

УДК 519.254, 51-76

## **Регуляция противовирусного иммунного ответа организма: математическая модель, качественный анализ, результаты**

**Трусов П.В.<sup>1,2</sup>, Зайцева Н.В.<sup>1</sup>, Чигвинцев В.М.<sup>\*1,2</sup>, Ланин Д.В.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>*Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Пермский край, Россия*

<sup>2</sup>*Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Пермский край, Россия*

<sup>3</sup>*Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Пермский край, Россия*

**Аннотация.** Исследование процессов, протекающих в нейроэндокринной и иммунной системах, сопряжено с необходимостью учета сложности и разветвленности механизмов регуляции. В предлагаемой статье рассматривается математическая модель для описания противовирусного иммунного ответа с учетом взаимодействующих регуляторных влияний иммунной и нейроэндокринной систем. Для описания врожденного иммунитета в предлагаемой модели используются параметры, отражающие количественные меры концентрации интерферона (индуктор устойчивости к инфицированию клеток органа-мишени) и НК-клеток (отвечают за удаление инфицированных клеток). Моделирование приобретенного иммунитета проводится с использованием параметров, характеризующих концентрацию вирус-специфических цитотоксических Т-клеток и антителообразующих В-лимфоцитов. Регуляторные механизмы, учитываемые в модели, охватывают влияние оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и популяции клеток Т-хелперов. Модель разработана в рамках концепции многоуровневой модели организма человека, учитывающей взаимодействия между системами и функциональное состояние включенных в рассмотрение органов. Представленная модель учитывает пространственную организацию иммунных и инфекционных процессов в различных органах и тканях, для чего введены времена 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. Проведены расчеты динамики показателей иммунной и нейроэндокринной систем при вирусной инфекции с учетом нарушения синтетической функции костного мозга. Проведенное исследование дает качественное представление о биологических факторах, которые могут объяснить кинетику развития вирусной инфекции.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема взаимосвязи адаптивных систем представляет значительный интерес для исследователей, как в области нейроэндокринной регуляции, так и иммунных механизмов [1, 2]. В работах данного направления описываются проявления регуляторных влияний [3, 4]. В исследованиях анализируется нейроэндокринная регуляция иммунной системы [5, 6] и управляющее влияние иммунной системы, например, через выделение цитокинов, как на саму себя, так и на нейроэндокринный контур регуляции [7, 8]. Большинство специалистов считают, что нейроэндокринный и иммунный контуры регуляции представляют супер-регуляторную метасистему [7, 9], 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 которых составляют значимую долю в ущербе популяции от нарушений здоровья различного характера и являются значительной медико-социальной проблемой [10]. Так, среди детского населения высока доля заболеваемости детскими вирусными инфекциями (корь, ветряная оспа, краснуха) [11]. Острые респираторные вирусные инфекции в РФ занимают первое место среди причин временной нетрудоспособности среди взрослого населения [12]. Проблему представляет увеличение частоты заболеваемости вирусными гепатитами [13], ВИЧ-инфекцией [14] и т.д.

Техногенные факторы среды обитания могут привести к патоморфозу, ухудшить течение и исход инфекционных заболеваний [15–17]. Данный процесс происходит с участием регуляторных (иммунной и нейроэндокринной) систем; ранее показано [18, 19], что техногенные химические факторы оказывают негативное влияние на функционирование указанных систем.

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.

Как представляется, 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 [20]. Данный 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 [21, 22].

## КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ПОСТАНОВКА

В данной работе представлена математическая модель, описывающая взаимодействие различных механизмов иммунной и нейроэндокринной систем, учитывающая нарушение функции органов по продукции (синтезу) веществ на примере взаимодействия указанных систем при вирусной инфекции. Структурная схема модели, представленная на рисунке 1, включает совокупность взаимосвязанных элементов иммунной и нейроэндокринной систем, являющихся важнейшими составляющими в

реакции организма на вирусную инвазию. 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.

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 (изменение количества иммуноцитов и вспомогательных клеток иммунной системы), так и качественному (снижению 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 [18, 23], способны приводить к сбою «внешней» регуляции иммунной системы и снижению эффективности иммунного ответа.

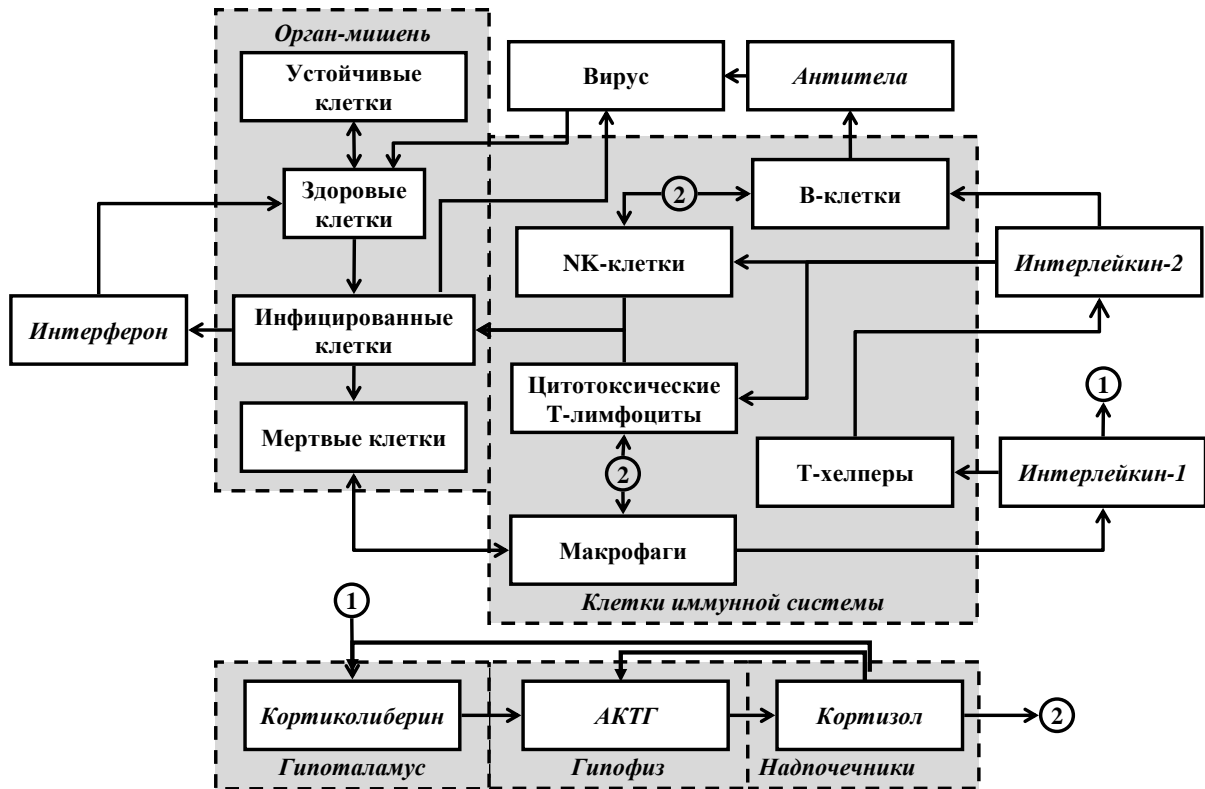


Рис. 1. Схема функционирования иммунной и нейроэндокринной систем в случае вирусной инвазии.

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. В работе принимается, что скорость изменения любой переменной модели определяется текущими значениями всех переменных. В работе используется гипотеза, 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 [24].

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 адренокортикотропного гормона (АКТГ) [25]. 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.

Повышение концентрации интерлейкина-2 стимулирует образование НК-клеток [26], цитотоксических Т-лимфоцитов [27] и В-клеток [28].

Основная функция НК-клеток связана с уничтожением инфицированных клеток на ранних этапах защиты организма против вирусных инфекций. Производство НК-клеток осуществляется костным мозгом. На активность НК-клеток оказывают влияние различные цитокины, производимые организмом. В данной работе учитывается угнетающее влияние кортизола [29, 30] и стимулирующее влияние интерлейкина-2 [31].

Еще одним механизмом первичной противовирусной защиты организма является выработка зараженными клетками интерферона [32]. Интерферон действует на соседние незараженные клетки и вызывает в них невосприимчивость к заражению вирусами (устойчивое состояние) [33]. Состояние устойчивости временно и далее клетка переходит в состояние рефрактерности, невосприимчивости к воздействию интерферона на некоторое время, при этом она является восприимчивой к действию вирусов.

Основными механизмами специфического приобретённого иммунного ответа являются производство В-клетками антител (связывающих свободные вирусы) и уничтожение зараженных вирусом клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами [31]. 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 приобретённого иммунного ответа зависит от функционального состояния костного мозга и предшествующей истории заражения организма данным вирусом.

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ПОСТАНОВКА

Основываясь на приведенной выше схеме взаимодействия, математическую модель механизма регуляции с участием элементов иммунной и нейроэндокринной систем можно описать с помощью построенной модели – системы 18 обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка с запаздывающим аргументом. Идентификация модели была выполнена на основании экспериментальных данных, полученных при исследовании процесса инфицирования организма вирусом гриппа. Использование представленной модели для описания инфекционного процесса, спровоцированного другим вирусом, возможно после доопределения значения

коэффициентов, отражающих специфику данного вируса (скорость репликации, особенности органа-мишени).

