в общем происходит накопление различных патофизиологических нарушений, отклонений от нормативных показателей, ухудшающих эффективность функционирования организма в целом и рассматриваемых систем в частности [2]. При воздействии техногенных химических факторов происходит ускорение накопления данных нарушений и снижение эффективности функционирования регуляторных органов и систем [4]. Эти процессы, которые можно обозначить как «эволюция функциональных нарушений органов и систем», необходимо учитывать при изучении вопросов, связанных с взаимодействием данных систем.

---

© Кирьянов Д.А., Ланин Д.В., Чигвинцев В.М., 2015

**Кирьянов Дмитрий Александрович** – кандидат технических наук, заведующий отделом математического моделирования систем и процессов (e-mail: kda@fcrisk.ru; тел. +7 (342) 237-18-04).

**Ланин Дмитрий Владимирович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики (e-mail: dmlan@fcrisk.ru; тел. +7 (342) 237-18-04).

**Чигвинцев Владимир Михайлович** – научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов (e-mail: cvm@fcrisk.ru; тел. +7 (342) 237-18-04).

**Цель исследования** – математическое описание механизма регуляции, основанного на взаимодействии элементов иммунной и нейроэндокринной систем в ответ на бактериальное воздействие с учетом эволюции функциональных нарушений для последующего прогнозирования негативного влияния химических агентов, поступающих в организм из окружающей среды.

**Материалы и методы.** Структурная схема модели состоит из нескольких взаимосвязанных элементов нейроэндокринной и иммунной систем организма человека (рис. 1), задействованных в случае бактериальной инвазии. На каждый из них могут негативно влиять химические соединения, поступающих в организм из окружающей среды.

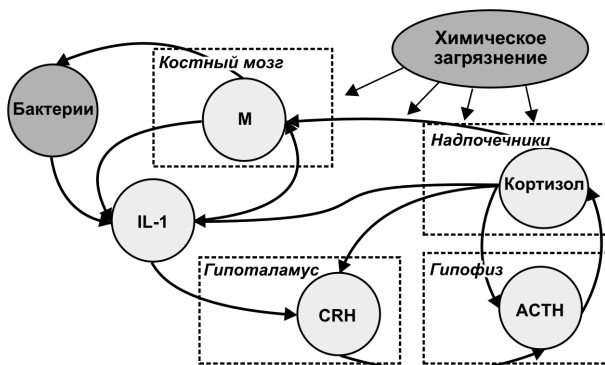


Рис. 1. Схема взаимодействия элементов иммунной и нейроэндокринной систем (в прямоугольниках обозначены органы-продуценты)

В основе механизма противодействия бактериальной инвазии лежит способность моноцитов и, в большей степени, зрелых их форм макрофагов к фагоцитозу чужеродного материала, в том числе патогенных бактерий. Так как количественное определение содержания макрофагов в организме затруднено, то оценка их содержания в исследовании производится по концентрации моноцитов в крови, которые вырабатываются костным мозгом. Поглощение комплексом «моноциты–макрофаги» (М) инфекционных агентов сопровождается синтезом и высвобождением целого ряда цитокинов, среди которых выделяется провоспалительный интерлейкин-1 (IL-1) [7]. В свою очередь появление в крови повышенного содержания IL-1, помимо многочисленных регуляторных эффектов, побуждает к мобилизации моноцитов в очаг воспаления, а также через специфические рецепторы гипоталамуса стимулирует выработку рилизинг-гормона кортиколиберина (CRH), который, действуя на переднюю долю

гипофиза, вызывает секрецию адренокортикотропного гормона (АСТН). АСТН, попадая в кровь, стимулирует надпочечники к выработке кортизола, повышение концентрации которого по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию АСТН и CRH, стимулирует апоптоз «моноцитов–макрофагов» и блокирует выработку IL-1.

Взаимодействие между элементами регуляторных систем описывается набором из шести уравнений с начальными условиями и представляет собой задачу Коши, записанную для системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка с запаздывающим аргументом. Идентификация параметров модели выполнена из условий описания течения стрептококковой легочной инфекции.

Для описания явления снижения с возрастом функциональной (синтетической) активности органов (в данном случае производящих клетки или регуляторные молекулы) используется математическая модель эволюции нарушений функций органов и систем организма под воздействием факторов среды обитания [3, 6], согласно которой нарушение синтетической функции  $j$ -го органа характеризуется параметром поврежденности  $D_j$ .  $D_j \in [0;1]$ . Значению  $D_j = 0$  соответствует нормальное (идеальное) функциональное состояние, а при  $D_j = 1$  функция органа полностью нарушена. Эволюция поврежденности определяется внешними по отношению к рассматриваемым органам воздействиями и внутренними нарушениями за счет естественных причин (старения). Под воздействиями понимаются нормированные потоки вещества, оказывающие влияние на состояние органов и систем организма.

