

Чигвинцев Владимир Михайлович

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОПИСАНИЯ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУННОЙ И
НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ С УЧЕТОМ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ**

05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и
комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Пермь-2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» и Федеральном бюджетном учреждении науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

Научный руководитель: **Трусов Петр Валентинович**
доктор физико-математических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Русаков Сергей Владимирович**, доктор физико-математических наук, профессор, зав. кафедрой «Прикладной математики и информатики» ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь

Солодушкин Святослав Игоревич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры «Вычислительной математики и компьютерных наук» ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Ведущая организация: ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь

Защита диссертации состоится «19» июня 2019 г. в 16-00 на заседании диссертационного совета Д 212.188.08, созданного на базе ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», по адресу: 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29, ауд. 423б.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» (<http://pstu.ru>).

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученный секретарь
диссертационного совета Д 212.188.08,
кандидат физико-математических наук, доцент

А.И. Швейкин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Иммунная система человека представляет собой связанную систему элементов организма, реализующих механизмы его защиты от инфекций различного генеза; нарушения здоровья данного типа вносят значимый вклад в состояние здоровья популяции от общего числа заболеваний различной природы и представляются важной медицинской проблемой. Как отмечает ряд авторов (Н.В. Зайцева, Д.В. Ланин, Л.А. Степаненко, Е.Д. Савилов и др.), факторы среды обитания могут оказывать негативное воздействие на функционирование иммунной системы, что приводит к ухудшению течения и исхода заболевания, в случае воздействия инфекции на человека.

Используемые в медицине и биологии подходы, основывающиеся на проведении статистической оценке результатов наблюдений или экспериментов при всей их важности для исследований, не позволяют в полной мере осуществлять оценку влияния накопления функциональных нарушений иммунной системы на исход инфекционных заболеваний и анализ взаимодействия различных механизмов, участвующих в этих процессах. В качестве основных ограничений данных методов можно выделить трудности в отборе репрезентативных групп, сложность выделения основных действующих факторов и серьезные финансовые ресурсы, необходимые для осуществления экспериментальных исследований. Тем не менее, применяемые методы позволяют идентифицировать или оценивать параметры взаимодействия элементов иммунных процессов *in vivo* и *in vitro*.

Математическое моделирование представляет собой один из наиболее эффективных подходов к решению задачи прогнозирования реакции организма на различные инфекции, нахождению путей к изучению механизмов взаимодействия элементов иммунной системы. Применение данного подхода позволяет оптимизировать трудовые, временные и материальные затраты, требуемые для выполнения поставленных целей.

В настоящее время в иммунологии развиваются различные подходы, позволяющие ввести классификацию моделей реакции иммунной системы на инфекции различного характера в зависимости от масштаба описываемых процессов (молекулярный/генетический, клеточный и масштаб ткани/органа) и используемого типа математических моделей. Результаты отечественных и зарубежных исследований в данной области отражены в работах Г.И. Марчука, А.Л. Асаченкова, Л.Н. Белых, Г.А. Бочарова, Б.Ф. Диброва, С.М. Зуева, И.Б. Погожева, А.А. Романюхи, G. Bell, C. Bruni, G.S. Hege, G.W. Hoffman, R. Mohler, P.H. Richter и других. Однако в существующих подходах недостаточное внимание уделяется возможности учета влияния внешних и ряда внутренних факторов на иммунные процессы, хотя ведущие ученые подчеркивают актуальность развития этого направления для качественного описания реальных ситуаций.

Функционирование организма человека заключается во взаимосвязанной работе всех органов и систем, это требует учета связей между системами для корректного моделирования поведения

макроорганизма и его отдельных систем. В рамках этой проблемы группой авторов на базе «Пермского национального исследовательского политехнического университета» и «ФНЦ медико-профилактических технологий и управления рисками здоровью населения» создается математическая модель, позволяющая производить оценку и строить прогнозные сценарии эволюции нарушений систем в организме человека под воздействием различных факторов среды обитания.

Организм человека на макроуровне моделируется системой эволюционных уравнений описывающих функциональные нарушения всех органов и систем. Для уточнённого представления функционирования отдельных органов или систем используются модели мезоуровня, представляющие собой набор взаимосвязанных подсистем. В настоящее время проблема взаимосвязи адаптивных систем представляет значительный интерес для исследователей как в области нейроэндокринной регуляции, так и иммунных механизмов. В работах данного направления по иммунологии (M. Bellavance C.R. Chapman, C.J. Heijnen, S. Miyake, T.W. Pace, и др.) описываются различные качественные проявления взаимных регуляторных влияний, показывается нейроэндокринная регуляция иммунной системы и управляющее влияние иммунной системы на нейроэндокринный контур регуляции.