Взаимодействия между популяциями клеток и информационными молекулами организма основаны на клонально-селективной теории (теория Бернета, согласно которой в организме возникают клоны В-клеток, 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. Все переменные были обезразмерены в пересчете на их постоянное гомеостатическое значение (таблица 1), в результате чего все переменные математической модели имеют одинаковый порядок.

**Таблица 1.** Переменные модели и нормирующая величина

Переменная	Описание	Нормирующая величина
$C_A$	концентрация антител, [милиМеждународных единиц/мл (мМЕ/мл)]	$7.2 \cdot 10^{-11}$
$C_{ACTH}$	концентрация адренокортикотропного гормона (АКТГ), [пикограмм/мл (пг/мл)]	3.055
$C_B$	концентрация В-клеток, [клеток/мл]	$1.8139 \cdot 10^{-20}$
$C_{CTL}$	концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов, [клеток/мл]	$10^{-16}$
$C_{CRH}$	концентрация кортиколиберина, [пг/мл]	7.659
$C_D$	количество мертвых клеток органа-мишени, [клеток];	$1.7 \cdot 10^{-11}$
$F_a$	функциональная способность надпочечников, синтезирующая функция, [безразмерная величина]	1
$F_b$	функциональная способность костного мозга, синтезирующая функция, [безразмерная величина]	1
$F_h$	функциональная способность гипоталамуса, синтезирующая функция, [безразмерная величина]	1
$F_p$	функциональная способность гипофиза, синтезирующая функция, [безразмерная величина]	1
$C_{HE}$	количество здоровых нерезистентных клеток органа-мишени, [безразмерная величина]	$1.7 \cdot 10^{-11}$
$C_I$	количество инфицированных клеток органа-мишени, [клеток]	$1.7 \cdot 10^{-11}$
$C_{IL1}$	концентрация интерлейкина-1, [пг/мл]	500
$C_{IL2}$	концентрация интерлейкина-2, [пг/мл]	2
$C_{IFN}$	концентрация интерферона, [МЕ/мл]	$10^{-15}$
$C_K$	концентрация кортизола, [нанограмм/мл]	3.055
$C_M$	концентрация макрофагов (моноцитов), [клеток/мл]	$10^{-15}$
$C_{NK}$	концентрация НК-клеток (естественные киллеры), [клеток/мл]	$10^{-15}$
$C_R$	количество устойчивых (резистентных) клеток органа-мишени, [клеток]	$1.7 \cdot 10^{-11}$
$C_{TH}$	концентрация Т-хелперов, [клеток/мл]	$10^{-6}$
$C_V$	концентрация вирусов, [копий/мл]	$1.7 \cdot 10^{-11}$

### Здоровые клетки

Уравнение, определяющее скорость изменения количества здоровых клеток при вирусной инвазии и иммунном ответе, можно записать в следующем виде:

$$\frac{dC_{HE}}{dt} = k_1(C_{HE} + C_R)C_D + k_2C_R - k_3C_{HE}C_{IFN} - k_4C_{HE}C_V, \quad (1)$$

где  $C_{HE}$  – количество здоровых нерезистентных клеток органа-мишени;  
 $C_R$  – количество устойчивых (резистентных) клеток органа-мишени;  
 $C_D$  – количество мертвых клеток органа-мишени;  
 $C_{IFN}$  – концентрация интерферона;  
 $C_V$  – концентрация вирусов.

Слагаемое  $k_1(C_{HE} + C_R)C_D$  описывает производство новых здоровых клеток органа-мишени. Новые здоровые клетки генерируются в результате размножения здоровых и устойчивых клеток. Количество мертвых клеток опосредованно может стимулировать размножение незараженных клеток вследствие того, что макрофаги при поглощении мертвых клеток выделяют особые белки, которые стимулируют размножение клеток органа-мишени. Коэффициент восстановления (регенерации) клеток эпителия респираторного тракта  $k_1 = 4$  [1/день], его значение определено, исходя из данных о том, что одно деление клетки эпителия длится 0.3–1 день [34].

Слагаемое  $k_2C_R$  характеризует увеличение количества здоровых клеток за счет перехода устойчивых клеток в нормальное здоровое состояние. Резистентные клетки со временем теряют свою устойчивость к вирусу и возвращаются в свое исходное (здоровое) состояние [35]. Коэффициент скорости превращения резистентных клеток в здоровые клетки органа-мишени  $k_2 = 1$  [1/день] [31]. Необходимо отметить, что коэффициент  $k_2$  отличается для различных видов тканей.

Слагаемое  $k_3C_{HE}C_{IFN}$  определяет приобретение здоровой клеткой свойства устойчивости. Переход клетки органа-мишени в устойчивое состояние происходит при взаимодействии с интерфероном. Коэффициент перехода здоровых клеток в устойчивое состояние  $k_3 = 0.01$  [1/день] [33].

Слагаемое  $k_4C_{HE}C_V$  описывает убыль здоровых клеток за счет перехода в инфицированное состояние. Инфицирование происходит в случае встречи вируса и здоровой клетки органа-мишени. Коэффициент инфицирования здоровых клеток  $k_4 = 0.34$  [1/день] [31].

Модель не учитывает естественную смерть клеток, принимается гипотеза, что на временном масштабе течения инфекции данным процессом можно пренебречь. Средняя продолжительность жизни клеток эпителия респираторного тракта составляет 14 дней. В некоторых моделях, описывающих длительные инфекционные процессы (например, где в качестве клеток-мишеней выступают Т-хелперы) [36, 37], используются слагаемые вида:  $-kC_{HE}$ .

### Инфицированные клетки

Для описания изменения количества инфицированных клеток при иммунном ответе используется следующее уравнение:

$$\frac{dC_I}{dt} = k_4C_{HE}C_V - k_5C_{NK}C_IC_{IL2} \left( 1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) - k_6C_{CTL}C_I \left( 1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) H(C_{CTL} - k_{46}) - k_7C_I, \quad (2)$$

где  $C_{NK}$  – концентрация НК-клеток (естественные киллеры);  
 $C_I$  – количество инфицированных клеток органа-мишени;  
 $C_{IL2}$  – концентрация интерлейкина-2;  
 $C_K$  – концентрация кортизола;  
 $C_{CTL}$  – концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов.

Инфицирование описывается случайным процессом встречи вируса и здоровой клетки органа-мишени и описывается членом  $k_4 C_{HE} C_V$ .

Слагаемое  $k_5 C_{NK} C_I C_{IL2} \left( 1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right)$  описывает разрушение инфицированных

клеток органа-мишени с помощью НК-клеток, без образования новых вирусов. Разрушение происходит при встрече инфицированной клетки с НК-клеткой. Интерлейкин-2 оказывает стимулирующее воздействие на активность НК-клеток. Кортизол оказывает угнетающее действие на активность НК-клеток, воздействие кортизола имеет запаздывающий характер, так как требуется время для его доставки из надпочечников к органу-мишени. Время запаздывания угнетающего воздействия кортизола на активность НК-клеток составляет 19 минут ( $T = 0.0132$  [день]) [38]. В работе используется единое время запаздывания исходя из предположения, что необходимо одинаково время на достижение кортизола из надпочечников до места протекания инфекционного процесса. Коэффициент  $k_5 = 0.05$  [1/день] отражает разрушение инфицированных клеток НК-клетками, стимулированных интерлейкином-2. Степень угнетения кортизолом НК-клеток определяется коэффициентом  $k_8 = 0.5$ .

Для описания разрушения инфицированных клеток с помощью цитотоксических Т-лимфоцитов используется слагаемое следующего вида

$k_6 C_{CTL} C_I \left( 1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) H(C_{CTL} - k_{46})$ . Разрушение происходит после встречи

инфицированной клетки с цитотоксическим Т-лимфоцитом, при разрушении клетки не происходит образования новых вирусов. Кортизол оказывает угнетающее действие на работу цитотоксических Т-лимфоцитов. Для описания эффекта накопления данного типа клеток в лимфатических узлах до достижения определенного уровня, используется функция Хевисайда следующего вида  $H(C_{CTL} - k_{46})$ , где  $k_{46} = 1$ . Коэффициент  $k_6 = 0.066$  [1/день] отражает скорость разрушения инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. Значение коэффициента определено из факта, что один цитотоксический Т-лимфоцит может в среднем уничтожить 10 инфицированных клеток за период своего существования [33]. Степень угнетения кортизолом цитотоксических Т-лимфоцитов определяется коэффициентом  $k_9 = 0.5$ .

Необходимо отметить, что эффективность цитотоксических Т-лимфоцитов значительно больше НК-клеток. Основной функцией НК-клеток является сдерживание размножения вирусов на первых этапах инфекции, требуемое для накопления необходимого количества цитотоксических Т-лимфоцитов.

