

УДК 51-76

DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.13

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОПИСАНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА С УЧЕТОМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА*

П.В. Трусов^{1,2}, Н.В. Зайцева¹, В.М. Чигвинцев^{1,2}, Д.В. Ланин^{1,3}

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Комсомольский проспект, 29

³Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Создана математическая модель регуляции противовирусного иммунного ответа с учетом функциональных нарушений адаптивных (нейроэндокринной и иммунной) систем, вызванных химическими факторами различного генеза. Анализ иммунного ответа проведен с учетом видов иммунитета (врожденный и приобретенный), для характеристики которых выбраны некоторые количественные параметры: врожденный иммунитет – интерферон и NK-клетки; приобретенный – вирусспецифические цитотоксические Т-клетки и антителообразующие В-лимфоциты. Регуляторные механизмы, учитываемые в модели, охватывают влияние гормонов оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники (кортиколиберин, адренокортикотропный гормон, кортизол) и продуцируемых различными регуляторными клетками иммунной системы цитокинов (интерлейкины-1 и -2). Представленная модель учитывает пространственную организацию инфекционных и иммунных процессов в различных органах и тканях с помощью введения времен запаздывания взаимодействия компонент. Модель включает систему 18 обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, параметры которой характеризуют скорости различных процессов, влияющих на динамику развития инфекции. Параметры идентифицированы на основании опубликованных экспериментальных данных, описывающих процесс инфицирования организма вирусом. Реализован расчет динамики показателей иммунной и нейроэндокринной систем при вирусной инфекции с учетом нарушения синтетической функции костного мозга. Модель разработана в рамках концепции многоуровневой модели организма человека, учитывающей взаимодействия между системами и функциональное состояние включенных в рассмотрение органов в условиях воздействия на них неблагоприятных факторов различного генеза. Проведенное исследование дает качественное представление о биологических факторах, объясняющих кинетику возбудителя при вирусной инфекции в условиях воздействия факторов различного генеза и может быть использовано для уточнения параметров существующих популяционных моделей распространения и течения инфекций различного генеза и построения долгосрочного прогноза эпидемиологической ситуации, необходимого для проведения анализа риска инфекционных заболеваний, в том числе при воздействии на организм человека неблагоприятных факторов среды обитания.

Ключевые слова: математическая модель, динамическая система, вирусное заболевание, врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, нейроэндокринная регуляция.

В настоящее время проблема описания взаимосвязи адаптивных систем, изменяющих свое функционирование с целью сохранения оптимального состояния при изменении внешних условий, представляет значительный интерес для исследователей как в области нейроэн-

докринной регуляции, так и иммунных механизмов [25, 30]. В работах данного направления описываются различные проявления взаимных регуляторных влияний [17, 41]. В исследованиях показывается нейроэндокринная регуляция иммунной системы [4, 19, 29] и управляющее

© Трусов П.В., Зайцева Н.В., Чигвинцев В.М., Ланин Д.В., 2017

Трусов Петр Валентинович – доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой математического моделирования систем и процессов, главный научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов (e-mail: tpv@matmod.pstu.ac.ru, тел.: 8 (342) 239-16-07).

Зайцева Нина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34).

Ланин Дмитрий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: dmlan@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04).

Чигвинцев Владимир Михайлович – научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов, аспирант кафедры математического моделирования систем и процессов (e-mail: cvm@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04).

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-31-00333 мол_а.

влияние иммунной системы, например, через выделение цитокинов, как на саму себя, так и на нейроэндокринный контур регуляции [37, 41]. Большинство специалистов считает, что нейроэндокринный и иммунный контуры регуляции представляют «супер»-регуляторную метасистему [9, 21], которая координирует сложный многоуровневый процесс управления в живой системе. Иммунная система отвечает за различные механизмы защиты макроорганизма, в том числе – от вирусных инфекций. Потери от инфекционной заболеваемости составляют значимую долю в ущербе популяции от нарушений здоровья различного характера и являются значительной медико-социальной проблемой [44]. Так, среди детского населения значительна доля заболеваемости детскими вирусными инфекциями (корь, ветряная оспа, краснуха) [12]. Острые респираторные вирусные инфекции в РФ занимают первое место среди причин временной нетрудоспособности взрослого населения. Проблему представляет увеличение частоты заболеваемости вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией и т.д. [1, 11].

Техногенные факторы среды обитания могут привести к патоморфозу, ухудшить течение и исход инфекционных заболеваний [8, 10, 12, 13]. Техногенные процессы влияют на регуляторные (иммунную и нейроэндокринную) системы: например, ранее показано, что техногенные химические факторы оказывают негативное влияние на функционирование указанных систем [3].

Традиционно применяемые в биологии и медицине для оценки функциональных нарушений иммунной и нейроэндокринной систем методы наблюдения или экспериментальный подход с последующей статистической обработкой при всей их значимости не позволяют в полной мере осуществлять анализ механизмов и оценку последствий, вызванных эффектом накопления функциональных нарушений в системах организма, ввиду ограничений при выборе репрезентативных групп, сложности идентификации и детекции основных факторов и значительных материальных затрат при организации и проведении экспериментов.

В качестве одного из наиболее эффективных подходов нахождения оптимальной стратегии по изучению, а также прогнозированию течения вирусных заболеваний является математическое моделирование. Ранее авторами для изучения влияния регуляторных систем предложено использовать разработанную математическую модель взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем на примере бактериальной инфекции [14]. Данный подход позволя-

ет сократить время и ресурсы, необходимые для решения поставленной задачи. Математические модели позволяют анализировать влияние различных факторов и их сочетаний на индивидуальном и популяционном уровнях. Примером моделей такого типа могут служить математические модели прогнозирования, описывающие взаимосвязь между показателями здоровья человека и факторами среды обитания [7].

Цель исследования – математическое описание взаимосвязи механизмов иммунной и нейроэндокринной систем на примере взаимодействия указанных систем при вирусной инфекции с учетом эволюции функциональных нарушений, связанных с негативным влиянием химических факторов среды обитания.

Материалы и методы. Структурная схема модели, представленная на рис. 1, состоит из совокупности взаимосвязанных элементов иммунной и нейроэндокринной систем, являющихся важнейшими составляющими в реакции организма на вирусную инфекцию. В модели учитывается функциональное состояние включенных в рассмотрение органов. В качестве факторов, влияющих на изменение их состояния, можно выделить естественное старение и негативное воздействие различных химических веществ, поступающих из среды обитания.