Актуальность создания математических моделей в данном направлении вызвана необходимостью разработки моделей, способных описывать количественные связи иммунной и нейроэндокринной систем, позволяющих учитывать негативное влияние химических факторов среды обитания и накопление функциональных нарушений в организме человека на течение инфекционных заболеваний.

Исходя из этого, возникает потребность создания и совершенствования модели для описания взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем. В ходе выполнения работы планируется исправить ряд ограничений существующих на данный момент моделей, в частности: учесть влияние функционального состояния различных систем организма человека, рассмотреть влияние факторов среды обитания, комплексно описать взаимодействие основных звеньев иммунного процесса.

Целью диссертационной работы является разработка математической модели для описания реакции организма на инфекции различного генеза, учитывающей взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем, влияние химических факторов среды обитания на накопление функциональных нарушений в организме человека.

Основные задачи диссертационной работы:

1. провести анализ механизмов функционирования иммунной системы на межклеточном уровне и выявить основные элементы иммунных и нейроэндокринных систем, рассмотреть подходы к учету влияния химических факторов среды обитания, естественного старения и нарушений функций рассматриваемых и связанных с ними органов и систем;

2. сформулировать концептуальную и математическую постановки задачи моделирования функционирования регуляторных систем в условиях инфекционной инвазии при воздействии химических факторов среды обитания;
3. создать компьютерную реализацию построенной модели для проведения численных экспериментов;
4. провести идентификации параметров модели по экспериментальным и литературным данным;
5. определить особенности взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем в условиях влияния химических факторов среды обитания при накоплении функциональных нарушений в организме человека на основании численной реализации полученной модели.

Методы исследования базируются на методологии математического моделирования, в особенности – на теории и методах численного анализа и теории обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Численная реализация модели выполнена с использованием скриптов, написанных на языке программирования R.

Научная новизна работы заключается в следующем:

- разработана математическая модель реакции иммунной системы на инфекционное воздействие, в отличие от существующих учитывающая механизмы регуляции, основанные на влиянии элементов нейроэндокринной системы; использующая системный подход к описанию эволюции функциональных нарушений при негативном влиянии химических агентов, поступающих в организм из окружающей среды; базирующаяся на отличающемся математическом аппарате, учитывающем временные запаздывания при взаимодействии систем;

- для корректного описания влияния химических факторов на реакцию иммунной системы на воздействие инфекции при учете регулирующего влияния нейроэндокринной системы предложен алгоритм идентификации параметров модели по данным поставленных и проведенных экспериментов;

- в ходе проведения компьютерных симуляций определены особенности воздействия химических факторов среды обитания как на отдельные звенья иммунитета, так и на систему в целом, на течение и исход инфекционных заболеваний.

Достоверность результатов подтверждается удовлетворительным соответствием представленных в работе результатов расчета литературным данным других исследователей, описывающим инфекционные заболевания, и положительной экспертной оценкой полученных тестовых решений.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Основные положения концептуальной и математической постановок задачи моделирования функционирования иммунной и нейроэндокринной систем при негативном влиянии химических агентов.

2. Процедура идентификации параметров модели по данным экспериментов для анализа влияния химических факторов на взаимодействие инфекции с иммунной системой.
3. Алгоритмы и комплекс программ для реализации вычислительного эксперимента, моделирующего динамику инфекционного заболевания.
4. Результаты анализа полученных численных решений, описывающих особенности взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем с учетом накопления функциональных нарушений при влиянии химических факторов среды обитания.

Практическая значимость работы состоит в возможности использования предлагаемой модели для предсказания течения и исхода инфекционных заболеваний при различных уровнях влияния химических факторов среды обитания. Параметры, характеризующие состояние иммунной системы на момент возникновения заболевания, позволяют учесть индивидуальные особенности организма пациента. Результаты решения предложенной модели могут быть использованы врачами для решения задач назначения оптимального лечения и проведения профилактических мероприятий с целью уменьшения негативного воздействия инфекционного заболевания.

Апробация. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на Всерос. науч.-практ. интернет-конф. молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения» (Пермь, 2015, 2016, 2018); Российской конференции с международным участием «Экспериментальная и компьютерная биомедицина» (Екатеринбург, 2016); VI-IX Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» (Пермь, 2015-2018); III межд. науч. интернет-конференции «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии» (Казань, 2014); XXIV-XXVII Всерос. школах-конференциях молодых ученых «Математическое моделирование в естественных науках» (Пермь, 2015-2018); Межд. конф. по вычислительной и прикладной математике «Вычислительная и прикладная математика – 2017» в рамках «Марчуковских научных чтений» (Новосибирск, 2017); Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых с международным участием «Математика и междисциплинарные исследования – 2017» (Пермь, 2017).

