



ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ)

П.В. Трусов¹, Н.В. Зайцева², В.М. Чигвинцев^{1,2}

¹Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Комсомольский проспект, 29

²Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Цель работы состоит в создании математической модели регуляции противовирусного иммунного ответа с учетом влияний, вызванных экспозицией химическими факторами различной природы. Анализ реакции организма на инфекцию проведен с учетом механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Построенная математическая модель позволяет описывать пространственное распределение иммунных и инфекционных агентов в различных органах и тканях с помощью учета времен запаздывания взаимодействия компонент процессов. Математическая модель представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, отдельные слагаемые которой описывают скоростные характеристики процессов, действующих на эволюцию развития инфекционного заболевания. В работе предложен алгоритм проведения эксперимента по идентификации ряда параметров влияния химических факторов на взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем. Проведен расчет динамики показателей иммунной и нейроэндокринной систем при вирусной инфекции в условиях экспериментальной экспозиции оксидом алюминия. Представленный подход выполнен 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 причинах, объясняющих количественное изменение вирусного агента при иммунной реакции организма в условиях воздействия различных факторов. Данный подход может быть использован 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.

На данный момент является актуальной задача описания взаимосвязи систем адаптации, модифицирующих свою работу по сохранению оптимального состояния при изменяющихся внешних условиях. Проблема представляет значимый интерес для специалистов, изучающих механизмы нейроэндокринной регуляции и иммунных процессов [1, 2].

В существующих работах по данному направлению описываются разнообразные проявления взаимных регуляторных влияний рассматриваемых систем [3, 4]. В исследованиях описывается нейроэндокринная регуляция иммунной системы [5, 6] и управляющее влияние иммунной системы, например, через выделение цитокинов как на саму себя, так и на нейроэн-

© Трусов П.В., Зайцева Н.В., Чигвинцев В.М., 2019

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).

Зайцева Нина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор; директор (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

докринный контур регуляции [7, 8]. У специалистов по данной тематике сформировалось общее представление, что нейроэндокринный и иммунный контуры регуляции представляют собой «мега»-регуляторную метасистему [9, 10], которая управляет сложным многоуровневым процессом регуляции в организме человека. Иммунная система выполняет защитные функции организма, в том числе – от вирусных инфекций, потери от которых составляют значимую долю в ущербе популяции от нарушений здоровья различного характера и являются значительной медико-социальной проблемой [11].

Техногенные факторы среды обитания могут привести к патоморфозу, ухудшить течение и исход инфекционных заболеваний [12, 13]. Испытывают влияние и регуляторные (иммунная и нейроэндокринная) системы: например, ранее показано [14, 15], что техногенные химические факторы оказывают негативное влияние на функционирование указанных систем.

Применяемые для изучения данных механизмов влияния методы наблюдения или экспериментальный подход с последующей статистической обработкой для оценки функциональных нарушений иммунной и нейроэндокринной систем при всей их значимости не позволяют в полной мере осуществлять анализ 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.

Математическое моделирование является одним из наиболее эффективных подходов нахождения оптимальной стратегии по изучению, а также прогнозированию течения вирусных заболеваний. Описываемый подход позволяет сократить время и ресурсы, необходимые для решения поставленной задачи. Математические модели дают возможность проводить анализ влияния 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 [16, 17, 18].

Цель исследования – разработка подходов для оценки реакций организма на инфекционное заболевание с учетом взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем в условиях влияния оксида алюминия при накоплении функциональных нарушений в организме человека.

Материалы и методы. Для изучения негативного влияния химических агентов на взаимодействие элементов иммунной и нейроэндокринной систем разработана экспериментальная методика по определению влияния факторов на активность иммунных клеток, осуществляющих защиту организма от инфекций.

В качестве влияющего фактора в работе выступает оксид алюминия. Техногенное загрязнение металлами относится к распространенным проблемам промышленно развитых территорий. При этом особенности влияния этой группы загрязнителей на здоровье населения определяются способностью изменять работу иммунных клеток, проявляя как подавляющее, так и стимулирующее действие на клетки иммунной системы, а также на производимые ими управляющие белки. Подавляющие эффекты соединений алюминия реализуются через угнетение функций иммунных клеток (Т- и В-лимфоцитов и макрофагов) и продукции управляющих белков, изменение соотношения количества иммунных клеток.

Эксперимент проводился на неразделенной популяции иммунных клеток – Т-хелперы (CD3/4), В-клетки (CD19/22), NK-клетки (CD16/56), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3/8) – выделенной из образца периферической крови человека. Рассматривался совокупный отклик популяции иммунных клеток на воздействие. Для оценки функциональности каждого вида клеток был выбран свой специфический показатель, отражающий работу только одного типа иммунных клеток.

В качестве действующих факторов, запускающих (регулирующих) процесс работы иммунных клеток, рассматривалось влияние управляющих элементов – интерлейкина-1, интерлейкина-2, кортизола, наличие вирусов (в качестве симулятора вирусов выступал раствор на основе гемагглютинаина и конканавалина, вызывающий аналогичную реакцию иммунной системы). Изменение функциональной активности изучаемой популяции иммунных клеток оценивалось по продукции специфичных управляющих белков.

Концентрация симулятора вирусной нагрузки (универсальный митоген на основе гемагглютинаина и конканавалина), используемого в экспериментальных работах, находилась в пределах 10–1000 мкг/мл. Действующие уровни интерлейкина-1 определялись исходя из данных об изменении концентрации цитокина у здоровых людей. Интервал нормы для интерлейкина-1 составляет 0–10 пг/мл. Уровни концентрации интерлейкина-2 определялись исходя из данных, полученных у здоровых людей и границ существующей нормы, и составили 10 и 100 пг/мл. Интервал нормы для кортизола – 138–635 нмоль/л. Анализировалось влияние двух уровней концентрации алюминия – 0,01 и 0,1 мг/л – при предельно допустимых концентрациях в воде – 0,2 мг/л.

