

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи  
УДК 57:51-76

КУЗНЕЦОВ СЕРГЕЙ РОМАНОВИЧ

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА**

Специальность 05.13.18 —  
«математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
д.м.н., проф.  
Шишкин В.И.

Санкт-Петербург – 2015

*Посвящается всем моим Учителям.*

# Содержание

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Введение . . . . .</b>  | <b>5</b>  |
| Иммунная система: обзор . . . . .  | 5         |
| Актуальность работы . . . . .  | 8         |
| Цели, задачи, новизна . . . . .  | 9         |
| <b>1. Обзор литературы . . . . .</b>   | <b>12</b> |
| 1.1. Вирусная динамика . . . . .   | 12        |
| 1.2. Перекрестное связывание . . . . .   | 15        |
| 1.3. Передача сигнала через Т-клеточный receptor . . . . .   | 18        |
| 1.4. Построение моделей идиотипических сетей . . . . .   | 21        |
| 1.5. Исследование принципов специфичного распознавания своего и чужого. Условия полноты репертуара рецепторов . . . . .      | 23        |
| 1.6. Пролиферация клеток. Анализ CFSE-данных. . . . .  | 25        |
| 1.7. Дифференцировка Th1/Th2 . . . . .   | 26        |
| 1.8. Компьютерное моделирование с помощью многоагентных систем . . . . .   | 28        |
| 1.9. Отечественная математическая иммунология . . . . .  | 30        |
| 1.10. Новые перспективы . . . . .  | 32        |
| <b>2. Модель пролиферации неоднородной клеточной популяции . . . . .</b>   | <b>33</b> |
| <b>3. Процесс формирования иммунной памяти Т-лимфоцитов и его зависимость от числа пройденных клетками делений . . . . .</b> | <b>37</b> |
| 3.1. Введение . . . . .  | 37        |
| 3.2. Описание модели . . . . .   | 37        |
| 3.3. Результаты . . . . .  | 40        |
| <b>4. Математическая модель гуморального иммунного ответа . . . . .</b>  | <b>42</b> |
| 4.1. Схема описываемых процессов. . . . .  | 42        |
| 4.2. Математическая модель. . . . .  | 44        |
| 4.3. Заключение. . . . .   | 50        |
| <b>5. Математическая модель иммунного ответа при системной красной волчанки .</b>  | <b>51</b> |
| 5.1. Факторы патогенеза системной красной волчанки . . . . .   | 51        |
| 5.2. Модель . . . . .  | 53        |
| 5.3. Определение значений параметров и заранее заданных функций . . . . .  | 58        |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.4. Результаты исследования патогенеза СКВ . . . . .  | 63        |
| 5.4.1. Значение Th17 -типа иммунного ответа . . . . .  | 63        |
| 5.4.2. Исследование динамики формирования иммунных комплексов: взаимодействие с системой комплемента . . . . . | 65        |
| 5.4.3. Исследование динамики элиминации иммунных комплексов: значение эритроцитарного рецептора CR1 . . . . .  | 66        |
| 5.5. Заключение . . . . .  | 67        |
| <b>6. Математическая модель иммунного ответа . . . . .</b>   | <b>68</b> |
| 6.1. Схема описываемых процессов . . . . .   | 68        |
| 6.2. Математическая модель. . . . .  | 70        |
| 6.3. Заключение. . . . .   | 73        |
| <b>7. Численные методы и программная реализация . . . . .</b>  | <b>75</b> |
| 7.1. Постановка задачи . . . . .   | 75        |
| 7.2. Дифференцирование ОДУ . . . . .   | 75        |
| 7.3. Решение уравнений в частных производных . . . . .   | 76        |
| 7.4. Интегрирование . . . . .  | 76        |
| 7.5. Программная реализация: создание комплекса средств для проведения виртуальных исследований . . . . .      | 77        |
| <b>Заключение . . . . .</b>  | <b>78</b> |
| <b>Список рисунков . . . . .</b>   | <b>80</b> |
| <b>Список таблиц . . . . .</b>   | <b>81</b> |
| <b>Литература . . . . .</b>  | <b>82</b> |

# Введение

Диссертационная работа посвящена построению математических моделей, подробно описывающих центральные процессы иммунного ответа — пролиферацию (деление) и дифференцировку (изменению внутренних свойств) главных клеток иммунной системы — лимфоцитов. В диссертации изложены результаты исследований, проведенных автором в Санкт-Петербургском государственном университете с 2012 по 2015 годы.

## Иммунная система: обзор

В основе современной иммунологии лежит *клонально-селекционная теория*, созданная Ф. Бернетом на основе как своих идей, так и идей Н. Ерне, Дж. Ледерберга и Д. Толмейджа [1]. Суть её заключается в том, что иммунная система распознает на молекулярном уровне опасные для организма структуры, называемые *антигеном*. Иначе говоря, она распознает генетически чужеродный материал, а также измененный свой (например, раковые опухоли). Главным инструментом осуществления этой функции является создание *специфических клонов* иммунных клеток, т.е. групп клеток, «настроенных» на определение какого-то конкретного антигена. Всего в организме существует огромное множество таких клонов разной специфичности, позволяющих «распознать» практически любой возможный антиген, *кроме* своего собственного (чтобы не начать войну с собственный организмом).

Как создаётся такой *репертуар* (т.е. разнообразие) клонов? Упрощенно схема может быть представлена следующим образом: изначально иммунная система с помощью специального генетически обусловленного механизма создаёт клоны всевозможной специфичности, которые затем проходят отбор, заключающийся в том, что клоны, специфичные к собственным здоровым тканям, уничтожаются.

Помимо описанной системы, названной *адаптивным* (или *приобретенным*) иммунитетом, в организме существует ещё система *врожденного* (или *естественного*) иммунитета. В основе учения о врожденном иммунитете лежит *фагоцитарная теория* И.И. Мечникова, существенно развитая и расширенная в последние десятилетия благодаря трудам С.А. Janeway, R. Medzhitov и J. Hoffmann [2].

Согласно данной теории на поверхности специализированных иммунных клеток врожденного иммунитета (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и др.), а также (в меньшей степени) практически на всех клетках организма существуют т.н. *образ-распознающие рецепторы* (pattern recognition receptors, PRR). Данные рецепторы способны очень чутко

различать патогенные организмы не только по отдельных их белкам, но и по их совокупности — по характерным для специфического патогена молекулярным образам (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) [3]. После того, как патоген опознан, клетки врожденного иммунитета естественно пытаются его уничтожить. Данная система является первым уровнем обороны. Если патоген не удается подавить силами врожденного иммунитета, то в борьбу вступает иммунитет адаптивный.

Обе системы между собой жестко связаны, взаимно дополняют друг друга, и система врожденного иммунитета почти всегда является необходимой платформой для развития адаптивного иммунного ответа. Клетки врожденного иммунитета выступают в качестве источника информации для клеток адаптивного иммунитета. Захватывая патогенные организмы и структуры они перемещаются в центры развития адаптивного иммунного ответа (лимфоузлы, селезёнку и др.), дробят захваченный материал на небольшие молекулярные фрагменты, которые затем представляют для анализа клеткам адаптивного иммунитета. Процесс этот называется *презентацией* антигена, а сами клетки — *антителен презентирующими клетками*.

Система адаптивного иммунитета имеет довольно сложную структуру, имеющую целью развитие различных форм иммунного ответа (наиболее подходящих к конкретному патогену). В качестве очень грубой классификации можно выделить две основных формы адаптивного иммунитета: *клеточную* и *гуморальную* (химически обусловленную).

При развитии клеточного иммунного ответа основными действующими лицами становятся специфичные **Tc лимфоциты** (или иначе *CD8+ T-киллерные клетки*). Они находят зараженные клетки организма и уничтожают их (для чего у Т-киллеров имеется большой арсенал средств).

Основными действующими лицами гуморального иммунитета являются специфичные **В-лимфоциты** (иначе *плазмоциты*): они секретируют в большом количестве *антитела* — белки, которые, проникая во все уголки организма, прилепляются к имеющим антиген клеткам или микроорганизмам и уничтожают их или способствуют их уничтожению силами врожденного иммунитета. В некоторых случаях В-лимфоциты могут выступать в качестве антиген-презентирующих клеток наравне с клетками врожденного иммунитета (а иногда даже вместо них).

В целом всеми процессами адаптивного и, частично, врожденного иммунитета управляет специфичные **Th лимфоциты** (иначе *CD4+ T-хелперные клетки*). Т-хелперы определяют, какой тип иммунного ответа наиболее подходит в конкретном случае, и координируют развитие иммунного ответа с помощью специальных сигнальных молекул — *цитокинов* (иначе *интерлейкины*).

**Цитокины** представляют собой небольшие молекулы белковой природы. На данный момент науке известны несколько сотен различных типов цитокинов. Любая клетка организма, в особенности иммунокомпетентная клетка, имеет на своей мембране огромное число различных рецепторов к цитокинам и сама способна производить немалое их число. При этом, как показали исследования внутриклеточных активационных связей, восприятие

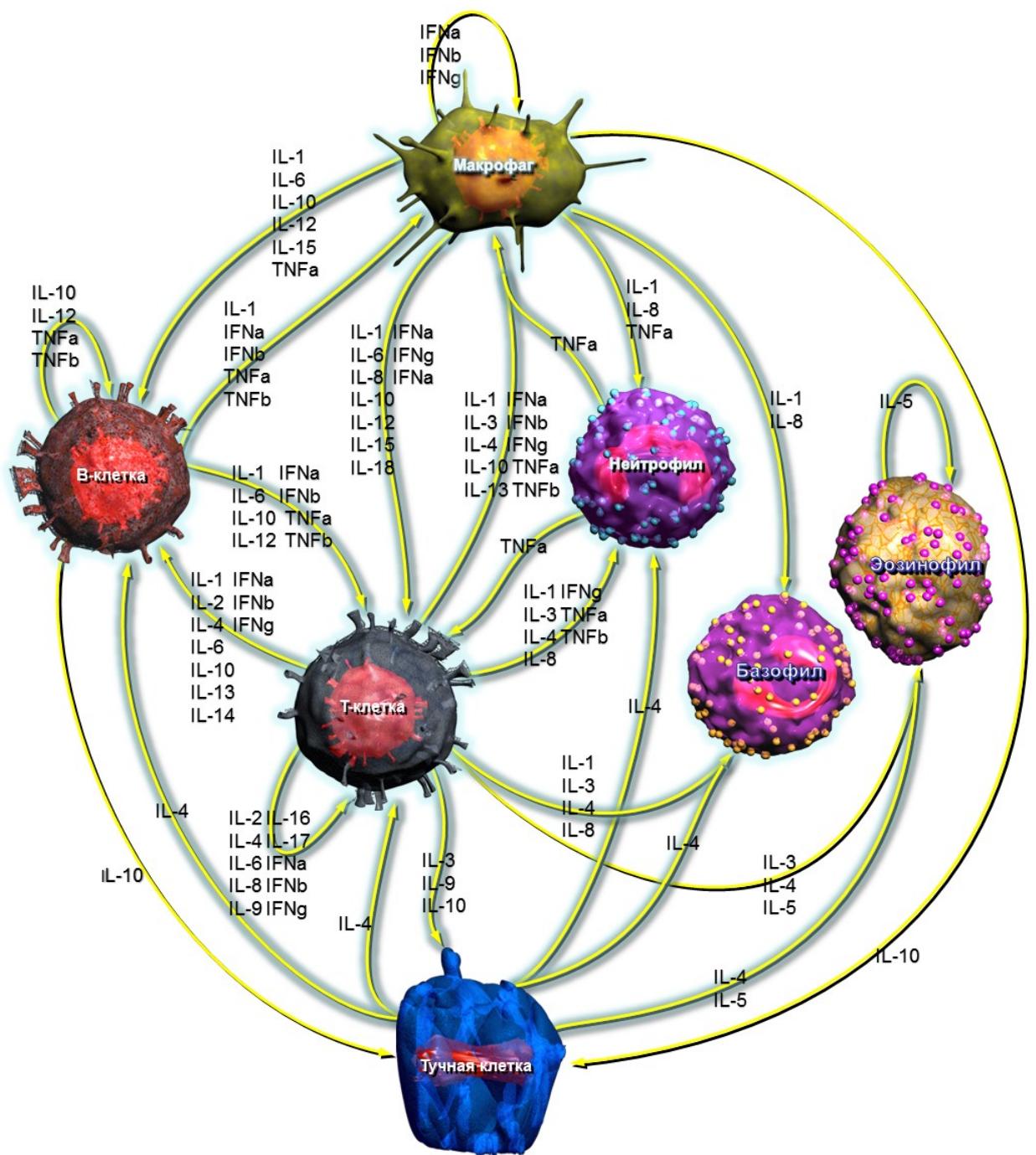


Рисунок 1. Современные данные о строении цитокиновой сети согласно обзору *SABiosciences Corporation* [4].

сигналов от цитокинов идет отнюдь не тривиальным путём, когда один цитокин активирует конкретный ген, но клетка воспринимает сигнал от всех цитокинов в совокупности, и на выходе можно получить совершенно непредсказуемую реакцию. Как заявляют современные исследователи, клетки воспринимают некие слова, составленные из букв-цитокинов. При этом сами цитокины по всей вероятности представляют собой некоторую сеть (которая называется *цитокиновой сетью*), имеющую свои на данный момент малоизученные законы. Эта сеть поддерживается и используется всеми клетками иммунной системы, и, частично, другими клетками организма (см. рис. 1).

Другими «координационными клетками» являются *регуляторные* (или *супрессорные*) лимфоциты. Их основная задача запускать процессы торможения иммунного ответа, когда «опасность миновала», или ограничивать силу иммунного ответа, когда этого требуют обстоятельства. Они также используют цитокины для управления процессами иммунного ответа.

Напоследок необходимо отметить, что все процессы иммунного ответа неразрывно связаны с понятием *пролиферации* и *дифференцировки*. **Пролиферация** — процесс деления клетки, запускаемый в ходе иммунного ответа на антиген. **Дифференцировка** — это своего рода дозревание клетки, в ходе которого она приобретает определенный *фенотип* (набор свойств) и становится способной выполнять узкоспециализированные функции. Дифференцировка характерна для всех клеток иммунной системы. При этом управлять процессами дифференцировки всех типов иммунных клеток, «направлять их в нужное русло» призвана в первую очередь цитокиновая сеть.

## Актуальность работы

Новейшие исследования в области иммунологии заставляют пересмотреть традиционные взгляды на строение иммунной системы, выявляют ее нетривиальную сложность, богатый полиморфизм, неоднозначность функций и т.д. При этом исследование этой сверхсложной системы в большинстве случаев идет в русле редукционного (элементаристского) подхода: система дробится на множество мелких элементов, каждый из которых исследуется по отдельности. При расчленении иммунной системы на отдельные составляющие теряется видение ее ключевых свойств, становится сложным построение цельной картины иммунных процессов; на фоне экстраординарного объема точнейших экспериментальных данных, получаемых современной наукой, задача качественного обобщения всего множества фактов становится крайне затруднительной. Решение этой нетривиальной задачи требует мощных инструментов, и в качестве одного из них многими исследователями (P. Morel, B. Asquith, C. Bangham, A. Perelson, Y. Louzoun, D. Kirshner, R. De Boer, Г. И. Марчук, Г. А. Бочаров и др.) предлагается математическое моделирование.

В связи с этим в последнюю четверть века у научного сообщества значительно возрос интерес к математическому моделированию в иммунологии. Об этом свидетельствует, во-первых, быстро растущее число исследований в данной области (сейчас исчисляемое

тысячами); во-вторых, появление десятков обзоров на эту тему. Было создано множество математических моделей, однако один из важнейших процессов иммунного ответа — дифференцировка — в них либо вовсе не рассматривается, либо рассматривается на упрощенном уровне, причиной чему является высокая сложность процесса, малая изученность и отсутствие надежных экспериментальных данных. Еще реже встречаются модели, описывающие динамику цитокиновой сети.

В последнее десятилетие проблема отсутствия экспериментальных данных была частично решена, теоретическое понимание дифференцировки также значительно улучшилось, улучшилось понимание работы цитокиновой сети и появилась возможность построить модели, более адекватно отражающие внутренние механизмы иммунной системы.

## **Цели, задачи, новизна**

**Целью данной работы** является обобщение имеющихся данных по пролиферации и дифференцировке Тс, Th и В-лимфоцитов в виде математических моделей, дающих цельное и подробное описание процессов формирования иммунного ответа, позволяющих исследовать закономерности функционирования иммунной системы, моделировать картину развития сложных заболеваний для изучения их динамики (патогенеза) и причин их возникновения (этиологии).

**Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:**

- 1) Провести анализ имеющихся работ в области математического моделирования в иммунологии, сделать обобщающий обзор.
- 2) Изучить современные данные об иммунных процессах в лимфоузле и определить ключевые процессы и этапы формирования адаптивного иммунного ответа; построить адекватные математические модели данных процессов.
- 3) Выполнить поиск экспериментальных данных, необходимых для определения коэффициентов модели.
- 4) Разработать алгоритм численного решения системы уравнений модели.
- 5) Разработать программный комплекс, реализующий построенный алгоритм.
- 6) Применить полученные модели на практике.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- 1) Модель химически обусловленного иммунного ответа и обобщенная модель иммунного ответа, включающие в себя: моделирование процессов активации, пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов в лимфоузле с описанием синтеза антител различных классов; моделирование пролиферации Th лимфоцитов и их дифференцировки в три разных субпопуляции — Th1, Th2 и Th17; описание процессов взаимодействия

лимфоцитов между собой и другими иммунными клетками посредством синтеза сигнальных молекул (цитокинов) и др.

- 2) Алгоритм численных расчетов по модели, позволяющий решать сложную систему уравнений, включающую в себя обыкновенные дифференциальные уравнения и уравнения в частных производных.
- 3) Комплекс программ на языке Python, реализующий построенный численный алгоритм и позволяющий сохранять полученные решения как в графической, так и в числовой форме.
- 4) Анализ механизмов формирования иммунной памяти Т-лимфоцитов (определение зависимости между формированием иммунной памяти и числом пройденных клетками делений), выполненный посредством разработанного комплекса программ.
- 5) Исследование с помощью созданного комплекса программ механизмов сложного аутоиммунного заболевания *системной красной волчанки*, в результате которого удалось получить количественную оценку негативного влияния Th17 лимфоцитов, а также качественную оценку влияния эритроцитарного рецептора CR1 на элиминацию иммунных комплексов, выявившую несоответствие между имеющимися экспериментальными данными и теоретическими представлениями иммунологов.

**Научная новизна:** положения 1–5, выносимые на защиту, являются новыми и получены автором впервые.

**Научная и практическая значимости.** Построенные модели иммунного ответа используют оригинальный подход к описанию иммунных процессов с помощью уравнений в частных производных, позволяющий эффективно использовать большие объёмы экспериментальных данных для решения сложных задач иммунологии. Полученные в ходе апробации работы новые данные о патогенезе системной красной волчанки могут быть использованы для разработки новых лекарственных препаратов, а также для углубления понимания динамики патогенеза сложных аутоиммунных заболеваний и для улучшения методов их терапии.

**Достоверность.** Благодаря квалифицированному использованию аппарата математической физики и численных методов при проведении численных экспериментов по построенным моделям были получены данные, которые соответствуют экспериментальным данным о динамике иммунных процессов как на клеточном (динамика популяций и субпопуляций Th и В-лимфоцитов), так и на молекулярном (динамика концентраций цитокинов и антител различных классов) уровнях.

При этом общая динамика модели соответствует динамике реального иммунного ответа организма человека как на клеточном уровне (динамика популяций и субпопуляций Th и В-лимфоцитов), так и на молекулярном (динамика концентраций цитокинов)

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на следующих научных мероприятиях:

- 1) III международная конференция памяти проф. В. И. Зубова «Устойчивость и процессы управления» (SCP 2015), Санкт-Петербург, 5–9 октября 2015 г.
- 2) 12th Dresden Symposium on Autoantibodies «From Autoantibody Research to Standardized Diagnostic Assays in the Management of Human Diseases», Dresden, Germany, September 23–26, 2015.
- 3) Семинар Отдела иммунологии Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, 6 апреля 2015).
- 4) Семинар СПбГУ и ПГУПС «Компьютерные методы в механике сплошной среды» (Санкт-Петербург, 11 ноября 2014).
- 5) V международная конференция «Математическая биология и биоинформатика» (ICMBB14), Пущино, 19–24 октября 2014 года.
- 6) 9th International Congresses on Autoimmunity, Nice, France, March 26–30, 2014.
- 7) Объединенный иммунологический форум, Нижний Новгород, 30 июня — 5 июля 2013 г.
- 8) 44-я научная конференция «Процессы управления и устойчивость», Санкт-Петербург, 1–4 апреля 2013 г.
- 9) Международный симпозиум «День математического моделирования: Инновации в фармацевтике и медицине», Москва, 14 ноября 2012 г.

**Публикации.** Основные результаты по теме диссертации изложены в 9 публикациях [5–13], 4 из которых в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций [5, 7, 8, 13].

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, семи глав и заключения. Полный объем диссертации составляет 101 страницу с 18 рисунками и 6 таблицами. Список литературы содержит 231 наименование.

# Глава 1.

## Обзор литературы

В 1964 г. была в окончательном виде сформулирована клонально-селекционная теория иммунитета Н. Йерне и Ф. Бернета, ставшая за короткое время, по выражению историка и иммунолога Т. Содерквиста, «центральной догмой современной иммунологии» [1]. Уже во второй половине 60-х гг. появляются первые работы, посвященные математическому описанию иммунных процессов, а с начала 70-х гг. практически одновременно появляются целые серии работ разных коллективов ученых США, СССР, Восточной и Западной Европы, из которых в последствии выросли целые школы.