Диссертация в целом докладывалась и обсуждалась на семинарах кафедры математического моделирования систем и процессов ПНИПУ (рук. д.ф.-м.н., проф. П.В. Трусов), Института механики сплошных сред УрО РАН (рук. д.т.н., академик РАН В.П. Матвеев), кафедры механики композиционных материалов и конструкций ПНИПУ (рук. д.т.н., проф. А.Н. Аношкин), Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г.Екатеринбург (рук. д.ф.-м.н., проф. О.Э. Соловьева).

Ключевые результаты работы получены в рамках выполнения инициативного научного проекта №16-31-00333-мол_а при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований.

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в 20 работах, в том числе 7 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий (из них 4 – в изданиях, входящих в базу цитирования Scopus, 1 – в издании, входящем в базу цитирования Web of Science), получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ и структуры базы данных.

Личный вклад автора – постановка задачи (совместно с научным руководителем), разработка комплекса программ на ЭВМ для численной реализации модели, участие в постановке экспериментов по идентификации параметров, выполнение анализа полученных результатов, подготовка публикаций.

Объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы включающего 172 наименование. Диссертация насчитывает 139 страниц, содержит 33 рисунка, 5 таблиц и 2 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении кратко описаны объект и предмет исследования, обосновывается актуальность выполненной работы, сформулированы цель и задачи исследования, аргументируется научная новизна и практическая значимость работы, перечислены основные методы исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту, и обоснована достоверность полученных результатов.

Первая глава посвящена обзору существующих подходов к теоретическим и экспериментальным исследованиям в области регуляторных механизмов организма, основных подходов и методов математического моделирования иммунных процессов. Рассмотрены подходы к моделированию иммунной и нейроэндокринной систем, описаны существующие математические модели с указанием их применимости, преимуществ и недостатков. Классификация работ основана на типе основных эволюционных уравнений моделей (обыкновенные дифференциальные уравнения, дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом, дифференциальные уравнения в частных производных, стохастические дифференциальные уравнения и модели, основанные на имитационном подходе) и масштабном уровне описываемых процессов (молекулярный/генетический, клеточный и масштаб ткани/органа). Приведен аналитический обзор структурных элементов иммунной и нейроэндокринной систем (строение и функции). На основе обзора сделан выбор приоритетных элементов с его обоснованием.

Описаны недостатки существующих методов исследования рассматриваемой проблемы, в т.ч. несовершенства существующих

математических моделей для описания механизмов иммунной и нейроэндокринной систем. Отмечено недостаточное внимание, уделяемое механизмам взаимовлияния иммунной и нейроэндокринной систем, отсутствие математических моделей, учитывающих это взаимовлияние. Обосновывается необходимость учета чувствительности иммунной и нейроэндокринной систем к воздействиям химических факторов среды обитания и эволюции функциональных нарушений органов и систем в модели динамики иммунного ответа.

Во второй главе приводится описание этапов разработки математической модели взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем. Представлена концептуальная постановка задачи моделирования иммунных процессов, содержащая основные положения и гипотезы. Приводятся пояснения и аргументы для обоснования выбранных гипотез.

Структурная схема взаимосвязанных элементов иммунной и нейроэндокринной систем, представленная на рисунке 1, содержит основные компоненты, необходимые для описания реакции организма на вирусное воздействие. Синими линиями на графике отмечено угнетающее воздействие, вызывающее уменьшение активности или снижение количества элемента системы, красными линиями указаны позитивные связи, оказывающие увеличивающее действие.