Структура уравнений, описывающих эволюцию нарушений синтетической функции, приведена в следующем виде:

$$\frac{dD_j}{dt} = a_j D_j + \sum_{i=1}^n b_{ji} \left\langle \frac{p_i}{p_{ji}^N} - 1 \right\rangle,$$

где  $a_j$  – коэффициент, характеризующий скорость нарушения синтетической функции (поврежденность)  $j$ -го органа за счет естественных причин (1/год);  $b_{ji}$  – коэффициент, характеризующий интенсивность воздействия  $i$ -го негативного фактора на поврежденность  $j$ -го органа (1/год);  $p_i$  – поток  $i$ -го вещества в организм человека;  $p_{ji}^N$  – нормативное (предельно допус-

тимое) значение потока  $i$ -го вещества для  $j$ -го органа;  $\langle x \rangle$  – скобки Мак–Кейли (McCauley):  $\langle x \rangle = 0$  при  $x < 0$  и  $\langle x \rangle = x$  при  $x \geq 0$ .

Представленная структура уравнений отражает общий вид эволюции поврежденности и учитывает процессы макроуровня – саморазрушения (естественного старения) – и накопления нарушений синтетической функции за счет ненормативных потоков веществ.

**Результаты и их обсуждение.** Для апробации модели поставлен численный эксперимент. В качестве примера продуцирующего органа для модели был выбран костный мозг, так как центральным звеном всех иммунных реакций в описанном примере являются производимые этим органом моноциты–макрофаги. Приведенное на рис. 2 решение отражает возможность нарушения функции костного мозга, возникающей в результате процессов естественного старения, а также комплекса воздействий «старение – химические факторы». При этом, как видно из графика, воздействие химических факторов может существенно ускорить процесс накопления нарушений синтетической функции.

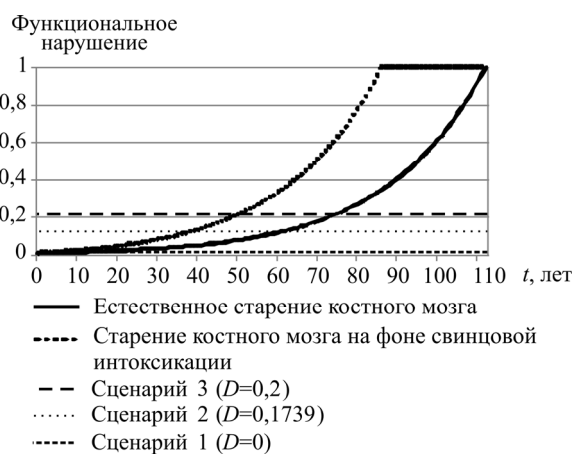


Рис. 2. Эволюция нарушения функции продукции костным мозгом моноцитов

Для проверки адекватности модели рассчитаны три сценария, отличающиеся различной степенью функционального нарушения продукции моноцитов костным мозгом, ассоциированного с воздействием химических соединений:  $D=0$  (сценарий 1);  $D=0,17$  (сценарий 2) и  $D=0,2$  (сценарий 3). Указанные значения параметра поврежденности могут наблюдаться в различных возрастных периодах в зависимости от воздействия негативных химических факторов. Возможные решения сис-

темы дифференциальных уравнений, описывающих взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем, приведены на рис. 3.

Каждый сценарий предполагает выведение системы из состояния равновесия, задавая начальный уровень зараженности стрептококком. На начальном этапе (в течение 2–3 суток) по всем сценариям наблюдается рост количества «макрофагов–моноцитов» и запуск регуляторных механизмов.

В первом сценарии система через 4–5 дней приходит в состояние устойчивого равновесия, что соответствует подавлению бактериального заражения и приведению показателей в нормативное состояние. В клинической практике такие изменения соответствуют либо отсутствию