Слагаемое  $k_7 C_I$  характеризует естественную смерть инфицированных клеток, после которой происходит высвобождение новых вирусов. Коэффициент  $k_7 = 1.5$  [1/день] определяет скорость перехода инфицированной клетки в мертвое состояние. Значение коэффициента определяется из того факта, что жизненный цикл инфицированной клетки примерно равен одному дню [39].

### Устойчивые клетки

Уравнение изменения количества устойчивых клеток может быть записано в следующем виде:

$$\frac{dC_R}{dt} = k_3 C_{HE} C_{IFN} - k_2 C_R. \quad (3)$$

Переход в устойчивое состояние здоровых клеток из-за влияния на них интерферона описывается членом  $k_3 C_{HE} C_{IFN}$ .

Слагаемое  $k_2 C_R$  отражает потерю устойчивости к инфекции через конечный промежуток времени для определенной доли клеток и возвращение их в исходное, чувствительное к инфекции, состояние.

### Интерферон

Для описания изменения концентрации интерферона при вирусной инвазии используется следующее уравнение:

$$\frac{dC_{IFN}}{dt} = k_{10} C_I - k_{11} C_{HE} C_{IFN} - k_{12} C_{IFN}. \quad (4)$$

Инфицированные клетки стимулируют врожденный иммунитет, выделяя молекулы интерферона  $\alpha$  и  $\beta$  [32, 40, 41], которые, взаимодействуя со здоровыми клетками, наделяют их свойством устойчивости к инфекции, тем самым эффективно предотвращая распространение вируса. Данный механизм дает организму необходимое время для выработки адаптивного иммунного ответа и полной ликвидации вируса.

Выделение интерферона инфицированными клетками описывается слагаемым  $k_{10} C_I$ . Коэффициент  $k_{10} = 2000$  [1/день] характеризует выработку интерферона инфицированными клетками.

Слагаемое  $k_{11} C_{HE} C_{IFN}$  описывает взаимодействие интерферона со здоровыми клетками органа-мишени для перевода их в устойчивое состояние. Воздействие интерферона на здоровые клетки определяется коэффициентом  $k_{11} = 17$  [1/день] [33].

Естественный распад интерферона описывается последним членом уравнения  $k_{12} C_{IFN}$ . Коэффициент естественного распада интерферона  $k_{12} = 8$  [1/день] [33].

### Мертвые клетки

Следующее уравнение описывает изменение количества мертвых клеток органа-мишени при вирусной инвазии:

$$\begin{aligned} \frac{dC_D}{dt} = & k_7 C_I + k_5 C_{NK} C_I C_{IL2} \left( 1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T_2)} \right) + \\ & + k_6 C_{CTL} C_I \left( 1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) H(C_{CTL} - k_{46}) - k_{13} C_D C_M \end{aligned}, \quad (5)$$

где  $C_M$  – концентрация макрофагов (моноцитов).

Переменная  $C_D$  численно отражает повреждения ткани и является показателем тяжести заболевания [42, 43].

Слагаемое  $k_7 C_I$  характеризует естественную смерть инфицированных клеток, после которой происходит высвобождение новых вирусов. Коэффициент  $k_7 = 1.5$  [1/день] задает скорость перехода инфицированной клетки в мертвое состояние.

Слагаемое  $k_5 C_{NK} C_I C_{IL2} \left( 1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right)$  описывает разрушение инфицированных

клеток органа-мишени с помощью НК-клеток, без образования новых вирусов. Время запаздывания угнетающего воздействия кортизола на активность НК-клеток составляет 19 минут ( $T = 0.0132$  [день]) [38]. Коэффициент  $k_5 = 0.05$  [1/день] отражает разрушение инфицированных клеток НК-клетками, стимулированных интерлейкином-2. Степень угнетения кортизолом НК-клеток задается коэффициентом  $k_8 = 0.5$ .



Для описания разрушение инфицированных клеток с помощью цитотоксических Т-лимфоцитов используется слагаемое вида  $k_6 C_{CTL} C_I \left( 1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) H(C_{CTL} - k_{46})$ .

Для описания эффекта задержки данного типа клеток в лимфатических узлах до достижения определенного количества используется функция Хевисайда следующего вида:  $H(C_{CTL} - k_{46})$ , где  $k_{46} = 1$ .

Коэффициент  $k_6 = 0.066$  отражает разрушение инфицированных клеток цитотоксическими Т лимфоцитами. Степень угнетения кортизолом цитотоксических Т лимфоцитов определяется коэффициентом  $k_9 = 0.5$ , значение коэффициента установлено исходя из соответствия решения системы и реальным данным о изменения показателей при вирусной инфекции.

Слагаемое  $k_{13} C_D C_M$  описывает уничтожение мертвых клеток макрофагами. Коэффициент  $k_{13} = 10$  [1/день] характеризует уничтожение мертвых клеток макрофагами.

### Антиген

Изменение концентрации вирусов при иммунном ответе описывается уравнением следующего вида:

$$\frac{dC_V}{dt} = k_{14} C_I - k_{15} C_V C_A - k_{16} C_V C_{HE} - k_{17} C_V, \quad (6)$$

где  $C_A$  – концентрация антител.

Производство вирусов инфицированными клетками задается слагаемым  $k_{14} C_I$ . Коэффициент выделения вирусов инфицированными клетками органа-мишени –  $k_{14} = 510$  [1/день]. Значение коэффициента определяется из факта, что одна инфицированная клетка выделяет порядка  $10^3$ – $10^4$  вирусов в день [39].

Слагаемое  $k_{15} C_V C_A$  описывает процесс нейтрализации вирусов специфическими антителами. Скорость взаимодействия вирусов и антител задается коэффициентом  $k_{15} = 6.192$  [1/день]. Значение коэффициента основывается на факте, что для нейтрализации одного вируса необходимо 1–10 антител [44].

Уменьшение количества вирусов, вызванное внедрением вирусов в здоровые клетки, описывается членом уравнения  $k_{16} C_V C_{HE}$ . Коэффициент  $k_{16}$ , характеризующий количество вирусов, необходимое для инфицирования здоровой клетки, равен 1.02 [1/день]. Основываясь на *in vitro* экспериментах, для инфицирования одной здоровой клетки необходимо 1–10 вирусов [33]. Разница значений коэффициентов  $k_4$  и  $k_{16}$  обусловлена тем, что для инфицирования здоровой клетки необходимо несколько единиц вирусов.

Слагаемое  $k_{17} C_V$  описывает неспецифическое удаление вирусов, например, с помощью кашля и других механизмов. Коэффициент характеризует неспецифическое удаление вирусов  $k_{17} = 3.4$  [1/день]. Значение коэффициента задается исходя из факта, что неспецифическое физическое удаление вируса занимает 4–24 часа [33].

### Макрофаги

Для описания изменения концентрации макрофагов в органе-мишени предлагается следующее уравнение:

$$\frac{dC_M}{dt} = k_{18} F_b - k_{19} C_M, \quad (7)$$

где  $F_b$  – функциональная способность костного мозга, синтезирующая функция.

Из-за сложности лабораторного определения количества макрофагов в различных органах и системах организма в качестве исследуемой переменной модели выбрано количество моноцитов в крови. Количество моноцитов прямо пропорционально количеству макрофагов в различных органах, так как все «неспециализированные» моноциты переходят в «специализированные» макрофаги.

Первый член уравнения  $k_{18}F_b$  описывает процесс производства макрофагов с учетом снижения интенсивности кроветворной функции костного мозга при ее нарушениях. Коэффициент производства макрофагов принимается равным  $k_{18} = 0.03$  [1/день]. Функциональность костного мозга в отношении производства моноцитов отражает параметр  $F_b$ .

Последний член уравнения  $k_{19}C_M$  характеризует механизм гибели, связанный с концом жизненного цикла макрофага. Коэффициент  $k_{19} = 0.03$  [1/день] описывает естественное выведение макрофагов [31]. Жизненный цикл макрофагов составляет от 14 до 60 суток, после чего они разрушаются и выводятся печенью.

### Интерлейкин-1

Для описания изменения концентрации интерлейкина-1 вводится уравнение следующего вида:

$$\frac{dC_{IL1}}{dt} = k_{20}C_M C_D \left( 1 - k_{21} \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) - k_{22}C_{IL1}, \quad (8)$$

где  $C_{IL1}$  – концентрация интерлейкина-1.

Для описания механизма производства интерлейкина-1 используется слагаемое вида  $k_{20}C_M C_D \left( 1 - k_{21} \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right)$ . При взаимодействии с мертвыми клетками

макрофаги выделяют в кровь интерлейкин-1, при этом кортизол оказывает угнетающее действие на этот процесс. Чем больше мертвых клеток в организме, тем чаще происходит их взаимодействие с макрофагами и тем больше выделяется интерлейкина-1. Коэффициент  $k_{20} = 0.145$  [1/день] характеризует производство макрофагами интерлейкина-1 [45]. Время запаздывания угнетающего воздействия кортизола на производство интерлейкина-1 составляет 19 минут ( $T = 0.0132$  [день]). Степень угнетения кортизолом функции макрофагов определяется коэффициентом  $k_{21} = 0.5$ .