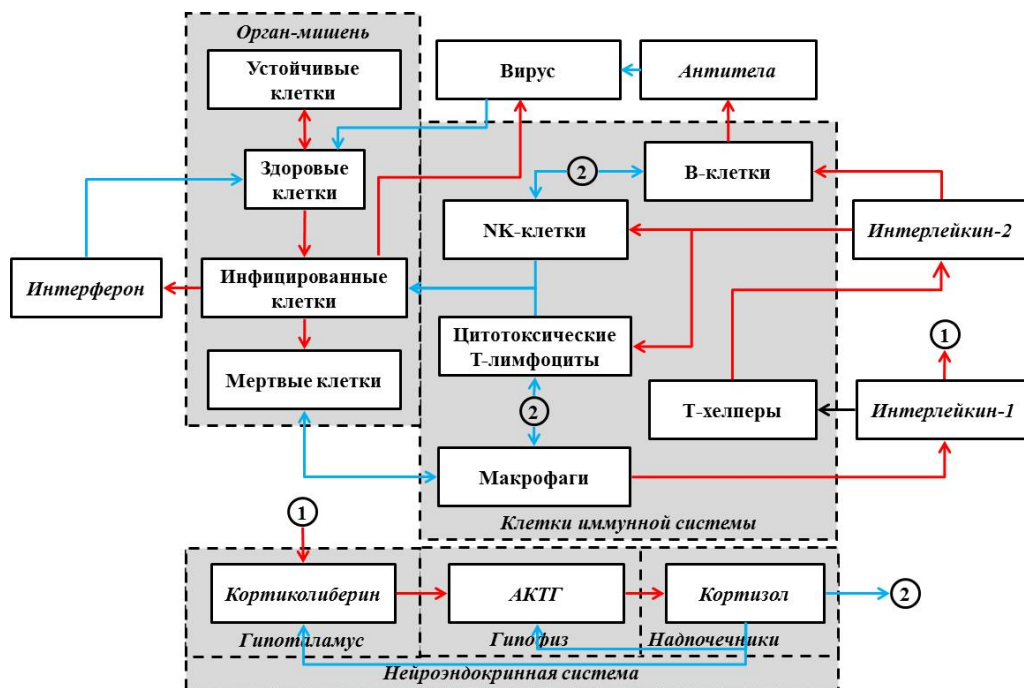


Рисунок 1 – Схема функционирования иммунной и нейроэндокринной систем в случае вирусной инвазии (синим цветом отмечены негативные связи, красным – позитивные связи)

Создаваемая модель позволяет учитывать функциональное состояние участвующих в иммунном процессе органов и систем. Функциональное состояние системы или органа на мезоуровне описывается с помощью параметров $F_{k,l}(t) \in [0,1]$, отражающих способность выполнения l -ой функции

при нарушении k -ой части системы (органа). Отсутствие нарушений соответствует значению функциональности, равному единице, а при полном нарушении функции параметр функциональности равен нулю. На макроуровне модель содержит эволюционные уравнения, записанные для интегральных показателей функциональности систем (органов), отражающих их совокупное состояние при учете совместной работы рассматриваемых систем и органов. На макроуровне учитываются основные механизмы изменения функциональности, такие как естественное старение и регенерация, процессы негативного воздействия внешних факторов (дефицит полезных потоков и избыточное поступление вредных потоков), лечение.

Нарушение функционального состояния иммунной системы рассматривается на примере продуцирующего иммунные элементы костного мозга, изменения в работе которого возникают, в том числе, при химической контаминации. Изменение функциональности костного мозга влияет на скорость продукции различных клеток врожденного и приобретенного иммунитета, что в дальнейшем приводит как к количественному (изменение количества иммунных и вспомогательных клеток иммунной системы), так и качественному (снижение функциональной активности) изменению состояния иммунитета.

Структурная схема модели, представленная на рисунке 2, включает в себя основные элементы нейроэндокринной и иммунной систем, задействованные в случае бактериальной инвазии организма, на каждый из которых могут оказывать негативное влияние химические соединения, поступающие в организм из окружающей среды, путем нарушения их функций, что приводит к сбою регуляции и снижению эффективности.

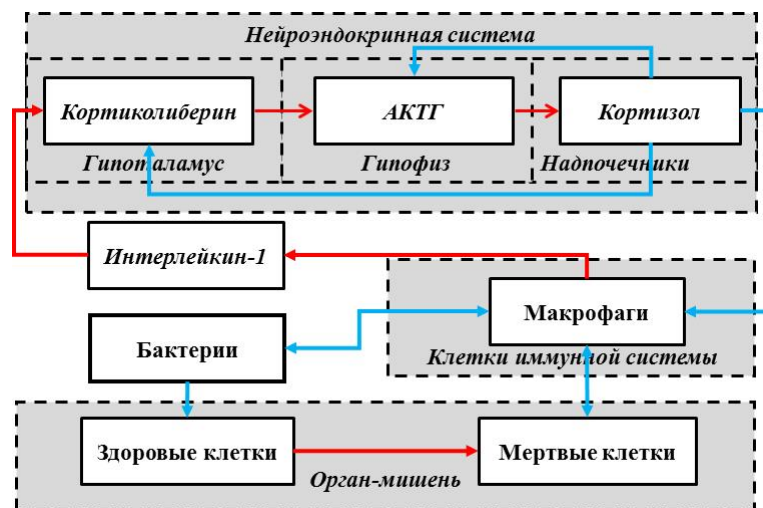


Рисунок 2 – Схема функционирования иммунной и нейроэндокринной систем в случае бактериальной инвазии (синим цветом отмечены негативные связи, красным – позитивные связи)

Сложность описания взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем, требует разработки ряда упрощений при построении модели.