Ввиду сложности описываемых взаимодействий иммунной и нейроэндокринной систем, в работе принят ряд упрощающих предположений, используемых при построении модели. Популяции клеток и вирусов предполагаются равномерно распределенными по эпителиальному слою органа-мишени в любой момент времени. Предполагается, что скорость изменения любой переменной модели определяется текущим значением всех переменных. На данный момент считается, что основные процессы регуляции динамики иммунной защиты происходят в трех локальных объемах: головном мозге (гипофизе, гипоталамусе), брюшной полости (надпочечниках) и объеме органа-мишени. Взаимодействие между данными локальными объемами происходит с запаздыванием по времени.

Запуск защитных механизмов производится после взаимодействия макрофагов с отмершими клетками органа-мишени, разрушенными вследствие жизненного цикла вируса. Удаление макрофагами клеток, пораженных вирусом, сопровождается синтезом информационных молекул (цитокина) интерлейкина-1 [22].

Появление в крови повышенного содержания интерлейкина-1 способствует выработке

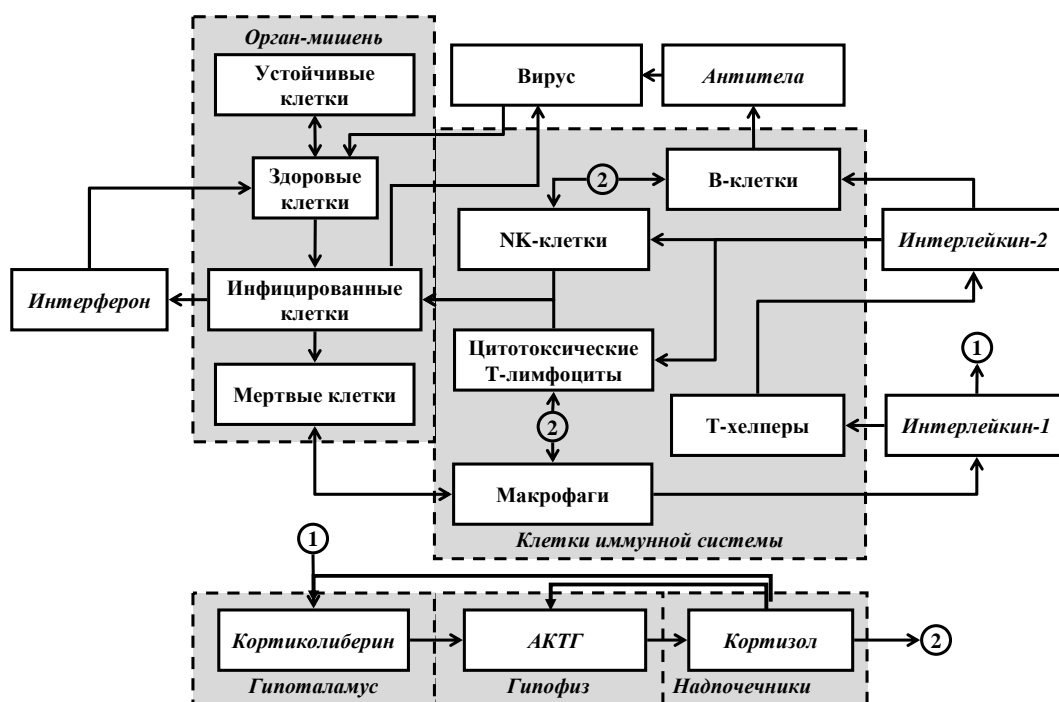


Рис. 1. Концептуальная схема функционирования иммунной и нейроэндокринной систем в случае вирусной инфекции

Т-хелперами интерлейкина-2 и стимулирует специфические рецепторы гипоталамуса на выработку рилизинг-гормона кортиколиберина, который, действуя на переднюю долю гипофиза, вызывает секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) [18], который, попадая в кровь, стимулирует надпочечники к выработке кортизола, повышение концентрации которого по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию АКТГ и блокирует выработку интерлейкина-1.

Целью регуляторного воздействия интерлейкина-2 являются NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и В-клетки [15, 32, 35]. Основная функция NK-клеток связана с уничтожением инфицированных клеток на ранних этапах защиты организма против вирусных инфекций. Продукция NK-клеток осуществляется костным мозгом. На активность NK-клеток оказывают влияние различные цитокины и гормоны, производимые организмом. В данной работе учитывается угнетающее влияние кортизола и стимулирующее влияние интерлейкина-2 [24, 28, 36].

Еще одним механизмом первичной противовирусной защиты организма является выработка зараженными клетками интерферона [31, 39, 40]. Интерферон действует на соседние незараженные клетки и вызывает в них невосприимчивость к заражению вирусами, устойчивое состояние [20]. Состояние устойчивости временно, и далее клетка переходит в состояние рефрак-

терности, невосприимчивости к воздействию интерферона на некоторое время [33]. Основными механизмами специфического приобретенного иммунного ответа являются производство В-клетками антител [16], связывающих свободные вирусы, и уничтожение зараженных вирусом клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами [36]. Запуск активного деления вышеуказанных клеток иммунного ответа происходит после первых сигналов организма о наличии вирусной инфекции через стимулирующее влияние интерлейкина-2. Активация производства антител В-клетками и выход Т-киллеров в кровеносную и лимфатическую системы происходит только по достижению специфическими клетками определенной численности. Кортизол оказывает подавляющее действие на противовирусную активность рассматриваемых клеток. Начальное количество клеток приобретенного иммунного ответа зависит от функционального состояния костного мозга и предшествующей истории заражения организма данным вирусом.