Слагаемое  $k_{22}C_{IL1}$  описывает распад интерлейкина-1 в печени, часть продуктов распада может выводиться через почки. Коэффициент естественного распада интерлейкина-1 принят равным  $k_{22} = 0.1245$  [1/день] [46].

### T-хелперы

Уравнение для описания изменения концентрации T-хелперов может быть записано в следующем виде:

$$\frac{dC_{TH}}{dt} = k_{23}F_b - k_{24}C_{TH}, \quad (9)$$

где  $C_{TH}$  – концентрация T-хелперов.

В предлагаемой модели принимается, что ключевой функцией T-хелперов является выделение интерлейкина-2.

Первый член уравнения  $k_{23}F_b$  описывает производство T-хелперов костным мозгом. Функциональность костного мозга в отношении производства моноцитов отражает параметр  $F_b$ . Коэффициент  $k_{23} = 0.0058$  [1/день] определяет интенсивность производства костным мозгом T-хелперов.

Последний член уравнение  $k_{24}C_{TH}$  характеризует естественную гибель Т-хелперов. Жизненный цикл макрофагов составляет порядка 170 дней, после чего они разрушаются и выводятся печенью. Коэффициент  $k_{24} = 0.0058$  [1/день] описывает естественное выведение Т-хелперов.

### Интерлейкин-2

Запуск активного деления клеток иммунного ответа происходит после первых сигналов организма о наличии вирусной инфекции через стимулирующее влияние интерлейкина-2. Для описания изменение концентрации интерлейкина-2 используется следующее уравнение:

$$\frac{dC_{IL2}}{dt} = k_{25}C_{TH}C_{IL1} - k_{26}C_{IL2}. \quad (11)$$

Для описания механизма производства Т-хелперами интерлейкина-2 используется слагаемое  $k_{25}C_{TH}C_{IL1}$ . Интерлейкин-2 вырабатывается при стимуляции клеток Т-хелперов интерлейкином-1. Коэффициент  $k_{25} = 0.328$  [1/день] характеризует выработку Т-хелперами интерлейкина-2.

Слагаемое  $k_{26}C_{IL2}$  описывает механизм естественного распада интерлейкина-2 в печени. Коэффициент  $k_{26} = 0.248$  [1/день] определяет скорость естественного распада интерлейкина-2.

### НК-клетки

Для описания изменение концентрации НК-клеток предлагается уравнение следующего вида:

$$\frac{dC_{NK}}{dt} = k_{27}F_b - k_{28}C_{NK}. \quad (12)$$

НК-клетки принимают участие в неспецифической защите организма против вирусных внутриклеточных патогенов. Они уничтожают все клетки, которые не проходят распознавание по принципу «свой–чужой». Предложенное уравнение описывает процессы производства НК-клеток костным мозгом и их естественную смерть.

Слагаемое  $k_{27}F_b$  характеризует производство НК-клеток с учетом снижения интенсивности при нарушении кроветворной функции костного мозга. Коэффициент  $k_{27} = 0.11$  [1/день] описывает производство костным мозгом НК-клеток.

Естественная смерть НК-клеток определяется слагаемым вида  $k_{28}C_{NK}$ . Жизненный цикл НК-клеток составляет порядка 7–10 дней, после чего они разрушаются и выводятся печенью. Коэффициент  $k_{28} = 0.11$  [1/день] характеризует естественную гибель НК-клеток.

### Цитотоксические Т-лимфоциты

В здоровом состоянии эффекторные клетки находятся в лимфатических узлах и крови. В случае наличия инфекции в организме, клетки активируются и мигрируют в инфицированные ткани. Изменение концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов при иммунном ответе описывается уравнением следующего вида:

$$\frac{dC_{CTL}}{dt} = k_{29} + k_{30}C_{CTL}C_{IL2} - k_{32}C_{CTL} - k_{31}C_{CTL}C_I \left( 1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) H(C_{CTL} - k_{46}) \quad (13)$$

Слагаемое  $k_{29} = 0.4$  [1/день] характеризует механизм естественного (фонового) производства цитотоксических Т-лимфоцитов, необходимый для поддержания минимального уровня клеток в отсутствие инфекции [31].

Слагаемое  $k_{30}C_{CTL}C_{IL2}$  описывает деление цитотоксических Т-лимфоцитов стимулированное интерлейктином-2, в случае наличия в организме инфекции. Коэффициент деления цитотоксических Т-лимфоцитов при наличии итерлейкина-2  $k_{30} = 8.3$  [1/день] [31].

Для описания уменьшения количества цитотоксических Т-лимфоцитов, при разрушении ими инфицированных клеток, используется слагаемое следующего вида

$$k_{31}C_{CTL}C_I \left( 1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) H(C_{CTL} - k_{46}).$$

Для описания эффекта накопления данного типа клеток в лимфатических узлах до достижения определенного количества, используется функция Хевисайда следующего вида  $H(C_{CTL} - k_{46})$ , где  $k_{46} = 1$ . Коэффициент  $k_{31} = 109.3$  [1/день] отражает разрушение цитотоксических Т-лимфоцитов при взаимодействии с инфицированными клетками. Значение коэффициента определено исходя из факта, что один цитотоксический Т-лимфоцит может уничтожить около 100 инфицированных клеток [33]. Степень угнетения кортизолом цитотоксических Т-лимфоцитов задается коэффициентом  $k_9 = 0.5$ .

Естественная смерть цитотоксических Т-лимфоцитов описывается слагаемым вида  $k_{32}C_{CTL}$ . Жизненный цикл цитотоксических Т-лимфоцитов составляет порядка 2–3 дней, после чего они разрушаются и выводятся печенью. Коэффициент  $k_{32} = 0.4$  [1/день] характеризует естественную гибель цитотоксических Т-лимфоцитов [33].

## В-клетки

Уравнение, описывающее изменение количества В-клеток, предлагается записать в следующем виде:

$$\frac{dC_B}{dt} = k_{47} + k_{33}C_B C_{IL2} - k_{34}C_B, \quad (14)$$

где  $C_B$  – концентрация В-клеток.

Макрофаги стимулируют адаптивный иммунитет, активируя деление вирус-специфических В-клеток, производящих антитела [47].

Слагаемое  $k_{47} = 0.4$  [1/день] характеризует механизм естественного (фонового) производства В-клеток, необходимый для поддержания минимального уровня клеток в отсутствие инфекции [31].

Деление В-клеток, стимулированное интерлейктином-2, при наличии в организме инфекции описывается слагаемым вида  $k_{33}C_B C_{IL2}$ . Коэффициент деления В-клеток при наличии итерлейкина-2 принимается равным  $k_{33} = 11.5$  [1/день] [31].

Слагаемое  $k_{34}C_B$  описывает естественную смерть В-клеток. Жизненный цикл В-клеток составляет порядка 2–3 дней, после чего они разрушаются и выводятся печенью. Коэффициент  $k_{34} = 0.4$  [1/день] характеризует естественную гибель В-клеток [31].

## Антитела

Уравнение, характеризующее изменение относительной концентрации антител, может быть представлено в следующем виде:

$$\frac{dC_A}{dt} = k_{35}C_B \left( 1 - k_{36} \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) H(C_B - k_{45}) - k_{37}C_V C_A - k_{38}C_A. \quad (15)$$

Антитела играют ключевую роль в борьбе с вирусом, нейтрализуя его до того, как он инфицирует клетки органа-мишени, в то время как НК-клетки и цитотоксические Т лимфоциты отвечают за удаление инфицированных клеток и тем самым препятствуют размножению вируса [48].

Слагаемое  $k_{35}C_B \left( 1 - k_{36} \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) H(C_B - k_{45})$  характеризует производство

антител В-клетками. Кортизол оказывает угнетающее действие на выработку антител, действие имеет запаздывающий характер, связанный с пространственным расположением органов. Время запаздывания угнетающего воздействия кортизола на активность В-клеток составляет 19 минут ( $T = 0.0132$  [день]). Для описания эффекта активации выработки антител В-клетками, начинающегося только после достижения В-клетками определенного уровня, используется функция Хевисайда следующего вида  $H(C_B - k_{45})$ , где  $k_{45} = 1$ . Коэффициент  $k_{35} = 0.043$  [1/день] отражает производство антител В-клетками с учетом подавляющего действия кортизола [31]. Степень угнетения кортизолом В-клеток задается коэффициентом  $k_{36} = 0.5$ .

Слагаемое  $k_{37}C_V C_A$  описывает процесс нейтрализации специфическими антителами вирусов. Нейтрализация вирусов антителами определяется коэффициентом  $k_{37} = 146.2$  [1/день] [33].

Для описания естественного распада антител используется слагаемое вида  $k_{38}C_A$ . Распад антител происходит в печени, часть продуктов распада может выводиться через почки. Коэффициент естественного распада антител равен  $k_{38} = 0.043$  [1/день] [31].