Количество необходимых опытов определено исходя из необходимости учета влияния действующих факторов: интерлейкина-1, интерлейкина-2, кортизола, оксида алюминия и вирусной нагрузки. 16 опытов являются полуреplikой полного факторного эксперимента для пяти факторов. Общий вид искомой функции влияния факторов на продукцию клетками маркерных белков:

$$\begin{aligned}
y(x_i) = & b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + \\
& + b_{1,4}x_1x_4 + b_{2,4}x_2x_4 + b_{3,4}x_3x_4 + b_{1,5}x_1x_5 + \\
& + b_{2,5}x_2x_5 + b_{3,5}x_3x_5 + b_{4,5}x_4x_5 + b_{1,4,5}x_1x_4x_5 + \\
& + b_{2,4,5}x_2x_4x_5 + b_{3,4,5}x_3x_4x_5,
\end{aligned} \quad (1)$$

где $y(x_i)$ – концентрация маркерного белка, характеризующего функциональную деятельность иммунных клеток;

b_j – искомые коэффициенты модели;

x_1 – концентрация симулятора вирусной нагрузки;

x_2 – концентрация интерлейкина-1;

x_3 – концентрация интерлейкина-2;

x_4 – концентрация кортизола;

x_5 – концентрация оксида алюминия.

Все показатели были обезразмерены в пересчете на их максимальное значение, полученное в эксперименте, в результате чего все переменные математической модели имеют одинаковый порядок. Максимальная концентрация интерферона-гамма – 30,62 (пг/мл) и интерлейкина-8 (пг/мл).

Для описания взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем в условиях влияния оксида алюминия при накоплении функциональных нарушений в организме человека используется структурная схема, представленная на рис. 1, которая состоит из совокупности взаимосвязанных элементов систем, являющихся важнейшими составляющими в реакции организма на вирусную инфекцию. В модели учитывается функциональное состояние включенных в рассмотрение органов.

Ввиду сложности описываемых взаимодействий иммунной и нейроэндокринной систем в работе принят ряд упрощающих предположений, исполь-

зующихся 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 удаления макрофагами клеток, пораженных вирусом, сопровождается синтезом информационных молекул (цитокина) интерлейкина-1 [19]. Появление в крови повышенного содержания интерлейкина-1 способствует выработке Т-хелперами интерлейкина-2 и стимулирует специфические рецепторы гипоталамуса на выработку рилизинг-гормона кортиколиберина, который, действуя на переднюю долю гипофиза, вызывает секрецию аденокортикотропного гормона (АКТГ) [18]. АКТГ, 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 [20], цитотоксические Т-лимфоциты [21] и В-клетки [22]. Основная функция NK-клеток связана с уничтожением инфицированных клеток на ранних этапах защиты организма против вирусных инфекций. В данной работе учитывается

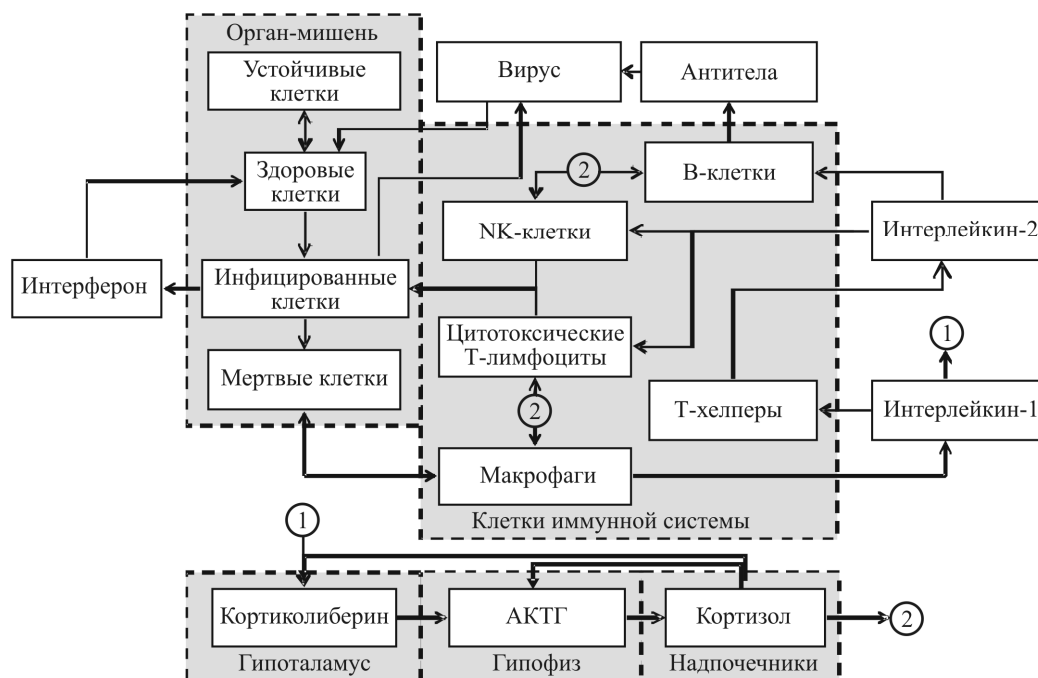


Рис. 1. Концептуальная схема функционирования иммунной и нейроэндокринной систем в случае вирусной инфекции

угнетающее влияние кортизола [23, 24] и стимулирующее влияние интерлейкина-2 [25] на NK-клетки.