Основываясь на приведенной выше схеме взаимодействия, математическую модель механизма регуляции с участием элементов иммунной и нейроэндокринной систем можно описать с помощью построенной модели – системы уравнений, состоящей из 18 обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка с запаздывающим аргументом (1):

$$\begin{cases}
\frac{dC_{HE}}{dt} = k_1(C_{HE} + C_R)C_D + k_2C_R - k_3C_{HE}C_{IFN} - k_4C_{HE}C_V \\
\frac{dC_I}{dt} = k_4C_{HE}C_V - k_5C_{NK}C_IC_{IL2} \left(1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) - \\
- k_6C_{CTL}C_I \left(1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) H(C_{CTL} - k_{46}) - k_7C_I \\
\frac{dC_R}{dt} = k_3C_{HE}C_{IFN} - k_2C_R \\
\frac{dC_{IFN}}{dt} = k_{10}C_I - k_{11}C_{HE}C_{IFN} - k_{12}C_{IFN} \\
\frac{dC_D}{dt} = k_7C_I + k_5C_{NK}C_IC_{IL2} \left(1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) + \\
+ k_6C_{CTL}C_I \left(1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) H(C_{CTL} - k_{46}) - k_{13}C_DC_M \\
\frac{dC_V}{dt} = k_{14}C_I - k_{15}C_VC_A - k_{16}C_VC_{HE} - k_{17}C_V \\
\frac{dC_M}{dt} = k_{18}F_b - k_{19}C_M \\
\frac{dC_{IL1}}{dt} = k_{20}C_MC_D \left(1 - k_{21} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) - k_{22}C_{IL1} \\
\frac{dC_{TH}}{dt} = k_{23}F_b - k_{24}C_{TH} \\
\frac{dC_{IL2}}{dt} = k_{25}C_{TH}C_{IL1} - k_{26}C_{IL2} \\
\frac{dC_{NK}}{dt} = k_{27}F_b - k_{28}C_{NK} \\
\frac{dC_{CTL}}{dt} = k_{29} + k_{30}C_{CTL}C_{IL2} - k_{32}C_{CTL} - k_{31}C_{CTL}C_I \left(1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) H(C_{CTL} - k_{46}) \\
\frac{dC_B}{dt} = k_{46} + k_{33}C_BC_{IL2} - k_{34}C_B \\
\frac{dC_A}{dt} = k_{35}C_B \left(1 - k_{36} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) H(C_B - k_{45}) - k_{37}C_VC_A - k_{38}C_A \\
\frac{dC_{CRH}}{dt} = k_{48}F_h \left(1 - k_{39} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) (1 + k_{40}C_{IL1}) - k_{41}C_{CRH} \\
\frac{dC_{ACTH}}{dt} = k_{49}F_p \left(1 - k_{42} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) C_{CRH} - k_{43}C_{ACTH} \\
\frac{dC_K}{dt} = k_{50}F_aC_{ACTH}(t-T) - k_{44}C_K
\end{cases} \quad (1)$$

где C_A – концентрация антител (мМЕ/мл);
 C_{ACTH} – концентрация адренокортикотропного гормона (пг/мл);
 C_B – концентрация В-клеток (клеток/мл);
 C_{CTL} – концентрация цитотоксических Т лимфоцитов (клеток/мл);
 C_{CRH} – концентрация кортиколиберина (пг/мл);
 C_D – количество мертвых клеток органа-мишени (клеток);
 C_{HE} – количество здоровых клеток органа-мишени (клеток);
 C_I – количество инфицированных клеток органа-мишени (клеток);
 C_{IL1} – концентрация интерлейкина-1 (пг/мл);
 C_{IL2} – концентрация интерлейкина-2 (пг/мл);
 C_{IFN} – концентрация интерферона (МЕ/мл);
 C_K – концентрация кортизола (нг/мл);
 C_M – концентрация макрофагов (моноцитов), (клеток/мл);
 C_{NK} – концентрация NK-клеток (клеток/мл);

C_R – количество устойчивых клеток органа-мишени (клеток);
 C_{TH} – концентрация Т-хелперов (клеток/мл);
 C_V – концентрация антигенов (копий/мл);
 F_a – функциональная способность надпочечников, синтезирующая функция (безразмерная величина);
 F_b – функциональная способность костного мозга, синтезирующая функция (безразмерная величина);
 F_h – функциональная способность гипоталамуса, синтезирующая функция (безразмерная величина);
 F_p – функциональная способность гипофиза, синтезирующая функция (безразмерная величина).

Идентификация параметров модели была выполнена на основании экспериментальных данных, полученных при исследовании процесса инфицирования организма вирусом гриппа, значения параметров модели приведены в таблице.

Параметры математической модели взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем при вирусной инфекции

Параметр	Значение	Источник	Параметр	Значение	Источник
k_1	$2,35 \cdot 10^{-11}$ (1/клеток · день)	[34]	k_{27}	$1,1 \cdot 10^{14}$ (клеток/мл · день)	
k_2	0,98 (1/день)	[36]	k_{28}	0,11 (1/день)	
k_3	$1,1 \cdot 10^{-17}$ (мл/МЕ · день)	[21]	k_{29}	$4 \cdot 10^{15}$ (клеток/мл · день)	[36]
k_4	$2 \cdot 10^{-12}$ (мл/копий · день)	[36]	k_{30}	4,15 (мл/пг · день)	[36]
k_5	$2,5 \cdot 10^{-17}$ (мл ² /клеток · пг · день)		k_{31}	$1,6 \cdot 10^{-11}$ (1/клеток · день)	[21]
k_6	$6,6 \cdot 10^{-18}$ (мл/клеток · день)	[21]	k_{32}	0,4 (1/день)	[36]
k_7	1,5 (1/день)	[2]	k_{33}	5,75 (мл/пг · день)	[36]
k_8	0,5 (б/р)		k_{34}	0,4 (1/день)	[36]
k_9	0,5 (б/р)		k_{35}	$7,56 \cdot 10^{12}$ (мМЕ/клеток)	[36]
k_{10}	$3,2 \cdot 10^6$ (МЕ/клетки · мл · день)		k_{36}	0,5 (б/р)	
k_{11}	$1,01 \cdot 10^{-10}$ (1/клеток · день)	[21]	k_{37}	$8,6 \cdot 10^{-10}$ (мл/копий · день)	[21]
k_{12}	8 (1/день)	[21]	k_{38}	0,043 (1/день)	[36]
k_{13}	10^{-14} (мл/клеток · день)		k_{39}	0,5 (б/р)	
k_{14}	510 (копий/мл · клеток · день)	[2]	k_{40}	0,002 (мл/пг)	
k_{15}	$8,6 \cdot 10^{-10}$ (мл/мМЕ · день)	[43]	k_{41}	3,767 (1/день)	[26]
k_{16}	$6,1 \cdot 10^{-12}$ (1/клеток · день)	[21]	k_{42}	0,5 (б/р)	
k_{17}	1,7 (1/день)	[21]	k_{43}	0,7572 (1/день)	[38]
k_{18}	$3 \cdot 10^9$ (клеток/мл · день)	[36]	k_{44}	0,1972 (1/день)	[38]
k_{19}	0,03 (1/день)	[36]	k_{45}	$1,8139 \cdot 10^{20}$ (клеток/мл)	
k_{20}	$2,94 \cdot 10^{-19}$ (пг/клеток ² · день)	[20]	k_{46}	$0,4 \cdot 10^{16}$ (клеток/мл)	[36]
k_{21}	0,5 (б/р)		k_{47}	3,055 (нг/мл)	[42]
k_{22}	0,1245 (1/день)	[27]	k_{48}	7,659 (пг/мл)	[26]
k_{23}	$5,8 \cdot 10^3$ (клеток/мл · день)		k_{49}	21 (пг/мл)	[38]
k_{24}	0,0058 (1/день)		k_{50}	3,055 (нг/мл)	[42]
k_{25}	$3,28 \cdot 10^{-7}$ (мл/клеток · день)		T	0,0132 (день)	[42]
k_{26}	0,248 (1/день)				