Использованные при моделировании гипотезы приняты на основании анализа литературы и консультаций со специалистами.

Распределение популяции вирусов и клеток предполагается равномерным по эпителиальному слою рассматриваемого органа-мишени в каждый момент времени. Выдвигается предположение: текущее значение всех переменных определяет скорость изменения каждой из переменной модели. Основные процессы реакции иммунной и нейроэндокринной систем на инфекцию протекают в следующих выделенных объемах: объеме органа-мишени, головном мозге (гипофизе, гипоталамусе) и брюшной полости (надпочечниках). Сообщение между указанными локальными объемами происходит с запаздыванием по времени.

Описание взаимодействия между популяциями клеток и информационными молекулами организма основано 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 для описания гибели и рождения. Все переменные были обезразмерены и нормированы делением на их постоянное гомеостатическое значение, в результате чего все переменные математической модели имеют одинаковый порядок.

Основываясь на приведенной выше схеме взаимодействия, математическая модель механизма регуляции с участием элементов иммунной и нейроэндокринной систем в случае борьбы организма с бактериальной инвазией сводится к задаче Коши для следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dC_M}{dt} = k_1 F_b + k_2 C_{IL1} (1 - C_M) - k_3 C_M \left(1 - k_4 \frac{C_K ((t-T)/T_N)^n}{1 + C_K ((t-T)/T_N)^n} \right) \\ \frac{dC_P}{dt} = k_5 + k_6 C_P (1 - C_P) - k_7 C_M \left(\frac{k_8 C_P}{1 + k_8 C_P} \right) \\ \frac{dC_{IL1}}{dt} = k_9 C_M \left(\frac{k_8 C_P}{1 + k_8 C_P} \right) \left(1 - k_{10} \frac{C_K ((t-T)/T_N)^n}{1 + C_K ((t-T)/T_N)^n} \right) - k_{11} C_{IL1} \\ \frac{dC_{CRH}}{dt} = k_{12} F_h \left(1 - k_{13} \frac{C_K ((t-T)/T_N)^n}{1 + C_K ((t-T)/T_N)^n} \right) (1 + k_{14} C_{IL1}) - k_{15} C_{CRH} \\ \frac{dC_{ACTH}}{dt} = k_{16} F_p \left(1 - k_{17} \frac{C_K ((t-T)/T_N)^n}{1 + C_K ((t-T)/T_N)^n} \right) C_{CRH} - k_{18} C_{ACTH} \\ \frac{dC_K}{dt} = k_{19} F_a C_{ACTH} ((t-T)/T_N) - k_{20} C_K \end{cases}, \quad (1)$$

где C_M – концентрация макрофагов, [б/р]; C_P – концентрация бактерий, [б/р]; C_{IL1} – концентрация интерлейкина-1, [б/р]; C_{CRH} – концентрация кортиколиберина, [б/р]; C_{ACTH} – концентрация адренокортикотропного

гормона, [б/р]; C_K – концентрация кортизола, [б/р]; F_b – параметр характеризующий функциональное нарушение костного мозга, [б/р]; F_h – параметр характеризующий функциональное нарушение гипоталамуса, [б/р]; F_p – параметр характеризующий функциональное нарушение гипофиза, [б/р]; F_a – параметр характеризующий функциональное нарушение надпочечников, [б/р]; k_i – параметры модели, [1/день] (за исключением безразмерных коэффициентов $k_8, k_{10}, k_{13}, k_{14}, k_{17}$).

Аналогичным образом строится модель реакции организма на вирусное воздействие, включающая систему 17 обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, восемь из которых – с запаздывающим аргументом. Записанные уравнения содержат в себе 49 параметров, характеризующих скорости производства элементов иммунитета и вирусов, механизмы взаимодействия клеток иммунитета между собой, скорости элиминации элементов системы и времена запаздывания. Осуществлено введение обезразмеривания и нормировки параметров, что позволило устранить влияние значительной разномасштабности параметров на численное решение задачи.