За прошедшие полвека математическая иммунология (МИ) внесла значимый вклад в исследование иммунной системы. Наибольший резонанс имели моделирование ВИЧ-инфекций, исследование перекрестного связывания рецепторов В-клеток и построение моделей идиотипических сетей. В целом же круг проблем, которые пытается решать МИ, гораздо шире: он покрывает большинство актуальных направлений современной иммунологии. Сегодня МИ привлекает к себе внимание еще и в связи с разработкой 2D и 3D компьютерных моделей на базе многоагентных систем, позволяющих визуализировать пространственную динамику иммунных реакций.

Приводимый далее обзор был опубликован в иммунологическом журнале «Цитокины и воспаление» (в сокращении) [5].

### 1.1. Вирусная динамика

Наибольшую известность получили исследования динамики вирусных инфекций. Вот как описывала в 1998 г. проблему иммунолог-экспериментатор Пенелопа Морэл: «В последние годы областью интенсивных исследований была разработка математических моделей ВИЧ-инфекции ... Инфекция характеризуется длительной скрытой фазой с низким уровнем вируса в крови, при которой численность CD4+ Т-клеток либо остается стабильным, либо снижается достаточно медленно; затем следует повышение уровня вируса с одновременным быстрым падением числа CD4+ Т-клеток и развитием СПИДа. Такой странный феномен ставил в тупик как иммунологов, так и вирусологов, и использование математических моделей стало средством углубления нашего понимания этой инфекции» [14].

В 1990 г. M. Nowak в небольшой заметке [15] выдвигает гипотезу о том, что мутации ВИЧ происходят в результате ошибок при обратной транскрипции вирусной РНК, при этом с помощью методов теории вероятности автор делает приблизительные оценки скорости этих мутаций. Эта работа стала причиной проведения специальных экспериментальных исследований, посвященных измерению фактической скорости мутаций, которая согласно Mansky с соавт. (1995) [16] оказалась в 20 раз ниже, а согласно Huang и Wooley (2005) [17] в 5 раз ниже теоретических расчетов Nowak.

Далее Nowak совместно с R. Anderson и R. May разрабатывают математическую модель динамики ВИЧ при СПИДе [18], которая затем вошла в основу хорошо известного междисциплинарного исследования (с участием вирусологов) [19], где на основе очень скучных экспериментальных данных авторы показали, что во время скрытой фазы идет жестокое соревнование между вирусом и иммунными клетками: пока лимфоциты уничтожают вирус, часть вирионов успевает муттировать и размножаться в лимфоцитах, после чего иммунной системе вновь приходится развивать специфический ответ на новую вариацию ВИЧ. Это происходит до тех пор, пока количество мутаций вируса не достигает некоторого порогового значения — так называемого *порога антигенного разнообразия* (Antigenic Diversity Threshold) [18, 19], после чего иммунная система уже становится не способной справляться с инфекцией. Модель представляет собой следующую систему ОДУ:

$$\dot{v}_i = v_i(r - sz - px_i) \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

где  $v_i$  — популяции различных мутантов вируса;  $x_i$  — концентрации клонов  $CD4^+$ , специфичных к мутантам  $v_i$ ;  $z$  — иммунные клетки, способные к перекрестному связыванию любых мутантов вируса;  $r$  — скорость репликации вируса;  $s$  и  $p$  — сила иммунных реакций.

Очевидно, что иммунная система может контролировать инфекцию только при условии, что выражение в скобках при  $v_i$  будет меньше нуля. На основе этого авторы вывели порог антигенного разнообразия, определяющий критическое число мутаций вируса  $n_c(x, z)$ :

$$n_c(x, z) = \frac{px}{r - sz},$$

где  $x = \sum x_i$ . Если число мутаций больше  $n_c$ , то вирус выходит из под контроля иммунных клеток.

Данная модель, в частности, предсказывала существование на определенной стадии болезни пика максимального количества штаммов вируса, одновременно представленных в организме, после чего число штаммов начинает снижаться. Спустя несколько лет эта особенность была подтверждена в экспериментальном исследовании динамики мутаций ВИЧ Shankarappa с соавт. [20]. В свою очередь результаты работы [20] легли в основу новых математических моделей На Youn и соавт. [21].

По мнению специалистов по МИ, физика B. Asquith и иммунолога C. Bangham, одним из важнейших вкладов математики в иммунологию стал количественный анализ динамики вируса и Т-лимфоцитов [22]. В 90-х гг. был проведен ряд работ, в ходе которых были разработаны методы экспериментального определения величины различных параметров

вирусной инфекции. В основу большинства исследований легла базовая математическая модель вирусной инфекции, первоначально предложенная Anderson и May еще в 1989 г. [23]. Модель чрезвычайно проста, но отражает основные черты вирусного заболевания:

$$\begin{aligned}\dot{T} &= \lambda - dT - kTV, \\ \dot{I} &= kTV - \delta I, \\ \dot{V} &= pI - cV.\end{aligned}$$

Здесь  $T$  – численность незараженных клеток;  $I$  – численность зараженных клеток;  $V$  – численность вирионов (свободных вирусных частиц). Клетки заражаются со скоростью, пропорциональной численности вирионов и самих клеток  $kTV$ , где  $k$  – коэффициент эффективности этого процесса. Инфицированные клетки производят новые вирионы со скоростью, пропорциональной их численности  $pI$ . Незараженные клетки производятся организмом со скоростью  $\lambda$  и умирают со скоростью  $dT$  (среднее время жизни клетки  $1/d$ ). Зараженные клетки умирают со скоростью  $\delta I$  (среднее время жизни  $1/\delta$ ), а вирусные частицы выводятся из организма со скоростью  $cV$  (среднее время жизни  $1/c$ ). Количество частиц, производимых одной инфицированной клеткой равно  $p/\delta$ .

Модель позволяет определить реальные параметры вирусной инфекции. Среди них наиболее важный – скорость выведения вируса ( $c$ ) – может быть подсчитан следующим образом. Под действием сильного протеазного ингибитора продукцию вируса максимально подавляют, после чего вирусная нагрузка начинает снижаться экспоненциально, что позволяет определить  $c$  [24]. Другой способ – применение афереза, когда вируссодержащая плазма пациента в определенном количестве заменяется некоторой жидкостью. Если аферез достаточно интенсивен, то концентрация вируса в крови начнет снижаться, и по динамике этого снижения также можно определить  $c$ . Этот метод был использован, напр. в [25], где исследовались волонтеры, хронически больные ВИЧ-1 и гепатитом С. В результате  $c$  для ВИЧ-инфицированных варьировалось от 9,1 до 36 в день, что соответствует времени полувывода 28–110 мин, для гепатита  $c = 5,5\text{--}9,9 \text{ день}^{-1}$ , с временем полувывода 100–182 мин [25]. Дневная продукция вируса может составлять порядка  $10^{10}$  вирионов [24] и выше [25]. Модификацию базовой модели также используют для анализа эффективности терапии ингибиторами обратной транскриптазы (reverse transcriptase inhibitors) [26] и др.

Описанные работы сделали математическое моделирование вирусных инфекций очень популярным направлением и стимулировали большое количество новых исследований.

В 2000 г. вышла в свет монография «*Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology*» Мэя и Новака, в которой они обобщили свои и чужие исследования по математическому моделированию вирусных инфекций [27]. После этого название «вирусная динамика» прочно вошло в научный обиход. Авторы также ввели фундаментальное понятие базовой скорости репродукции инфекции ( $R_0$ ). Определение и заложенная в него идея заимствованы из математической эпидемиологии, в которой понятие базовой скорости

репродукции паразитов, обозначает, по сути, среднее число успешных потомков, которые способен продуцировать один паразит (напр., см. [28]). Для вирусной инфекции  $R_0$  означает среднее число инфицированных клеток, зараженных вирусными частицами, произведенными одной инфицированной клеткой за время ее жизни [27]. Если  $R_0 < 1$ , то инфекция со временем выводится из организма, в противном случае возможен летальный исход.  $R_0$  выражается через коэффициенты построенной математической модели.

Стоит отметить, что вирусная динамика подверглась критике со стороны некоторых исследователей, которые указывают, что, не смотря на реальную потребность в математическом моделировании в иммунологии, многие работы в этом направлении поверхностны и являются скорее данью моде, страдают излишней математизацией, а некоторые авторы вместо того, чтобы трезво исследовать проблему, наоборот скрывают несоответствие моделей реальным данным там, где это несоответствие встречается [29, 30]. Также критиков смущает, что в МИ часто используются слишком простые модели, взятые, в основном, из популяционной биологии и не адаптированные должным образом для иммунологии. Однако, нужно отметить, что простые базовые модели всегда играли большую роль в математической биологии [31].

В последние годы вирусная динамика продолжает активно развиваться: помимо подробного изучения ВИЧ и гепатита были построены и исследованы модели многих других вирусных инфекций, исследуются отдельные аспекты вирусной инфекции, математический аппарат также становится более серьезным (см. [21, 32–36] и др.). Подробнее о вирусной динамике можно узнать по обзорам [14, 22, 26, 33, 34, 37–41] и монографиям [27, 42–45], по отдельным главам [46], хотя в этих источниках отражена лишь часть имеющихся в этой области работ.

Отдельно стоит отметить серии работ по моделированию онкологических вирусов (см. напр., [47, 48] и библиографию к [48]), которые объединяют в себе сразу два направления МИ: вирусную динамику и моделирование раковых опухолей (которое тоже имеет богатую историю). Еще более обоснованным является направление моделирования внутриклеточной динамики вируса, появление которого стало возможным с развитием измерительных технологий, позволяющих проследить траектории отдельных вирусных частиц в зараженной клетке. Подробнее об этом см. в обзоре [49]

## 1.2. Перекрестное связывание

Теория активации В-клеток через перекрестное связывание их рецепторов антигеном является одной из центральных в современной В-клеточной иммунологии. В качестве гипотезы она была выдвинута еще в конце 60-х гг. на основании данных о том, что В-клетки могут активироваться двухвалентным антигеном и не могут одновалентным, однако проверить ее экспериментально было крайне сложно, и наравне с ней существовало множество других теорий, описание которых, например, посвящен 23 том журнала Immunological Reviews за 1975 г. (ред. G. Moller). Теория перекрестного связывания стала

признанной только в 90-е гг. благодаря новым экспериментальным данным, хотя еще двадцатью годами ранее она была фактически доказана с помощью математических моделей.

К 70-м гг. уже было проведено немало экспериментальных исследований по активации лимфоцитов непосредственно антигеном (сейчас это называется тимус-независимым иммунным ответом). В некоторых ранних экспериментальных исследованиях выделялось то свойство активации В-клеток, что при слишком низких или слишком высоких концентрациях многовалентного антигена реакция ослабевала, а ее пик достигался только в некоторых промежуточных значениях (см. [50, 51] и др.). Более того в работе [51] на подробном экспериментальном материале было показано, что активация клеток зависит как от дозы, так и от валентности антигена. Кривая зависимости активации от дозы антигена в последствии получила название *колоколообразной логарифмической функции* (log-bell-shaped function) или *дозозависимой кривой* (dose-response curve) [52, 53]. Такая же зависимость от дозы и валентности лиганда была замечена в случае активации базофилов [54] и при некоторых других реакциях (см. краткий обзор в [55]).

Авторы [51] сделали предположение, что динамика такого рода может быть характерна для перекрестного связывания и выдвинули так называемую *теорию иммуноны* (Immunon theory). Согласно этой теории рецепторы, свободно перемещающиеся по липидной мембране, привязываются к одному и тому же антигену и соединяются (сшиваются) в некий комплекс (*иммунону*). Если в этом комплексе достаточное количество рецепторов, то сигнал передается в клетку [51]. Однако для более серьезной проверки потребовалось создание мат. моделей. Было выполнено большое количество подробных исследований (вот только некоторые из них [54–62]), в которых было показано, что перекрестное связывание как раз и должно давать на выходе колоколообразную логарифмическую кривую. В основном эти работы основаны на уравнениях ферментативной кинетики.

В качестве простейшего примера можно привести упрощенную модель связывания двухвалентного антигена с двухвалентным рецептором. Пусть  $S_0$  – общее количество сайтов всех рецепторов В-клеток системы, являющееся константой, а  $S(t)$  – концентрация свободных сайтов на момент времени  $t$ . Пусть  $C$  – концентрация свободного антигена, который для простоты будем считать константой считать его константой:  $C(t) = C$ . Пусть каждый антиген двухвалентен, т. е. способен связаться с двумя сайтами рецептора одновременно. Пусть  $C_1(t)$  – концентрация антигена, связанного с одним сайтом, а  $C_2(t)$  – антигена, связанного с обоими сайтами. Каждый рецептор также двухвалентен и характеризуется одной и той же константой связывания  $k_f$  и диссоциации  $k_r$  с данным антигеном. Если антиген уже связан с одним сайтом, то константы связывания и диссоциации со вторым сайтом равны, соответственно,  $k_x$  и  $k_{-x}$ . В результате получаем типичную схему реакций ферментативной кинетики:



Им соответствует следующая система уравнений:

$$\begin{aligned}\dot{C}_1 &= 2k_fCS - k_rC_1 - k_xC_1S + 2k_{-x}C_2, \\ \dot{C}_2 &= k_xC_1S - 2k_{-x}C_2.\end{aligned}\tag{1.1}$$

Множитель 2 при  $k_f$  и  $k_{-x}$  обязан своим появлением тому обстоятельству, что антиген двухвалентен, и оба его сайта могут связаться с сайтом рецептора, а у перекрестно связанного любой из двух может диссоциировать. Очевидна также следующая зависимость:

$$S_0 = S(t) + C_1(t) + 2C_2(t).\tag{1.2}$$

Исследуя систему (1.1) в состоянии равновесия, находим следующую точку равновесия:

$$\begin{aligned}C_1 &= 2KCS, \\ C_2 &= K_xC_1S/2 = KK_xCS^2,\end{aligned}\tag{1.3}$$

где  $K = k_f/k_r$ ,  $K_x = k_x/k_{-x}$  — соответствующие равновесные константы. Подставляя последнее в (1.2) получаем

$$S = S_0(1 - \beta) \left( \frac{-1 + \sqrt{1 + \delta}}{2\delta} \right),\tag{1.4}$$

где  $\beta = \frac{2KC}{1+2KC}$  и  $\delta = \beta(1 - \beta)K_xS_0$ .

Тогда равновесная концентрация перекрестно связанных равна

$$C_2 = \frac{S_0}{2} \left( \frac{1 + 2\delta - \sqrt{1 + 4\delta}}{2\delta} \right)\tag{1.5}$$

Заметим, что  $C_2$  зависит только от безразмерной константы перекрестного связывания —  $K_xS_0$  и от концентрации свободного лиганда  $C$ .

Отметим, однако, что логарифмическая колоколообразная кривая может быть результатом и других причин (напр., см. [63]). В последствии для построения моделей идиотипических сетей (подробнее об этом направлении см. далее) было создано несколько функций, имитирующих колоколообразную логарифмическую кривую (так называемые *функции активации*) [53, 64, 65]. Например, De Boer et al. [65] была предложена следующая функция:

$$f(h) = \frac{h}{\theta^{-1} + h} \frac{\theta}{\theta + h}.$$

Данная функция активно применяется при построении моделей идиотипических сетей. Здесь  $h$  — это так называемое *поле*, которое характеризует уровень стимуляции клона В-клеток. На практике поле часто представляет собой линейную комбинацию популяций других клонов, связанных с рассматриваемым клоном идиотипическими взаимодействиями. Параметр  $\theta$  определяет, на сколько широкой будет область активации в зависимости от поля (дозы).

Принципиальной особенностью этих функций является то, что они зависят не от, собственно, дозы, но от *поля* — более абстрактного понятия, которое в простейшем случае совпадает с дозой, но в более сложных может включать совокупность разных факторов.

Сейчас исследования перекрестного связывания с использованием математического моделирования продолжаются (напр., см. [66–68]). В частности в [67] исследуются уже пространственные модели на базе ДУ в частных производных. Также в этой работе дан краткий обзор по моделированию активации как В-, так и Т-клеточных рецепторов. В работе [68] модели перекрестного связывания использовались для моделирования олигомеризации трансмембранных адаптера Т-клеток (LAT) при активации Т-клеток и тучных клеток. В данном случае перекрестное связывание возникает между LAT, который может обладать разной валентностью (от 0 до 3), с одной стороны и двухвалентным комплексом Grb2-SOS1-Grb2, выступающим в качестве лиганда с другой. Математическая модель показала, что валентность LAT является ключевым фактором в формировании олигомера, а также определяет его размеры. При валентности 3 модель предсказывала возможность формирования гелеобразной фазы, что было подтверждено экспериментально.

Имеются также работы по математическому моделированию динамики рецепторов, сопряженных с G белком (GPCR) и их олигомеризации. Подробнее с этими работами можно ознакомиться по обзору [69].

### 1.3. Передача сигнала через Т-клеточный receptor

Большое число исследований математической иммунологии посвящено активации Т-клеток через связывание Т-клеточного рецептора (TCR) и рМНС-молекулы (peptide/MHC complex) антиген-презентирующих клеток. Здесь мы опишем лишь несколько наиболее известных концепций в этой области.

Каждый Т-клеточный receptor специфичен только одному конкретному антигену (или очень малому числу гомологичных) в комплексе с молекулой МНС. В 1995 г. Мак-Кейтан (McKeithan), желая объяснить, как обеспечивается такая высокая специфичность, решил использовать для этого идею *кинетической коррекции* (kinetic proofreading) [70], которая была предложена в 70-х гг. J. Nino и J.J. Hopfield для объяснения той поразительной точности, с которой происходит репликация ДНК и синтез белка. Суть этой идеи в данном контексте заключается в том, что для активации клетки ключевое значение имеет длительность связывания рецептора с лигандом. Согласно гипотезе кинетической коррекции receptor в момент связывания начинает проходить через каскад реакций или метаморфоз (под receptorом здесь понимается вся совокупность внутри- и внеклеточных белков, участвующих в передачи сигнала). Если лиганд раньше времени отрывается от receptor, то каскад прерывается и сигнал не проходит. Мак-Кейтан построил математические модели соответствующих химических реакций, с помощью которых изучил механизм кинетической коррекции в контексте Т-клеточной активации и сделал ряд предсказаний.

Проверка модели на существовавших на тот момент довольно грубых экспериментальных данных, рассматривавших не состояние отдельных клеток но усредненные показатели всей популяции клеток, дала положительные результаты. Так, согласно модели Мак-Кейтана, незначительные изменения времени связывания ( $\alpha$ , значит, и аффинности) рецепторов, должны были значительно влиять на передачу сигнала, что и было показано на опыте. Однако были и противоречащие данные, и в дальнейшем были предложены различные модификации модели, напр., модель множественных сцеплений (serial engagement или serial triggering), согласно которой решающее значение имеет не только долгота связывания конкретного рецептора, но и то, как много соседних TCR-рецепторов этой же клетки успеют связаться с данным лигандом в ограниченное время. При таком подходе слишком большое время связывания также не приводит к активации, т. к. будучи долго связан с одним рецептором лиганд не успевает активировать другие. Подробнее об этих работах можно прочитать в обзоре [71].

В дальнейшем, благодаря развитию измерительных технологий, понимание Т-клеточной активации было значительно расширено и углублено. Рассмотрим, как это описывается в обзоре [72]. Прежде всего, было открыто, что некоторые рМНС не только не инициировали активацию Т-клеток, но и служили ингибиторами этой активации. Такие рМНС были названы антагонистами, а «нормальные» специфичные рМНС, соответственно, агонистами. Было показано, что антагонисты направляют внутриклеточный каскад реакций по другому, упрощенному пути, не приводящему к фосфорилированию киназы ZAP-70, что является необходимым условием активации Т-клетки. Т.о. антагонисты еще на начальном этапе создают отрицательную обратную связь. Несколькими группами ученых было получено свидетельство, что ключевым реагентом в неполном каскаде является тирозин фосфатаза SHP-1, которая дезактивирует киназу Lck. Под действием же агониста киназа Lck активируется с помощью ERK. Т.о. была сформулирована гипотеза, что с помощью SHP-1 и ERK Т-клеточный receptor различает агонистов и антагонистов (см. [73] и библиографию к [72]).

Были проведены попытки адаптировать модели Мак-Кейтана к данной гипотезе, а также построения принципиально новых моделей, но они не увенчались успехом. Причиной тому специфические особенности активации TCR. Во-первых, иммунный ответ начинает протекать очень быстро: тирозин фосфорилирование  $\zeta$  и ZAP-70 возникает уже в первые секунды контакта агониста рМНС и TCR. Во-вторых, для активации клетки достаточно всего несколько агонистов (от 1 до 10). Зато чтобы ингибировать такую активацию необходима очень высокая концентрация антагонистов. Наконец, крайне высокая специфичность иммунного ответа, которая не может быть объяснена в терминах констант связывания/диссоциации, играющих ключевую роль в моделях кинетической коррекции. Все это доказывало непригодность моделей кинетической коррекции для описания активации Т-клеток, а также и многих других классов моделей.