Взаимодействия между популяциями клеток и информационными молекулами организма основаны на клонально-селективной теории (теория Бернета, согласно которой в организме возникают клоны клеток (В-клетки), специфичных в отношении различных вирусов, вирус избирательно контактирует с соответствующим клоном, стимулируя выработку им антител), законе действующих масс (скорости реакций пропорциональны произведению концентрации веществ), использовании характеристик взаимодействия и марковских процессов гибели и возрождения.

Нарушение функционального состояния иммунной системы предлагается рассмотреть на примере продуцирующего иммуноциты костного мозга, изменения в работе которого, возникающие, в том числе, при химической контаминации, влияют на скорость продукции различных клеток врожденного и приобретенного иммунитета, что в дальнейшем приводит как к количественному (динамика численности иммуноцитов и вспомогательных клеток иммунной системы), так и качественному (снижение функциональной активности иммунокомпетентных и вспомогательных клеток) изменению состояния иммунитета, в том числе – за счет нарушения ауторегуляторных механизмов. В свою очередь описанные авторами ранее нарушения функционального состояния элементов нейроэндокринной системы, связанные, в том числе, с воздействием химических факторов среды обитания [3, 5], способны приводить к сбою «внешней» регуляции иммунной системы и снижению эффективности иммунного ответа.

Для описания этого фактора используется математическая модель, позволяющая прогнозировать эволюцию функциональных нарушений под воздействием факторов среды обитания. Модель учитывает индивидуальные возрастные особенности организма, накопление функциональных нарушений из-за естественных процессов организма и воздействий внешних факторов.

Нарушение функциональных способностей каждого органа будет характеризоваться параметром функциональной поврежденности F . $F \in [0; 1]$; значение $F = 1$ соответствует нормальному (идеальному) функционированию. $F = 0$ – невозможность органа выполнять свои функции.

Основными причинами развития поврежденности являются внешние (по отношению

к рассматриваемому органу) воздействия и внутренние разрушения (старение). Под воздействиями понимаются поступления вредных веществ, оказывающие влияние на эволюцию поврежденности органа.

Принимая гипотезу об аддитивности скоростей поврежденности от разных факторов, структура уравнений, описывающих эволюцию функциональной поврежденности органов человека, может быть представлена в следующем виде (2):

$$\frac{dF}{dt} = \alpha F + \sum_{i=1}^n \beta_i \left\langle \frac{p_i}{p_i^N} - 1 \right\rangle, \quad (2)$$

где α – коэффициент, характеризующий скорость старения органа (1/год);

β_i – коэффициент, характеризующий величину воздействия i -х негативных факторов на функциональную поврежденность органа (1/год);

p_i – поступления i -го вредного вещества в организм человека;

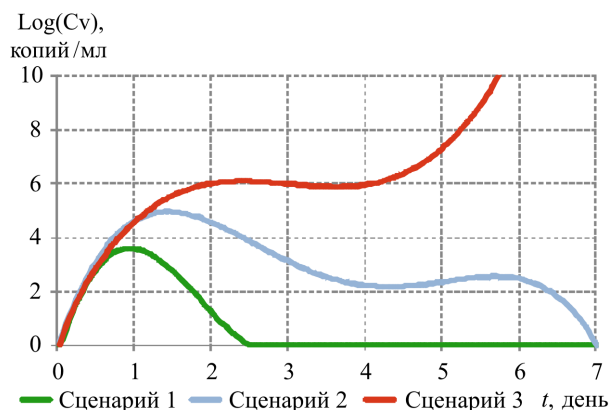
p_i^N – нормативное (предельно допустимое) значение поступления i -го вещества для рассматриваемого органа.

Через $\langle x \rangle$ будут обозначаться так называемые скобки Мак-Кейли (McCauley): $\langle x \rangle = 0$ при $x < 0$ и $\langle x \rangle = x$ при $x \geq 0$.

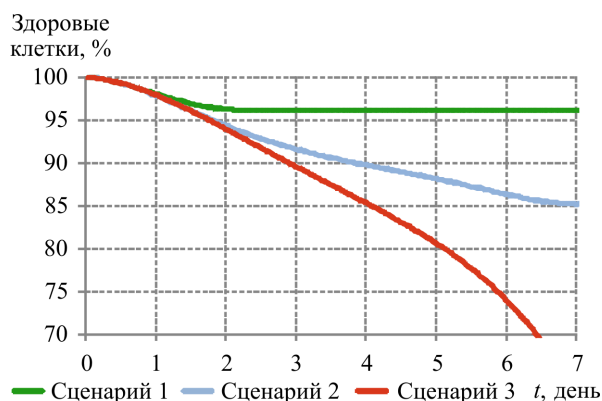
Первое слагаемое в уравнении (2) вносит дополнительный вклад в функциональную поврежденность из-за увеличения интенсивности функционирования неповрежденной частью органа в случае структурных нарушений, так как здоровой части органа для полноценного исполнения функции необходимо работать в форсированном режиме. Усиленный режим работы сокращает продолжительность жизни клеток и ведет к ускоренному разрушению органа. Второе слагаемое характеризует поврежденность, вызванную воздействием факторов среды обитания, которая может возникать из-за избыточного поступления вредных веществ. Представленная структура уравнений отражает общий вид эволюции повреждений и учитывает процесс саморазрушения (естественного старения) и накопления повреждений за счет ненормативного поступления вредных веществ.

Сложность и нелинейность уравнений модели делает ее трудной для получения аналитического решения. Для решения системы дифференциальных уравнений используется неявный численный метод Рунге – Кутты третьего порядка.