Еще одним механизмом первичной противовирусной защиты организма является выработка зараженными клетками интерферона [23, 26]. Основными механизмами специфического приобретенного иммунного ответа являются производство В-клетками антител [27], связывающих свободные вирусы, и уничтожение зараженных вирусом клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами [23]. Кортизол ока-

зывает подавляющее действие на противовирусную активность рассматриваемых клеток.

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 (2):

$$\begin{cases}
 \frac{dC_{HE}}{dt} = k_1(C_{HE} + C_R)C_D + k_2C_R - k_3C_{HE}C_{IFN} - k_4C_{HE}C_V \\
 \frac{dC_I}{dt} = k_4C_{HE}C_V - k_5C_{NK}C_IC_{IL2} \left(1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)} \right) - \\
 - k_6C_{CTL}C_I \left(1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)} \right) H(C_{CTL} - k_{46}) - k_7C_I \\
 \frac{dC_R}{dt} = k_3C_{HE}C_{IFN} - k_2C_R \\
 \frac{dC_{IFN}}{dt} = k_{10}C_I - k_{11}C_{HE}C_{IFN} - k_{12}C_{IFN} \\
 \frac{dC_D}{dt} = k_7C_I + k_5C_{NK}C_IC_{IL2} \left(1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)} \right) + \\
 + k_6C_{CTL}C_I \left(1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)} \right) H(C_{CTL} - k_{46}) - k_{13}C_DC_M \\
 \frac{dC_V}{dt} = k_{14}C_I - k_{15}C_VC_A - k_{16}C_VC_{HE} - k_{17}C_V \\
 \frac{dC_M}{dt} = k_{18}F_b - k_{19}C_M \\
 \frac{dC_{IL1}}{dt} = k_{20}C_MC_D \left(1 - k_{21} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)} \right) - k_{22}C_{IL1} \\
 \frac{dC_{TH}}{dt} = k_{23}F_b - k_{24}C_{TH} \\
 \frac{dC_{IL2}}{dt} = k_{25}C_{TH}C_{IL1} - k_{26}C_{IL2} \\
 \frac{dC_{NK}}{dt} = k_{27}F_b - k_{28}C_{NK} \\
 \frac{dC_{CTL}}{dt} = k_{29} + k_{30}C_{CTL}C_{IL2} - k_{32}C_{CTL} - k_{31}C_{CTL}C_I \left(1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)} \right) H(C_{CTL} - k_{46}) \\
 \frac{dC_B}{dt} = k_{46} + k_{33}C_BC_{IL2} - k_{34}C_B \\
 \frac{dC_A}{dt} = k_{35}C_B \left(1 - k_{36} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)} \right) H(C_B - k_{45}) - k_{37}C_VC_A - k_{38}C_A \\
 \frac{dC_{CRH}}{dt} = k_{48}F_h \left(1 - k_{39} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)} \right) (1 + k_{40}C_{IL1}) - k_{41}C_{CRH} \\
 \frac{dC_{ACTH}}{dt} = k_{49}F_p \left(1 - k_{42} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)} \right) C_{CRH} - k_{43}C_{ACTH} \\
 \frac{dC_K}{dt} = k_{50}F_aC_{ACTH}(t-T) - k_{44}C_K,
 \end{cases} \quad (2)$$

где C_{HE} – количество здоровых нерезистентных клеток органа-мишени (безразмерная величина);

k_i – коэффициенты модели;

C_R – количество устойчивых (резистентных) клеток органа-мишени (клеток);

C_D – количество мертвых клеток органа-мишени (клеток);

C_{IFN} – концентрация интерферона (МЕ/мл);

C_V – концентрация вирусов (копий/мл);

C_I – количество инфицированных клеток органа-мишени (клеток);

C_{NK} – концентрация НК-клеток (естественные киллеры) (клеток/мл);

C_{IL2} – концентрация интерлейкина-2 (пг/мл);

C_K – концентрация кортизола (нанограмм/мл);

T – время запаздывания (мин);

C_{CTL} – концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов (клеток/мл);

C_M – концентрация макрофагов (моноцитов) (клеток/мл);

C_A – концентрация антител (милиМеждународных единиц/мл – мМЕ/мл);

F_b – функциональная способность костного мозга, синтезирующая функция (безразмерная величина);

C_{ILI} – концентрация интерлейкина-1 (пг/мл);

C_{TH} – концентрация Т хелперов (клеток/мл);

C_B – концентрация В-клеток (клеток/мл);

C_{CRH} – концентрация кортиколиберина (пг/мл);

F_h – функциональная способность гипоталамуса, синтезирующая функция (безразмерная величина);

C_{ACTH} – концентрация адренокортикотропного гормона (АКТГ) (пикограмм/мл – пг/мл);

F_p – функциональная способность гипофиза, синтезирующая функция (безразмерная величина);

F_a – функциональная способность надпочечников, синтезирующая функция (безразмерная величина).

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.

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

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. При анализе результатов эксперимента по оценке влияния факторов на продукцию интерферона-гамма определено, что

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

наибольшее влияние имеет симулятор вирусной нагрузки. Средний нормированный показатель интерферона-гамма при низком уровне воздействия симулятора вирусной нагрузки составил $0,225 \pm 0,058$, при высоком уровне воздействия – $0,323 \pm 0,086$ (между полученными средними значениями существует достоверная разница – $p < 0,05$). Можно сделать вывод, что синтез интерферона-гамма стимулируется симулятором вирусной нагрузки, что согласуется с литературными данными.