## Кортиколиберин

Для описания изменения концентрации кортиколиберина при вирусной инфекции используется следующее уравнение:

$$\frac{dC_{CRH}}{dt} = F_h \left( 1 - k_{39} \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) (1 + k_{40}C_{IL1}) - k_{41}C_{CRH}, \quad (16)$$

где  $F_h$  – функциональная способность гипоталамуса, синтезирующая функция;  $C_{CRH}$  – концентрация кортиколиберина.

Увеличение концентрации интерлейкина-1 в крови повышает скорость производства гипоталамусом кортиколиберина. При этом на скорость изменения концентрации кортиколиберина в организме оказывают влияние четыре процесса: естественного (фонового) производства кортиколиберина, синтез за счет стимуляции гипоталамуса интерлейкином-1, снижение синтетической функции гипоталамуса, подавление синтеза высоким содержанием кортизола и естественное выведение кортиколиберина из организма.

Первое слагаемое уравнения  $F_h \left( 1 - k_{39} \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) (1 + k_{40}C_{IL1})$  описывает выработку кортиколиберина гипоталамусом с учетом влияния кортизола, интерлейкина-1 и синтетической функции гипоталамуса  $F_h$ . Кортизол оказывает

угнетающее действие на активность гипоталамуса, воздействие кортизола имеет запаздывающий характер, так как требуется время для его доставки из надпочечников к органу-мишени. Время запаздывания угнетающего воздействия кортизола на активность гипоталамуса составляет 19 минут ( $T = 0.0132$  [день]). Коэффициент  $k_{39} = 0.5$  отражает степень угнетения кортизолом гипоталамуса и подавление выработки кортиколиберина. Стимулирующее действие интерлейкина-1 на производство кортиколиберина задано коэффициентом  $k_{40} = 1$ .

Второе слагаемое  $k_{41}C_{CRH}$  отвечает за естественное выведение кортиколиберина из организма. Коэффициент естественного выведения кортиколиберина принят равным  $k_{41} = 3.7669$  [1/день]. Значение коэффициента определено из факта, что период полувыведения кортиколиберина в организме человека составляет 4 минуты [49].

### Адренокортикотропный гормон

Для описания изменения концентрации адренокортикотропного гормона используется уравнение следующего вида:

$$\frac{dC_{ACTH}}{dt} = F_p \left( 1 - k_{42} \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) C_{CRH} - k_{43} C_{ACTH}, \quad (17)$$

где  $F_p$  – функциональная способность гипофиза, синтезирующая функция;  
 $C_{ACTH}$  – концентрация адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Кортиколиберин активирует производство гипофизом адренокортикотропного гормона, в свою очередь кортизол оказывает угнетающее воздействие на секреторную функцию гипофиза.

Слагаемое  $F_p \left( 1 - k_{42} \frac{C_K(t-T)}{1 + C_K(t-T)} \right) C_{CRH}$  описывает выработку

адренокортикотропного гормона гипофизом при воздействии на него кортиколиберина. Кортизол оказывает угнетающее действие на производство адренокортикотропного гормона, воздействие кортизола имеет запаздывающий характер, обусловленное пространственным расположением гипофиза и надпочечников, вырабатывающих кортизол. На снижение выработки адренокортикотропного гормона оказывает влияние нарушение синтетической функции гипофиза  $F_p$ . Время запаздывания угнетающего воздействия кортизола на активность гипофиза составляет 19 минут ( $T = 0.0132$  [день]). Коэффициент  $k_{42} = 0.5$  отражает степень угнетения кортизолом гипофиза и подавление выработки адренокортикотропного гормона.

Естественный распад адренокортикотропного гормона описывается слагаемым вида  $k_{43}C_{ACTH}$ . Коэффициент естественного выведения адренокортикотропного гормона  $k_{43} = 0.75716$  [1/день]. Значение коэффициента определено из факта, что период полувыведения адренокортикотропного гормона в организме человека составляет порядка 20 минут [50].

### Кортизол

Изменение концентрации кортизола описывается уравнением следующего:

$$\frac{dC_K}{dt} = F_a C_{ACTH}(t-T) - k_{44} C_K, \quad (18)$$

где  $F_a$  – функциональная способность надпочечников, синтезирующая функция.

Адренокортикотропный гормон воздействует на надпочечники, которые при стимуляции начинают выработку кортизола.

Слагаемое  $F_a C_{ACTH}(t-T)$  описывает механизм увеличения скорости выработки кортизола при увеличении уровня адренокортикотропного гормона с учетом временной задержки, вызванной пространственным расположением надпочечников. На скорость выработки кортизола влияет нарушение синтетической функции надпочечников  $F_a$ . Время запаздывания угнетающего воздействия адренокортикотропного гормона на активность надпочечников составляет 19 минут ( $T = 0.0132$  [день]).

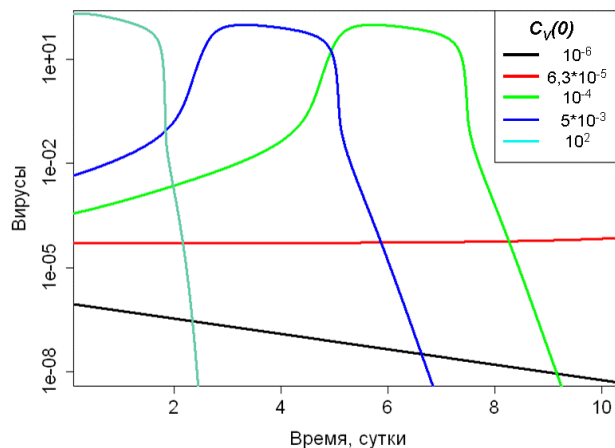
Естественный распад кортизола описывается слагаемым вида  $k_{44} C_K$ . Коэффициент естественного выведения адренокортикотропного гормона равен  $k_{44} = 0.19722$  [1/день]. Значение коэффициента определено из факта, что период полувыведения кортизола в организме человека составляет порядка 76 минут [50].

Система уравнений с начальными условиями  $C_{HE}(0) = C_{HE,0}$ ,  $C_I(-T,0) = C_{I,0}$ ,  $C_R(0) = C_{R,0}$ ,  $C_V(0) = C_{V,0}$ ,  $C_{IFN}(0) = C_{IFN,0}$ ,  $C_D(-T,0) = C_{D,0}$ ,  $C_M(0) = C_{M,0}$ ,  $C_{IL1}(-T,0) = C_{IL1,0}$ ,  $C_{TH}(0) = C_{TH,0}$ ,  $C_{IL2}(0) = C_{IL2,0}$ ,  $C_{NK}(0) = C_{NK,0}$ ,  $C_{CTL}(-T,0) = C_{CTL,0}$ ,  $C_B(0) = C_{B,0}$ ,  $C_A(-T,0) = C_{A,0}$ ,  $C_{CRH}(-T,0) = C_{CRH,0}$ ,  $C_{ACTH}(-T,0) = C_{ACTH,0}$ ,  $C_K(-T,0) = C_{K,0}$  представляет собой задачу Коши, записанную для системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка с запаздывающим аргументом. Для решения полученной задачи Коши используется неявный численный метод Рунге–Кутты третьего порядка – РадоПА, данный алгоритм принадлежит к группе алгоритмов, используемых для решения жестких систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом.

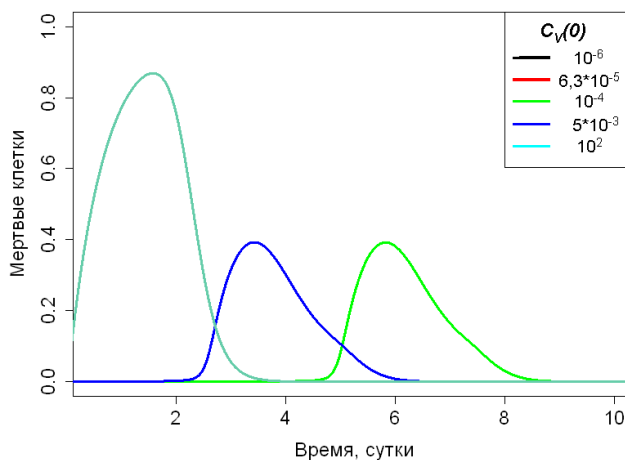
### Описание влияния начального уровня количества вирусов (инициирующей концентрации вирусов)

Проведено исследование по влиянию начальной концентрации вирусов на начало, продолжительность и тяжесть инфекционного заболевания, с целью понимания динамики иммунного ответа организма человека при противовирусной реакции. В результате анализа результатов ранее проведенных исследований стало понятно, что инфицирование вирусом организма может привести к большому спектру болезненных состояний, однако причины различной динамики течения вирусного заболевания не до конца изучены [51].

Как видно на рисунках 2–3, динамика иммунного ответа попадает в одну из трех условных категорий в зависимости от начальной концентрации вирусов  $C_V(0)$ : бессимптомное заболевание, типичное заболевание (средняя форма заболевания) и тяжелое заболевание [52]. Если начальная концентрация вирусов  $C_V(0)$  меньше порогового значения  $V_1$ , болезнь не развивается. Это соответствует бессимптомной инфекции, при которой не наблюдается размножение вируса в организме человека. В этом случае человек считается не заразным, так как вирус быстро удаляется из организма, и концентрация вирусов остается очень низкой и почти не вызывает последующего повреждения органа-мишени. При  $C_V(0)$  в диапазоне от  $6.3 \cdot 10^{-5}$  до  $5 \cdot 10^{-3}$  зависимости  $C_D(t)$  следуют по схожим траекториям, но чем больше  $C_V(0)$ , тем скорее произойдет заболевание.