Результаты и их обсуждение. Для апробации модели поставлен численный эксперимент, реализовано три возможных сценария поведения системы. Сценарии различаются степенью нарушения синтетической функции костного мозга, которая определяется интенсивностью воздействия негативных химических факторов. Каждый сценарий предполагает выведение системы из состояния равновесия заданием начального уровня вирусов. Графически результаты показаны на рис. 2.



а



б

Рис. 2. График изменения: а – количества копий вирусов в организме во времени в зависимости от уровня нарушения синтетической функции костного мозга; б – процентного значения количества здоровых клеток по отношению к начальному уровню

В первом сценарии моделировалась вирусная инфекция и успешная борьба организма ($F_b = 1$). В начальный момент времени макрофагами выделялся интерлейкин-1, который, стимулировал выработку интерлейкина-2. Последний, в свою очередь, активировал находящиеся в организме НК-клетки, которые быстро

подавляли инфицированные клетки, не позволяя высвободиться вирусам. После успешного уничтожения всех вирусов количество интерлейкина-1 снижалось до нуля. Условно можно сказать, что в клинической практике это будет соответствовать либо отсутствию клинических проявлений, либо легкой форме заболевания, заканчивающейся выздоровлением.

Второй сценарий описывает активацию не только врожденного, но и приобретенного иммунитета ($F_b = 0,85$). В клинической практике примером данного вида сценария может служить средняя тяжесть заболевания. На начальных этапах борьба с вирусом осуществляется силами врожденного иммунитета. Организм не справляется, и происходит дальнейшее размножение вирусов. На пятый день начинается активация механизмов приобретенного иммунитета и происходит быстрое уменьшение количества вирусов. Данный сценарий может наблюдаться при снижении продуцирующей функции костного мозга, при значительной вирусной нагрузке или при отсутствии иммунной памяти к данному типу вирусов.

В третьем сценарии отображена вирусная инфекция на фоне значительного снижения продуцирующей функции костного мозга ($F_b = 0,7$) в результате вредного воздействия среды обитания. Вследствие этого в организме изначально содержится пониженное количество макрофагов, НК-клеток, В-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. В результате происходит непрерывное увеличение количества вирусов в организме. В клинике это может соответствовать тяжелой форме болезни или летальному исходу.

При инфекции происходит постепенное уменьшение количества здоровых клеток в органе-мишени вследствие негативного действия вирусов. Существуют следующие градации соответствия поврежденности ткани органа-мишени клинической форме заболевания: повреждение менее 8–10 % ткани соответствует легкой форме болезни; 10–20 % – средней форме болезни; 20–25 % – тяжелой форме болезни; при повреждении свыше 25–30 % ткани органа-мишени вероятен летальный исход [6].

Выводы. Таким образом, представленная прогностическая математическая модель функционирования регуляторных систем в условиях вирусной инфекции под воздействием химических факторов качественно и адекватно отражает происходящие процессы. Приведенная модель представляет упрощенный вариант

сложного многокомпонентного процесса взаимодействия регуляторных систем при вирусной инфекции в условиях химической контаминации. Однако она позволяет показать механику многокомпонентного взаимодействия регуляторных систем при воспалительных

реакциях вирусного генеза. На основании этого в дальнейшем планируется расширение компонентного состава модели с возможным выходом на популяционный анализ зависимости инфекционной заболеваемости от химической контаминации.

Список литературы

1. Воронин Е.Е., Латышева И.Б. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 9 (142). – С. 6–8.
2. Жданов В.М., Букринская А.Г. Репродукция миксовирусов (вирусов гриппа и сходных с ними). – М.: Медицина, 1969. – 280 с.
3. Зайцева Н.В., Ланин Д.В., Черешнев В.А. Иммунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза. – Пермь: Издательство Пермского национального исследовательского политехнического университета, 2016. – 236 с.
4. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // Успехи современной биологии. – 2011. – № 2. – С. 122–134.
5. Ланин Д.В., Лебедева Т.М. Воздействие химических факторов среды обитания на функции и взаимосвязи регуляторных систем у детей // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 94–96.
6. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Острые пневмонии. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. – М.: Наука, 1989. – 304 с.
7. Методические подходы к оценке интегрального риска здоровью населения на основе эволюционных математических моделей / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, И.В. Май, Д.А. Кирьянов // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 10. – С. 6–9.
8. Оценка состояния иммунной системы детского населения как маркера техногенного загрязнения окружающей среды / Л.А. Степаненко, М.Ф. Савченков, С.В. Ильина, Е.В. Анганова, Е.Д. Савилов // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 12. – С. 1129–1133.
9. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 166 с.
10. Савилов Е.Д., Ильина С.В. Особенности инфекционной патологии детского населения в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 1 (62). – С. 58–63.
11. Савилов Е.Д., Мальцев М.В. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С в условиях крупного промышленного города // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 1. – С. 70–71.
12. Степаненко Л.А., Ильина С.В., Савилов Е.Д. Особенности состояния специфического иммунитета к управляемым инфекциям у детей (на примере кори и полиомиелита) в условиях воздействия техногенной нагрузки // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007. – № S3. – С. 66–68.
13. Техногенное загрязнение окружающей среды и здоровье населения: анализ ситуации и прогноз / Е.Д. Савилов, Е.В. Анганова, С.В. Ильина, Л.А. Степаненко // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 6. – С. 507–512.
14. A mathematical model of the immune and neuroendocrine systems mutual regulation under the technogenic chemical factors impact / N.V. Zaitseva, D.A. Kiryanov, D.V. Lanin, V.M. Chigvintsev [Электронный ресурс] // Computational and Mathematical Methods in Medicine. – 2014. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2014/492489/abs/> (дата обращения: 18.04.2017).
15. Activation of virus specific CTL clones: antigen-dependent regulation of interleukin 2 receptor expression / M.E. Andrew, A.M. Churilla, T.R. Malek, V.L. Braciale, T.J. Braciale // J. Immunol. – 1985. – Vol. 134, № 2. – P. 920–925.
16. Antibody-forming cells in the nasal-associated lymphoid tissue during primary influenza virus infection / S.I. Tamura, T. Iwasaki, A.H. Thompson, H. Asanuma, Z. Chen, Y. Suzuki, C. Aizawa, T. Kurata // Journal of General Virology. – 1998. – Vol. 79, № 2. – P. 291–299.
17. Ashley N.T., Demas G.E. Neuroendocrine-immune circuits, phenotypes, and interactions // Hormones and Behavior. – 2017. – Vol. 87. – P. 25–34.
18. Bairagi N., Chatterjee S., Chattopadhyay J. Variability in the secretion of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and cortisol and understandability of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dynamics – a mathematical study based on clinical evidence // Mathematical Medicine and Biology. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 37–63.
19. Bellavance M., Rivest S. The neuroendocrine control of the innate immune system in health and brain diseases // Immunological Reviews. – 2012. – Vol. 248, № 1. – P. 36–55.
20. Bocharov G.A., Romanyukha A.A. Mathematical model of antiviral immune response III. Influenza A virus infection // Journal of Theoretical Biology. – 1994. – Vol. 167, № 4. – P. 323–360.