Влияние низких концентраций симулятора вирусной нагрузки на продукцию интерферона-гамма значительно модифицируется действием кортизола. Данное явление согласуется с литературными данными о качественном влиянии кортизола [37]. Среднее нормированное значение интерферона-гамма при низком уровне воздействия симулятора вирусной нагрузки совместно с низкой концентрацией кортизола составляет $0,277 \pm 0,098$, при высоком уровне кортизола значение интерферона-гамма равно $0,173 \pm 0,065$ (между полученными средними значениями существует достоверная разница – $p < 0,05$). Графически данные значения показаны на рис. 2, а. Полученная разница может говорить о подавляющем действии кортизола при низких значениях влияющего фактора на иммунные клетки. При высоком значении симулятора вирусной нагрузки не выявлено значимых влияний кортизола.

Основную долю по производству интерферона-гамма в организме человека выполняют инфицированные клетки органа-мишени и NK-клетки. Проведенный эксперимент показал, что производство NK-клетками интерферона-гамма стимулируется управляющим белком, интерлейкином-2. Полученный результат согласуется с имеющимися в литературе данными. Средний нормированный показатель интерферона-гамма при низком уровне воздействия интерлейкина-2 составил – $0,193 \pm 0,049$, при высоком уровне воздействия – $0,289 \pm 0,074$ (между полученными средними значениями существует достоверная разница – $p < 0,05$).

В отличие от симулятора вирусной нагрузки, кортизол оказывает значимое влияние при высоком значении интерлейкина-2. Наблюдаемое различие действия можно объяснить тем, что в случае со стимулятором вирусной нагрузки кортизол подавляет иммунную реакцию на начальной стадии процесса, не давая запускаться всей последующей цепочке защиты организма при малых количествах вируса с целью экономии энергии организма. В случае интерлейкина-2 наличие его в высоких концентрациях может говорить о том, что запущены все защитные механизмы в организме. И кортизол осуществляет контролирующее действие в отношении выделения интерферона-гамма для удержания ответной реакции организма на инфекцию в нормативных рамках. В случае выхода иммунитета из этих рамок интерферон-гамма может наносить повреждение здоровым клеткам, усугубляя заболевание и расходуя повышенное количество энергии.

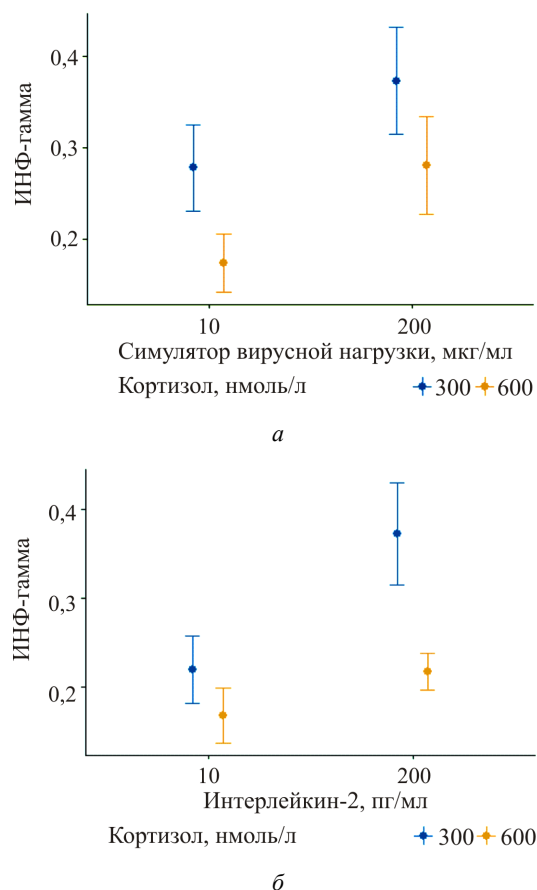


Рис. 2. Средние значения нормированных концентраций интерферона-гамма (ИНФ-гамма) с ошибкой среднего при различной концентрации: а – симулятора вирусной нагрузки с учетом действия кортизола; б – интерлейкина-2 с учетом действия кортизола

Средняя нормированная концентрация интерферона-гамма при высоком уровне воздействия интерлейкина-2 совместно с низкой концентрацией кортизола составляет $0,372 \pm 0,14$, при высоком уровне кортизола концентрация интерферона-гамма – $0,217 \pm 0,048$ (между полученными средними значениями существует достоверная разница – $p < 0,05$), графически данные значения показаны на рис. 2, б. Низкая концентрация кортизола не оказывает значимых влияний на производство интерферона-гамма, стимулированного интерлейкином-2.

С помощью метода наименьших квадратов (ПО Statistica 6.0) идентифицированы параметры модели влияния факторов (1). Для проверки адекватности модели экспериментальным данным проведен дисперсионный анализ. Характеристики полученной модели: $R^2 = 0,187$ и $p = 0,002$. Используется упрощение полученного уравнения с помощью использования методики отбрасывания слагаемых, не вносящих достоверного вклада в значение концентрации интерферона-гамма, на основе критерия Акаике, и мало влияющих слагаемых на основании оценки их коэффициента эластичности. Уравнение (1) с уче-

том полученных значений коэффициентов переписывается в следующем виде:

$$y(x_i) = 0,35 + x_1(0,29x_4 - 0,32) + x_3x_5(0,72x_4 - 0,56), \quad (3)$$

где $y(x_i)$ – нормированная концентрация интерферона-гамма, характеризующего функциональную деятельность иммунных клеток;

x_1 – нормированная концентрация симулятора вирусной нагрузки;

x_3 – нормированная концентрация интерлейкина-2;

x_4 – нормированная концентрация кортизола;

x_5 – нормированная концентрация оксида алюминия.

Полученная зависимость позволяет уточнить коэффициент k_{10} математической модели (2). Данное уточнение учитывает влияние оксида алюминия на ход инфекционного процесса.