**Рис. 2.** Зависимость нормированной концентрации вирусов в организме человека от времени при различных начальных значениях концентрации вирусов.



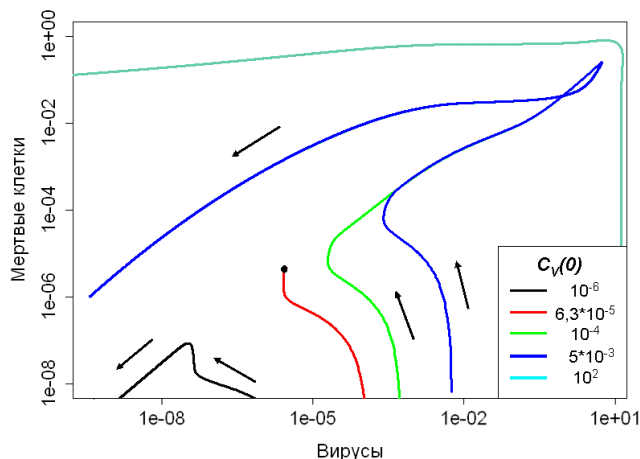
**Рис. 3.** Зависимость поврежденности органа – мишени от времени при различных начальных значениях концентрации вирусов.

Если начальная концентрация вирусов  $C_v(0)$  находится в диапазоне между  $V_1$  и  $V_2$  (значения, разделяющие среднее и тяжелое течение заболевания), динамика заболевания следует похожими траекториями, но чем больше  $C_v(0)$ , тем скорее происходит заболевание (явное проявление симптомов). Другими словами, в этом диапазоне  $C_v(0)$  максимальная концентрация, достигаемая вирусами –  $C_{v,max} = 86$ , максимальная поврежденность органа-мишени –  $C_{D,max} = 0.4$ , длительность заболевания (явное проявление симптомов), в течении которого человек становится источником инфекции, не зависит от начальной концентрации вирусов. Поврежденность органа-мишени при начальной концентрации вирусов равной  $10^{-6}$  и  $6.3 \cdot 10^{-5}$  на данных масштабах не проявляется.

Если начальная концентрация вирусов  $C_v(0)$  больше, чем  $V_2$ , динамика инфекции соответствует тяжелому заболеванию, при котором максимальная концентрация вирусов и поврежденность органа-мишени зависит от начальной концентрации вирусов (при увеличении начальной концентрации вирусов увеличивается и максимальная поврежденность органа-мишени). В этом случае максимальный ущерб может превышать 40 % количества клеток органа-мишени. Такие уровни поврежденности представляют собой серьезную ситуацию, при которой могут развиваться вторичные инфекции, приводящие к гибели организма.



Для используемых в работе значений параметров пороговые значения  $V_1 = 6.3 \cdot 10^{-5}$ ,  $V_2 = 10^{-4}$  и  $V_3 = 5 \cdot 10^{-3}$  при этом начальная концентрация вирусов  $V_1$  создает траекторию, оканчивающуюся в седло-узловой точке, а  $V_1$  является приблизительной величиной, определяемой как самое низкое значение  $C_V(0)$ , для которого траектория заметно отходит от типичного поведения.



**Рис. 4.** Фазовая диаграмма нормированной концентрации вирусов и поврежденности органа-мишени при различных значениях начальной концентрации вирусов вирусной нагрузки  $C_V(0)$ . Направление времени обозначено стрелками.

Рисунок 4 показывает проекцию фазовой диаграммы на переменные  $C_V$  и  $C_D$ . В этой проекции траектории имеют лишь очень ограниченную тенденцию к пересечению. Траектории для начальных условий  $V_1 < C_V(0) < V_2$  совпадают, в соответствии с наблюдением, что траектории очень схожи и только сдвинуты во времени. На этом графике траектория с  $C_V(0) = V_1$  заканчивается в точке  $(C_V, C_D) = (2.7 \cdot 10^{-6}, 9 \cdot 10^{-6})$ . Максимальная концентрация вирусов и максимальная поврежденность органа-мишени при средней форме заболевания составляет  $C_{V,max} = 86$  и  $C_{D,max} = 0.4$ .

### АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ

Область решения динамической системы (1)–(18) состоит из двух областей фазового пространства

$$0 \leq (C_{HE}, C_I, C_R, C_D, C_M, C_{TH}) \leq 1$$

$$0 \leq (C_{INF}, C_V, C_{IL1}, C_{IL2}, C_{NK}, C_{CTL}, C_B, C_A, C_{CRH}, C_{ACTH}, C_K).$$

Внутри этой области для значений базовых параметров система (1)–(18) имеет три стационарных состояния:

- 1) здоровое установившееся состояние  $x_1$ , при котором  $(C_{HE}; C_I; C_R; C_D; C_M; C_{INF}; C_V; C_{IL1}; C_{TH}; C_{IL2}; C_{NK}; C_{CTL}; C_B; C_A; C_{CRH}; C_{ACTH}; C_K) = (1; 0; 0; 0; 1; 0; 0; 0; 1; 0; 1; 0; 0; 0; 7.659; 21; 3.055)$ ,
- 2) пороговое состояние  $x_2$ , для которого  $(C_{HE}; C_I; C_R; C_D; C_M; C_{INF}; C_V; C_{IL1}; C_{TH}; C_{IL2}; C_{NK}; C_{CTL}; C_B; C_A; C_{CRH}; C_{ACTH}; C_K) = (0.9865; 0.00031472; 0.013064; 0.0121; 0.82869; 1.3243; 0.0014698; 0.1638; 0.984; 0.435; 0.274; 1.0005; 1.0037; 0.166739; 9.746; 27.15; 4.39)$ ,

3) пороговое состояние  $x_3$  (высокая степень вирулентности), для которого

$$(C_{HE}; C_I; C_R; C_D; C_M; C_{INF}; C_V; C_{IL1}; C_{TH}; C_{IL2}; C_{NK}; C_{CTL}; C_B; C_A; C_{CRH}; C_{ACTH}; C_K) = (0.0903; 0.056947; 0.82797; 0.5629; 0.034516; 916.91; 2.9646; 0.1638; 0.984; 0.435; 0.274; 1.49024; 130.29; 0.012925; 9.746; 27.15; 4.39).$$

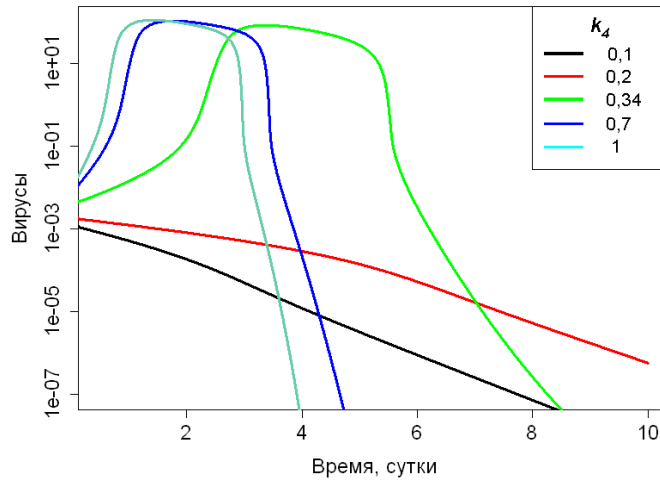
Пороговое состояние разделяет динамику инфекции на бессимптомные заболевания и заболевания средней тяжести, как показано на рисунках 2 и 3. Собственные значения матрицы Якоби для линеаризованной системы (1)–(18) около точки установившегося состояния  $x_1$  имеют отрицательные вещественные части и, следовательно, данная точка асимптотически устойчива. При исследовании решений системы дифференциальных уравнений было установлено, что за исключением небольшого числа случаев, установившееся состояние около точки  $x_1$  остается устойчивым при возмущениях параметров системы. Матрица Якоби для порогового состояния  $x_2$  имеет два комплексных и одно положительное собственное значение и, следовательно,  $x_2$  является седловым узлом. Матрица Якоби для состояния высокой вирусной нагрузки  $x_3$  имеет одно положительное собственное значение и, следовательно,  $x_3$  также является седловым узлом.

## АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

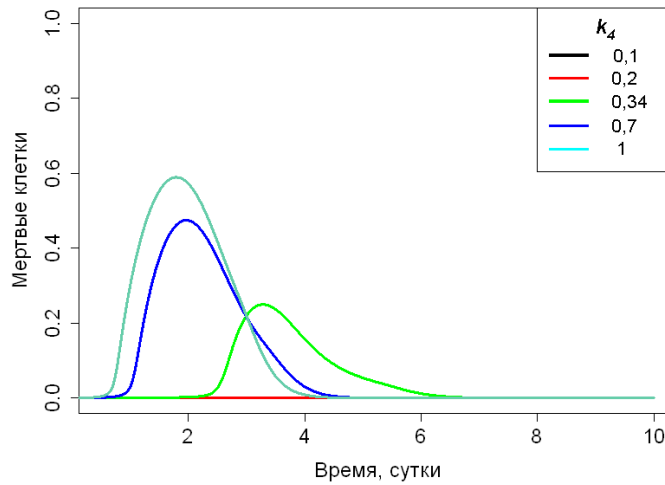
### Анализ чувствительности решения к параметрам, характеризующим вирус

На динамику концентрации вируса оказывают влияние слагаемые  $k_4 C_{HE} C_V$  и  $k_{14} C_I$ , которые описывают скорость инфицирования органа-мишени и скорость производства инфицированными клетками новых вирусов. Когда вирулентность (заразность вируса) высока, вирусы способны инфицировать здоровые клетки с гораздо более высокой скоростью, и они быстрее воспроизводят себя в инфицированных клетках. Поскольку чувствительность к изменению  $k_4$  и  $k_{14}$  качественно по существу одинакова, так как они по своей сути определяют скорости изменения количества вирусов в организме, рассмотрим только параметр  $k_4$ . Изменение значения параметра  $k_4$  влияет на диапазон начальных концентраций вирусов  $C_V(0)$ , вызывающих среднюю форму заболевания.

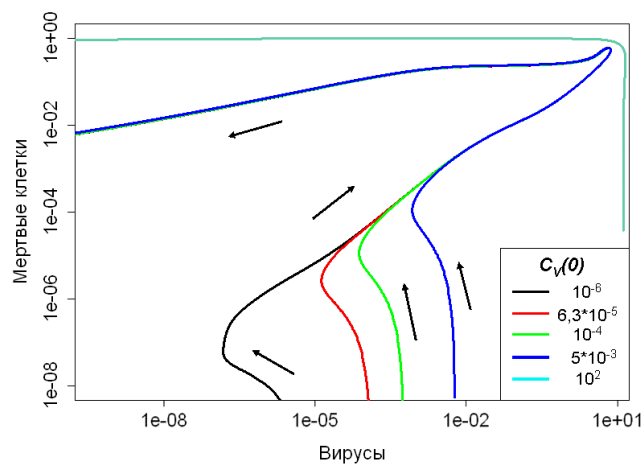
Когда значение  $k_4$  в три раза превышает базовое значение (особо вирулентные штаммы), то независимо от начального значения концентрации вирусов всегда происходит развитие заболевания (рис. 5). Когда параметр  $k_4$  в три раза меньше базового значения, наблюдается наличие всех трех типов динамики заболевания, зависящих от значения  $C_V(0)$ : бессимптомное, среднее и тяжелое. Когда значение  $C_V(0)$  является низким, болезнь остается бессимптомной. Чем выше вирулентность, тем раньше начинается заболевание и тем короче продолжительность заболевания. Зависимость поврежденности органа мишени от времени при различных значениях коэффициента приведена на рисунке 6. Разница в максимальном повреждении органа-мишени,  $C_{D,max}$ , в случае низкого и высокого значения  $k_4$  является значительной (в результате решения уравнений для различных значений параметра  $k_4$  выявлена разница более чем в два раза между  $C_{D,max} = 0.6$  для  $k_4 = 1$  и  $C_{D,max} = 0.23$  для  $k_4 = 0.34$ ). Полученные результаты были ожидаемы, заражение вирусом высокой вирулентности вызывает значительный ущерб, в то время как заражение вирусом с низкой вирулентностью может остаться незамеченным. Поврежденность органа-мишени при значениях параметра  $k_4$  меньше 0.34 на данных масштабах не проявляется.



**Рис. 5.** Зависимость нормированной концентрации вирусов в организме человека от времени при различных значениях коэффициента  $k_4$ . Начальная концентрация вирусов равна  $5 \cdot 10^{-3}$ .



**Рис. 6.** Зависимость поврежденности органа мишени от времени при различных значениях коэффициента  $k_4$ . Начальная концентрация вирусов равна  $5 \cdot 10^{-3}$ .



**Рис. 7.** Фазовая диаграмма нормированной концентрации вирусов и поврежденности органа-мишени при различных значениях начальной концентрации вирусов вирусной нагрузки  $C_V(0)$  при значении коэффициента  $k_4 = 1$ . Динамика изменения показателей обозначена стрелками.

Чем ниже вирулентность вируса, тем длительней период между заражением и выздоровлением. Длительность заболевания (после проявления симптомов) и максимальный уровень концентрации вируса в организме не чувствительны к изменению параметра вирулентности.

Фазовая диаграмма для решений системы дифференциальных уравнений (1)–(18) при  $k_4 = 1$  приведенная на рисунке 7, по существу, такая же, как на рисунке 4. Пороговая точка динамики между случаем болезни средней тяжести и бессимптомным течением связана с наличием неустойчивого порогового состояния  $x_2$ . Динамика изменения показателей обозначена стрелками. Максимальная концентрация вирусов и максимальная поврежденность органа-мишени при средней форме заболевания составляет  $C_{V,\max} = 110$  и  $C_{D,\max} = 0.6$

### **Анализ чувствительности решения к параметрам, характеризующим реакции интерферона**

Слагаемые  $k_{10}C_I$  и  $k_{11}C_{HE}C_{IFN}$  характеризуют скорость выработки интерферона и скорость индукции резистентного состояния в клетках органа-мишени (уравнение (4)). Если значение  $k_{10}$  отклоняется от своего стандартного значения в меньшую или большую сторону, болезнь всегда развивается при стандартных значениях  $C_V(0)$ . Однако, когда значение  $k_{11}$  выше стандартного, течение болезни остается бессимптомным. Время начала заболевания не зависит от значения коэффициентов  $k_{10}$  и  $k_{11}$ , но когда один из этих коэффициентов становится выше, длительность заболевания уменьшается. Максимальное значение поврежденности органа-мишени увеличивается в случае уменьшения  $k_{10}$  и  $k_{11}$ . Очень низкие значения  $k_{10}$  и  $k_{11}$  приводят к чрезмерному повреждению органа-мишени (более 50 %), что, вероятно, может привести к вторичным инфекциям или смерти. Динамика концентрации вирусов чувствительна к величине  $k_{10}$  и  $k_{11}$ : более высокие значения параметров связаны с меньшим распространением вирусов, но более длительным периодом заболевания.

Когда константа скорости выработки интерферона в два раза больше, чем базовое значение (т.е.  $k_{10} = 3000$ ), то человек остается больным в течение примерно 3.5 дней. Когда эта скорость в два раза меньше базовой (т.е.  $k_{10} = 1000$ ), период заболевания составляет около 2.3 дня (болезнь проходит быстрее, но организму наносится значительное повреждение). Таким образом, разница в длительности инфекционного периода значительна для различных уровней врожденного иммунного ответа. Даже при отсутствии врожденного ответа (когда  $k_{10} = 0$  и  $k_{11} = 0$ ), болезнь в конечном итоге излечивается адаптивным иммунным ответом, и организм приближается к здоровому состоянию.

### **Анализ чувствительности решения к параметрам, характеризующим клеточный компонент врожденного иммунитета**

Слагаемые  $k_{27}F_b$  и  $k_5C_{NK}C_I C_{IL2}$  характеризуют скорости производства НК-клеток и скорость удаления инфицированных клеток НК-клетками. При достаточно большом значении  $k_{27}$  или  $k_5$  организм может побороть болезнь без симптомов и типичных проявлений заболеваний, учитывая стандартное начальное количество вируса  $C_V(0)$ . Хотя значение параметра  $k_5$  не влияет на начало заболевания (проявление симптомов), когда константа удаления инфицированных клеток высока, начало заболевания

происходит позже. При низких значениях  $k_{27}$  и  $k_5$  происходит менее выраженный клеточный ответ, и симптомы заболевания сохраняются дольше. Когда значение параметра  $k_{27}$  высоко, полученный максимальный урон организму  $C_{D,\max}$  является большим и может привести к смерти. С другой стороны, когда значение  $k_5$  высокое, наблюдается более низкий ущерб клеткам органа-мишени. Даже при значительном снижении уровня параметра  $k_5$  значение  $C_{D,\max}$  останется ниже 0.4, и, следовательно, снижение уровня  $k_5$  не влияет на смертность. Даже в случае отсутствия клеточного ответа (когда  $k_{27}=0$  и  $k_5=0$ ) вирус, в конечном итоге, уничтожается врожденным и адаптивным иммунным ответом, и организм приближается к здоровому состоянию.

## ВЫВОДЫ

Представленная прогностическая математическая модель функционирования регуляторных систем в условиях вирусной инвазии с учетом воздействия химических факторов корректно отражает происходящие процессы. Приведенная модель предоставляет упрощенный вариант сложного многокомпонентного процесса взаимодействия регуляторных систем при вирусной инвазии в условиях химической контаминации. Однако она позволяет качественно показать механизмы 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.