21. Chapman C.R., Tuckett R.P., Song C.W. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions // *Journal of Pain*. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 22–145.
22. Circadian rhythm of interleukin-1 production of monocytes and the influence of endogenous and exogenous glucocorticoids in man / P. Zabel, H.J. Horst, C. Kreiker, M. Schlaak // *Klinische Wochenschrift*. – 1990. – Vol. 68, № 24. – P. 1217–1221.
23. Cytokine kinetics and other host factors in response to pneumococcal pulmonary infection in mice / Y. Bergeron, N. Ouellet, A. Deslauriers, M. Simard, M. Olivier, M. Bergeron // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol. 66, № 3. – P. 912–922.
24. Demas G.E., Adamo S.A., French S.S. Neuroendocrine-immune crosstalk in vertebrates and invertebrates: Implications for host defence // *Functional Ecology*. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 29–39.
25. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress / T.W. Pace, L.T. Negi, D.D. Adame, S.P. Cole, T.I. Sivilli, T.D. Brown, M.J. Issa, C.L. Raison // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – № 34. – P. 87–98.
26. Felig P., Frohman L. *Endocrinology and metabolism*. 4th ed. – New York: McGraw-Hill, 2001. – 1562 p.
27. Gloff C., Wills R. *Pharmacokinetics and Metabolism of Therapeutic Cytokines* / eds. B. Ferraiolo, M. Mohler, C. Gloff. – New York: Plenum Press, 1992. – P. 127–150.
28. Haus E., Smolensky M.H. Biologic rhythms in the immune system // *Chronobiology international*. – 1999. – Vol. 16, № 5. – P. 581–622.
29. Heffner K.L. Neuroendocrine Effects of Stress on Immunity in the Elderly: Implications for Inflammatory Disease // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 95–108.
30. Heijnen C.J. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: current knowledge and future perspectives // *Brain, behavior, and immunity*. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 1–8.
31. Inflammatory responses in influenza A virus infection / I. Julkunen, K. Melen, M. Nyqvist, J. Pirhonen, T. Sareneva, S. Matikainen // *Vaccine*. – 2000. – Vol. 19, № 1. – P. 32–37.
32. Interleukin 2 receptors on human B cells. Implications for the role of interleukin 2 in human B cell function / A. Muraguchi, J.H. Kehrl, D.L. Longo, D.J. Volkman, K.A. Smith, A.S. Fauci // *The Journal of experimental medicine*. – 1985. – № 1 (161). – P. 181–97.
33. Joklik W.K. *Interferons* / B.N. Fields, ed. – New York: Raven Press, 1985. – P. 281–307.
34. Keenan K.P., Combs J.W., McDowell E.M. Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury // *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*. – 1983. – № 1 (42). – P. 231–252.
35. Kerdiles Y., Ugolini S., Vivier E. T cell regulation of natural killer cells // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2013. – Vol. 210, № 6. – P. 1065–1068.
36. Mathematical model of antiviral immune response. I. Data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis B / G.I. Marchuk, R.V. Petrov, A.A. Romanyukha, G.A. Bocharov // *Journal of Theoretical Biology*. – 1991. – Vol. 151, № 1. – P. 1–40.
37. Miyake S. Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems // *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 1–15.
38. Pathophysiology of hypercortisolism in depression / B.J. Carroll, F. Cassidy, D. Naftolowitz, N.E. Tatham, W.H. Wilson, A. Iranmanesh, P.Y. Liu, J.D. Veldhuis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2007. – Vol. 115. – P. 90–103.
39. Ronni T., Sareneva T., Pirhonen J., Julkunen I. Activation of IFN- α , IFN- γ , MxA, and IFN regulatory factor 1 genes in influenza A virus-infected human peripheral blood mononuclear cells // *Journal of immunology*. – 1995. – Vol. 154, № 6. – P. 2764–2774.
40. Sareneva T., Matikainen S., Kurimoto M., Julkunen I. Influenza A virus-induced IFN- α /beta and IL-18 synergistically enhance IFN- γ gene expression in human T cells // *Journal of immunology*. – 1998. – Vol. 160, № 12. – P. 6032–6038.
41. Suarez E.C., Sundry J.S., Erkanli A. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2015. – № 44. – P. 137–147.
42. Vinther F., Andersen M., Ottesen J.T. The minimal model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Journal of Mathematical Biology*. – 2011. – Vol. 63, № 4. – P. 663–690.
43. Wohlfarth C. Neutralization of Adenoviruses: Kinetics, Stoichiometry, and Mechanisms // *J Immunol.* – 1988. – № 7 (62). – P. 2321–2328.
44. World Health Organization World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals // World Health Organization. – 2016. – 121 p.

Математическая модель для описания регуляции противовирусного иммунного ответа с учетом функциональных нарушений в организме человека / П.В. Трусов, Н.В. Зайцева, В.М. Чигвинцев, Д.В. Ланин // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 4. – С. 117–128. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.13

MATHEMATICAL MODEL FOR DESCRIBING ANTI-VIRUS IMMUNE RESPONSE REGULATION ALLOWING FOR FUNCTIONAL DISORDERS IN A BODY*

P.V. Trusov^{1,2}, N.V. Zaitseva¹, V.M. Chigvintsev^{1,2}, D.V. Lanin^{1,3}

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

²Perm National Research Polytechnic University, 29 Komsomolskiy avenue, Perm, 614990, Russian Federation

³Perm State University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

Our task was to create a mathematical model which could describe anti-virus immune response regulation allowing for disorders in the adaptation (neuroendocrine and immune) systems caused by chemical factors of various genesis. We analyzed immune response allowing for immunity types (inborn and acquired one) with certain quantitative parameters chosen in order to characterize them, notably: interferon and NK-cells for inborn immunity, and virus-specific cytotoxic T-cells and antibodies-forming B-lymphocytes for acquired immunity. Regulatory mechanisms incorporated in the model comprise influences exerted by hypothalamus-hypophysis-adrenals system hormones (corticoliberin, adrenocorticotrophic hormone, and hydrocortisone), and cytokines (interleukin-1 and interleukin-2) produced by various regulatory cells of the immune system. The suggested model also takes spatial organization of infection and immune processes in different organs and tissues into account as we introduced a time lag for components interaction into it.