Результаты моделирования для трех различных уровней оксида алюминия приведены на рис. 3. Различие в решениях системы уравнений происходит на этапе адаптивного ответа. Исходя из полученных результатов, при максимальном воздействии оксида алюминия (1 мг/л) происходит интенсивная борьба организма с вирусной инфекцией, но организму наносятся значимые повреждения. При среднем воздействии (0,1 мг/л) динамика изменения вирусов гриппа соответствует типичному среднему течению заболевания. При минимальном воздействии внешнего фактора (0,01 мг/л) заболевание длится дольше, но наносится меньший вред организму.

В случае, если оксид алюминия оказывает значительную стимуляцию производства НК-клетками интерферона-гамма, это позволяет большему числу клеток органа-мишени одновременно перейти в резистентное состояние. Это приводит к снижению количества здоровых клеток, используемых вирусами для инфицирования. Данный факт сокращает общее время заболевания, но не изменяет максимальную поврежденность органа-мишени, которым для выбранного для идентификации модели вируса являются верхние дыхательные пути.

Из оценки различий средних концентраций интерлейкина-8 при различных уровнях влияющих факторов установлено, что наибольшее влияние имеет интерлейкин-1. Средняя нормированная концентрация интерлейкина-8 при низком уровне воздействия интерлейкина-1 составила $0,414 \pm 0,046$, при высоком уровне воздействия – $0,493 \pm 0,047$ (между полученными средними значениями существует достоверная разница – $p < 0,05$). Можно сделать вывод, что синтез интерлейкина-8, характеризующий функциональность НК-клеток, стимулируется интерлейкином-1, что согласуется с литературными данными [38]. Влияние

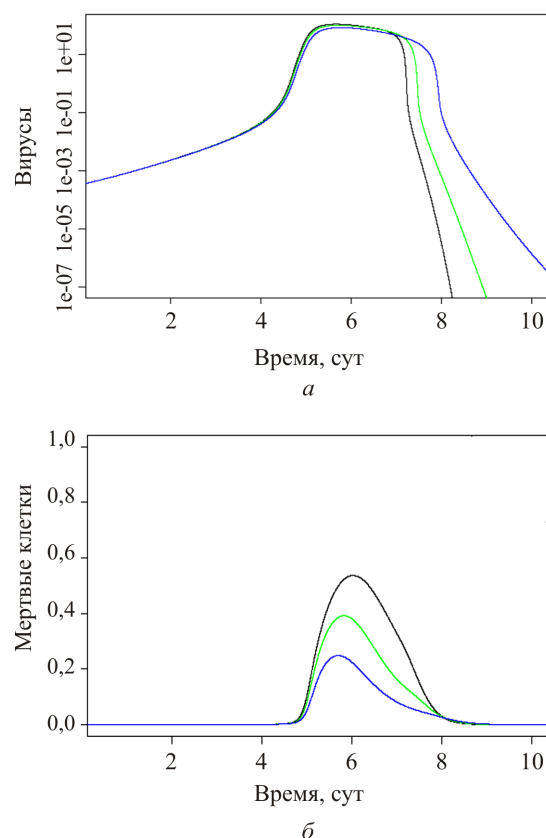


Рис. 3. Зависимость: а – концентрации вирусов в организме человека от времени при различных значениях концентрации алюминия; б – поврежденности органа-мишени от времени при различных значениях концентрации алюминия (синяя линия соответствует концентрации оксида алюминия 0,01 мг/л, зеленая – 0,1 мг/л, черная – 1 мг/л)

низких концентраций интерлейкина-1 на продукцию интерлейкина-8 значительно модифицируется действием кортизола. Данное явление согласуется с литературными данными о качественном влиянии кортизола на функциональность НК-клеток [40]. Средняя нормированная концентрация интерлейкина-8 при низком уровне воздействия интерлейкина-1 совместно с низкой концентрацией кортизола составляет $0,448 \pm 0,08$, при высоком уровне кортизола концентрация интерлейкина-8 равна $0,38 \pm 0,049$ (между полученными средними значениями существует достоверная разница – $p < 0,05$), графически данные значения показаны на рис. 4. Полученная разница может говорить о подавляющем действии кортизола при низких значениях влияющего фактора на иммунные клетки. При высокой концентрации интерлейкина-1 не выявлено значимых влияний кортизола.

Наблюдаемое различие действия можно объяснить тем, что кортизол подавляет иммунную реакцию на начальной стадии процесса, не давая запускаться всей последующей цепочке защиты организма при малых количествах вируса с целью экономии энергии организма.

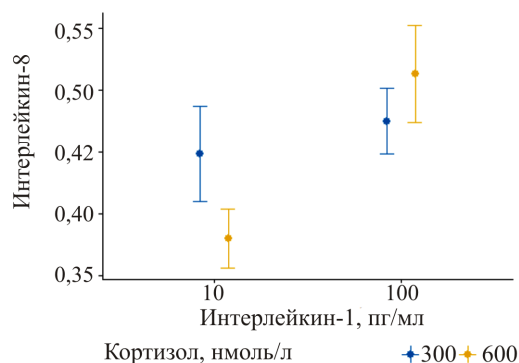


Рис. 4. Средние значения нормированных концентраций интерлейкина-8 с ошибкой среднего при различной концентрации интерлейкина-1 с учетом действия кортизола

Сходное влияние оказывает оксид алюминия на продукцию интерлейкина-8 при воздействии интерлейкина-1. Средняя нормированная концентрация интерлейкина-8 при низком уровне воздействия интерлейкина-1 совместно с низкой концентрацией оксида алюминия составляет $0,453 \pm 0,082$, при высоком уровне алюминия концентрация интерлейкина-8 равна $0,374 \pm 0,042$ (между полученными средними значениями существует достоверная разница – $p < 0,05$), графически данные значения показаны на рис. 5.