Свет на проблему пролили экспериментальные данные, полученные с помощью нового метода фосфо-специфической проточной цитометрии (Phospho-specific flow cytometry) [74], в

котором используются антитела к активированной форме энзимов, что фактически позволяет получить точные данные об активации каждой клетки. Измерения показали, что почти все клетки находились либо в не активированном состоянии либо в полностью активированном. Клеток же с промежуточным уровнем фосфорилирования было ничтожно мало. Это означало, что ERK практически мгновенно активируется и достигает максимума фосфорилирования. Т.о. можно говорить, что активация Т-клетки имеет дискретный характер. При этом ингибирование с помощью SHP-1 происходит достаточно медленно, что и позволяет пропустить сигнал через ERK. Также было отмечено, что количество pMHC никак не влияет на скорость активации отдельной клетки, но существенно влияет на общее количество активированных клеток. Построение математической модели, учитывающей дискретность активации ERK и постепенность SHP-1 позволило описать почти все особенности активации Т-клетки, перечисленные выше и сделать ряд важных предсказаний, в последствии подтвержденных экспериментально [75, 76]. Как уже говорилось, обзор этих исследований можно найти в [72].

Другая сторона изучения Т-клеточных взаимодействий включает в себя пространственный аспект. Уже в 90-х гг. было высказано предположение о формировании особого агрегата из рецепторов в месте взаимодействия TCR и pMHC, получившего название иммунологического синапса. На сегодняшний день известно, что иммунологический синапс представляет собой комплекс различных молекул — TCR, адгезивных, костимуляторных и др., которые обеспечивают плотное взаимодействие между антиген-презентирующей клеткой (АПК) и Т-клеткой. Именно благодаря этому удается обеспечить контакт между АПК и Т-клеткой на несколько часов или даже дней, в то время как длительность связывания TCR и pMHC составляет, как уже отмечалось выше, ничтожное время. Иммунологический синапс имеет сложную дисковидную структуру, в которой различают три кластера — центральный, периферийный и внешний. Каждому кластеру соответствует свой набор молекул, причем имеются данные, что центральный кластер, в состав которого входят молекулы TCR, существует уже на наивных клетках еще до встречи с АПК, т.е. TCR не разбросаны случайнym образом по мембране наивных клеток, как считалось ранее, а объединены в «белковые острова». Обзоры исследований по данной теме в том числе и с использованием мат. моделирования см. в [77, 78].

Дальнейшее развитие исследований взаимодействия TCR и pMHC неизбежно будет сопровождаться серьезным математическим аппаратом, т.к. здесь мы имеем довольно сложные взаимодействия с одной стороны, наличие богатого экспериментального материала с другой и хорошо разработанный математический аппарат биохимической кинетики с третьей. Подробнее познакомиться с данной темой можно по обзорам [67, 71, 72, 77–79]. Обзоры по смежным темам можно найти в специальном 584-м томе журнала FEBS Letters, а также в [45].

## 1.4. Построение моделей идиотипических сетей

Вклад МИ в изучение идиотипических сетей (принципиально новая теория иммунитета, предложенная Н. Ерне [80]) имеет принципиальный характер. Первые математические модели появляются почти сразу после опубликования Н. Ерне своей теории в 1974 г., а с середины 80-х гг. они сопровождают большинство теоретических исследований в этой области. На примере множества различных моделей была показана возможность существования идиотипических сетей с разным внутренним строением, отражающих при этом основные свойства иммунной системы, включая формирование иммунной памяти, толерантности и т.п., и согласующихся с экспериментальными данными. Описать даже кратко все эти работы в рамках данной главы не представляется возможным, к тому же существуют хорошие обзоры на эту тему U. Behn [81], Е. Янченковой [82] и Perelson и Weisbuch [52]. Отметим, что эти исследования показали возможность возникновения аутоиммунных заболеваний при определенных значениях параметров сети [52, 83], в случае нарушения ее структуры [84] и т. п.

Так в модели Weisbuch и соавт. [83] при малом пороге активации В-лимфоцитов возникала перколяция — системное возбуждение клонов, распространявшееся из начального узла по всей сети. По мнению авторов такое явление может быть причиной системной красной волчанки, при которой регистрируется большое число различных антител.

В развитии теории идиотипических сетей можно выделить несколько этапов. В 80-х происходят дебаты между приверженцами сетевой идиотипической теории и клонально-селекционной. В результате в начале 90-х возникает синтез двух теорий — так называемая *сетевая теория второго поколения*, выдвинутая Варела и Коутиньо [84]. Согласно ей все идиотипические клоны можно разделить на две части: к первой — периферической — относятся покоящиеся клоны, слабо связанные между собой идиотипическими взаимодействиями и реагирующие, в основном, с внешними антигенами, т. е. действующие согласно клонально-селекционной парадигме; ко второй — центральной — относятся клоны, идиотипически тесно связанные и потому имеющие активную динамику и в отсутствии антигена. Развитием этой теории стала модель с еще более сложной архитектурой [85], когда все клоны делятся на 4 группы А, В, С и D. Группа А представляет ядро системы, в котором каждый клон связан со всеми остальными. Группы В и С представляют совокупность попарно связанных клонов (каждому клону группы В соответствует один клон из С). D аналогична периферической части модели Варела и Коутиньо.

Представления о идиотоп-паратоп взаимодействиях также претерпели значительные изменения благодаря новым экспериментальным фактам. Если изначально они рассматривались как ассиметричные (т. е. считалось, что активация паратопа клетки приводит к ее стимуляции, а активация идиотопа, наоборот, к супрессии), то в дальнейшем Полем и Боном была предложена гипотеза регуляторных идиотипов [86], согласно которой нет принципиального различия между паратопом и идиотопом: любая их комбинация может приводить либо к стимуляции, либо к супрессии, что в свою очередь, будет зависеть от иных внешних факторов.

Другим важным расширением теории стало включение в нее Т-клеток. В ряде экспериментальных работ было показано существование идиотипических взаимодействий между Т-клетками, что еще более усложнило структуру сети. Первой крупной математической работой по исследованию такой сети стало исследование Янченковой [82]. Сегодня изучение антиидиотипической регуляции Т-клеток особенно важно в контексте применения Т-клеточной вакцинации при лечении аутоиммунных заболеваний. Здесь математическое моделирование показало, как большое разнообразие имеющихся экспериментальных наблюдений может быть объяснено простыми взаимодействиями между популяциями Th1/Th2 идиотипических и антиидиотипических клеток [87].

Теория идиотипических сетей была очень популярна в 70-х – 80-х гг., однако, в 90-х гг. интерес к ней стал угасать, что связано отчасти с успехами в развитии клонально-селекционной теории, а отчасти со сложностью проведения соответствующих опытов и сложностью самой теории. Сегодня, по мнению Behn, интерес к этой теории у иммунологов снова растет: к ней обращаются в связи с исследованием различных аутоиммунных заболеваний, применением вакцин при диабете типа А и раке, аутоиммунных заболеваниях, исследованием динамики каталитических антител при беременности, исследованием долгосрочных идиотипических реакций в плоде под действием материнских антител, использованием иммуноглобулинов в качестве иммуномодуляторов при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях; возрождается интерес к применению моноклональных антител в клинической практике, что также требует более глубокого понимания идиотипических взаимодействий [81].

В качестве примера модели антиидиотипических связей рассмотрим простую сеть из двух клонов В-лимфоцитов, предложенную в [52]. Пусть первый клон ( $x_1$ ) реагирует с антигеном, а второй ( $x_2$ ) реагирует с первым. Тогда в терминах теории Йерне  $x_1$  будет называться идиотипом, а  $x_2$  – антиидиотипом. Константы взаимодействия следующие:  $J_{12} = J_{21} = 1$  и  $J_{11} = J_{22} = 0$ . Тогда поле  $h_1 = x_2$ , а  $h_2 = x_1$ . Имеем следующую систему:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= m + x_1(pf(x_2) - d), \\ \dot{x}_2 &= m + x_2(pf(x_1) - d). \end{aligned} \tag{1.6}$$

В присутствии антигена поле  $h_1 = x_2 + J_{1,A}A$ . В рамках тех параметров, которые имеют биологический смысл, система 1.6 имеет пять особых точек, из которых только три устойчивые. Данные атTRACTоры названы авторами *наивным*, *иммунным* и *толерантным*. Устойчивое состояние равновесия, названное иммунным, возникает, когда  $x_1$  находится под влиянием стимулирующего поля  $L$ , а  $x_2$  – подавляющего поля  $H$ . В этом состоянии идиотип  $x_1$  имеет высокую концентрацию и создает большое, а потому подавляющее, поле для  $x_2$ . Антиидиотип  $x_2$ , в свою очередь, имеет низкую концентрацию и создает малое стимулирующее поле для идиотипа  $x_1$ . Этот атTRACTор назван иммунным, т. к. при введении в систему антигена  $A$ , он выводится гораздо быстрее, чем в наивном состоянии (наивное состояние достигается, когда функция активации очень мала, т. е.  $pf(h) \ll 1$ ).

Толерантный атTRACTор является зеркальным отражением иммунного. Здесь  $x_1$ , имеющий низкую концентрацию, сдерживается супрессивным полем, генерируемым  $x_2$ , который имеет в данном случае высокую концентрацию. При введении антигена в такую систему идиотип станет создавать еще более стимулирующее поле для антиидиотипа, а тот, в свою очередь создаст еще более сильное супрессивное поле для идиотипа, который, в результате, не сможет ответить на антиген.

## 1.5. Исследование принципов специфичного распознавания своего и чужого. Условия полноты репертуара рецепторов

Данная тема является ключевой в иммунологии. Именно эта способность иммунной системы — распознавать генетически чужеродные структуры (вирусы, бактерии и т.п.) или измененные свои (опухолевые клетки, стареющие ткани и т.д.) — и позволила иммунологии выделиться в отдельную медико-биологическую дисциплину.

При описании математических исследований в этой области прежде всего следует обратиться к работе Перельсона и Оустера [88] (ее обзор дан в [52]). Эти исследователи придумали специальное абстрактное построение, так называемое *пространство форм* (shape space), которое легко потом в основу многих работ в этой области. Пространство форм — это представление множества разнообразных рецепторов и эпитопов в виде ограниченной области двумерного или даже многомерного евклидова пространства. Каждое измерение этого пространства соответствует числовой характеристике какого-нибудь параметра рецептора (напр., длина или заряд). Сама область ограничена ввиду того, что на физические характеристики рецепторов и эпитопов природой наложены определенные ограничения. Каждая точка такого пространства ассоциируется с конкретным рецептором или эпитопом, а расстояние между двумя точками соответствует уровню их гомологичности (родственности), т. е. чем более различаются рецепторы/эпитопы, тем большее расстояние их разделяет. Рассмотрим пространство форм всех эпитопов. Каждому рецептору в этом пространстве будет соответствовать некоторая область, включающая все эпитопы, которым он комплементарен (т. к. один рецептор способен распознавать сразу несколько родственных эпитопов). Эта область была названа авторами *распознающим шаром* (recognition ball). Описанное пространство форм в сочетании с теорией вероятности позволяет исследовать многие проблемы распознавания своего и чужого, не имея знаний о реальном физическом строении рецепторов. С помощью него авторам удалось на основе скучных экспериментальных данных оценить минимальный размер репертуара рецепторов иммунной системы для млекопитающего (порядка  $10^6$ , что соответствует современным экспериментальным подсчетам [89]), и построить ряд гипотез, выполнение которых должно обеспечивать полноту репертуара.

Похожей идеей стало представление антител в виде двоичных строк [90] или в виде строк из символов некоторого алфавита [91]. С помощью таких построений и той же теории вероятности авторы смогли приблизительно оценить размер эпитопов (по количеству аминокислот), на который должны быть «настроены» рецепторы, чтобы иммунная система работала оптимально в смысле соотношения полноты репертуара и необходимых для этого ресурсов [90, 91].

С помощью теории вероятности были рассмотрены и другие фундаментальные вопросы специфичности. Было исследовано, на сколько специфичны должны быть рецепторы лимфоцитов, чтобы обеспечить полноту репертуара с одной стороны [91, 92] и защиту от аутоиммунных заболеваний с другой [92, 93]. Так был выявлен довольно неожиданный факт: что уровень специфичности лимфоцитов во многом определяется количеством собственных антигенов (представленных в форме рМНС), к которым иммунная система должна быть толерантна, а не тем, на сколько чувствительным должны быть лимфоциты по отношению к «внешним врагам» [92, 93].

Аналогичным способом была исследована зависимость полноты репертуара от разнообразия МНС молекул в индивидуальном организме. Известно, что разнообразие МНС молекул повышает уровень распознавания чужеродных антигенов. В то же время в конкретном организме, как правило, представлено 10-20 различных МНС, что довольно мало по сравнению с максимально возможным их числом. Некоторые ученые объясняли это тем, что повышение числа МНС приведет к чрезмерной отрицательной селекции лимфоцитов в тимусе (т. к. им будет представлено слишком много комплексов МНС-собственный пептид), что может нарушить полноту репертуара иммунной системы. В [94, 95] показано, что с точки зрения полноты репертуара негативный эффект начнет возникать только когда количество МНС пересечет отметку в 140 шт. Особенно же он скажется, когда их количество достигнет величины  $10^3$ .

Подробный обзор большей части описанных работ можно найти в [52, 96]. Что касается понятия пространства форм, то оно активно развивалось. Беглый обзор математических работ дан в [81]. Одна из статей на эту тему переведена на русский язык [97]. С появлением новых методов компьютерного моделирования с помощью много-агентных систем (подробнее о много-агентных системах см. ниже), пространство форм перекочевало и сюда: краткий обзор этих работ можно найти в [98]. Мы отметим одну из них, в которой удалось объяснить странный феномен, наблюдаемый у лиц, регулярно делающих сезонную прививку от гриппа. К 90-м гг. уже имелись исследования, согласно которым в одних случаях регулярная вакцинация давала длительную иммунную защиту, а в других, наоборот, снижала уровень защиты, имевшийся после предыдущей прививки. Исследование проблемы с помощью компьютерного моделирования пространства форм объяснило этот парадокс [99, 100]. В [99] была выдвинута так называемая гипотеза антигенной дистанции, согласно которой первая вакцина начинает мешать последующим в случае, если их штаммы находятся на близком расстоянии в пространстве форм, т. е. если они достаточно гомологичны. Согласно этой гипотезе при выборе очередной вакцины нужно ориентироваться не только на ее близость

к ожидаемому штамму вируса, но и на то, чтобы антигенная дистанция с предыдущей вакциной была как можно больше. В [100] было проведено подробное исследование экспериментальных данных и разработаны методы визуализации антигенных дистанций между вакцинами. Результаты этих исследований были серьезно восприняты Всемирной организацией здравоохранения, которая теперь при выборе новой сезонной вакцины проводит дополнительные исследования методами, предложенными в [100] на степень родства с предыдущими вакцинами [101].

Интерес к исследованию принципов специфичности сегодня растет. Так недавно по аналогии с геномикой и протеомикой возникло новое направление — *иммуномика* (Immunomics), которая занимается определением и изучением всего многообразия эпитопов антигенов, с которыми потенциально может встретиться иммунная система. Само множество антигенов при этом называется *иммуномой* (immunome) по аналогии с интерактомом в протеомике [102].

## 1.6. Пролиферация клеток. Анализ CFSE-данных.

Методы проточной цитометрии внесли большой вклад в понимание динамики иммунных клеток. Однако при исследовании пролиферации Т-клеток возникает проблема интерпретации экспериментальных данных. За последние 15 лет разными авторами были предложено множество методов, решающих эту проблему с помощью математического моделирования, благодаря чему удалось узнать, какова скорость деления и апоптоза и как она меняется в зависимости от количества пройденных делений [103–105]. Также было исследовано влияние IL-2 на пролиферацию: Deenick, Ganusov и соавт. показали, что этот цитокин уменьшает процент апоптоза делящихся клеток, а также влияет на то, как много клеток популяции вообще вступит в деление [103, 106]. Г. Бочаровым и соавт. с использованием таких моделей была обнаружена логарифмическая связь между количеством Т-клеток предшественников и фактором экспансии, который определяется как частное от деления числа специфических Т-клеток на седьмой день после иммунизации на число клеток-предшественников [107].

Наиболее подходящими для МИ считаются данные, полученные с помощью интернализуемого флуоресцентного красителя CFSE, позволяющего проследить до 10 делений клетки. При этом методы МИ условно можно разделить на два класса: те, которые используют лишь данные высоты пиков кривой уровня CFSE (ассоциируемые с концентрацией клеток, прошедших равное число делений), и те, которые используют данные всей кривой. К первому классу относится большинство работ в этой области (см. [105, 106, 108, 109] и др.), но уровень погрешности таких моделей достаточно высок, и, как показано в [105], разные модели могут давать разные результаты. Наиболее распространенным здесь методом является использование упрощенной Смит-Мартиновской модели, в которой клеточный цикл разделен на две фазы — отдыха и деления [110]. Второй класс моделей появился сравнительно недавно в совместном исследовании российских (Лузянина, Бочаров) и западных исследователей, предложивших элегантную и мощную модель [111]. Эта

модель являются модификацией *структурных популяционных моделей*, предложенных еще в 1967 г. [112, 113]<sup>1</sup>. Тогда в двух независимых работах была использована одна и та же идея: процесс деления рассматривался как результат непрерывного роста отдельных клеток по размеру (по оси  $Ox$ ). При этом деление клеток описывалось, как мгновенный перенос клеток по оси  $Ox$  к значению в два раза меньшему, чем текущее с одновременным удвоением концентрации клеток. Отличие между указанными работами заключалось в том, что в случае [112] под размером подразумевался объем, а в случае [113] — масса клетки. Необходимость использовать массу и объем диктовалась необходимостью интерпретировать соответствующие экспериментальные данные. В современных работах [41, 104, 117–119] массу и объем заменил показатель флуоресценции красителя CFSE, которым метятся клетки для последующего измерения с помощью проточного цитофлуориметра. Модель такого типа позволяет извлечь максимальную информацию из CFSE-данных — полностью определить функции деления и апоптоза клеток в зависимости от количества совершенных ими делений, учитывая при этом такие тонкости, как понижение уровня флуоресценции красителя, происходящее даже в покоящихся клетках. Ниже приведена модель из [117]:

$$\frac{\partial n}{\partial t}(t, x) - v(x) \frac{\partial n}{\partial x}(t, x) = -(\alpha(x) + \beta(x))n(t, x) + 2\gamma\alpha(\gamma x)n(t, \gamma x). \quad (1.7)$$

Здесь  $n(t, x)$  — концентрация клеток с уровнем CFSE-флуоресценции  $x$  в момент времени  $t$ . Второе слагаемое левой части — расчет понижения уровня флуоресценции красителя со временем. Первое слагаемое правой части — убыль клеток с уровнем CFSE равным  $x$ , происходящее как за счет гибели клеток со скоростью  $\beta(x)$ , так и за счет деления  $\alpha(x)$  (при делении уровень CFSE падает приблизительно в два раза — здесь это коэффициент  $\gamma$ ). Последнее слагаемое правой части — возрастание концентрации клеток с уровнем флуоресценции  $x$  за счет деления клеток с уровнем флуоресценции  $\gamma x$ .

## 1.7. Дифференцировка Th1/Th2

Дифференцировка CD4+ Т-лимфоцитов в один из фенотипов — это ключевой момент в адаптивном иммунном ответе, и не смотря на активное изучение этого вопроса, все еще нет целостного понимания механизма этого процесса, хотя известно, что огромную роль здесь играют цитокины.

В ходе пролиферации запускаются внутренние механизмы дифференцировки, в результате чего с каждым пройденным делением клетка начинает выделять все больше цитокинов определенного профиля. Цитокины одного профиля влияют на другие делящиеся клетки, вынуждая их дифференцироваться по тому же пути. При появлении во внешней среде цитокинов другого профиля, клетка, уже начавшаяся дифференцировку по одному пути, может еще изменить профиль и пойти по другому пути, но сделать это ей тем труднее, чем большее число делений ею пройдено [120, 121]. Имеется сравнительно небольшой список

---

<sup>1</sup>Эти модели в свою очередь основаны на идеях модели роста структурированной популяции Мак-Кендрика—фон Фёрстера 1926 г. [114, 115], см. также обзор на эту тему [116].

работ по моделированию дифференцировки Т-клеток, почти полностью исчерпывающийся следующим списком [87, 121–126].

Ham and De Boer разработали обобщенную довольно подробную теоретическую модель внутриклеточных процессов трансляции, транскрипции, синтеза, проходящих внутри дифференцирующихся Т-лимфоцитов [121], в основу которой положена общеизвестная теория регуляторных генов французских биохимиков Жакоба и Моно, предложенная еще в 1962 г.<sup>2</sup> В других областях математической биологии и биофизики также имеется большое число моделей такого типа, напр., получили большую известность модели основанные на функции Хилла [127]. Среди отечественных работ можно выделить модель генетического триггера Чернавского и др., которые отталкивались непосредственно от схем, предложенных Жакобом и Моно [128]:

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L}{1 + x_2^m} - x_1, \quad \frac{dx_2}{dt} = \frac{L}{1 + x_1^m} - x_2 \quad (1.8)$$

Данная модель для двух конкурирующих генов показывает классические триггерные свойства при  $m = 2$ ,  $L > 2$ .