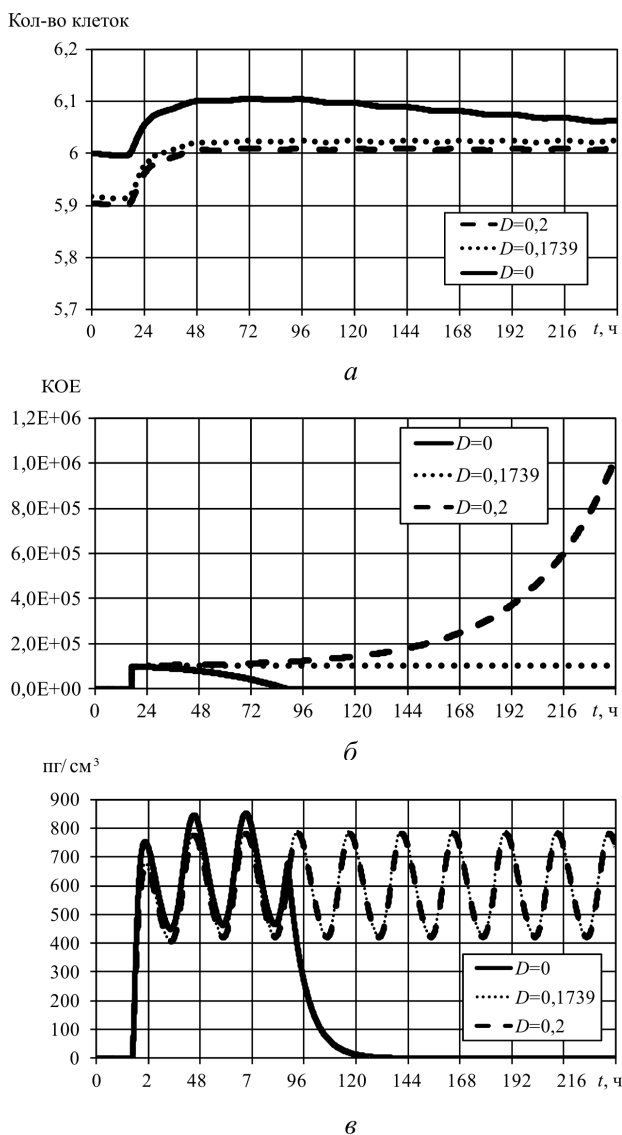


Рис. 3. Графики изменения: а – содержания моноцитов–макрофагов, б – количества бактерий, в – концентрации IL-1 в крови

симптоматики болезни, либо острому воспалению, заканчивающемуся быстрым выздоровлением (сценарий «санация–выздоровление»).

Второй сценарий симулирует незначительное нарушение синтетической функции костного мозга, когда осуществляется баланс двух процессов: размножения бактерий и их уничтожение макрофагами. При этом роста числа бактерий не происходит и сохраняется напряжение иммунной системы. В клинической практике примером таких состояний может быть обострение или ремиссия хронического заболевания (сценарий «хроническое заболевание»).

В третьем сценарии симулируется значительное нарушение продукции моноцитов–макрофагов костным мозгом. Изменение уровня IL-1 незначительно отличается от второго сценария, вследствие адекватной работы элементов нейроэндокринной системы. Можно наблюдать неограниченный рост числа бактерий, связанный со снижением количества моноцитов–макрофагов, что обусловлено умень-

шением их продукции костным мозгом, причиной чего может быть влияние химических факторов внешней среды. Это приводит к угнетению всех регуляторных показателей, проявляющихся в тяжелых острых состояниях или при тяжелом обострении хронической инфекции (сценарий «тяжелая инфекция»), способных приводить к смерти.

**Выводы.** Представленная модель достаточно адекватно описывает процессы развития бактериальной инфекции с учетом воздействия химических факторов окружающей среды. Хотя исследуемая структура взаимодействия элементов иммунной и нейроэндокринной систем является далеко не полной и содержит только часть регуляторных механизмов, можно говорить о разработке базовой модели, отражающей суть многокомпонентного взаимодействия регуляторных систем при воспалительных реакциях бактериального генеза и готовой к усложнению за счет введения дополнительных параметров и связей.

### Список литературы

1. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // Усп. совр. биол. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 122–134.
2. Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешнесредовых факторов / П.В. Трусов, Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов, М.Ю. Цинкер, В.М. Чигвинцев, Д.В. Ланин // Математическое моделирование и биоинформатика. – 2012. – № 2. – С. 589–610.
3. Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей / Н.В. Зайцева, П.В. Трусов, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, Ю.П. Цинкер // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 3–11.
4. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических элементов. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.
5. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 166 с.
6. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Камалтдинов М.Р. Моделирование пищеварительных процессов с учетом функциональных нарушений в организме человека: концептуальная и математическая постановки, структура модели // Российский журнал биомеханики. – 2013. – № 4. – С. 67–83.
7. Circadian rhythm of interleukin-1 production of monocytes and the influence of endogenous and exogenous glucocorticoids in man / P. Zabel, H.J. Horst, C. Kreiler, M. Schlaak // Klin. Wochenschr. – 1990. – Vol. 68. – С. 1217–1221.