Осуществлен математический анализ общей системы уравнений, описывающих взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем. Проведено качественное исследование математической модели, включающее в себя анализ размерностей задачи, определение особых точек и анализ чувствительности. Все переменные были обезразмерены в пересчете на их постоянное гомеостатическое значение. Реализован анализ влияния изменения параметров на качественное поведение результатов решения, полученных с использованием предлагаемой математической модели.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heijnen C.J. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: current knowledge and future perspectives. *Brain, behavior, and immunity*. 2007. V. 21. P. 1–8. doi: [10.1016/j.bbi.2006.08.008](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.008)
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. V. 34. P. 87–98. doi: [10.1016/j.psyneuen.2008.08.011](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.011)
3. Ashley N.T., Demas G.E. Neuroendocrine-immune circuits, phenotypes, and interactions. *Hormones and Behavior*. 2017. V. 87. P. 25–34. doi: [10.1016/j.yhbeh.2016.10.004](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.10.004)
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. V. 44. P. 137–147. doi: [10.1016/j.bbi.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.008)
5. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы. *Успехи современной биологии*. 2011. Т. 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. V. 248. P. 36–55. doi: [10.1111/j.1600-065X.2012.01129.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01129.x)
7. 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. V. 9. P. 122–145. doi: [10.1016/j.jpain.2007.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.006)
8. Miyake S. Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2012. V. 3. № 1. P. 1–15. doi: [10.1111/j.1759-1961.2011.00023.x](https://doi.org/10.1111/j.1759-1961.2011.00023.x)
9. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. *Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза)*. М.: Медицина, 2002. 166 с.
10. *World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. World Health Organization, 2016. 121 p.
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. В: *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007. № S3. С. 66–68.
12. *Статистические материалы*. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. URL: <http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials> (дата обращения: 20.11.2018).
13. 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.
14. Воронин Е.Е., Латышева И.Б. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации. *Уральский медицинский журнал*. 2016. Т. 142. С. 6–8.
15. Степаненко Л.А., Савченков М.Ф., Ильина С.В., Анганова Е.В., Савилов Е.Д. Оценка состояния иммунной системы детского населения как маркера техногенного загрязнения окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016. Т. 95. С. 1129–1133.
16. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Ильина С.В., Степаненко Л.А. Техногенное загрязнение окружающей среды и здоровье населения: анализ ситуации и прогноз. *Гигиена и санитария*. 2016. Т. 95. С. 507–512.
17. Савилов Е.Д., Ильина С.В. Особенности инфекционной патологии детского населения в условиях техногенного загрязнения окружающей среды. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012. Т. 62. С. 58–63.
18. 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.
19. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска. *Анализ риска здоровью*. 2013. Т. 1. С. 73–81. doi: [10.21668/health.risk/2013.1.10](https://doi.org/10.21668/health.risk/2013.1.10)
20. 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. V. 2014. doi: [10.1155/2014/492489](https://doi.org/10.1155/2014/492489)
21. Зайцева Н.В., Трусов П.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М., Цинкер М.Ю. Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных

- моделей. *Анализ риска здоровью*. 2013. № 1. С. 3–11. doi: [10.21668/health.risk/2013.1.02](https://doi.org/10.21668/health.risk/2013.1.02)
22. Зайцева Н.В., Шур П.З., Май И.В., Кирьянов Д.А. Методические подходы к оценке интегрального риска здоровью населения на основе эволюционных математических моделей. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011. № 10. С. 6–9.
  23. 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. С. 94–96.
  24. 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. V. 68. P. 1217–1221. doi: [10.1007/BF01796513](https://doi.org/10.1007/BF01796513)
  25. 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. V. 25. P. 37–63. doi: [10.1093/imammb/dqn003](https://doi.org/10.1093/imammb/dqn003)
  26. Kerdiles Y., Ugolini S., Vivier E. T cell regulation of natural killer cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 2013. V. 210. P. 1065–1068. doi: [10.1084/jem.20130960](https://doi.org/10.1084/jem.20130960)
  27. 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. V. 134. № 2. P. 920–925.
  28. 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. V. 161. P. 181–197.
  29. Haus E., Smolensky M.H. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiology International*. 1999. V. 16. P. 581–622. doi: [10.3109/07420529908998730](https://doi.org/10.3109/07420529908998730)
  30. Demas G.E., Adamo S.A., French S.S. Neuroendocrine-immune crosstalk in vertebrates and invertebrates: Implications for host defence. *Functional Ecology*. 2011. V. 25. P. 29–39. doi: [10.1111/j.1365-2435.2010.01738.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2010.01738.x)
  31. 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. V. 151. P. 1–40. doi: [10.1016/S0022-5193\(05\)80142-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(05)80142-0)
  32. Julkunen I., Melen K., Nyqvist M., Pirhonen J., Sareneva T., Matikainen S. Inflammatory responses in influenza A virus infection. *Vaccine*. 2000. V. 19. P. S32–S37. doi: [10.1016/S0264-410X\(00\)00275-9](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00275-9)
  33. Bocharov G.A., Romanyukha A.A. Mathematical model of antiviral immune response. III. Influenza A virus infection. *Journal of Theoretical Biology*. 1994. V. 167. № 4. P. 323–360. doi: [10.1006/jtbi.1994.1074](https://doi.org/10.1006/jtbi.1994.1074)
  34. Keenan K.P., Combs J.W., McDowell E.M. Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury. III. Large and small lesions: Comparative stathmokinetic and single pulse and continuous thymidine labeling autoradiographic studies. *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*. 1983. V. 41. № 1. P. 231–252. doi: [10.1007/BF02890283](https://doi.org/10.1007/BF02890283)
  35. Joklik W.K. *Interferons*. Ed. B.N. Fields. New York: Raven Press, 1985. 281–307 p.
  36. Perelson A.S., Ribeiro R.M. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biology*. 2013. V. 11. Article No. 96. doi: [10.1186/1741-7007-11-96](https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-96)

37. Smith A.M., Perelson A.S. Influenza A virus infection kinetics: Quantitative data and models. *WIREs: Systems Biology and Medicine*. 2011. V. 3. № 4. P. 429–445. doi: [10.1002/wsbm.129](https://doi.org/10.1002/wsbm.129)
38. Vinther F., Andersen M., Ottesen J.T. The minimal model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of Mathematical Biology*. 2011. V. 63. № 4. P. 663–690. doi: [10.1007/s00285-010-0384-2](https://doi.org/10.1007/s00285-010-0384-2)
39. Жданов В.М., Букринская А.Г. *Репродукция миксовирусов (вирусов гриппа и сходных с ними)*. М.: Медицина, 1969. 280 с.
40. Ronni T., Sareneva T., Pirhonen J., Julkunen I. Activation of IFN-alpha, IFN-gamma, MxA, and IFN regulatory factor 1 genes in influenza A virus-infected human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Immunology*. 1995. V. 154. № 6. P. 2764–2774.
41. Sareneva T., Matikainen S., Kurimoto M., Julkunen I. Influenza A virus-induced IFN-alpha/beta and IL-18 synergistically enhance IFN-gamma gene expression in human T cells. *Journal of Immunology*. 1998. V. 160. № 12. P. 6032–6038.
42. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. *Острые пневмонии. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение*. М.: Наука, 1989. 304 с.
43. Hayden F.G., Fritz R., Lobo M.C., Alvord W., Strober W., Straus S.E. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *Journal of Clinical Investigation*. 1998. V. 101. № 3. P. 643–649. doi: [10.1172/JCI1355](https://doi.org/10.1172/JCI1355)
44. Wohlfart C. Neutralization of Adenoviruses: Kinetics, Stoichiometry, and Mechanisms. *J. Immunol.* 1988. V. 62. № 7. P. 2321–2328.
45. 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. V. 66. № 3. P. 912–922.
46. Gloff C., Wills R. Pharmacokinetics and Metabolism of Therapeutic Cytokines. In: *Protein Pharmacokinetics and Metabolism*. Eds. B. Ferraiolo, M. Mohler, C. Gloff. New York: Plenum Press, 1992. P. 127–150.
47. Tulp A., Verwoerd D., Dobberstein B., Ploegh H.L., Pieters J. Isolation and characterization of the intracellular MHC class II compartment. *Nature*. 1994. V. 369. № 6476. P. 120–126. doi: [10.1038/369120a0](https://doi.org/10.1038/369120a0)
48. 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. V. 79. № 2. P. 291–299. doi: [10.1099/0022-1317-79-2-291](https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-2-291)
49. Felig P., Frohman L. *Endocrinology and metabolism*. New York: McGraw-Hill, 2001. 1562 p.
50. 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. V. 115. P. 90–103. doi: [10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x)
51. Yetter R.A., Lehrer S., Ramphal R., Small P.A. Jr. Outcome of influenza infection: effect of site of initial infection and heterotypic immunity. *Infect. Immun.* 1980. V. 29. P. 654–662.
52. Asquith B., Bangham C.R., An introduction to lymphocyte and viral dynamics: the power and limitations of mathematical analysis. *Proc. Biol. Sci.* 2003. V. 270. P. 1651–1657.

Рукопись поступила в редакцию 20.07.2018.

Дата опубликования 23.11.2018.