Другой подход к моделированию динамики на основе все той же теории регуляторных генов предложили Эндрю Ятса, Робина Целларда и Ярослава Старка [129]. Как известно, основными факторами, направляющим дифференцировку в сторону Th1 и Th2 является IFN $\gamma$  и IL-4, соответственно. Считается, что они направляют дифференцировку клеток с помощью контроля экспрессии внутриклеточных транскрипционных факторов T-bet и GATA-3. Вообще говоря, схема взаимодействия различных внутри- и внеклеточных факторов достаточно сложна, но некоторые исследователи считают, что ее можно свести к упрощенной схеме, когда T-bet направляет дифференцировку клетки в Th1, а GATA-3 в Th2, и при этом T-bet и GATA-3 являются взаимными ингибиторами. Результатом таких упрощений стала следующая симметричная мат. модель:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -\mu x_1 + \left( \alpha_1 \frac{x_1^n}{k_1^n + x_1^n} + \sigma_1 \frac{S_1}{\rho_1 + S_1} \right) \frac{1}{1 + x_2/\gamma_2} + \beta_1, \\ \dot{x}_2 &= -\mu x_2 + \left( \alpha_2 \frac{x_2^n}{k_2^n + x_2^n} + \sigma_2 \frac{S_2}{\rho_2 + S_2} \right) \frac{1}{1 + x_1/\gamma_1} + \beta_2. \end{aligned}$$

Однако, говоря о дифференцировке, нужно учитывать, что внутриклеточные процессы дифференцировки Т-лимфоцитов до сих пор изучены не достаточно. Так последние открытия существования новых фенотипов Т-хелперных клеток — Th17, Treg, Th9, Th22 — наводят на мысль о возможности еще большего числа состояний и о ограниченности нашего понимания феномена дифференцировки Т-лимфоцитов. В результате существующие модели пока не могут адекватно описывать реальные иммунологические процессы.

---

<sup>2</sup>Одна из главных идей этой теории заключается в том, что дифференцировка клеток регулируется некоторыми ведущими генами-регуляторами

# 1.8. Компьютерное моделирование с помощью многоагентных систем

Метод моделирования с помощью *много-агентных систем* (МАС) довольно молод, но уже приобрел большую популярность в том числе и в МИ. Особую привлекательность он представляет в связи с возможностью визуализировать динамику процессов в дву- и трехмерном пространстве. МАС (от англ. Multi-agent systems) или, как их еще называют, *Системы на основе агента* (Agent-based systems или Individual-based models) относятся к имитационному моделированию и берут свое начало от клеточных автоматов. В последнее время интерес к таким моделям возрос, в том числе и в иммунологии. Здесь мы кратко опишем, что они из себя представляют, и каково их использование в МИ.

Зарождение МАС началось с появления *клеточных автоматов* (КА). КА обычно представляет собой двумерную (реже – трехмерную) решетку, состоящую из идентичных клеток-ячеек. Клетки находятся в определенном состоянии, причем это состояние может меняться во времени (которое здесь дискретно) в соответствии с установленными правилами, одинаковыми для всех клеток. Правила, обычно, вычисляют состояние клетки в следующий момент времени на основе состояний смежных с ней клеток и ее самой в текущий момент. В простейшем случае клетка имеет только два состояния 1 и 0, физический смысл которых – насыщенная и низкая концентрации исследуемого объекта, а правила представляют из себя формулы математической логики. В более сложных случаях состояние может отражать концентрацию нескольких «субстанций», и не только в дискретном, но и в вещественном виде. По сути КА представляет собой некий слой плотно упакованных и не способных к передвижению объектов. Такая особенность КА определяет специфику их применения в МИ: они показывают хорошие результаты при описании процессов, проходящих в клеточных слоях или других системах неподвижных клеток.

С увеличением вычислительной мощности компьютерной техники стали появляться МАС, в которых связи между клетками не фиксированы, но могут меняться со временем, в зависимости от внутреннего состояния клеток, которые стали называться агентами. Здесь каждый агент – это самостоятельный объект, находящийся в двух-, трех- или более мерном пространстве, за жизнью которого (его передвижениями, встречей с другими объектами, внутренними изменениями) следит вычислительная система. При этом общее число агентов может исчисляться сотнями, тысячами и более.

Одно из главных достоинств МАС (и их подтипа – КИ) заключается в том, что, налагая довольно простые правила поведения на агенты, на выходе можно получить довольно сложные (так называемые *эмерджентные* – образованные в результате качественного скачка) свойства в поведении всей системы. т.е. МАС позволяет увидеть те эффекты самоорганизации, которые возникают при взаимодействии большого числа простых элементов, и которые очень сложно предсказать исходя только из структуры этих элементов [130].

В математической иммунологии такие модели часто называют *иммунными имитаторами* (*immune simulator*). Они, как правило, разрабатываются в крупных проектах, где полноправными участниками являются не только иммунологи и/или математики, но и программисты. Нужно отметить, что здесь большое значение имеет работа программиста: от того, как он понимает проблему, во многом зависит, каков будет конечный продукт, а это может приводить к снижению уровня научности в таких работах. Правда, с КА дело обстоит гораздо лучше из-за их простоты — все правила (т. е. законы) в них под силу задать самому исследователю. К тому же существует большое количество различного ПО (в том числе и свободного), которое позволяет создавать и исследовать такие модели людям без особых познаний в информационных технологиях.

На данный момент уже создано немало простых и сложных иммунных имитаторов задач (напр., см. неполный систематизированный каталог, представленный в [130]), которые весьма условно можно разделить на две группы: первые описывают динамику иммунной системы в целом, вторые — в частных случаях, напр., при каких-то конкретных заболеваниях, или описывающих отдельные части иммунной системы.

Иммунные имитаторы первого типа представляют собой некие универсальные модели на все случаи жизни. В них представлены основные популяции иммунных клеток (их может быть несколько десятков) и заданы правила взаимодействия в виде параметров, которые исследователь может менять, рассматривая таким образом систему в различных условиях или даже проверяя различные гипотезы. Также в некоторых моделях бывают представлены рецепторы на клетках, сигнальные молекулы (цитокины и пр.) и т.п., вплоть до имитации внутриклеточных процессов. Некоторые из таких моделей имеются в свободном доступе в качестве уже готовых пользовательских приложений, напр., IMMSIM и SIMMUNE. IMMSIM [131] создана на базе двумерного клеточного автомата. В ней представлены основные субпопуляции В- и Т-клеток. С ее помощью можно моделировать иммунный ответ сразу на несколько различных антигенов (пользователь сам задает количество и специфичность клонов и антигенов). Недостатком IMMSIM можно считать отсутствие инструментов визуализации пространственной динамики системы — все результаты представлены в виде графиков усредненных концентраций клеток. SIMMUNE [132] — это набор инструментов, позволяющий моделировать и визуализировать динамику иммунной системы сразу на нескольких уровнях — начиная от молекулярного и кончая клеточным, т. е. в лучших традициях системного подхода. SIMMUNE обладает сразу несколькими инструментами визуализации для разных целей, в том числе для визуализации двумерной и трехмерной динамики системы. Наглядность описанных симуляторов позволяет использовать их в педагогических целях [98]. Однако применение их в теоретической иммунологии является скорее исключением, чем правилом. Проблема таких моделей заключается в том, что в них описываются сотни, а то и тысячи реакций различного типа, принципиальная сторона которых до сих пор изучена не полностью. Исследования, посвященные поиску точных физических законов этих реакций, до недавнего времени были довольно редкими из-за сложности проведения соответствующих опытов и интерпретации их далеко не однозначных результатов.

Однако развитие математической иммунологии стимулировало и новые экспериментальные исследования. Так в последние годы появилось множество работ, посвященных нахождению кинетических параметров самых разных иммунных реакций, но пока этого слишком мало, чтобы решить указанную проблему.

В контексте вышесказанного гораздо большие перспективы имеют системы второго типа — узкоспециализированные, предназначенные для изучения конкретной проблемы. Достаточно полно описывая наше текущее знание конкретной проблемы, они позволяют взглянуть на нее по-новому и задать новые направления исследований. Среди таких МАС можно выделить так называемые имитаторы болезней (модели ВИЧ, туберкулеза, других вирусных болезней, рака, аутоиммунных заболеваний); модели, изучающие законы взаимодействия клеток (напр., динамику межклеточных взаимодействий в лимфоузле, в тимусе, в зародышевых центрах, в периферической ткани и т.п.); динамику активации рецепторов на поверхности клеток (напр., формирование иммунологического синапса); динамику описанного выше пространства форм и идиотипических сетей; Банкс и др. использовали МАС, описывающую популяцию делящихся клеток, для создания массива «виртуальных» CFSE-данных, на которых затем проверялись различные математические модели по интерпретации таких данных [104]. Более подробную информацию можно найти в обзорах [98, 130, 133–135].

В целом у иммунных имитаторов на базе МАС имеется ряд недостатков. Это, во-первых, недостаточная развитость средств аналитического исследования МАС, что очень затрудняет, а иногда и вовсе делает невозможным выделение ключевых факторов исследуемого процесса или явления (сейчас ведутся активные попытки решить эту проблему). Во-вторых, проблема верификации результатов, т. е. часто имеющая место невозможность воспроизведения конкретного опыта другими исследователями. Это связано с тем, что зачастую сами компьютерные программы имеют такой сложный код, что невозможно их исчерпывающее описание, а, следовательно, и воспроизведение идентичного иммунного имитатора. Выход из данной ситуации Бауэр и др. видят в создании статичных версий моделей, соответствующих конкретной публикации и доступных публично, а также в соблюдении научной строгости, т. е. параметры модели должны иметь реальный физический смысл, а сама модель должна быть устроена так, чтобы существовала реальная возможность провести аналогичные биологические опыты [98]. Другим подходом к решению этой проблемы является исчерпывающее математическое описание модели. Такой подход реализуется, напр., в работах итальянских и российских исследователей [136, 137].

## 1.9. Отечественная математическая иммунология

В нашей стране начиная с 1970-х гг. велись активные исследования в области МИ, в которых принимали участия различные научные коллективы. Одна из первых в СССР работ по моделированию иммунитета принадлежит А.М. Молчанову [138]. Одновременно с ним свои первые исследования в этой области проводят Н.В Степанова и О.А. Смирнова [139], специалисты по математическому моделированию в биофизике. Математическая

иммунология входит в круг интересов О.А. Смирновой и по сей день — в частности ею проведены глубокие исследования по моделированию воздействия радиации на иммунную систему и развития в связи с этим аутоиммунных заболеваний [140].

С 70-х гг. такими исследованиями активно занимался Г.И. Марчук, который основал целую школу математического моделирования в иммунологии. Основная цель, которую перед собой ставил ученый, заключалась в описании иммунной системы и *предсказании* исходов взаимодействия патогенов и организма человека (или животного) [141], в то время, как традиционно на МИ смотрят как на инструмент для *исследования* иммунной системы. Первая работа Г.И. Марчука, посвященная моделированию иммунного ответа, была напечатана в 1975 г., однако свои исследования в этом направлении он начал уже в 1973 г. [142]. Г.И. Марчуком, его соратниками и учениками (С.М. Зуев, Г.А. Бочаров, А.А. Романюха, С.Г. Руднев и др.) были созданы глубоко проработанные базовая и универсальная модели иммунного ответа (см. [42, 141–144] и др.), а также были развиты новые направления в МИ: исследованием возрастных изменений иммунной системы [145], измерение энергетических затрат организма в ходе иммунного ответа [146]; на данный момент ведутся активные работы по исследованию динамики ВИЧ, пролиферации Т-лимфоцитов и др. [41, 104, 107, 118, 119, 147].

Ниже приведена универсальная модель иммунного ответа по Марчуку:

Орган-мишень

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \nu C_V + nb_{CE}C_V E - \gamma_{VF}VF - \gamma_{VC}V(C^* - C_V - m(t)), \\ \dot{C}_V &= \sigma V(C^* - C - m(t)) - b_{CE}C_V E - b_m C_V, \\ \dot{m} &= b_{CE}C_V E + b_m C_V - \alpha_m m(t),\end{aligned}$$

Т-клеточный иммунный ответ

$$\begin{aligned}\dot{D} &= (D^* - D)\gamma_{DV}V - \alpha_D D, \\ \dot{H}_E &= b_{H_E}(\xi(m)\rho_{H_E}D(t - \tau_{H_E})E(t - \tau_{H_E}) - DE) - b_{H_E}D H_E E + \alpha_{H_E}(H_E^* - H_E) \\ \dot{E} &= b_E(\xi(m)\rho_E D(t - \tau_E)H_E(t - \tau_E)E(t - \tau_E) - DH_E E) - b_E C C_V E + \alpha_E(E^* - E),\end{aligned}$$

Гуморальный иммунитет

$$\begin{aligned}\dot{H}_B &= b_{H_B}(\xi(m)\rho_{H_B}D(t - \tau_{H_B})H_B(t - \tau_{H_B}) - DH_B) - b_{H_B}D H_B B + \alpha_{H_B}(H_B^* - H_B), \\ \dot{B} &= b_B(\xi(m)\rho_B D(t - \tau_B)H_B(t - \tau_B)B(t - \tau_B) - DH_B B) + \alpha_B(B^* - B), \\ \dot{P} &= b_P \xi(m) \rho_P D(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \alpha_P(P^* - P), \\ \dot{F} &= \rho_F P - \gamma_{FV} F V - \alpha_F F.\end{aligned}$$

Естественный иммунитет при бактериальной инфекции

$$\begin{aligned}\dot{K} &= \beta K - g(t)MK - hNK \frac{F}{F^*}[-\alpha_K K] \\ \dot{M} &= \rho_M K - c_1 g(t)MK + \alpha_M(M^* - M) \\ \dot{N} &= \rho_N KM - c_2 hNK \frac{F}{F^*} + \alpha(N^* - N).\end{aligned}$$

Среди других исследователей, внесших вклад в развитие МИ в нашей стране нужно отметить М.В. Волькенштейна, В.М. Глушкива, Б.Ф. Диброва, М.И. Леви, М.А. Лифшица, Р.В. Петрова и др. [148–150].

В последние десятилетия исследования по МИ проводят И.А. Гайнова, Е.М. Житкова, О.Г. Исаева, И.Д. Колесин, В.А. Кузнецов, В.А. Лихошвай, Ю.П. Луговская, Т.Б. Лузянина, К.В. Песков, М.А. Ханин, Т.М. Хлебодарова, В.И. Черешнев, Е.А. Шавлюгин и др. [36, 117, 151–160].

## 1.10. Новые перспективы

Одна из основных проблем МИ — дефицит качественных экспериментальных данных — начинает разрешаться, т. к. в последнее десятилетие возник целый ряд новых измерительных методов, позволяющих делать анализы высокого качества *in vivo* [134, 161–164]. Например, *много-фотонная микроскопия* (Multi-photon microscopy) и ее подтип — *двухфотонная микроскопия*, позволяют строить динамическую трехмерную картину тканей и органов *in vivo* с точностью до 30 нм и длительностью в несколько минут (время измерений ограничено, т. к. возникает эффект засвечивания) [161]. *Флуорисцентно-резонансная энергетическая передача* (fluorescence resonance energy transfer, FRET) — позволяет наблюдать за передвижением помеченных белков в живой клетке с точностью до 10 нм, благодаря чему удается проследить динамику их связывания и описать некоторые сигнальные пути [134, 165]. Рентгенография, магнито-резонансная томография и ультразвуковая диагностика также расширились до микроуровня. Разработан новый класс полимерных веществ — *квантовые точки*, — флюорисцирующий в волновом спектре различной длины. Присоединение к ним антиген-специфических лигандов тоже позволяет использовать их в экспериментальных целях.

Описанные методы открывают новые, немыслимые ранее возможности для исследований, в том числе и в области МИ. В качестве примера можно привести работу Beauchemin et al. [166], где, основываясь на данных двух-фотонной микроскопии отдельного участка лимфоузла, авторы построили МАС, благодаря которой смогли оценить глобальную кинетику Т-клеток во всем лимфоузле.

Затронутые здесь темы — это лишь малая часть направлений МИ, разнообразие которых за последние десять лет значительно увеличилось и покрывает большинство актуальных направлений современной иммунологии. Большое число работ связаны с построением моделей опухолей (напр., [152, 167–169]), отдельно исследуются CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> иммунный ответ, селекция в тимусе, миграция различных типов иммунных клеток, взаимодействия в лимфоузле и т. д. Имеются десятки обзоров, монографий, сборников: помимо уже упомянутых можно рекомендовать [102, 129, 170–174]; 184-й том Journal of Computational and Applied Mathematics за 2005 г. посвящен МИ; в США периодически организуются международные конференции по системной иммунологии (Санта-Фе, 2010, 2014).

## Глава 2.

# Модель пролиферации неоднородной клеточной популяции

Процессы пролиферации и дифференцировки клеток являются ключевыми факторами в реализации иммунного ответа на патоген и формировании иммунной памяти. Обычно пролиферация и дифференцировка представляют собой единый неразрывный процесс, довольно протяженный по времени. При иммунном ответе пролиферация и дифференцировка лимфоцитов может длиться от нескольких часов до нескольких суток на уровне одной клетки и от нескольких суток до многих месяцев на уровне клеточной популяции. В ходе дифференцировки каждая отдельная клетка проходит несколько стадий созревания, на каждой из которых меняется как профиль синтезируемых ею сигнальных молекул, так и набор рецепторов на ее поверхности [2]. Стадии эти оцениваются исследователями по молекулам, экспрессируемым на мембране клетки [175].

Согласно экспериментальным исследованиям, динамика дифференцировки (т.е. изменения фенотипа) лимфоцита напрямую связана с числом пройденных клеткой делений [120]. Скорость пролиферации также зависит от числа пройденных делений [117, 176]. Это побудило нас построить модель, учитывающую количество делений, пройденное *каждой* клеткой, участвующей в процессе пролиферации.

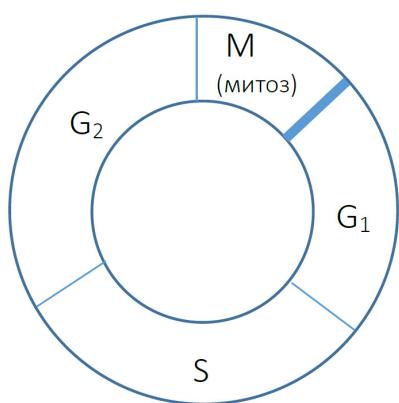


Рисунок 2.1. Схема клеточного цикла.



Рисунок 2.2. «Прямая пролиферации».

На рис. 2.1 изображена схема клеточного цикла в своем классическом виде: процесс деления состоит из 4-х последовательных фаз: G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> и M. Физически клетка разделяется на две отдельные клетки во время последней M фазы митоза.

Будем моделировать количество делений, пройденное лимфоцитом, точками на числовой прямой, последовательно откладывая идущие друг за другом отрезки единичной длины, соответствующие полному клеточному циклу (т. е. одному полному делению клетки). Отношения длин фаз друг к другу на каждом единичном отрезке прямо-пропорциональны отношениям средних промежутков времени, приходящихся на соответствующие фазы (см. рис. 2.2). Любой делящейся клетке на этой прямой соответствует только одна точка, зная координату которой можно точно сказать, какое количество делений пройдено клеткой, и в какой стадии пролиферации клетка находится. Данную прямую назовем *прямой пролиферации* и будем ассоциировать с осью Oz декартовой системы координат. Также будем считать, что физическое разделение клетки на две новых происходит в точках  $z_i$ , которые являются натуральными числами. Будем рассматривать пролиферацию не как процесс увеличения числа клеток, а как процесс движения клетки по прямой пролиферации; при этом количество поделившихся клеток будет равно  $[2^z N_0]$ , где  $N_0$  – начальная концентрация вступивших в деление клеток,  $z$  – координата на прямой пролиферации, а  $[x]$  – целая часть числа  $x$ .

Пусть функция  $C(t, z)$  характеризует концентрацию пролиферирующих Т-лимфоцитов, находящихся в состоянии  $z$  в момент времени  $t$  (т.е. прошедших  $[z]$  делений). Пусть время, уходящее на одно деление, определяется функцией  $1/\hat{p}(z)$ , вероятность апоптоза (гибели) клетки – функцией  $\hat{w}(z)$ . Тогда за время  $\Delta t$  клетки пройдут по прямой пролиферации расстояние, равное  $\hat{p}(z)\Delta t$ , и справедлива будет такая формула:

$$C(t + \Delta t, z + \hat{p}(z)\Delta t) = C(t, z) - \hat{w}(z)C(t, z)\Delta t.$$

Преобразуем ее следующим образом:

$$C(t + \Delta t, z + \hat{p}(z)\Delta t) - C(t, z + \hat{p}(z)\Delta t) = - (C(t, z + \hat{p}(z)\Delta t) - C(t, z)) - \hat{w}(z)C(t, z)\Delta t.$$

Далее получаем

$$\frac{C(t + \Delta t, z + \hat{p}(z)\Delta t) - C(t, z + \hat{p}(z)\Delta t)}{\Delta t} = - \frac{C(t, z + \hat{p}(z)\Delta t) - C(t, z)}{\Delta t} - \hat{w}(z) \frac{C(t, z)\Delta t}{\Delta t}.$$

Пусть  $\Delta z = \hat{p}(z)\Delta t$ , тогда

$$\frac{C(t + \Delta t, z + \hat{p}(z)\Delta t) - C(t, z + \hat{p}(z)\Delta t)}{\Delta t} = -\hat{p}(z) \frac{C(t, z + \Delta z) - C(t, z)}{\Delta z} - \hat{w}(z)C(t, z).$$

Если теперь  $\Delta t \rightarrow 0$ , то это выражение аппроксимируется следующим уравнением в частных производных:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\hat{p}(z) \frac{\partial C}{\partial z} - \hat{w}(z)C. \quad (2.1)$$

Полученное гиперболическое уравнение (2.1) является модификацией модели роста структурированной популяции Мак-Кендрика–фон Фёрстера [114, 115].