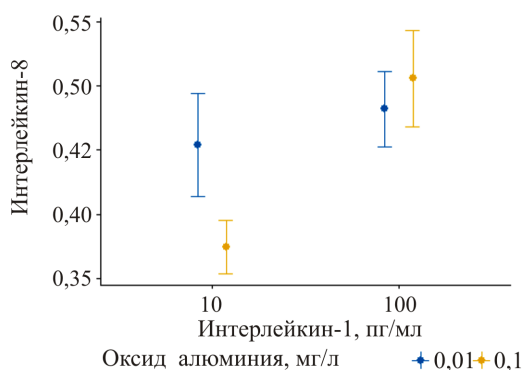


Рис. 5. Средние значения нормированных концентраций интерлейкина-8 с ошибкой среднего при различной концентрации интерлейкина-1 с учетом действия оксида алюминия

С помощью метода наименьших квадратов (ПО Statistica 6.0) идентифицированы параметры модели (1). Полученное уравнение можно переписать в следующем виде с учетом полученных значений коэффициентов:

$$y(x_i) = 0,35 + x_2(0,11 - 0,13x_4 - 0,11x_5), \quad (4)$$

где $y(x_i)$ – нормированная концентрация интерлейкина-8, характеризующего функциональную деятельность иммунных клеток;

x_2 – нормированная концентрация интерлейкина-1;

x_4 – нормированная концентрация кортизола;

x_5 – нормированная концентрация оксида алюминия.

Полученная зависимость позволяет уточнить параметры изменения количества инфицированных клеток при иммунном ответе в системе уравнений (2). Слагаемое $k_5 C_{NK} C_I C_{IL2}$ в уравнении (2) описывает разрушение инфицированных клеток органа-мишени с помощью NK-клеток, без образования новых вирусов.

Для оценки влияния на решение системы уровня воздействия оксида алюминия на функциональность NK-клеток используется функция с уточненным коэффициентом k_5 с применением ранее полученной зависимости (4). Результаты моделирования для трех различных уровней оксида алюминия приведены на рис. 6.

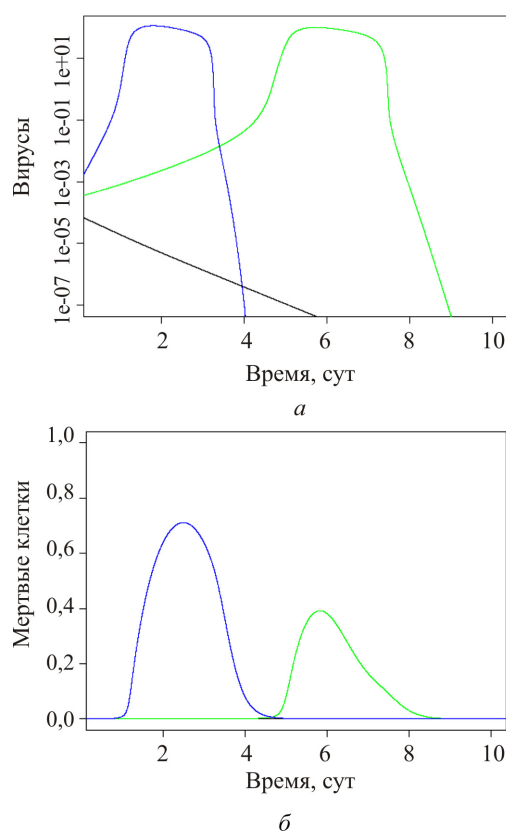


Рис. 6. Зависимость: а – концентрации вирусов в организме человека от времени при различных значениях концентрации алюминия; б – поврежденности органа-мишени от времени при различных значениях концентрации алюминия (черная линия соответствует концентрации оксида алюминия 0,01 мг/л, зеленая – 0,1 мг/л, синяя – 1 мг/л)

Исходя из полученных результатов, при минимальном воздействии оксида алюминия (0,01 мг/л) происходит быстрое выздоровление организма, без проявления симптомов заболевания. При среднем воздействии (0,1 мг/л) и тех же начальных условиях динамика изменения вирусов гриппа соответствует типичному среднему течению заболеванию. При зна-

чительном воздействии внешнего фактора (1 мг/л) происходит быстрое размножение вируса, которое приводит к достижению органом-мишенью границы фатальных повреждений органа. 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 [39].

Выводы. Таким образом, представлена прогностическая математическая модель функционирования регуляторных систем в условиях вирусной инфекции, позволяющая учитывать воздействие химических факторов на ключевые элементы иммунитета. В работе предложен алгоритм проведения эксперимента по идентификации ряда параметров влияния химических факторов на взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем.

Результаты проведенного исследования особенностей иммунной регуляции в эксперименте показали взаимосвязи в системе иммунных управляющих эволюцией белков при сочетанном воздействии кортизола (эндокринного фактора) и алюминия (фактора химической природы). Построенная математическая модель продемонстрировала нелинейный характер выявленных закономерностей влияния химических и физиологических факторов различного генеза на функции иммунных клеток. Выявленные зависимости могут применяться для эффективного прогнозирования нарушений иммунного ответа и оценки межсистемного нейроэндокринного и иммунного взаимодействия, определяющего адаптационные резервы организма в условиях техногенных экспозиций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Heijnen C.J. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: current knowledge and future perspectives // *Brain, behavior and immunity*. – 2007. – Vol. 21, № 1. – С. 1–8.
2. 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.
3. Ashley N.T., Demas G.E. Neuroendocrine-immune circuits, phenotypes, and interactions // *Hormones and Behavior*. – 2017. – Vol. 87. – P. 25–34.
4. 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.
5. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // *Успехи современной биологии*. – 2011. – № 2. – С. 122–134.
6. 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.
7. 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.
8. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 166 с.
9. 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. 122–145.
10. 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.
11. 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. – № 3. – С. 66–68.
12. 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.
13. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска // *Анализ риска здоровью*. – 2013. – № 1. – С. 73–81.
14. 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.
15. 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, М.Ю. Цинкер // *Анализ риска здоровью*. – 2013. – № 1. – С. 3–11.
16. 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 // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2014. – Vol. 2014.