The model includes a system of 18 ordinary differential equations with a retarded argument; its parameters characterize how fast various processes influencing an infection dynamics evolve in a body. The parameters are identified on the basis of published experimental data which describe a process of a body being infected with a virus. We calculated dynamics in the immune and neuroendocrine system parameters under a virus infection allowing for disorders in the marrow synthetic function. The model is developed within the framework of a concept viewing a human body as a multi-level model allowing for interactions between its systems and functional state of examined organs under influences exerted on them by hazardous factors of different genesis. The performed research gives a qualitative idea on biological factors which explain an infectious agent kinetics under a virus infection and impacts exerted by factors of various genesis. The results can be applied for adjusting parameters of existing population models, spread and clinical course of various infections, and for making long-term forecasts on an epidemiologic situation which is necessary when we analyze infectious diseases risks, including those which occur under impacts exerted on a human body by hazardous environmental factors.

Key words: mathematical model, dynamic system, virus disease, inborn immunity, acquired immunity, neuroendocrine regulation.

References

1. Voronin E.E., Latysheva I.B. VICH-infektsiya v Rossiiskoi Federatsii [HIV in the Russian Federation]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*, 2016, no. 9 (142), pp. 6–8 (in Russian).
2. Zhdanov V.M., Bukrinskaya A.G. Reproduktsiya miksovirusov (virusov grippa i skhodnykh s nimi) [Mixoviruses reproduction (influenza viruses and those similar to them)]. Moscow, Meditsina, Publ., 1969, 280 p. (in Russian).
3. Zaitseva N.V., Lanin D.V., Chereshev V.A. Immunnaya i neuroendokrinная regulatsiya v usloviyakh vozdeistviya khimicheskikh faktorov razlichnogo geneza [Immune and neuroendocrine regulation under exposure to chemical factors of various genesis]. Perm', Izdatel'stvo Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta, Publ., 2016, 236 p. (in Russian).

© Trusov P.V., Zaitseva N.V., Chigvintsev V.M., Lanin D.V., 2017

Petr V. Trusov – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Head of Mathematic Modeling of Systems and Processes Department, Chief Researcher (e-mail: tpv@matmod.pstu.ac.ru, tel.: +7 (342) 239-16-07).

Nina V. Zaitseva – Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: znv@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34).

Dmitrii V. Lanin – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher at Immune Biological Diagnostic Techniques Department, Professor at Human Ecology and Life Safety Department (e-mail: dmlan@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04).

Vladimir M. Chigvintsev – Researcher at Mathematic Modeling of Systems and Processes Department, post-graduate student at Mathematic Modeling of Systems and Processes Department (e-mail: cvm@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04).

* The research was performed due to financial support by RFBR within the scientific project No 16-31-00333 mol_a.

4. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Neuroendokrinnye mekhanizmy regulyatsii funktsii immunnnoi sistemy [Neuroendocrine Mechanisms for Regulation of Immune System]. *Uspekhi sovremennoi biologii*, 2011, no. 2, pp. 122–134 (in Russian).
5. Lanin D.V., Lebedeva T.M. Vozdeistvie khimicheskikh faktorov sredy obitaniya na funktsii i vzaimosvyazi regulatorynykh sistem u detei [The influence of chemical environmental factors on functions and interrelationships of regulatory systems in children]. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 94–96 (in Russian).
6. Marchuk G.I., Berbentsova E.P. Ostrye pnevmonii. Immunologiya, otsenka tyazhesti, klinika, lechenie [Acute pneumonias. Immunology, gravity assessment, clinical course, and treatment]. Moscow, Nauka, Publ., 1989, 304 p. (in Russian).
7. Zaitseva N.V., Shur P.Z., May I.V., Kiryanov D.A. Metodicheskie podkhody k otsenke integral'nogo riska zdorov'yu naseleniya na osnove evolyutsionnykh matematicheskikh modelei [Approaches to the assessment of integrated health risk population based on evolution of mathematical models]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2011, no. 10, pp. 6–9 (in Russian).
8. Stepanenko L.A., Savchenkov M.F., Il'ina S.V., Anganova E.V., Savilov E.D. Otsenka sostoyaniya immunnnoi sistemy detskogo naseleniya kak markera tekhnogenogo zagryazneniya okruzhayushchei sredy [An assessment of the immune status of the children population as a marker of technogenic pollution of the environment]. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no.12, pp. 1129–1133 (in Russian).
9. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Regulatorynaya metasistema (immunoneiroendokrinnyaya regulyatsiya gomeostaza) [Regulatory meta-system (immune-neuroendocrine homeostasis regulation)]. Moscow, Meditsina, Publ., 2002, 166 p. (in Russian).
10. Savilov E.D., Il'ina S.V. Osobennosti infektsionnoi patologii detskogo naseleniya v usloviyakh tekhnogenogo zagryazneniya okruzhayushchei sredy [Features of Infectious Pathology in the Child Population in the Conditions of Technogenic Pollution of the Environment]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*, 2012, no. 1 (62), pp. 58–63 (in Russian).
11. Savilov E.D., Mal'tsev M.V. Epidemiologicheskaya kharakteristika virusnogo gepatita S v usloviyakh krupnogo promyshlennogo goroda [Epidemiological characteristic of viral hepatitis c in large industrial city settings]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2007, no. 1, pp. 70–71 (in Russian).
12. Stepanenko L.A., Il'ina S.V., Savilov E.D. Osobennosti sostoyaniya spetsificheskogo immuniteta k upravlyаемым infektsiyam u detei (na primere kori i poliomiellita) v usloviyakh vozdeistviya tekhnogennoi nagruzki [Peculiarities of specific immunity to manageable infections in children (on the examples of measles and polyomyelitis) under impacts exerted by technogenic loads]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2007, no. S3, pp. 66–68 (in Russian).
13. Savilov E.D., Anganova E.V., Il'ina S.V., Stepanenko L.A. Tekhnogennoe zagryaznenie okruzhayushchei sredy i zdorov'e naseleniya: analiz situatsii i prognoz [Technogenic environmental pollution and the public health: analysis and prognosis]. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 6, pp. 507–512 (in Russian).
14. Zaitseva N.V., Kiryanov D.A., Lanin D.V., Chigvintsev V.M. A mathematical model of the immune and neuroendocrine systems mutual regulation under the technogenic chemical factors impact. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2014/492489/abs/> (18.04.2017)
15. Andrew M.E., Churilla A.M., Malek T.R., Braciale V.L., Braciale T.J. Activation of virus specific CTL clones: antigen-dependent regulation of interleukin 2 receptor expression. *J Immunol*, 1985, no. 134 (2), pp. 920–925.
16. Tamura S.I., Iwasaki T., Thompson A.H., Asanuma H., Chen Z., Suzuki Y., Aizawa C., Kurata T. Antibody-forming cells in the nasal-associated lymphoid tissue during primary influenza virus infection. *Journal of General Virology*, 1998, vol.79, no. 2, pp. 291–299.
17. Ashley N.T., Demas G.E. Neuroendocrine-immune circuits, phenotypes, and interactions. *Hormones and Behavior*, 2017, vol. 87, pp. 25–34.
18. Bairagi N., Chatterjee S., Chattopadhyay J. Variability in the secretion of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and cortisol and understandability of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dynamics – a mathematical study based on clinical evidence. *Mathematical Medicine and Biology*, 2008, vol. 25, no. 1, pp. 37–63.
19. Bellavance M., Rivest S. The neuroendocrine control of the innate immune system in health and brain diseases. *Immunological Reviews*, 2012, vol. 248, no. 1, pp. 36–55.
20. Bocharov G.A., Romanyukha A.A. Mathematical model of antiviral immune response III. Influenza A virus infection. *Journal of Theoretical Biology*, 1994, vol. 167, no. 4, pp. 323–360.
21. Chapman C.R., Tuckett R.P., Song C.W. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *Journal of Pain*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 122–145.
22. Zabel P., Horst H.J., Kreiker C., Schlaak M. Circadian rhythm of interleukin-1 production of monocytes and the influence of endogenous and exogenous glucocorticoids in man. *Klinische Wochenschrift*, 1990, vol. 68, no. 24, pp. 1217–1221.