Прежде чем установить краевые условия для уравнения (2.1), необходимо построить уравнение активации лимфоцитов. Пусть имеется некоторая популяция наивных (не активированных) Т-лимфоцитов, концентрацию которых в момент времени  $t$  обозначим функцией  $C_0(t)$ . Пусть вероятность апоптоза (гибели) наивных Т-лимфоцитов в единицу времени равна некоторой константе  $w(0)$ . Пусть на данную популяцию воздействует некоторый активационный фактор, так что клетки переходят в состояние пролиферации с вероятностью  $k(t)$ . Тогда уравнение для не активированных лимфоцитов будет выглядеть следующим образом:

$$\frac{dC_0}{dt} = -k(t)C_0 - w(0)C_0. \quad (2.2)$$

Введем краевые условия первого рода, устанавливающие связь (2.2) с (2.1). За промежуток времени  $\Delta t$  в состояние пролиферации переходит  $k(t)C_0\Delta t$  наивных Т-лимфоцитов, которые за это время успевают пройти по прямой пролиферации расстояние, равное  $\hat{p}(0)\Delta t$ . Согласно нашей модели количество делящихся Т-лимфоцитов, в момент времени  $t$  находящихся в состоянии  $z \in [z_1, z_2]$  будет равно  $\int_{z_1}^{z_2} C(t, \zeta) d\zeta$ . Исходя из этого можно записать равенство:

$$C(t, \hat{p}(0)\Delta t)\hat{p}(0)\Delta t = k(t)C_0\Delta t,$$

откуда следует краевое условие для (2.1):

$$C(t, z) \Big|_{z=0} = k(t)C_0(t)/\hat{p}(0). \quad (2.3)$$

При условии, что в начальный момент времени лимфоциты еще не были активированы, т.е. еще не перешли в состояние пролиферации, начальные условия для (2.1)–(2.2), будут выглядеть следующим образом:

$$C(0, z) \equiv 0, \quad C_0(0) = \text{const}. \quad (2.4)$$

Очевидно, что общее число  $N$  лимфоцитов, полученных в ходе пролиферации в течении времени  $T$  и прошедших не более  $\nu$  делений, можно вычислить по формуле:

$$N = \left[ \int_0^\nu 2^\zeta C(T, \zeta) d\zeta \right].$$

Данные о зависимости скорости пролиферации и вероятности апоптоза лимфоцитов от числа пройденных делений проводится в ряде работ, посвященных анализу данных проточной цитометрии с помощью математического моделирования, о которых говорилось в части 1.6 обзора литературы. В нашей модели мы использовали результаты подобного анализа для Т-лимфоцитов, выполненного Banks et al. [104]. На основании этих данных был установлен вид функций  $p(z)$  и  $w(z)$ . На рис. 2.3 показан пример вычислительного эксперимента, выполненного на модели (2.1)–(2.4) в случае, когда  $k(t) = const$ .

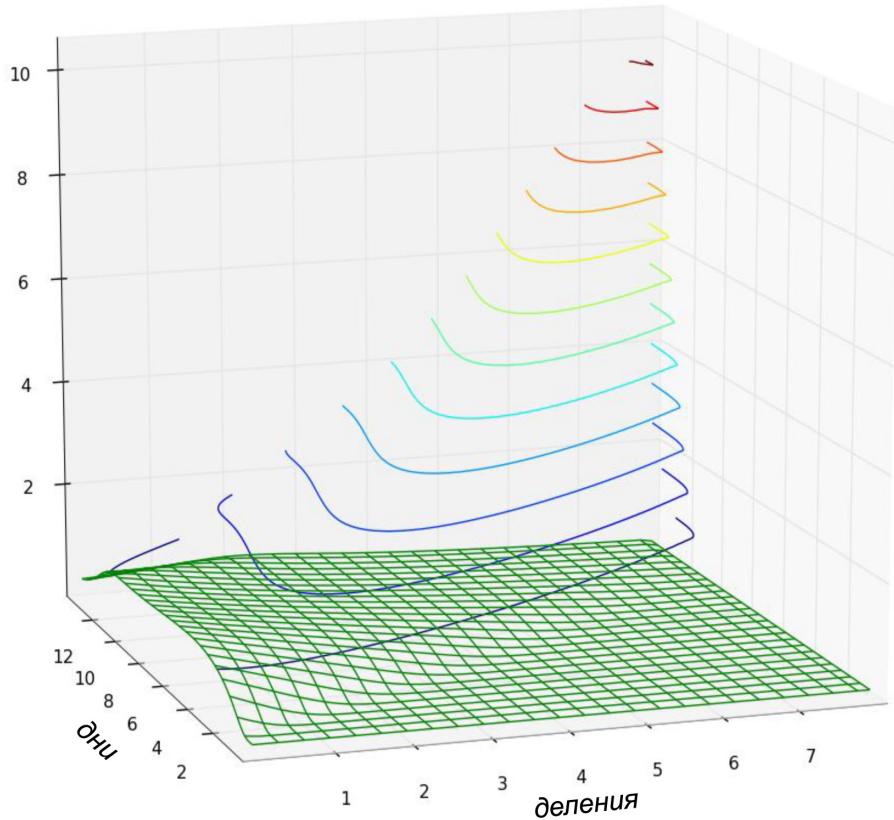


Рисунок 2.3. Результат моделирования пролиферации Т-лимфоцитов. Зелёной сеткой изображена функция  $C(t, z)$ , характеризующая концентрацию клеток-предшественников: как видно из графика она уменьшается со временем в связи с апоптозом. Спектральными линиями изображена функция  $2^z C(t, z)$ , показывающая реальную концентрацию поделившихся клеток: как видно из графика, количество клеток стремительно растет, несмотря на апоптоз.

# Глава 3.

## Процесс формирования иммунной памяти Т-лимфоцитов и его зависимость от числа пройденных клетками делений

### 3.1. Введение

Как говорилось ранее, в ряде исследований было показано, что многие функциональные параметры активированных Т-лимфоцитов, например, скорость пролиферации и апоптоза, динамика синтеза цитокинов и т. д., зависят от числа пройденных клетками делений. В исследовании Бухгольца и соавт. показано, что это характерно и для процесса формирования иммунной памяти, а именно, что делящиеся CD8+ Т-лимфоциты последовательно дифференцируются в клетки центральной памяти (CD27+CD62L+), затем в клетки эфекторной памяти (CD27+CD62L-), и, наконец, в эфекторные (CD27-CD62L-) клетки [177]. При этом в исследовании Бухгольца не проводился анализ того, какое количество делений необходимо пройти лимфоциту, чтобы дифференцироваться в соответствующий фенотип. Ниже приводится решение данной задачи с помощью модели пролиферации, построенной в предыдущей главе.

### 3.2. Описание модели

Теперь пусть имеется некоторая популяция наивных Т-лимфоцитов, концентрация которых в момент времени  $t$  обозначим функцией  $C_0(t)$ . Пусть вероятность апоптоза наивных Т-лимфоцитов в единицу времени равна некоторой константе  $w(0)$ . Пусть данную популяцию воздействует некоторый активационный фактор, так что клетки переходят в активированное состояние (вступают в пролиферацию) с вероятностью  $k$ . Тогда уравнение для наивных лимфоцитов будет выглядеть следующим образом:

$$\frac{dC_0}{dt} = -kC_0 - w(0)C_0. \quad (3.1)$$

Построим уравнение динамики пролиферирующих Т-лимфоцитов, дополнив уравнение (2.1) предыдущей главы несколькими новыми членами. Пусть, как и раньше, функция  $\hat{p}(z)$  характеризует скорость деления,  $\hat{w}(z)$  — вероятность апоптоза. Пусть вероятность миграции из лифоузла пропорциональна  $t$ . Учтем также, что объем лимфоузла ограничен и, следовательно, чем большее число клеток наполняет лимфоузел, тем активнее они «выдавливаются» из него, т.е. вероятность миграции пропорциональна общему числу делящихся клеток, концентрация которых в момент времени  $t$  согласно нашей модели будет равна  $\int_0^l 2^\zeta C(t, \zeta) d\zeta$ , где  $l$  — максимальное число делений Т-лимфоцита. Тогда уравнение пролиферации будет иметь следующий вид:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\hat{p}(z)\frac{\partial C}{\partial z} - \left( m \int_0^l 2^\zeta C(t, \zeta) d\zeta + \hat{w}(z) \right) C. \quad (3.2)$$

Добавим еще одно уравнение, описывающее концентрацию клеток, прекративших пролиферацию ( $C_m(t, z)$ ):

$$\frac{\partial C_m(t, z)}{\partial t} = mC(t, z) \int_0^l 2^\zeta C(t, \zeta) d\zeta - \hat{w}(z)C_m(t, z). \quad (3.3)$$

Начальные условия для системы (3.1)–(3.3):

$$C_0(0) = C^*, \quad C(0, z) \equiv 0, \quad C_m(0, z) \equiv 0. \quad (3.4)$$

Границные условия для (3.2), (3.3):

$$C(t, z) \Big|_{z=0} = kC_0(t)/\hat{p}(0), \quad (3.5)$$

$$C_m(t, z) \Big|_{z=0} \equiv 0. \quad (3.6)$$

Вид функции  $\hat{p}(x)$  устанавливался по данным, полученным Banks et al. [104], вид функции  $\hat{w}(x)$  — по данным [178] (см. рис. 3.1).

Значения коэффициентов:  $k = 1,5 \text{ день}^{-1}$ ;  $l = 15,3$ ;  $m = 2,75 * 10^{-3} \text{ день}^{-1}$ .

Доля клеток центральной памяти ( $I_1$ ), эфекторной памяти ( $I_2$ ) и собственно эфекторных клеток ( $I_3$ ) определялось следующим образом:

$$\begin{aligned} I_1(t) &= \left( \int_0^{x_1} 2^\zeta C(t, \zeta) + 2^\zeta C_m(t, \zeta) d\zeta \right) / I(t), \\ I_2(t) &= \left( \int_{x_1}^{x_2} 2^\zeta C(t, \zeta) + 2^\zeta C_m(t, \zeta) d\zeta \right) / I(t), \\ I_3(t) &= \left( \int_{x_2}^l 2^\zeta C(t, \zeta) + 2^\zeta C_m(t, \zeta) d\zeta \right) / I(t), \end{aligned} \quad (3.7)$$

где  $I(t) = \int_0^l 2^\zeta C(t, \zeta) + 2^\zeta C_m(t, \zeta) d\zeta$  — общее число клеток; нижние и верхние пределы интегрирования указывают минимальное и максимальное число делений для клеток соответствующего фенотипа, причем значения  $x_i$  неизвестны (цель данного исследования —

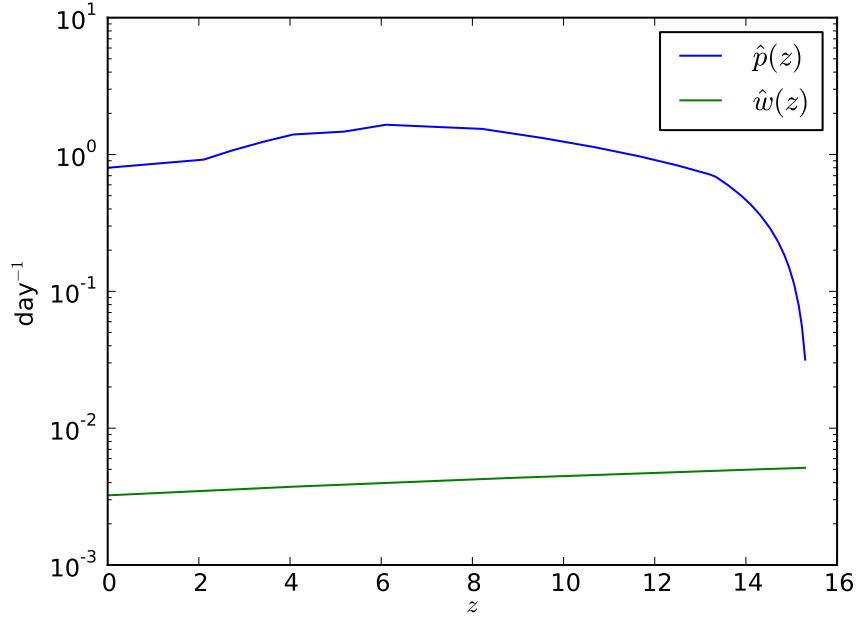


Рисунок 3.1. Графики эмпирических функций скорости пролиферации ( $\hat{p}$ ) и убыли ( $\hat{w}$ ) для Т-лимфоцитов в зависимости от числа пройденных делений ( $z$ ).

Таблица 3.1. Среднее распределение клеток по фенотипам согласно экспериментальным данным (доля от общего числа клеток)

| Время измерения, сут. | CD27+CD62L+ клетки | CD27+CD62L- клетки | CD27-CD62L- клетки |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1                     | 0,84               | 0,09               | 0                  |
| 2                     | 0,69               | 0,24               | 0,02               |
| 3                     | 0,49               | 0,41               | 0,06               |
| 4                     | 0,27               | 0,63               | 0,06               |
| 6                     | 0,06               | 0,73               | 0,19               |
| 8                     | 0,01               | 0,6                | 0,37               |

их найти), но известно, что они удовлетворяют следующему условию

$$0 < x_1 < x_2 < l.$$

Для определения приближенных значений переменных  $x_1$  и  $x_2$  были использованы результаты анализа экспериментальных данных, выполненного Бухгольцем и соавт. [177]. Авторы этой работы несколько раз повторяли один и тот же эксперимент, когда некоторое число наивных Т-лимфоцитов переводились в активированное состояние, после чего через определенные промежутки времени производился подсчет числа клеток каждого фенотипа. На основании множества таких измерений, сделанных через 1, 2, 3, 4, 6 и 8 суток после активации авторы установили среднюю долю клеток (процент от общей популяции) каждого фенотипа (см. табл. 3.1, составленную на основании данных рисунка 4,Е из [177])

Задача решалась в два этапа.

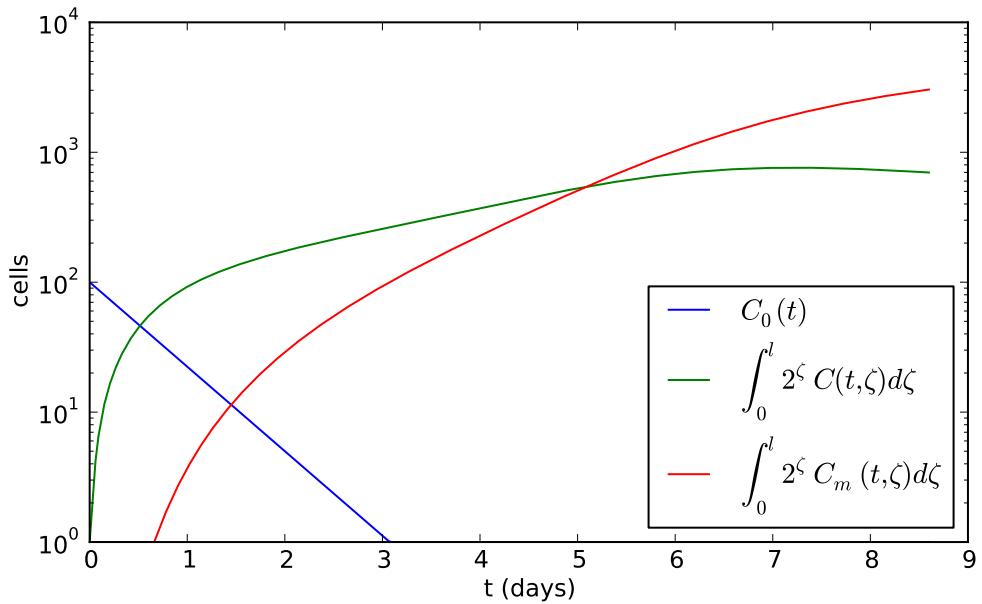


Рисунок 3.2. Результаты численного эксперимента: пролиферация. Синяя кривая показывает динамику наивных Т-лимфоцитов; зеленая — Т-лимфоцитов, пролиферирующих в лимфоузле; красная — Т-лимфоцитов, мигрировавших из лимфоузла.

1. Была численно решена система (3.1)–(3.3) с начальными условиями (3.4) и граничными условиями (3.5). Начальная концентрация наивных Т-лимфоцитов была равна  $C^* = 100$ , т.к. в экспериментах, проводимых [177], начальное количество клеток бралось равным 100. В результате было получено решение, показанное на рис. 3.2.

2. С помощью метода Монте-Карло был произведен поиск значений  $x_1$  и  $x_2$  так, чтобы критерий  $S$  был бы минимальным:

$$S = \sum_{t \in [1, 2, 3, 4, 6, 8]} ((I_1(t) - D_{1,t})^2 + (I_2(t) - D_{2,t})^2 + (I_3(t) - D_{3,t})^2), \quad (3.8)$$

где  $D_{i,t}$  — экспериментальные данные из таблицы 3.1. Оказалось, что таким требованиям удовлетворяет комбинация  $x_1 = 2.1$  и  $x_2 = 8.55$ .

### 3.3. Результаты

С помощью модели удалось уточнить неизвестные ранее параметры процесса формирования иммунной памяти Т-лимфоцитов. Было установлено, что переключение с фенотипа клеток центральной памяти на фенотип эффекторной памяти происходит после 2 или 3 деления, а, собственно, эффекторные клетки образуются в ходе 9 деления. Полученные результаты были опубликованы [12].

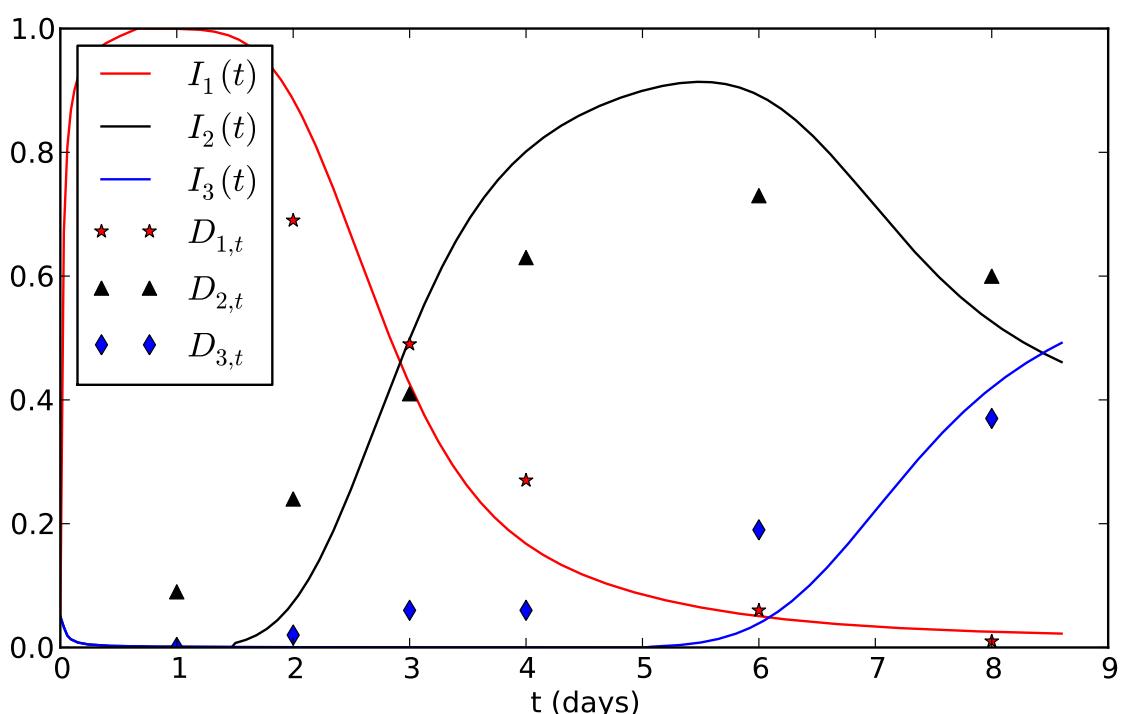


Рисунок 3.3. Результаты численного эксперимента: распределение по фенотипам. Показана доля клеток центральной памяти ( $I_1$ ), эффекторной памяти ( $I_2$ ) и эффекторных клеток ( $I_3$ ) от общего числа клеток. Значками показаны экспериментальные данные.

## Глава 4.

# Математическая модель гуморального иммунного ответа

В этой главе строится модель химически обусловленного (гуморального) иммунного ответа, основанная на детальной характеристике динамики иммунных процессов на клеточном и молекулярном уровнях. Генетический уровень также представлен в модели несколькими специальными функциями. В модели делается обобщение имеющихся данных по пролиферации и дифференцировке Th и В-лимфоцитов в лимфоузле. В ее основу легли следующие работы [6, 7, 13].

### 4.1. Схема описываемых процессов.

Основное назначение иммунной системы состоит в выявлении антигенов (генетически чужеродных организмов, клеток и молекул) и их уничтожении или нейтрализации их патогенного действия. Антиген может иметь как внешнее происхождение (бактерии, вирусы, токсины, лекарственные препараты, медицинские протезы, пересаженные органы и др.), так и внутреннее (опухолевые клетки, стареющие собственные ткани, организмы нормальной микрофлоры и т. п.).

Иммунитет разделяется на врожденный (естественный) и приобретенный (адаптивный). Первый является начальным уровнем защиты, когда антиген уничтожается сразу же при своем возникновении в организме, этот процесс, как правило, клинически не проявляется, и мы не будем его рассматривать. Если же естественный иммунитет не смог справиться с опасностью, то включается адаптивный иммунитет. Адаптивный иммунитет разделяется на 2 составляющие: клеточный иммунитет, когда с патогеном борются непосредственно иммунные клетки (лимфоциты), и гуморальный иммунитет, когда патоген «атакуется» на молекулярном уровне с помощью антител, синтезируемых В-лимфоцитами. В данной главе мы будем строить модель гуморального иммунитета с учетом многих факторов.