Структура уравнений, описывающих эволюцию функциональных нарушений рассматриваемых в модели органов и систем, исходя из принятой гипотезы об аддитивности скоростей изменения функциональности систем от различных факторов, записывается в следующем виде:

$$\frac{dF_j}{dt} = a_j F_j + \sum_{i=1}^n b_{ji} \left\langle \frac{p_i}{p_{ji}^N} - 1 \right\rangle, \quad (2)$$

где a_j – коэффициент, отражающий скорость нарушения функциональности j -го органа за счет естественных механизмов, [1/год];

b_{ji} – коэффициент, описывающий интенсивность воздействия i -ого негативного фактора на нарушение функциональности j -го органа, [1/год];

p_i – поступающий в организм человека поток i -го вещества;

p_{ji}^N – нормативное (предельно допустимое) значение потока i -го вещества для j -го органа;

$\langle x \rangle$ – скобки Маколея (Macaulay brackets): $\langle x \rangle = \max(x, 0)$.

Система уравнений (2) дает возможность приближенного описания эволюции функциональных нарушений и учитывает процессы макроуровня – естественное старение, восстановление, накопления нарушений продуцирующей функции за счет ненормативных потоков веществ.

Осуществлен качественный анализ общей системы уравнений математической модели, описывающей взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем. Выполнен анализ влияния изменения параметров и начальных условий на решение системы уравнений (т.е. исследована устойчивость модели по отношению к начальным условиям и параметрам

уравнений). Сформулированы выводы по главе с указанием основных возможных путей совершенствования модели.

В третьей главе рассмотрены подходы к идентификации параметров рассматриваемых систем дифференциальных уравнений. Идентификация параметров и начальных условий математической модели для описания взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем осуществлена на основе экспериментальных данных, приведенных в литературных источниках, и полученных результатов исследований *in vitro* на базе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий и управления рисками здоровью населения», а также – экспертных оценок специалистов–иммунологов. Идентификация параметров модели выполнена отдельно для описания условий бактериальной инфекции (на примере стрептококковой легочной инфекции) и вирусной инфекции (на примере вируса гриппа).

Определение значений параметров уравнений для описания эволюции функциональных нарушений для иммунной и нейроэндокринной систем проведено с помощью анализа базы данных ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий и управления рисками здоровью населения», статистических данных по заболеваемости и смертности в Пермском крае и привлечения к экспертизе специалистов – практикующих врачей.

Описана методика и результаты проведенного эксперимента по идентификации ряда параметров, входящих в описание влияния химических факторов на взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем в случае бактериальной и вирусной инвазии. Эксперимент по идентификации параметров выполнен с использованием глиобластомы мышей (характеризующих функцию моноцитов) и образцов периферической крови человека, содержащей неразделенную популяцию иммунных клеток –Т хелперов, НК-клеток, цитотоксических Т лимфоцитов, В-клеток. В качестве воздействий использовались эндогенные (интерлейкин-1, интерлейкин-2, кортизол) и экзогенные (оксид алюминия, симулятор вирусной нагрузки, бактерий, являющихся возбудителями заболеваний (*Staphylococcus aureus*)) факторы. Влияние выбранных факторов на рассматриваемые популяции клеток устанавливалось на основании значений уровней элементов, продуцируемых клетками. Эксперимент по изучению влияния на вирусную инвазию выполнялся на образцах периферической крови, полученных от шести пациентов, всего было выделено 102 образца крови (один образец крови пациента для измерения показателей – до воздействия и 16 образцов – после воздействия химических факторов). Количество необходимых опытов определено исходя из необходимости учета влияния управляющих элементов (интерлейкина-1, интерлейкина-2, кортизола) при действии экзогенных факторов (оксида алюминия и вирусной нагрузки).

Представлены результаты разработки структуры базы данных для хранения результатов экспериментов по влиянию химических веществ на биологические организмы и ответов иммунной системы на воздействия.

В четвертой главе рассматривается выбор (с обоснованием) численных методов и описаны алгоритмы реализации математической

модели для исследования взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем.

Математическая модель иммунного ответа, предлагаемая в работе, основывается на жесткой системе нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Использование данного класса дифференциальных уравнений связано с необходимостью описания задержки доставки веществ, вызванное пространственным расположением органов, и учета времени, необходимого для формирования цитотоксических Т лимфоцитов и В-клеток после начала заболевания. Рассмотрен алгоритм, использующийся для численного решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом.

Описываются методы и итоги анализа устойчивости и сходимости найденного численного решения предложенной модели. Осуществлено сопоставление полученных решений при использовании разных численных методов и различных значений временного шага.

В работе для решения полученной задачи Коши для системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом используется неявный численный метод Рунге–Кутты пятого порядка – РадонПА, данный алгоритм принадлежит к алгоритмам, пригодным для решения жестких систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом.

В пятой главе приведены некоторые аспекты численной реализации модели для описания реакции организма на инфекции различного генеза, учитывающей взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем и влияние химических факторов среды обитания при накоплении функциональных нарушений в организме человека.