### References

1. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgih O.V. Neirojendokrinnye mehanizmy reguljacji funkcij immunnoj sistemy [Neuroendocrine mechanisms of regulation of the immune system functions]. *Usp. sovr. biol.*, 2011, vol. 131, no. 2, pp. 122–134.
2. Trusov P.V., Zaitseva N.V., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Ju., Chigvincev V.M., Lanin D.V. Matematicheskaja model' jevoljucii funkcional'nyh narushenij v organizme cheloveka s uchetom vneshnesredovyh faktorov [A mathematical model of the evolution of functional disorders in human body taking into account environmental factors]. *Matematicheskoe modelirovanie i bioinformatika*. 2012; 2: 589–610.
3. Zaitseva N.V., Trusov P.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Chigvincev V.M., Tsinker M.Ju. Metodicheskie podhody k ocenke riska vozdejstvija raznorodnyh faktorov sredy obitaniya na zdorov'e naselenija na osnove jevoljucionnyh modelej [Methodological approaches to the assessment of risk of exposure to diverse environmental factors on public health based on evolutionary models]. *Analiz riska zdorov'ju*, 2013, no. 1, pp. 3–11.

4. Onishhenko G.G., Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. Gigienicheskaja indikacija posledstvij dlja zdorov'ja pri vneshnesredovoj jekspozicii himicheskikh jelementov [Hygienic indication of health outcomes at chemicals environmental exposure]. Perm': Knizhnyj format, 2011. 489 p.

5. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Reguljatornaja metasistema (immunonejroendokrinnaja reguljacija gomeostaza) [Regulatory metasystem (immunoneuroendocrine regulation of homeostasis)]. Moscow: Medicina, 2002. 166 p.

6. Trusov P.V., Zaitseva N.V., Kamaltdinov M.R. Modelirovanie pishhevaritel'nyh processov s uchedom funkcional'nyh narushenij v organizme cheloveka: konceptual'naja i matematicheskaja postanovki, struktura modeli [Modelling of digestive processes with regard to functional disorders in the human body: the conceptual and mathematical statements, the model structure]. *Rossijskij zhurnal biomehaniki*, 2013, no. 4, pp. 67–83.

7. Zabel P., Horst H.J., Kreiler C., Schlaak M. [Circadian rhythm of interleukin-1 production of monocytes and the influence of endogenous and exogenous glucocorticoids in man]. *Klin. Wochenschr.*, 1990, no. 68, pp. 1217–1221.

## MATHEMATICAL MODEL OF IMMUNE AND NEUROENDOCRINE SYSTEMS FUNCTIONING WITH REGARD TO EVOLUTION OF ORGAN SYNTHETIC FUNCTION VIOLATIONS

**D.A. Kiryanov, D.V. Lanin, V.M. Chigvintsev**

FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, Russian Federation, Perm, 82 Monastyrskaya St., 614045

---

*Currently, the concept of a “three-pronged” regulatory “metasystem”, which includes the immune and neuroendocrine regulation circuits, is well recognized. We are also well aware of the changes in each of the regulatory systems in response to man-made chemical factors. The paper presents the mathematical model of functioning of the immune and neuroendocrine systems on the example of the interaction of these systems in response to the introduction of bacterial pathogen. In addition, the model describes the changes in these systems in terms of exposure to chemical factors, taking into account the degree of producing body functional impairment, for example, disruption of the bone marrow. The described mathematical model of regulatory systems is the “meso” level submodel and it is developed within a multi-level model of the functional disorders’ evolution, in which the individual organism is assumed to consist of a finite number of interconnected organs and systems.*

**Key words:** mathematical model, immune system, neuroendocrine system, chemical factors, bacterial invasion.

---

---

© Kiryanov D.A., Lanin D.V., Chigvintsev V.M., 2015

**Kiryanov Dmitry Aleksandrovich** – Candidate of Technical Sciences, Head of the Department of Mathematical Modeling of Systems and Processes (e-mail: kda@fcrisk.ru; tel. +7 (342) 237-18-04).

**Lanin Dmitry Vladimirovich** – Candidate of Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Immunogenetics (e-mail: dmlan@fcrisk.ru; tel. +7 (342) 237-18-04).

**Chigvintsev Vladimir Mikhailovich** – Researcher at the Department of Mathematical Modeling of Systems and Processes (e-mail: cvm@fcrisk.ru; tel. +7 (342) 237-18-04).