Ключевыми процессами гуморального иммунного ответа являются процессы пролиферации и дифференцировки Th и В-лимфоцитов. Активация, пролиферация и дифференцировка Th и В-лимфоцитов может протекать по разным схемам, зависящим

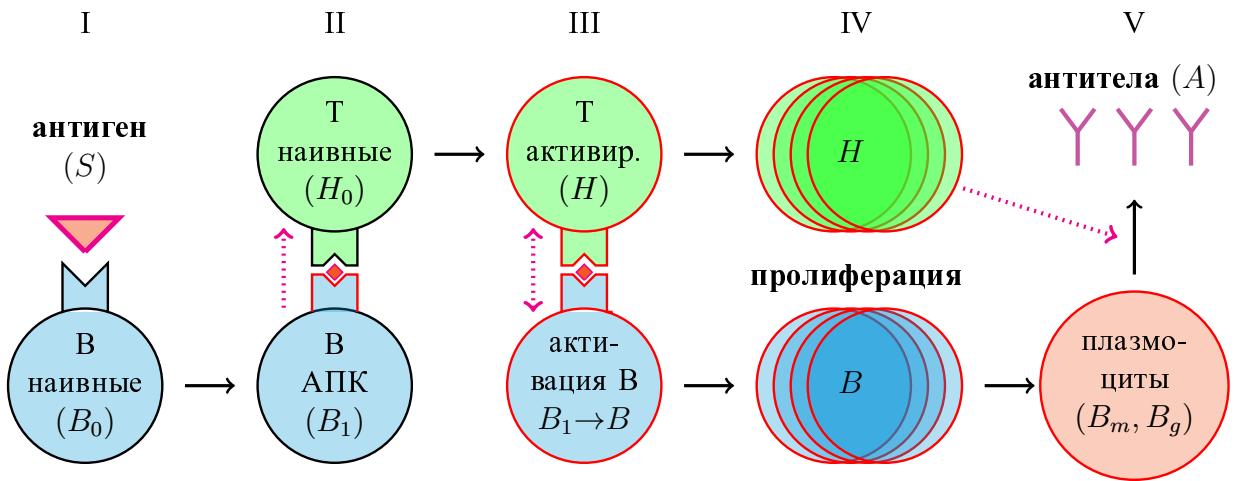


Рисунок 4.1. Взаимодействия между Th2 и В-лимфоцитами: I — премирование В-клеток, переводящее их в состояние антиген-презентирующей клетки (АПК); II — активация Т-клеток в результате встречи с АПК; III — активация В-клеток через взаимодействие с активированными Т-клетками; IV — пролиферация и дифференцировка Т- и В-клеток; V — выход дифференцировавшихся лимфоцитов из лимфоузла и синтез антител В-клетками

от различных факторов иммунного ответа и включающим в себя участие разных типов клеток. В частности, для специфической активации Th лимфоцитов необходимо присутствие профессиональных антиген-презентирующих клеток (АПК). В нашей модели мы взяли за основу схему, в которой роль АПК выполняют В-лимфоциты. Это позволило не вводить в модель другие типы клеток, и тем самым сократить число уравнений и упростить процесс. Согласно [2] динамика взаимодействия между Th и В-лимфоцитами в лимфоузле может быть разделена на 4 стадии: I — премирование В-клеток, переводящее их в состояние антиген-презентирующей клетки (АПК); II — активация Т-клеток в результате встречи с АПК; III — активация В-клеток через взаимодействие с активированными Т-клетками; IV — пролиферация и дифференцировка Т- и В-клеток. К этим стадиям мы добавим еще V — выход дифференцировавшихся лимфоцитов из лимфоузла и синтез антител В-клетками (все стадии отображены на рис. 4.1).

Важнейшей составляющей дифференцировки Th лимфоцитов является выбор клеткой нового фенотипа из нескольких возможных. Именно этот процесс является наиболее значимым в выборе типа иммунного ответа. Имеется небольшое число работ, посвященных математическому моделированию переключения фенотипов Т-лимфоцитов в ходе дифференцировки [87, 121, 124]. В их основе лежит общеизвестная теория регуляторных генов французских биохимиков Жакоба и Моно, предложенная еще в 1962 г. Одна из главных идей этой теории заключается в том, что дифференцировка клеток регулируется некоторыми ведущими генами-регуляторами. В других областях математической биологии и биофизики также имеется большое число моделей такого типа, напр., модель генетического триггера Чернавского и др. [128]. Заметим, что внутриклеточные процессы дифференцировки до сих пор изучены недостаточно и точное количество различных фенотипов Th лимфоцитов неизвестно. В 1980-х годах было открыто 2 фенотипа – Th1 и Th2, а в последние два

десятилетия – еще 5: Treg, Th17, Tf<sub>h</sub>, Th9, Th22<sup>1</sup>. В модели будут описаны три наиболее важных, на наш взгляд, фенотипа – Th1, Th2 и Th17.

На молекулярном уровне описанные процессы сопровождаются выделением специальных сигнальных молекул белковой природы – цитокинов, с помощью которых клетки и осуществляют системное управление иммунными процессами. В модели будет описана динамика синтеза и потребления цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-17 и IL-21, для чего потребуется реализовать подробное описание дифференцировки Th лимфоцитов.

Предлагаемая модель содержит 23 уравнения, 18 из которых есть обыкновенные дифференциальные уравнения, а 5 – дифференциальные уравнения в частных производных. Данная модель является обобщением моделей, предложенных нами ранее [13–15].

## 4.2. Математическая модель.

Система обыкновенных дифференциальных уравнений предлагаемой модели построена с использованием стандартных подходов к моделированию живых систем. Здесь скорость изменения концентрации описываемого агента пропорциональна концентрации самого агента или других агентов (как в моделях роста биомассы), а также может зависеть от вероятности встречи данного агента с другими агентами (например, в уравнении «хищник–жертва» Лотки–Вольтерра) [179]:

$$\frac{dS}{dt} = \hat{\lambda}_s(S) - \phi_m A_m S - \phi_g A_g S, \quad (4.1)$$

$$\frac{dB_0}{dt} = \sigma_b - \alpha_s S B_0 - w_b B_0, \quad (4.2)$$

$$\frac{dB_1}{dt} = \alpha_s S B_0 - \alpha_h H_p B_1 - w_b B_1, \quad (4.3)$$

$$\frac{dH_0}{dt} = \sigma_h - \alpha_b B_1 H_0 - w_h H_0, \quad (4.4)$$

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = \rho_\gamma H_1 - w_\gamma I_\gamma, \quad (4.5)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \rho_2 (H_1 + H_2) - w_2 I_2, \quad (4.6)$$

$$\frac{dI_4}{dt} = \rho_4 H_2 - w_4 I_4, \quad (4.7)$$

$$\frac{dI_{17}}{dt} = \rho_{17} H_{17} - w_{17} I_{17}, \quad (4.8)$$

$$\frac{dI_{21}}{dt} = \rho_{21} H_{17} - w_{21} I_{21}, \quad (4.9)$$

$$\frac{dB_m}{dt} = (1 - \theta(I_\gamma, I_4)) B_p - w_m B_m, \quad (4.10)$$

$$\frac{dB_g}{dt} = \theta(I_\gamma, I_4) B_p - w_g B_g, \quad (4.11)$$

---

<sup>1</sup>В большинстве современных учебников по иммунологии подробно описываются только Th1 и Th2, а информация об остальных фенотипах представлена в основном в научной периодической печати.

$$\frac{dA_m}{dt} = \rho_m B_m - \phi_m A_m S - w_{a_m} A_m, \quad (4.12)$$

$$\frac{dA_g}{dt} = \rho_g B_g - \phi_g A_g S - w_{a_g} A_g, \quad (4.13)$$

Уравнения (4.1)–(4.13) описывают следующие процессы: уравнение (4.1) – динамику концентрации антигена: функция  $\hat{\lambda}_s(S)$  описывает рост концентрации антигена, второе и третье – удаление антигена через элиминацию IgM и IgG антителами соответственно; уравнение (4.2) – динамику концентрации наивных В-лимфоцитов: первое и последнее слагаемые – гомеостаз клеток, второе – переход в состояние АПК в результате встречи с антигеном; уравнение (4.3) – В-лимфоциты в состоянии АПК, ждущие сигнала от Th лимфоцитов: первое и последнее слагаемые – гомеостаз клеток, второе – переход в активированное состояние в результате встречи с активированными пролиферирующими Th лимфоцитами (функция  $H_p(t)$  будет описана позже); уравнение (4.4) – динамику изменения концентрации наивных Th лимфоцитов: первое и последнее слагаемые – гомеостаз клеток, второе – их переход в активированное состояние в результате встречи с АПК; уравнения (4.5)–(4.9) – динамику цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-17 и IL-21: первое слагаемое правой части каждого уравнения – синтез цитокина субпопуляциями Th лимфоцитов Th1, Th2 и Th17 (соответствующие функции  $H_1(t)$ ,  $H_2(t)$ ,  $H_{17}(t)$  будут описаны позже), второе слагаемое правой части – убыль цитокина в результате естественного распада; уравнения (4.10), (4.11) – динамику двух субпопуляций плазмоцитов, синтезирующих антитела класса IgM и IgG соответственно, функция  $B_p(t)$  характеризует концентрацию дифференцировавшихся В-лимфоцитов, заканчивающих пролиферацию (будет дана позже), функция  $\theta(I_\gamma, I_4) \in [0, 1]$  – влияние цитокинов IFN- $\gamma$  и IL-4 на дифференцировку В-лимфоцитов в один из двух фенотипов (чем выше концентрация IFN- $\gamma$  и IL-4, тем ближе  $\theta$  к 1), последнее слагаемое показывает естественную убыль плазмоцитов; Уравнения (4.12), (4.13) – синтез, расход и естественный распад антител IgM и IgG соответственно.

Для определения функций  $H_p(t)$ ,  $B_p(t)$ ,  $H_1(t)$ ,  $H_2(t)$ ,  $H_{17}(t)$  требуется детальный анализ процессов пролиферации и дифференцировки Th и В-лимфоцитов. Как уже говорилось, эти процессы неразрывно связаны с числом делений, пройденных каждой клеткой, в связи с чем потребовалось построить модель, учитывающую количество делений, пройденное каждой участвующей в процессе дифференцировки клеткой. Для этого мы используем модель пролиферации, описанную во главе 2.

Опишем пролиферацию Th лимфоцитов аналогично модели (2.1)–(2.4):

$$\frac{\partial H}{\partial t} = -\hat{p}_h(z) \frac{\partial H}{\partial z} - \hat{w}_h(z)H. \quad (4.14)$$

В уравнении пролиферации В-лимфоцитов необходимо учесть, что на их апоптоз существенное влияние оказывает IL-17<sup>2</sup>:

---

<sup>2</sup>IL-17, синтезируемый Th17 (одной из субпопуляций Th лимфоцитов), способен в несколько раз снижать апоптоз В-лимфоцитов согласно экспериментальным данным [180].

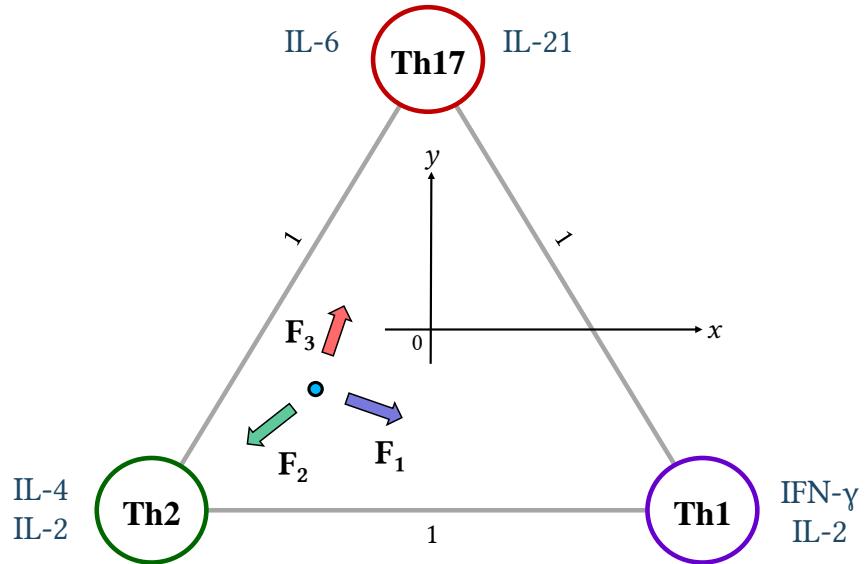


Рисунок 4.2. «Треугольник дифференцировки» Тh лимфоцитов. Чем ближе точка к одной из вершин, тем больше клеток соответствующего фенотипа в популяции. Величина сил, действующих на точку, зависит от концентраций соответствующих дифференцировочных факторов (цитокинов).

$$\frac{\partial B}{\partial t} = -\hat{p}_b(z) \frac{\partial B}{\partial z} - \hat{w}_b(z, I_{17})B. \quad (4.15)$$

Для завершения модели необходимо описать дифференцировку Т-лимфоцитов в три разных фенотипа – Th1, Th2 и Th17. Этот процесс является ключевым в выборе типа иммунного ответа и значительно влияет на его силу.

Предрасположенность клеток к трем основным фенотипам дифференцировки (Th1, Th2 и Th17) будем моделировать с помощью точки, движущейся внутри равностороннего треугольника, который будем называть «треугольником дифференцировки» – чем ближе точка к одной из его вершин, тем большая фракция клеток дифференцируется в данном направлении. Фигура треугольника выбрана для того, чтобы при движении к одной из вершин точка при этом обязательно удалялась от двух других<sup>3</sup>.

Как уже говорилось, динамика дифференцировки Т-лимфоцита зависит от того, какие цитокины представлены в окружающей среде, а также от числа пройденных клеткой делений. При появлении во внешней среде цитокинов другого профиля клетка, уже начавшаяся дифференцировку по одному из путей, может изменить профиль и пойти по другому пути, но сделать это ей тем труднее, чем большее число делений пройдено; такое явление было названо пластичностью Т-лимфоцитов [120, 121, 181]. Поэтому необходимо, чтобы распределение клеток по фенотипам моделировалось отдельно для клеток, находящихся в разных состояниях

<sup>3</sup>В случае построения модели для большего числа фенотипов можно использовать правильный  $n$ -мерный тетраэдр (симплекс), который позволит моделировать дифференцировку в  $n + 1$  фенотип.

клеточного цикла и прошедших различное число делений, т. е. необходимо построение «треугольника дифференцировки» для всех точек прямой пролиферации.

Рассмотрим равнобедренный треугольник со стороной, равной 1, лежащий в плоскости  $Oxy$  декартовой системы координат (рис. 4.2). Пусть центр треугольника совпадает с началом координат, а основание параллельно оси  $Ox$ . Пусть положение искомой точки внутри треугольника в момент времени  $t$  для клеток, находящихся в точке  $z$  прямой пролиферации (прошедших  $[z]$  делений), определяется функциями  $X(t, z)$  и  $Y(t, z)$ . Тогда если пролиферация хелперных Т-лимфоцитов определяется уравнением (4.14), то изменение распределения по фенотипам можно описать с помощью следующих уравнений в частных производных:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = -\hat{p}_h(z) \frac{\partial X}{\partial z} + \hat{b}(z) F_x^*(\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2, \mathbf{F}_{17}), \quad (4.16)$$

$$\frac{\partial Y}{\partial t} = -\hat{p}_h(z) \frac{\partial Y}{\partial z} + \hat{b}(z) F_y^*(\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2, \mathbf{F}_{17}). \quad (4.17)$$

Здесь используются проекции вектора  $\mathbf{F}^* = \mathbf{F}_1 + \mathbf{F}_2 + \mathbf{F}_{17}$ , который характеризует воздействие на точку со стороны дифференцировочных факторов (цитокинов), а кусочно гладкая функция  $\hat{b}(z)$  определяет изменение пластичности Th лимфоцитов в ходе пролиферации.

Выбор конечного фенотипа существенно зависит от того, какие цитокины представлены в окружающей среде. Дифференцировку в сторону Th1 направляет IFN- $\gamma$  и IL-2, а IL-4, наоборот, является ингибитором («тормозом») этой реакции. Дифференцировка Th2 зависит от наличия IL-2 и IL-4 и ингибируется IFN- $\gamma$ . Дифференцировка Th17 направляется IL-21 и ингибируется IL-2 [2]. На основании имеющихся экспериментальных данных модули вектор-функций  $\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2, \mathbf{F}_{17}$  можно рассчитать следующим образом:

$$|\mathbf{F}_1| = \frac{I_\gamma}{\sum I} \left( 1 + \frac{I_2}{\sum I} \right) h_1(X, Y),$$

$$|\mathbf{F}_2| = \frac{I_4}{\sum I} \left( 1 + \frac{I_2}{\sum I} \right) h_2(X, Y),$$

$$|\mathbf{F}_{17}| = \frac{I_{21}}{\sum I} \left( 1 - \frac{I_2}{\sum I} \right) h_{17}(X, Y),$$

$$\sum I = I_\gamma + I_2 + I_4 + I_{21}, \quad h_i(X, Y) = \frac{r_i^{k_1}}{d_h + r_i^{k_2}},$$

где  $d_h < 1$  – некоторая константа;  $r_i$  – расстояние от точки  $(X, Y)$  до  $i$ -й вершины «треугольника дифференцировки»; координаты вершин всегда постоянны: Th1 $(-\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}\operatorname{tg}\frac{\pi}{6})$ , Th2 $(-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\operatorname{tg}\frac{\pi}{6})$ , Th17 $(0, \frac{1}{2}\cos^{-1}\frac{\pi}{6})$ .

Мы предположили, что после активации наивная Th клетка имеет одинаковую предрасположенность к трем основным фенотипам, т.е. ей соответствует точка в центре треугольника. В ходе пролиферации происходит смещение этой точки в сторону вершины, соответствующей тому Th фенотипу, внеклеточные цитокиновые стимулы которого наиболее сильны. Цитокины оказывают воздействие на точку, создавая своего рода поля (см. рис. 4.3).

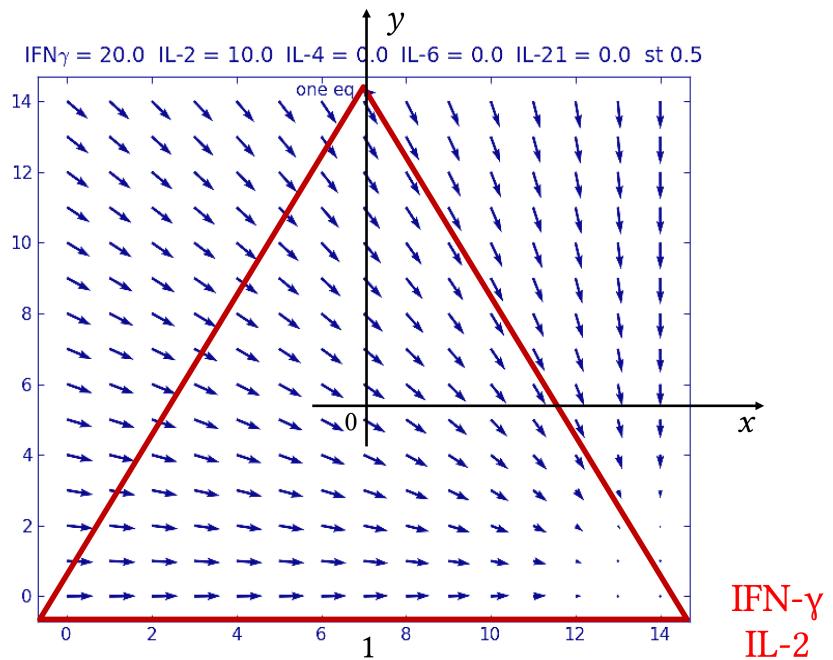


Рисунок 4.3. «Цитокиновое поле», создаваемое внутри «треугольника дифференцировки» при высоких концентрациях цитокинов IFN- $\gamma$  и IL-2.

При этом при появлении во внешней среде цитокинов другого профиля, клетка, уже начавшаяся дифференцировку по одному пути, может еще изменить профиль и пойти по другому пути, но сделать это ей тем труднее, чем большее число делений ею пройдено. Такое явление было названо *пластичностью* Т-лимфоцитов [120, 121, 181]. В случае нашей модели (4.16), (4.17) это реализовано с помощью убывающей функции  $\hat{b}(z)$ : вначале пролиферации влияние цитокинов на смещение точки в треугольнике достаточно высоко, но с ростом числа пройденных клеточных циклов это влияние уменьшается – происходит процесс «застывания» точки в выбранном положении внутри треугольника, и к исходу пролиферации мы имеем четко установленное соотношение между фенотипами.

Таким образом, уравнения (4.16), (4.17) описывают множество «треугольников дифференцировки», по которым движутся точки, а сами треугольники движутся по перпендикулярной им прямой пролиферации (рис. 4.4).