23. Bergeron Y., Ouellet N., Deslauriers A., Simard M., Olivier M., Bergeron M. Cytokine kinetics and other host factors in response to pneumococcal pulmonary infection in mice. *Infect. Immun*, 1998, vol. 66, no. 3, pp. 912–922.
24. Demas G.E., Adamo S.A., French S.S. Neuroendocrine-immune crosstalk in vertebrates and invertebrates: Implications for host defence. *Functional Ecology*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 29–39.
25. Pace T.W., Negi L.T., Adame D.D., Cole S.P., Sivilli T.I., Brown T.D., Issa M.J., Raison C.L. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, no. 34, pp. 87–98.
26. Felig P., Frohman L. Endocrinology and metabolism, 4th ed. New York, McGraw-Hill, Publ., 2001, 1562 p.
27. Gloff C., Wills R. Pharmacokinetics and Metabolism of Therapeutic Cytokines. In B. Ferraiolo, M. Mohler, C. Gloff, eds. New York, Plenum Press, Publ., 1992, pp. 127–150.
28. Haus E., Smolensky M.H. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiology international*, 1999, vol. 16, no. 5, pp. 581–622.
29. Heffner K.L. Neuroendocrine Effects of Stress on Immunity in the Elderly: Implications for Inflammatory Disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2011, vol. 31, no. 1, pp. 95–108.
30. Heijnen C.J. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: current knowledge and future perspectives. *Brain, behavior, and immunity*, 2007, vol. 21, no. 1, pp. 1–8.
31. Julkunen I., Melen K., Nyqvist M., Pirhonen J., Sareneva T., Matikainen S. Inflammatory responses in influenza A virus infection. *Vaccine*, 2000, vol. 19, no. 1, pp. 32–37.
32. Muraguchi A., Kehrl J.H., Longo D.L., Volkman D.J., Smith K.A., Fauci A.S. Interleukin 2 receptors on human B cells. Implications for the role of interleukin 2 in human B cell function. *The Journal of experimental medicine*, 1985, vol. 161, no. 1, pp. 181–97.
33. Joklik W.K. Interferons. In: B.N. Fields, ed. New York, Raven Press, Publ., 1985, pp. 281–307.
34. Keenan K.P., Combs J.W., McDowell E.M. Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury. *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*, 1983, vol. 42, no. 1, pp. 231–252.
35. Kerdiles Y., Ugolini S., Vivier E. T cell regulation of natural killer cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 2013, vol. 210, no. 6, pp. 1065–1068.
36. Marchuk G.I., Petrov R.V., Romanyukha A.A., Bocharov G.A. Mathematical model of antiviral immune response. I. Data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis B. *Journal of Theoretical Biology*, 1991, vol. 151, no. 1, pp. 1–40.
37. Miyake S. Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 1–15.
38. Carroll B.J., Cassidy F., Naftolowitz D., Tatham N.E., Wilson W.H., Iranmanesh A., Liu P.Y., Veldhuis J.D. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007, vol. 115, pp. 90–103.
39. Ronni T., Sareneva T., Pirhonen J., Julkunen I. Activation of IFN- α , IFN- γ , MxA, and IFN regulatory factor 1 genes in influenza A virus-infected human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of immunology*, 1995, vol. 154, no. 6, pp. 2764–2774.
40. Sareneva T., Matikainen S., Kurimoto M., Julkunen I. Influenza A virus-induced IFN- α /beta and IL-18 synergistically enhance IFN- γ gene expression in human T cells. *Journal of immunology*, 1998, vol. 160, no. 12, pp. 6032–6038.
41. Suarez E.C., Sundry J.S., Erkanli A. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2015, no. 44, pp. 137–147.
42. Vinther F., Andersen M., Ottesen J.T. The minimal model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of Mathematical Biology*, 2011, vol. 63, no. 4, pp. 663–690.
43. Wohlfart C. Neutralization of Adenoviruses: Kinetics, Stoichiometry, and Mechanisms. *J Immunol*, 1988, vol. 62, no. 7, pp. 2321–2328.
44. World Health Organization World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. *World Health Organization*, 2016, 121 p.

Trusov P.V., Zaitseva N.V., Chigvintsev V.M., Lanin D.V. Mathematical model for describing anti-virus immune response regulation allowing for functional disorders in a body. *Health Risk Analysis*, 2017, no. 4, pp. 117–128. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.13.eng

Получена: 18.08.2017

Принята: 20.12.2017

Опубликована: 30.12.2017