Рассмотрено влияние начального уровня количества вирусов и бактерий (инициирующей концентрации) на течение и исход инфекционных заболеваний. Описаны результаты исследования влияния оксида алюминия на особенности взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем (как на отдельные звенья иммунитета, так и на систему в целом).

Проекция фазовой диаграммы в переменных концентрация вирусов C_v – концентрация мертвых клеток C_d приведена на рисунке 3. Начальное значение концентрации вирусов $C_v(0)$ влияет на характер ответа организма на инфекцию, при этом можно выделить три типа поведения системы – легкое заболевание (область 1 на графике), нормально развивающееся заболевание (область 2) и тяжелое заболевание, приводящее к необратимым последствиям (область 3). При начальном значении концентрации вирусов менее $V_1 = 6,3 \cdot 10^{-5}$, заболевание проходит без стадии активации приобретенного иммунитета с отсутствием явных симптомов. Иницирующие концентрации вирусов могут значительно отличаться от достигаемых в ходе инфекционного процесса максимумов. При значении начальной концентрации вирусов, равной V_1 , решению соответствует траектория, заканчивающаяся в седло-узловой точке, что может характеризоваться как переход заболевания в хроническую форму.

Повышение начальной концентрации вирусов сверх значения V_1 , увеличивает итоговое количество произведенных вирусов на порядки от начального значения, так как на первых этапах иммунного ответа скорость уничтожения вирусов существенно меньше скорости их производства, этот процесс первоначально сдерживает переход клеток органа-мишени в резистентное состояние. При задании $C_V(0)$ в интервале от $6,3 \cdot 10^{-5}$ до $5 \cdot 10^{-3}$ зависимости $C_D(t)$ динамика инфекционного процесса развивается по подобным траекториям, но при большем значении $C_V(0)$ из этого интервала, быстрее происходит переход заболевания в фазу активации приобретенного иммунитета. На данном интервале начальных значений максимальная концентрация вирусов, полученная в ходе решения задачи, равна $C_{V,\max} = 86$, при этом поврежденность рассматриваемого органа-мишени достигает значения $C_{D,\max} = 0,4$. Начальная концентрация вирусов на данном интервале не влияет на длительность периода времени, необходимого иммунной системе для полного подавления деятельности вирусов в организме.

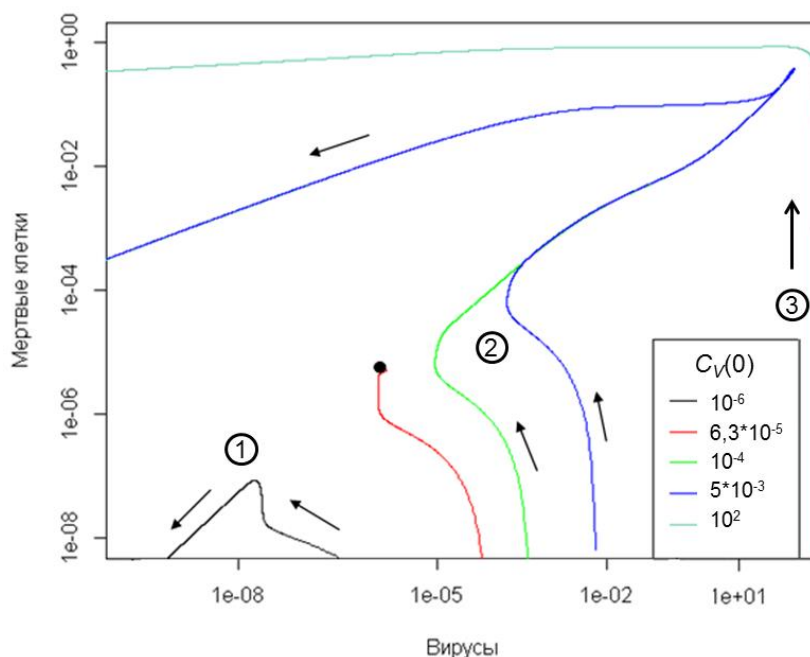


Рисунок 3 – Фазовая диаграмма нормированной концентрации вирусов и количества мертвых клеток органа-мишени при различных значениях начальной концентрации вирусов вирусной нагрузки $C_V(0)$. Направление траекторий динамики процессов обозначено стрелками

Если начальная концентрация вирусов $C_V(0)$ больше, чем $V_2 = 10^{-4}$, динамика инфекции соответствует тяжелому заболеванию, при котором максимальная концентрация вирусов и поврежденность органа-мишени зависят 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.