Введем краевые условия первого рода для (4.14), (4.15):

$$H(t, z) \Big|_{z=0} = \alpha_b B_1 H_0 / \hat{p}_h(0), \quad (4.18)$$

$$B(t, z) \Big|_{z=0} = \alpha_h H_p B_1 / \hat{p}_b(0). \quad (4.19)$$

Для уравнений (4.16), (4.17) краевые условия будут выглядеть следующим образом:

$$X \Big|_{z=0} = 0, \quad (4.20)$$

$$Y \Big|_{z=0} = 0. \quad (4.21)$$

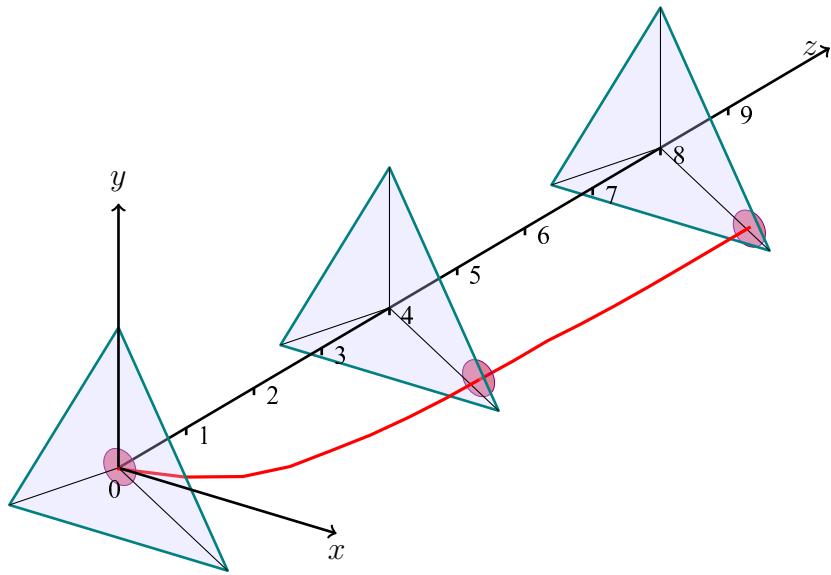


Рисунок 4.4. Модель дифференцировки Th лимфоцитов в виде движущегося по прямой пролиферации «треугольника дифференцировки», по которому движется точка.

Условия (4.20), (4.21) отражают предположение о том, что после активации Th лимфоцит имеет одинаковую предрасположенность к трем основным фенотипам, т. е. ему соответствует точка в центре «треугольника дифференцировки».

Установим теперь значения не определенных ранее функций:

$$B_p(t) = \hat{p}_b(l) 2^l B(t, l) \quad (4.22)$$

$$H_p(t) = \int_0^m 2^\zeta H(t, \zeta) d\zeta, \quad (4.23)$$

$$H_1(t) = \int_0^m 2^\zeta \hat{s}_1(\zeta) f_1(X(\zeta), Y(\zeta)) H(t, \zeta) d\zeta, \quad (4.24)$$

$$H_2(t) = \int_0^m 2^\zeta \hat{s}_2(\zeta) f_2(X(\zeta), Y(\zeta)) H(t, \zeta) d\zeta, \quad (4.25)$$

$$H_{17}(t) = \int_0^m 2^\zeta \hat{s}_{17}(\zeta) f_{17}(X(\zeta), Y(\zeta)) H(t, \zeta) d\zeta, \quad (4.26)$$

где

$$f_i(X, Y) = \frac{d_f - r_i}{d_f - r_1 + d_f - r_2 + d_f - r_{17}}, \quad i = 1, 2, 17;$$

$r_i$  – расстояние от  $i$ -й вершины треугольника до точки  $(X, Y)$ ,  $d_f > 1$  – некоторая константа.

Функция (4.22) описывает выход завершивших пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов из лимфоузла. Будем считать, что заранее известно среднее количество делений, совершаемых В-лимфоцитом в лимфоузле, и оно равно  $l$ . Так как  $B(t, l)$  характеризует концентрацию клеток, на момент времени  $t$  прошедших  $l$  делений, то

количество поделившихся клеток при условии, что клетка делится на две идентичные клетки, будет равно  $2^l B(t, l)$ . Функция (4.23) описывает концентрацию всех пролиферирующих Th лимфоцитов. Пусть заранее известно среднее количество делений, совершаемых Th лимфоцитом в лимфоузле, и оно равно  $m$ . Тогда количество поделившихся клеток будет определяться аналогично (4.22), но при этом будут суммироваться клетки, находящиеся на всей прямой пролиферации. Функции (4.24)–(4.26) характеризуют способность Th1, Th2 и Th17 субпопуляций лимфоцитов синтезировать цитокины. Функции  $\hat{s}_i(z)$  определяют зависимость скорости синтеза цитокина лимфоцитом от числа пройденных клеткой делений.

Для уравнений (4.1)–(4.17) необходимо задать начальные условия:

$$\begin{aligned} S &= S_0, \quad B_0 = B_0^*, \quad H_0 = H_0^*, \quad B_1 \equiv 0, \\ I_\gamma &\equiv 0, \quad I_2 \equiv 0, \quad I_4 \equiv 0, \quad I_{17} \equiv 0, \quad I_{21} \equiv 0, \\ B_m &\equiv 0, \quad B_g \equiv 0, \quad A_m \equiv 0, \quad A_g \equiv 0, \\ H &\equiv 0, \quad B \equiv 0, \quad X \equiv 0, \quad Y \equiv 0. \end{aligned} \tag{4.27}$$

Модель (4.1)–(4.17) с граничными условиями (4.18)–(4.21), начальными условиями (4.27) и связующими функциями (4.22)–(4.26) описывает иммунный ответ на произвольный антиген, моделируя его сразу на трех уровнях – клеточном, молекулярном и генетическом. Клеточный уровень модели представлен уравнениями (4.2)–(4.4), (4.10), (4.11) и (4.14)–(4.17), молекулярный уровень – остальными уравнениями. Генетический уровень представлен в уравнениях (4.5)–(4.9) и (4.14)–(4.17) в виде функций  $\hat{p}_h(z)$ ,  $\hat{p}_b(z)$ ,  $\hat{w}_h(z)$ ,  $\hat{w}_b(z, I_{17})$ ,  $\hat{b}(z)$ ,  $\hat{s}_i(z)$ , которые описывают управление иммунными процессами на генном уровне. Вид этих функций должен определяться эмпирически на основании конкретных экспериментальных данных, причем для различных заболеваний он может быть разный.

### 4.3. Заключение.

Представленная модель описывает иммунный ответ в целом со степенью подробности, включающей гуморальное и клеточное звенья, а также дифференцировку Th лимфоцитов в три фенотипа – Th1, Th2 и Th17. Особенностью модели является использование уравнений в частных производных для «хранения» памяти о количестве делений, пройденных каждым лимфоцитом, что позволяет строить более точные модели иммунного ответа, учитывающие генетические особенности процессов пролиферации и дифференцировки, а также синтеза цитокинов клетками. В модели реализован геометрический метод построения «треугольника дифференцировки», позволяющий описывать выбор фенотипа Th лимфоцитом под действием цитокинов. Рассмотренная модель может быть использована для исследования иммунной системы или патогенеза произвольного заболевания, что будет продемонстрировано в следующей главе.

## Глава 5.

# Математическая модель иммунного ответа при системной красной волчанки

С помощью математической модели, разработанной в главе 4, было проведено исследование нескольких факторов развития одного из самых тяжелых и опасных аутоиммунных заболеваний — *системной красной волчанки* (СКВ).

### 5.1. Факторы патогенеза системной красной волчанки

Несмотря на интенсивное изучение СКВ в течении нескольких десятков лет, этиология и патогенез этого заболевания до сих пор до конца не ясны. Здесь имеют место динамичные процессы очень высоких порядков (хроническое системное воспаление, поликлональная активация всех звеньев адаптивного иммунитета и т.д.), исследовать которые мы попытались с помощью математического моделирования. Прежде построения описанных моделей был проведен анализ литературы по СКВ с целью выявления наиболее значимых и интересных для исследования факторов СКВ. Можно отметить ряд следующих наиболее распространенных симптомов СКВ, которые мы учитывали при построении моделей:

- **Антитела.** Одной из основных особенностей СКВ является наличие большого числа аутоантител разной специфичности, которые порождают огромное количество иммунных комплексов, элиминировать которые иммунная система не в состоянии, что приводит к отложению их в тканях и усилинию патологического процесса. При этом разные антитела поражают различные органы [182, 183].
- **Система комплемента.** Генетические нарушения в системе комплемента являются одной из наиболее частых причин развития СКВ [184, 185]. Мы исследовали причину возникновения дефицита комплемента при СКВ на примере C1q — одного из ключевых белков комплемента, вступающий в реакцию на начальном этапе формирования иммунного комплекса.
- **В-клетки.** Большое число полиреактивных клонов В-клеток [183]. Большой пул В-клеток памяти CD27<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>, который вызван в свою очередь высокой интенсивностью

пролиферации В-клеток. CD27–IgD– В-клетки памяти периферической крови также коррелируют с активностью СКВ и уровнем антинуклеарных антител [183]. Генетические исследования показали, что гиперактивация В-клеток, усиление сигнала BCR, снижение активационного барьера BCR и усиление пролиферации В-клеток приводят к развитию аутоиммунности [186].

- **T-клетки.** Переключение дифференцировки Т-хелперных лимфоцитов в сторону фенотипа Th17 влияет на В-клеточный иммунный ответ (а именно на динамику синтеза антител). Согласно генетическим исследованиям (Genome-wide association study (GWAS) - поиск связей в масштабе всего генома) одним из факторов предрасположенности к СКВ является усиление пролиферации Th17 [186, 187]. При этом известно, что синтезируемый этими клетками IL-17 более чем в 3 раза увеличивает выживаемость В-лимфоцитов при пролиферации [180]. Это неизбежно должно сказаться на объеме синтезируемых антител.
- **IL-6.** Одним из центральных цитокинов при СКВ является IL-6: он повышает продукцию антител В-клетками; количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих IL-6 коррелирует с остротой заболевания. При СКВ В-клетки спонтанно экспрессируют IL-6R и продуцируют большие количества IL-6. Аутореактивные Т-клетки также продуцируют IL-6 [187–189].
- **IFN- $\gamma$ .** Согласно GWAS-исследованиям к СКВ приводит также усиленный синтез IFN- $\gamma$  Th1-клетками [182, 186, 187].
- **IL-21.** При СКВ большую роль играет также продукция IL-21 Т-клетками, т. к этот цитокин является одним из ключевых факторов дифференцировки Th17 клеток [183, 188, 190, 191].
- **Рецептор CR1 на эритроцитах.** Некоторые исследователи связывают патогенез СКВ с нарушением процессов элиминации иммунных комплексов с помощью эритроцитарного рецептора CR1. Эритроциты являются транспортерами иммунных комплексов, циркулирующих в крови, в печень и селезенку, где они фагоцитируются макрофагами. В целом ряде исследований было показано, что эритроциты участвуют в элиминации иммунных комплексов при системной красной волчанке (СКВ), чем объяснялось пониженное содержание CR1 рецептора на эритроцитах больных [192–194]. В связи с этим эритроцитарный receptor CR1 рассматривается как потенциальная мишень в терапии данного заболевания [194]. Еще одним фактором, подтверждающим эту гипотезу, является снижение эритропоэза при СКВ [195].

Нужно отметить, что часть факторов СКВ не была учтена в модели или была учтена лишь косвенно — это повышенный апоптоз всех типов иммунокомпетентных клеток, пониженный активационный барьер клеток врожденного иммунитета и др.

## 5.2. Модель

Чтобы имитировать развитие СКВ в системе, мы использовали две заранее заданные функции. Так источник антигена в нашей модели имеет заранее заданную динамику: интенсивность источника антигена (функция  $\hat{\lambda}_s(t)$ ) постепенно растет (вне зависимости от того, что происходит с иммунной системой) и в течении 200 суток эксперимента она возрастает в 200 раз. Другим заранее запрограммированным событием в нашей модели является вовлечение других клонов лимфоцитов в иммунный ответ: на протяжении 200 суток эксперимента в иммунный ответ постепенно вовлекаются по 10 различных клонов Th и В-лимфоцитов (функции  $\hat{\lambda}_h(t)$  и  $\hat{\lambda}_b(t)$ ):

$$\frac{dS}{dt} = \hat{\lambda}_s(t) - k \frac{A_m + A_g}{1 + \delta_a(A_m + A_g)} S, \quad (5.1)$$

$$\frac{dB_0}{dt} = \hat{\lambda}_c(t)\sigma_b - \alpha_s \frac{S}{S + S^* B_0} B_0 - w_b B_0, \quad (5.2)$$

$$\frac{dH_0}{dt} = \hat{\lambda}_c(t)\sigma_h - \alpha_b \frac{B_1 + B_\sigma}{B_1 + B_\sigma + B^* H_0} H_0 - w_0 H_0, \quad (5.3)$$

$$\frac{dB_1}{dt} = \alpha_s \frac{S}{S + S^* B_0} B_0 - \alpha_h \frac{\int_0^\nu 2^\zeta H(t, \zeta) d\zeta}{\int_0^\nu 2^\zeta H(t, \zeta) d\zeta + H^* B_1} B_1 - w_b B_1, \quad (5.4)$$

$$\frac{\partial B}{\partial t} = \hat{p}_b(z) \frac{\partial B}{\partial z} - \left( \hat{m}_b(z) + \frac{\hat{w}_b(z)}{1 + \gamma(H, t, z)} \right) B, \quad (5.5)$$

$$\frac{\partial H}{\partial t} = \hat{p}_h(z) \frac{\partial H}{\partial z} - (\hat{m}_h(z) + \hat{w}_h(z)) H, \quad (5.6)$$

$$\frac{\partial X}{\partial t} = \hat{p}_h(z) \frac{\partial X}{\partial z} + F_x^*(\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2, \mathbf{F}_{17}, z), \quad (5.7)$$

$$\frac{\partial Y}{\partial t} = \hat{p}_h(z) \frac{\partial Y}{\partial z} + F_y^*(\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2, \mathbf{F}_{17}, z), \quad (5.8)$$

$$\frac{dB_m}{dt} = \left( \int_0^\nu 2^\zeta \hat{m}_b(\zeta) B(t, \zeta) d\zeta + 2^\nu \hat{p}_b(\nu) \frac{\partial B}{\partial z}(\nu, t) \right) \left( 1 - \frac{H_\sigma}{H_g^* + H_\sigma} \right) - w_m B_m, \quad (5.9)$$

$$\frac{dB_g}{dt} = \left( \int_0^\nu 2^\zeta \hat{m}_b(\zeta) B(t, \zeta) d\zeta + 2^\nu \hat{p}_b(\nu) \frac{\partial B}{\partial z}(\nu, t) \right) \frac{H_\sigma}{H_g^* + H_\sigma} - w_g B_g, \quad (5.10)$$

$$\frac{dH_1}{dt} = \int_0^\nu 2^\zeta \hat{m}_h(\zeta) H(t, \zeta) f_{h1}(X(\zeta), Y(\zeta)) d\zeta + 2^\nu \hat{p}_h(\nu) \frac{\partial H}{\partial z}(\nu, t) - w_h H_1, \quad (5.11)$$

$$\frac{dH_2}{dt} = \int_0^\nu 2^\zeta \hat{m}_h(\zeta) H(t, \zeta) f_{h2}(X(\zeta), Y(\zeta)) d\zeta + 2^\nu \hat{p}_h(\nu) \frac{\partial H}{\partial z}(\nu, t) - w_h H_2, \quad (5.12)$$

$$\frac{dH_{17}}{dt} = \int_0^\nu 2^\zeta \hat{m}_h(\zeta) H(t, \zeta) f_{h17}(X(\zeta), Y(\zeta)) d\zeta + 2^\nu \hat{p}_h(\nu) \frac{\partial H}{\partial z}(\nu, t) - w_h H_{17}, \quad (5.13)$$

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = \rho_\gamma \int_0^\nu 2^\zeta H(t, \zeta) f_{h1}(X(\zeta), Y(\zeta)) \hat{s}_\gamma(\zeta) d\zeta - w_\gamma I_\gamma, \quad (5.14)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \rho_2 \int_0^\nu 2^\zeta H(t, \zeta) \left( f_{h1}(X(\zeta), Y(\zeta)) + f_{h2}(X(\zeta), Y(\zeta)) \right) \hat{s}_2(\zeta) d\zeta - w_2 I_2, \quad (5.15)$$

$$\frac{dI_4}{dt} = \rho_4 \int_0^\nu 2^\zeta H(t, \zeta) f_{h2}(X(\zeta), Y(\zeta)) \hat{s}_4(\zeta) d\zeta - w_4 I_4, \quad (5.16)$$

$$\frac{dI_6}{dt} = \hat{\lambda}_6(t) - w_6 I_6, \quad (5.17)$$

$$\frac{dI_{21}}{dt} = \rho_{21} \int_0^\nu 2^\zeta H(t, \zeta) f_{h17}(X(\zeta), Y(\zeta)) \hat{s}_{21}(\zeta) d\zeta - w_{21} I_{21}, \quad (5.18)$$

$$\frac{dA_m}{dt} = \rho_m B_m - k \frac{A_m}{1 + \delta_a A_m} S - w_{a_m} A_m, \quad (5.19)$$

$$\frac{dA_g}{dt} = \rho_g B_g - k \frac{A_g}{1 + \delta_a A_g} S - w_{a_g} A_g, \quad (5.20)$$

$$\frac{dC}{dt} = k \frac{A_g + A_m}{1 + \delta_a (A_g + A_m)} S - k_q \frac{QC}{1 + \frac{Q}{C} + \frac{C}{Q}}, \quad (5.21)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \rho_q - k_q \frac{QC}{1 + \frac{Q}{C} + \frac{C}{Q}} - \rho_q \frac{Q}{Q_0}, \quad (5.22)$$

$$\frac{dC_q}{dt} = k_q \frac{QC}{1 + \frac{Q}{C} + \frac{C}{Q}} - k_r \frac{C_q R}{1 + \frac{C_q}{R} + \frac{R}{C_q}}, \quad (5.23)$$

$$\frac{dR}{dt} = \rho_r - w_r R - k_r \frac{C_q R}{1 + \frac{C_q}{R} + \frac{R}{C_q}}, \quad (5.24)$$

$$\frac{dC_r}{dt} = k_r \frac{C_q R}{1 + \frac{C_q}{R} + \frac{R}{C_q}}, \quad (5.25)$$

где  $B_\sigma = \int_0^{\nu-c} 2^\zeta B(t, \zeta) d\zeta$ ,  $H_\sigma = \int_d^\nu 2^\zeta H(t, \zeta) d\zeta$ , а краевые и граничные условия:

$$\begin{aligned} H(t, z) \Big|_{z=0} &= \frac{\alpha_b}{\hat{p}_h(0)} \frac{B_1 + B_\sigma}{B_1 + B_\sigma + B^* H_0}, & X \Big|_{z=0} &= 0, \\ B(t, z) \Big|_{z=0} &= \frac{\alpha_h}{\hat{p}_b(0)} \frac{H_\sigma}{H_\sigma + H^* B_1} B_1, & Y \Big|_{z=0} &= 0, \end{aligned} \quad (5.26)$$

$$\begin{aligned} S &= S_0, & B_0 &= B_0^*, & H_0 &= H_0^*, & B_1 &\equiv 0, & H &\equiv 0, & B &\equiv 0, & X &\equiv 0, & Y &\equiv 0, \\ B_m &\equiv 0, & B_g &\equiv 0, & A_m &\equiv 0, & A_g &\equiv 0, & H_1 &\equiv 0, & H_2 &\equiv 0, & H_{17} &\equiv 0, & I_\gamma &\equiv 0, & I_2 &\equiv 0, \\ I_4 &\equiv 0, & I_6 &\equiv 0, & I_{21} &\equiv 0, & C &\equiv 0, & Q &= Q_0, & C_q &\equiv 0, & R &= R_0, & C_r &\equiv 0, \end{aligned} \quad (5.27)$$

Уравнения (5.1)–(5.20) с граничными условиями (5.26) остались практически без изменений в сравнении с моделью (4.1)–(4.21). Новая функция  $f_{hi}(t, z)$  определяет долю клеток субпопуляции  $Thi$ , от числа всех клеток, находящихся в состоянии  $z$  (т.е. прошедших

### Иммунные комплексы

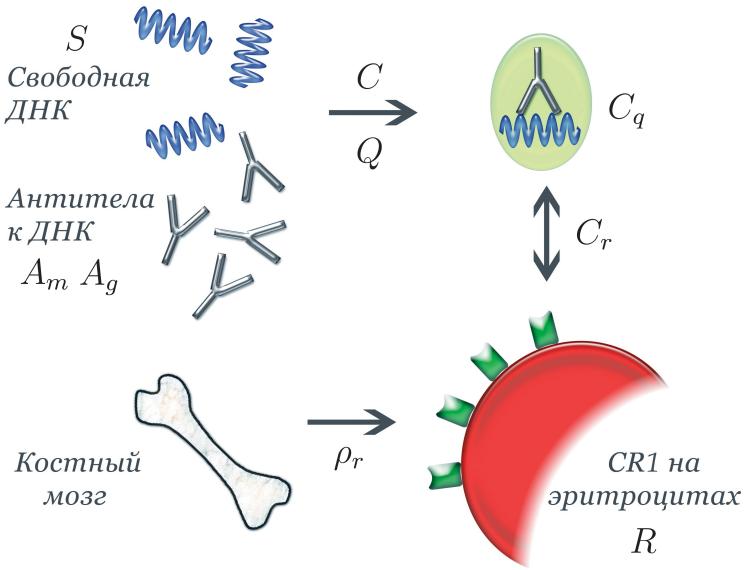


Рисунок 5.1. Динамика формирования и элиминации иммунных комплексов при СКВ.