17. 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.
18. 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.
19. 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. 2, № 134. – P. 920–925.
20. 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. – Vol. 161, № 1. – P. 181–97.
21. 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.
22. Haus E., Smolensky M.H. Biologic rhythms in the immune system // *Chronobiology international*. – 1999. – Vol. 16, № 5. – P. 581–622.
23. 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.
24. 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.
25. Joklik W.K., Fields B.N. ed. Interferons. – New York: Raven Press Publ., 1985. – P. 281–307.
26. 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.
27. 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, № 1. – P. 231–252.
28. 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.
29. Жданов В.М., Букринская А.Г. Репродукция миксовирусов (вирусов гриппа и сходных с ними). – М.: Медицина, 1969. – 280 с.
30. 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 // *Infection and Immunity*. – 1998. – Vol. 66, № 3. – P. 912–922.
31. Gloff C., Wills R. Pharmacokinetics and Metabolism of Therapeutic Cytokines. – New York: Plenum Press Publ., 1992. – P. 127–150.
32. Felig P., Frohman L. Endocrinology and metabolism. – New York: McGraw-Hill Publ., 2001. – 1562 p.
33. 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.
34. 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.
35. Upregulation of IFN- γ and Soluble Interleukin-2 Receptor Release and Altered Serum Cortisol and Prolactin Concentration during General Anesthesia / J.M. Brand, P. Schmucker, T. Bredthardt, H. Kirchner // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2001. – Vol. 10, № 21. – P. 793–796. DOI: 10.1089/107999001753238024
36. Effects of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), IL-1 beta and monocytes on lymphokine-activated killer (LAK) induction from natural killer (NK) cells and T lymphocytes / K. Yoneda, T. Osaki, T. Yamamoto, E. Ueta // *Clinical & Experimental Immunology*. – 1993. – Vol. 93, № 2. – P. 229–236.
37. Hormone specific regulation of natural killer cells by cortisol. Direct inactivation of the cytotoxic function of cloned human NK cells without an effect on cellular proliferation / D.M. Callewaert, V.K. Moudgil, G. Radcliff, R. Waite // *FEBS Letters*. – 1991. – Vol. 285, № 1. – P. 108–110.
38. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Острые пневмонии. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. – М.: Наука, 1989. – 304 с.
39. Wohlfart C. Neutralization of Adenoviruses: Kinetics, Stoichiometry, and Mechanisms // *J. Immunol.* – 1988. – Vol. 62, № 7. – P. 2321–2328.
40. Hormone specific regulation of natural killer cells by cortisol. Direct inactivation of the cytotoxic function of cloned human NK cells without an effect on cellular proliferation / D.M. Callewaert, V.K. Moudgil, G. Radcliff, R. Waite // *FEBS Lett.* – 1991. – Vol. 285, №1. – P. 108–110.

Трусов П.В., Зайцева Н.В., Чигвинцев В.М. Оценка риска неблагоприятного течения и исхода инфекционного заболевания при воздействии факторов среды обитания на основные элементы иммунной системы (на примере оксида алюминия) // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 17–29. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.02



ASSESSING RISKS OF ADVERSE CLINICAL COURSE AND OUTCOME OF AN INFECTIOUS DISEASE WITH MATHEMATICAL MODELING OF EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE EXAMPLE OF ALUMINUM OXIDE

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

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 prospect, Perm, 614990, Russian Federation

Our research goal was to create a mathematical model that described anti-viral immune response regulation taking into account influence exerted by exposure to variable chemical factors. We analyzed a body response to an infection taking into account innate and adaptive immunity mechanisms. This created mathematical model helps to describe spatial distribution of immune and infectious agents in various organs and systems due to allowing for time lags occurring during interactions between different components participating in the process. The mathematical model is a system of ordinary differential equations with a retarded argument; separate addends of the model describe velocity properties of the processes that produce their effects on the development of an infectious disease. We suggest an algorithm for conducting an experiment aimed at identifying certain parameters related to influence exerted by chemical factors on interaction between the neuroendocrine and immune systems. We calculated dynamics in parameters of the immune and neuroendocrine systems when a viral infection occurs under experimental exposure to aluminum oxide. The suggested approach is applied within the concept of a multi-level human body model that takes into account interactions between systems and functional state of organs that are being examined under exposure to adverse factors of variable genesis. The conducted research provides a qualitative conception about causes that explain quantitative changes in a viral agent when an immune response occurs in a body under exposure to variable factors. This approach can be applied to adjust parameters of existing population models, spread and clinical course of different infections, and to draw up a long-term forecast of an epidemiologic situation which is necessary when risks of infectious diseases are analyzed, including those occurring when a body is exposed to adverse environmental factors.

Key words: mathematical model, dynamic system, viral disease, innate immunity, adaptive immunity, neuroendocrine regulation.

References

1. 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.
2. 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.
3. Ashley N.T., Demas G.E. Neuroendocrine-immune circuits, phenotypes, and interactions. *Hormones and Behavior*, 2017, vol. 87, pp. 25–34.
4. 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.