Приведено заключение по главе, рассмотрены возможные программы дальнейшего проведения численных расчетов для моделирования иммунных процессов при различных значениях параметров, начальных условиях и функциональных характеристиках рассматриваемых органов и систем.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Выполнен аналитический обзор подходов, используемых для математического моделирования иммунных процессов, на основании которого выделены ограничения существующих моделей; в частности, в приведенных работах не учитываются механизмы взаимовлияния иммунной и нейроэндокринной систем, отсутствует учет чувствительности иммунной и нейроэндокринной систем к воздействиям химических факторов среды обитания и эволюции функциональных нарушений систем. Сформулированы пути учета выявленных ограничений существующих подходов. Рассмотрены включенные в модель основные элементы иммунной системы с указанием существующих взаимосвязей.

2. Разработана концептуальная и математическая постановки задачи описания функционирования регуляторных систем в условиях инфекционной инвазии при воздействии химических факторов среды обитания.

3. Осуществлена идентификация модели с помощью сопоставления результатов численных симуляций с данными натурных исследований, полученных в ходе собственных экспериментов *in vitro* по изучению влиянию внешних и внутренних факторов на иммунные процессы. При верификации использовались также существующие литературные данные, полученные в результате исследований *in vitro* и *in vivo*, и экспертные оценки специалистов-иммунологов.

4. Создан программный комплекс, реализующий численное решение предлагаемой математической модели для описания реакции организма на инфекции различного генеза, учитывающей взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем и влияние внешних и внутренних факторов.

5. С помощью численных экспериментов выявлены особенности взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем в условиях влияния химических факторов среды обитания при накоплении функциональных нарушений в организме человека.

6. Представленная модель позволяет осуществлять прогнозирование течения и исхода инфекционных заболеваний при различных уровнях воздействия химических факторов среды обитания. Параметры, характеризующие начальное состояние иммунной системы, позволяют учесть индивидуальные особенности организма пациента на момент возникновения заболевания. Предложенная модель может быть использована для решения задач выбора оптимального лечения и проведения профилактических мероприятий с целью уменьшения негативного воздействия инфекционного заболевания.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р., Цинкер М.Ю., Чигвинцев В.М., Ланин Д.В. Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешнесредовых факторов // *Мат. биол. и биоинф.* – 2012. – Т.7. – № 2. – С. 589-610. **(Scopus)**
2. 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. – Т. 2014. – С. 492489. **(Web of Science, Scopus)**
3. Ланин Д.В., Чигвинцев В.М. Подходы к математическому моделированию механизмов взаимосвязи иммунной и нейроэндокринной систем // *Российский иммунологический журнал.* – 2015. – Т. 9 (18), – № 2 (1). – С. 76-78. **(BAK)**
4. Кирьянов Д.А., Ланин Д.В., Чигвинцев В.М. Математическая модель функционирования иммунной и нейроэндокринной систем с учетом эволюции нарушений синтетической функции органов // *Анализ риска здоровью.* – 2015. – № 3. – С. 68-72.
5. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Чигвинцев В.М., Ланин Д.В. Математическая модель для описания регуляции противовирусного иммунного ответа с учетом функциональных нарушений в организме человека // *Анализ риска здоровью.* – 2017. – № 4. – С. 117-128. **(BAK)**
6. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Чигвинцев В.М., Ланин Д.В. Регуляция противовирусного иммунного ответа организма: математическая модель, качественный анализ, результаты // *Мат. биол. и биоинф.* – 2018; – №13(2) . – С. 402-425. **(Scopus)**
7. Долгих О.В., Старкова К.Г, Кривцов А.В., Челакова Ю.А., Чигвинцев В.М., Аликина И.Н., Ланин Д.В. Моделирование комбинированного воздействия химической нагрузки (алюминий) и регуляторных иммунных и эндокринных факторов при исследовании продукции цитокинов в эксперименте *in vitro* // *Гигиена и санитария.* – 2019. – № 2. – С. 214-218. **(BAK)**
8. 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 oxid // *Health Risk Analysis.* – 2019. № 1, С. 17–29. **(Scopus)**
9. Кирьянов Д.А., Бабина С.В., Ситчихина Л.А., Чигвинцев В.М. Уровни химических веществ в биологических организмах и ответах иммунной системы на воздействие (результаты эксперимента *in vitro*). – Свидетельство о государственной регистрации структуры базы данных №2018620253 от 12.02.2018.
10. Чигвинцев В.М., Трусов П.В., Зайцева Н.В. Расчет показателей регуляторных процессов в организме основанных на взаимодействии нейроэндокринной и иммунной систем в условиях воздействия факторов среды обитания. – Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019610379 от 10.01.2019.