© Trusov P.V., Zaitseva N.V., Chigvintsev V.M., 2019

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

5. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Neuroendokrinnye mekhanizmy regulyatsii funktsii immunnoi sistemy [Neuroendocrine Mechanisms for Regulation of Immune System]. *Uspekhi sovremennoi biologii*, 2011, no. 2, pp. 122–134 (in Russian).
6. 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.
7. 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.
8. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Regulatornaya metasistema (immunoneiroendokrinnaya regulyatsiya gomeostaza) [Regulatory Metasystem (Immunoneuroendocrine regulation of Homeostasis)]. Moscow, Meditsina Publ., 2002, 166 p. (in Russian).
9. 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.
10. Savilov E.D., Mal'tsev M.V. Epidemiologicheskaya kharakteristika virusnogo gepatita S v usloviyakh krupnogo promyshlennogo goroda. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2007, no. 1, pp. 70–71 (in Russian).
11. Stepanenko L.A., Il'ina S.V., Savilov E.D. Osobennosti sostoyaniya spetsificheskogo immuniteta k upravlyaemym infektsiyam u detei (na primere kori i poliomiellita) v usloviyakh vozdeistviya tekhnogennoi nagruzki [Features of a condition of specific immunity to controlled infections at children (on an example of measles and poliomyelitis) in conditions of technogenic influence of loading]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2007, no. S3, pp. 66–68 (in Russian).
12. Stepanenko L.A., Savchenkov M.F., Il'ina S.V., Anganova E.V., Savilov E.D. Otsenka sostoyaniya immunnoi sistemy detskogo naseleniya kak markera tekhnogennoy 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).
13. Lanin D.V. Analiz koregulyatsii immunnoi i neuroendokrinnoi sistem v usloviyakh vozdeistviya faktorov riska [The analysis of the co-regulation between the immune and neuroendocrine systems under exposure to risk factors]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2013, no. 1, pp. 73–81 (in Russian).
14. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Mai I.V., Kir'yanov 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).
15. Zaitseva N.V., Trusov P.V., Shur P.Z., Kir'yanov D.A., Chigvintsev V.M., Tsinker M.Yu. Metodicheskie podkhody k otsenke riska vozdeistviya raznorodnykh faktorov sredy obitaniya na zdorov'e naseleniya na osnove evolyutsionnykh modelei [Methodical approaches to health risk assessment of heterogeneous environmental factors based on evolutionary models]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2013, no. 1, pp. 3–11 (in Russian).
16. 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, vol. 2014 (in Russian).
17. 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.
18. 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.
19. 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. *The Journal of Immunology*, 1985, vol. 134, no. 134, pp. 920–925.
20. 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. 181–197.
21. 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.
22. Haus E., Smolensky M.H. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiology international*, 1999, vol. 16, no. 5, pp. 581–622.
23. 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.
24. 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.
25. Joklik W.K., B.N. Fields, eds. Interferons. New York: Raven Press Publ., 1985, pp. 281–307.
26. 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.
27. 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.
28. G.A. Bocharov, A.A. Romanyukha. Mathematical model of antiviral immune response III. Influenza A virus infection. *Journal of Theoretical Biology*, 1994, vol. 167, no. 4, pp. 323–360.

29. Zhdanov V.M., Bukrinskaya A.G. Reproduktsiya miksovirusov (virusov grippa i skhodnykh s nimi). Moscow, Medicina Publ., 1969, 280 p. (in Russian).
30. 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. *Infection and Immunity*, 1998, vol. 66, no. 3, pp. 912–922.
31. Gloff C., Wills R., B. Ferraiolo, eds. Pharmacokinetics and Metabolism of Therapeutic Cytokines. Plenum Press Publ., New York, 1992, pp. 127–150.
32. Felig P., Frohman L., eds. Endocrinology and metabolism. New York, McGraw-Hill Publ., 2001, 1562 p.
33. B.J. Carroll, F. Cassidy, D. Naftolowitz [et al.]. Veldhuis Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007, vol. 115, pp. 90–103.
34. 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.
35. Brand J.M., Schmucker P., Breidhardt T., Kirchner H. Upregulation of IFN- γ and Soluble Interleukin-2 Receptor Release and Altered Serum Cortisol and Prolactin Concentration during General Anesthesia. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2001, vol. 10, no. 21, pp. 793–796. DOI: 10.1089/107999001753238024
36. Yoneda K., Osaki T., Yamamoto T., Ueta E. Effects of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), IL-1 beta and monocytes on lymphokine-activated killer (LAK) induction from natural killer (NK) cells and T lymphocytes. *Clinical & Experimental Immunology*, 1993, vol. 2, no. 93, pp. 229–236.
37. Callewaert D.M., Moudgil V.K., Radcliff G., Waite R. Hormone specific regulation of natural killer cells by cortisol. Direct inactivation of the cytotoxic function of cloned human NK cells without an effect on cellular proliferation. *FEBS Letters*, 1991, vol. 1, no. 285, pp. 108–110.
38. Marchuk G.I., Berbentsova E.P. Ostrye pnevmonii. Immunologiya, otsenka tyazhesti, klinika, lechenie. Moscow, Nauka Publ., 1989, 304 p. (in Russian).
39. Callewaert D.M., Moudgil V.K., Radcliff G., Waite R. Hormone specific regulation of natural killer cells by cortisol. Direct inactivation of the cytotoxic function of cloned human NK cells without an effect on cellular proliferation // *FEBS Lett*, 1991, vol. 285, no. 1, pp. 108–110.
40. Wohlfart C. Neutralization of Adenoviruses: Kinetics, Stoichiometry, and Mechanisms // *J. Immunol.* 1988, vol. 62, no. 7, pp. 2321–2328.

Trusov P.V., Zaitseva N.V., Chigvintsev V.M. Assessing risks of adverse clinical course and outcome of an infectious disease with mathematical modeling of exposure to environmental factors on the example of aluminum oxide. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 17–29. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.02.eng

Получена: 01.02.2019

Принята: 28.02.2019

Опубликована: 30.03.2019