$[z]$  делений). Она определяется следующим образом:

$$f_{hi}(t, z) = \frac{1}{2} \left( 1 - \frac{r_i^2}{r_1^2 + r_2^2 + r_{17}^2} \right), \quad (5.28)$$

где  $r_i$  — расстояние от  $i$ -ой вершины треугольника до точки  $(X(t, z), Y(t, z))$ . Т.о., функции  $f_{h1}$ ,  $f_{h2}$  и  $f_{h17}$  определяют фракцию делящихся Th лимфоцитов, приходящуюся на Th1, Th2 и Th17, соответственно, причем  $f_{h1} + f_{h2} + f_{h17} \equiv 1$ . Данные функции построены с учетом косвенных данных о динамике дифференцировки Th лимфоцитов, описанных в [120].

Уравнения (5.21)–(5.25) описывают динамику формирования и элиминации иммунных комплексов, схема которой приведена на рис. 5.1. В модели подразумевается, что синтезируемые созревшими плазмоцитами антитела ( $A_m$ ,  $A_g$ ) попадают в кровь, где они взаимодействуют с антигеном, в роли которого выступает свободная ДНК разрушавшихся клеток ( $S$ ). В результате формируется комплекс антиген-антитело ( $C$ ). Данный комплекс в свою очередь связывается компонентом комплемента C1q ( $Q$ ), в результате чего формируется комплекс антиген-антитело-C1q ( $C_q$ ). Далее рассматривается взаимодействие комплекса антиген-антитело-C1q с эритроцитарным рецептором CR1 ( $R$ ), в результате чего формируется комплекс антиген-антитело-C1q-CR1 ( $C_r$ ). Дальнейшая элиминация иммунных комплексов в модели не рассматривалась.

Уравнение (5.21) описывает формирование иммунного комплекса антиген-антитело и его элиминацию компонентом комплемента C1q.

Уравнение (5.22) описывает динамику изменений концентрации C1q: первое и последнее слагаемые правой части описывают гомеостаз, второе слагаемое — расход на элиминацию комплекса антиген-антитело.

Таблица 5.1. Коэффициенты (часть 1)

| Коэф.      | Описание   | Значение           | Единицы    |
|------------|--|--------------------|------------|
| $\alpha_b$ | эффективность распознавания антигена (в комплексе с молекулами МНС презентируемых субпопуляциями В-клеток $B_1$ и $B$ ) наивными CD4+ Т-лимфоцитами ( $H_0$ )  | 2                  | 1/день     |
| $\alpha_h$ | эффективность второго активационного сигнала В-клеток, получаемого от активированных Th лимфоцитов ( $H$ ), вызывающего экспрессию рецепторов для цитокинов, необходимых для пролиферации и дифференцировки В-клеток (переход в активированное состояние $B$ ) | 5,15               | 1/день     |
| $\alpha_s$ | эффективность первого активационного сигнала В-клеток, вызывающего усиление экспрессии B7 и МНС-молекул (переход в состояние антиген-презентирующей клетки $B_1$ )   | 20,25              | 1/день     |
| $B_0^*$    | нормальная концентрация антиген специфических В-лимфоцитов   | 6493,1             | кл./л      |
| $B^*$      | смягчающий коэффициент   | 5                  | кл./кл.    |
| $c$        | максимальное число делений В-лимфоцитов, при которых они все еще сохраняют функции АПК   | 3,3                | циклов     |
| $d$        | число делений, которое необходимо пройти дифференцирующимися Т-лимфоцитам, чтобы начать эффективно влиять на переключение синтеза иммуноглобулинов в В-клетках   | 4                  | циклов     |
| $\delta_a$ | смягчающий коэффициент   | $10^8$             | л/М        |
| $\delta_h$ | максимальная кратность уменьшения скорости гибели В-лимфоцитов в результате действия Th17  | 3                  | —          |
| $d_f$      | коэффициент, регулирующий распределение Th-лимфоцитов по субпопуляциям   | 1,05               | —          |
| $d_h$      | коэффициент, определяющий расстояние от вершины треугольника дифференцировки, на котором возникает эффект замедления точки при движении к вершине  | 0,01               | —          |
| $H_0^*$    | нормальная концентрация специфических Th0-лимфоцитов в крови   | 5403,4             | кл./л      |
| $H_g^*$    | концентрация специфических активированных Th-лимфоцитов в лимфоузле, при которой 50% В-лимфоцитов переключаются на синтез антител класса IgG   | 1000               | кл./л      |
| $H_{17}^*$ | концентрация Th17, при которой их эффективность в плане снижения гибели делящихся В-клеток достигает половины от максимально возможной   | 10000              | кл./л      |
| $H^*$      | смягчающий коэффициент   | 0,5                | кл./кл.    |
| $k$        | биохимическая константа скорости формирования комплекса антиген-антитело (эффективности нейтрализации антигена антителами). В данном случае скорость связывания dsDNA олигонуклеотидов и anti-dsDNA антител больных системной красной волчанкой                | $3,54 \times 10^9$ | 1/(М день) |
| $k_1$      | коэффициент, определяющий величину замедления точки при движении к вершине треугольника дифференцировки  | 2,2                | —          |
| $k_2$      | коэффициент, определяющий величину замедления точки при движении к вершине треугольника дифференцировки  | 2                  | —          |

Таблица 5.2. Коэффициенты (часть 2)

| Коэф.         | Описание   | Значение               | Единицы       |
|---------------|--|------------------------|---------------|
| $\nu$         | максимальное количество клеточных циклов, проходимое клеткой в лимфоузле   | 8,3                    | циклов        |
| $\rho_2$      | скорость синтеза IL-2 Т-лимфоцитами  | 0,0221                 | пг/(кл. день) |
| $\rho_{21}$   | скорость синтеза IL-21 Т-лимфоцитами   | 0,05                   | пг/(кл. день) |
| $\rho_4$      | скорость синтеза IL-4 Т-лимфоцитами  | 0,0565                 | пг/(кл. день) |
| $\rho_g$      | скорость синтеза антител класса IgG  | $2,43 \times 10^{-11}$ | М/(кл. день)  |
| $\rho_\gamma$ | скорость синтеза IFN- $\gamma$ Т-лимфоцитами   | 0,043                  | пг/(кл. день) |
| $\rho_m$      | скорость синтеза антител класса IgM  | $8,22 \times 10^{-10}$ | М/(кл. день)  |
| $S_0$         | средняя концентрация антигена в виде фрагментов свободной ДНК в крови больных системной красной волчанкой                                  | $2,12 \times 10^{-10}$ | М/л           |
| $S^*$         | смягчающий коэффициент, выведенный на основе данных о средней концентрации антигена в виде фрагментов свободной ДНК в крови здоровых людей | $2,6 \times 10^{-11}$  | М/кл.         |
| $\sigma_b$    | скорость естественного прироста В-лимфоцитов в ходе лимфопоезда  | 297,0588               | кл./ (л день) |
| $\sigma_h$    | скорость естественного прироста Т-лимфоцитов в ходе лимфопоезда  | 27,727                 | кл./ (л день) |
| $w_0$         | скорость естественной убыли наивных Т-лимфоцитов вследствие причин, не связанных с иммунным ответом  | 0,003229               | 1/день        |
| $w_2$         | скорость естественной убыли IL-2   | 2,77                   | 1/день        |
| $w_6$         | скорость естественной убыли IL-6   | 2,77                   | 1/день        |
| $w_4$         | скорость естественной убыли IL-4   | 2,77                   | 1/день        |
| $w_{21}$      | скорость естественной убыли IL-21  | 2,77                   | 1/день        |
| $w_{a_g}$     | скорость убыли антител класса IgG  | 0,0467                 | 1/день        |
| $w_{a_m}$     | скорость убыли антител класса IgM  | 0,8                    | 1/день        |
| $w_b$         | скорость естественной убыли неактивированных В-лимфоцитов вследствие причин, не связанных с иммунным ответом                               | 0,04575                | 1/день        |
| $w_g$         | скорость убыли плазмоцитов, продуцирующих антитела класса IgG  | 0,00764                | 1/день        |
| $w_\gamma$    | скорость естественной убыли IFN- $\gamma$  | 4,106                  | 1/день        |
| $w_h$         | скорость убыли зрелых хелперных Т-клеток   | 0,0051                 | 1/день        |
| $w_m$         | скорость убыли плазмоцитов, продуцирующих антитела класса IgM  | 0,267                  | 1/день        |

Таблица 5.3. Коэффициенты (часть 3)

| Коэф.      | Описание   | Допустимые значения                           | Расчетные значения     | Единицы              | Ист-  |
|------------|--|---|------------------------|----------------------|-------|
| $Q_0$      | средняя концентрация С1q в крови в норме   | $1,2 - 2,0 \times 10^{-7}$                    | $1,6 \times 10^{-7}$   | $M l^{-1}$           |       |
| $k$        | биохимическая константа скорости формирования комплекса антиген-антитело (в данном случае скорость связывания dsDNA олигонуклеотидов и анти-dsDNA антител больных СКВ) | $1,0 - 6,0 \times 10^9$                       | $3,54 \times 10^9$     | $M^{-1} день^{-1}$   | [196] |
| $k_q$      | биохимическая константа скорости формирования комплекса антиген-антитело-С1q   | $4,32 \times 10^9$                            | $4,32 \times 10^9$     | $M^{-1} день^{-1}$   | [197] |
| $k_r$      | биохимическая константа скорости формирования комплекса антиген-антитело-С1q-CR1   | $2,47 - 3,75 \times 10^{10}$                  | $3,11 \times 10^{10}$  | $M^{-1} день^{-1}$   | [198] |
| $\rho_q$   | скорость восполнения С1q у больных СКВ   | $2,77 \times 10^{-7}$                         | $2,77 \times 10^{-7}$  | $M l^{-1} день^{-1}$ | [199] |
| $\rho_r$   | скорость восполнения эритроцитарного рецептора CR1   | $4,67 \times 10^{-12} - 6,64 \times 10^{-11}$ | $3,55 \times 10^{-11}$ | $M l^{-1} день^{-1}$ | [200] |
| $w_r$      | скорость убыли CR1 (величина, обратно пропорциональная времени жизни эритроцитов)  | $5,56 \times 10^{-3} - 1,67 \times 10^{-2}$   | $1,02 \times 10^{-2}$  | $день^{-1}$          |       |
| $\delta_a$ | коэффициент, корректирующий поведение системы при слишком высоком (выше $10^{-8} M l^{-1}$ ) уровне аутоантител  | $10^8$  | $10^8$                 | $л M^{-1}$           |       |

Уравнение (5.23) описывает формирование иммунного комплекса антиген-антитело-С1q и его элиминацию эритроцитами по средствам связывания с рецептором CR1.

Уравнение (5.24) описывает динамику изменений концентрации CR1 на эритроцитах: первое и второе слагаемые правой части описывают гомеостаз, последнее слагаемое — расход на элиминацию комплекса антиген-антитело-С1q (при освобождении иммунных комплексов эритроциты утрачивают CR1, связавший иммунный комплекс [192]).

Уравнение (5.25) описывает накопление иммунного комплекса антиген-антитело-С1q-CR1, без учета его элиминации.

### 5.3. Определение значений параметров и заранее заданных функций

Для определения коэффициентов были использованы данные анализов 295 пациентов, проходивших лечение в Первом медицинском институте им. И. П. Павлова, в Городском ревматологическом центре, на аллергологическом отделении городской больницы № 26 и

в других стационарах Санкт-Петербурга с 1967 по 1988 год, наблюдавшихся профессором, доктором медицинских наук, ревматологом В.И. Шишкиным. На основе этих данных, а также по доступным в литературе данным [2, 124, 146, 177, 180, 181, 201–210, 210–216] были определены допустимые значения параметров (см. табл. 5.1–5.3).

**Скорости деления и гибели Th и В-лимфоцитов.** Функции  $\hat{p}_{h,b}(z)$ ,  $\hat{m}_{h,b}(z)$  и  $\hat{w}_{h,b}(z)$  определялись эмпирически на основании данных из литературы (см. рис. 5.2). Так для Th лимфоцитов были использованы результаты работы [104]. Что касается В-лимфоцитов, то для них были взяты данные из [217], согласно которым на начало пролиферации средняя скорость деления составляет 9,65 ч, но затем снижается в связи с конкуренцией между клонами, возникшими в ходе соматических мутаций, до среднего значения 13,2 ч.

При описании пролиферации В-лимфоцитов был учтен тот факт, что на их апоптоз существенное влияние оказывает IL-17, синтезируемый Th17 лимфоцитами (одной из субпопуляций Th лимфоцитов). Клетки Th17 способны в 3–4 раза снижать апоптоз В-лимфоцитов согласно экспериментальным данным [180, 216]. В уравнении (5.5) это реализуется с помощью функции  $\gamma(H, t, z) \in [0, 3]$ , которая имеет следующий вид:

$$\gamma(H, t, z) = \delta_h \frac{\left( \int_d^{\nu} 2^\zeta f_{h17}(t, \zeta) H(t, \zeta) d\zeta \right)^2}{\left( \int_d^{\nu} 2^\zeta f_{h17}(t, \zeta) H(t, \zeta) d\zeta \right)^2 + (H_{17}^*)^2}.$$

**Динамика синтеза цитокинов.** Цитокины – это главные медиаторы иммунных реакций. Не смотря на большое количество информации о концентрации и продукции цитокинов, имеющееся в современной литературе, объемы продукции цитокинов *отдельной* клеткой изучены крайне мало. Чаще всего исследователи измеряют уровень цитокина в периферической крови, куда попадает лишь очень малая часть (сотые и тысячные доли) того белка, который синтезируется *in situ* (т.е. в лимфоузле или в очаге воспаления). Интерпретация этих данных представляет большие трудности, т.к. уровень цитокина *in situ*, где происходят очень динамичные процессы, может значительно колебаться в короткий промежуток времени, и число цитокин-синтезирующих клеток также не всегда можно точно определить. Тем не менее на основе ряда работ можно дать некоторые оценки. Большое количество данных по синтезу и скорости распада цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10, IL-4 собраны в работе по математическому моделированию туберкулезной инфекции Wigginton and Kirschner [207].

Данные о динамике синтеза IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-13 дифференцирующимися Т-клетками, измеренные в [120] на основе данных об отношении экспрессии молекул цитокинов на поверхности клетки к экспрессии конституционно экспрессируемого белка HPRT, показывают, что скорость синтеза при дифференцировке Т-клетки значительно меняется в зависимости от числа пройденных ею делений и начинает стабилизироваться только после

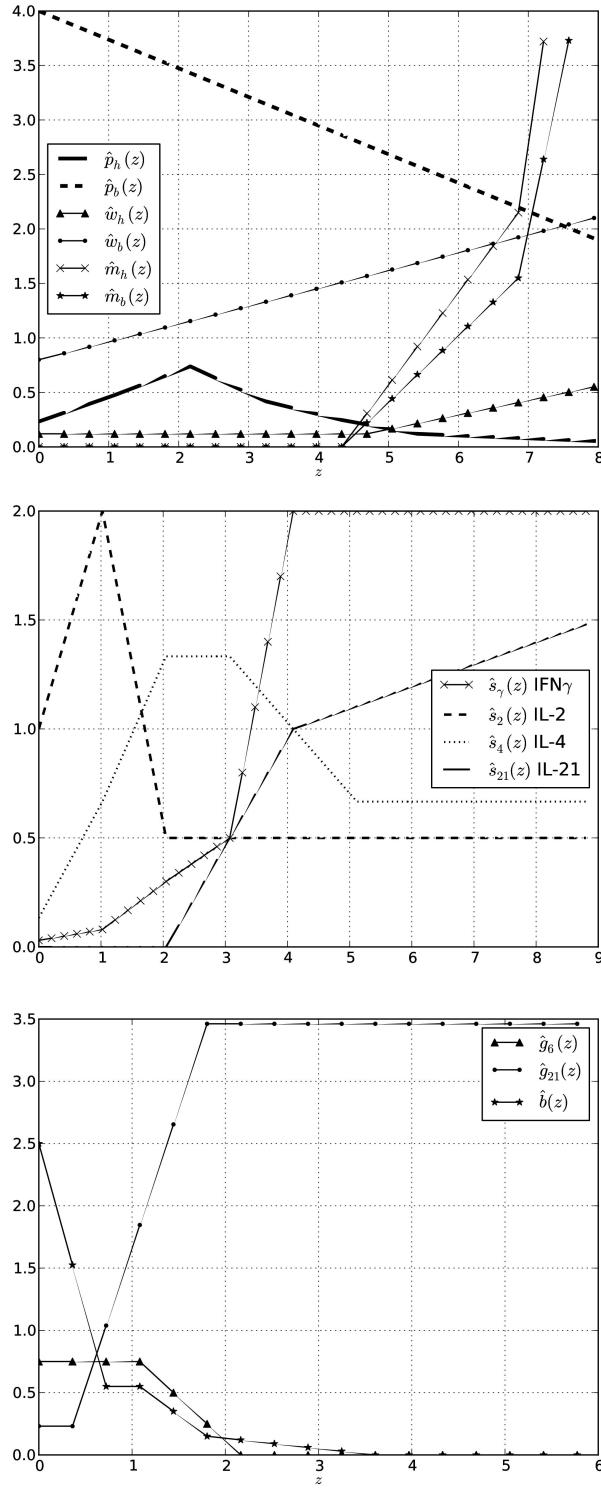


Рисунок 5.2. На верхнем графике изображены графики эмпирических функций скорости пролиферации ( $\hat{p}$ ), миграции ( $\hat{m}$ ) и убыли ( $\hat{w}$ ) для Th ( $h$ ) и В-лимфоцитов ( $b$ ) в зависимости от числа пройденных делений ( $z$ ). На среднем графике изображены функции динамика синтеза цитокинов в зависимости от числа пройденных делений ( $z$ ), построенные на основе данных, полученных в [120, 208, 218, 219]. На нижнем графике изображены функции  $\hat{g}_6(z)$  и  $\hat{g}_{21}(z)$  влияния IL-6 и IL-21 на дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в сторону Th17 и «функция пластиичности»  $b(z)$ . Единицы по оси ординат на всех графиках: 1/день.

двух (для IL-5 и IL-13) или четырех (для IL-4 и IFN- $\gamma$ ) делений (см. табл. 5.4). Динамика синтеза IL-2 Т-клетками исследована в [208, 218, 219]. На основе этих данных были созданы функции зависимости динамики синтеза цитокина от числа пройденных делений  $\hat{s}_\gamma(z)$ ,  $\hat{s}_2(z)$ ,  $\hat{s}_4(z)$ ,  $\hat{s}_{21}(z)$ , для цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-21, соответственно (см. рис. 5.2).

Также нужно учесть, что различные субпопуляции Th лимфоцитов синтезируют разные цитокины. В описываемой модели IFN- $\gamma$  синтезируют Th1 лимфоциты (5.14), IL-4 синтезируют Th2 лимфоциты (5.16), IL-2 — Th1 и Th2 одновременно (5.15), IL-21 синтезируют Th17 лимфоциты (5.18).

Одним из факторов, направляющих дифференцировку Th17 лимфоцитов, является синтез цитокинов IL-6 и TGF $\beta$  другими клетками иммунной системы. Чтобы количественно оценить влияние этого фактора на патогенез СКВ мы добавили в систему внешний источник IL-6, описываемый уравнением (5.17), где первое слагаемое описывает приток цитокина из внешнего источника, второе — убыль цитокина в результате естественного распада. В нашем случае мы предполагали, что с усилением патологического процесса внешний источник цитокина также будет увеличиваться, поэтому в нашем случае  $\hat{\lambda}_6(t)$  линейно возрастает:

$$\hat{\lambda}_6(t) = 100 + 4,5t \text{ пг л}^{-1}\text{день}^{-1}. \quad (5.29)$$

**Описание Th17 иммунного ответа и динамики IL-6.** В описываемой модели была более подробно описана дифференцировка Th17 лимфоцитов. Согласно [220] влияние цитокинов IL-6 и IL-21 на дифференцировку наивных Th0 лимфоцитов в Th17 имеет свои особенности. Так, на ранних этапах дифференцировки наибольшее значение имеет присутствие IL-6, а на более поздних — IL-21, синтезируемый самими Th17 клетками, в то время как IL-6 наоборот теряет свою значимость. Чтобы учесть это в первоначальной модели была изменена функция  $F_{17}$ , в которую были добавлены функции  $\hat{g}_6(z)$  и  $\hat{g}_{21}(z)$  (см. рис. 5.2), которые характеризуют неравномерную динамику влияния цитокинов IL-6 и IL-21:

$$|F_{17}| = \left( \frac{I_6}{\sum I} \hat{g}_6(z) + \frac{I_{21}}{\sum I} \hat{g}_{21}(z) \right) h_{17}(X, Y). \quad (5.30)$$

Таблица 5.4. Таблица экспрессии РНК Th цитокинов в зависимости от числа пройденных делений  $z$ , как отношение к экспрессии HPRT согласно [120].

| $x$ | IL-4 | IL-5 | IL-13 | IFN- $\gamma$ |
|-----|------|------|-------|---------------|
| 0   | 0.02 | 0.01 | 0.03  | 0.15          |
| 1   | 0.1  | 0.08 | 0.3   | 0.4           |
| 2   | 0.2  | 0.15 | 1.0   | 1.5           |
| 3   | 0.2  | 0.15 | 1.5   | 2.5           |
| 4   | 0.15 | 0.3  | 2.0   | 10            |
| 5   | 0.1  | 0.2  | 2.5   | 10            |
| 6   | 0.1  | н/д  | н/д   | н/д           |

**Имитация развития СКВ.** В случае СКВ концентрация антигена как правило растет в ходе иммунного ответа и может достигать очень высоких показателей. Мы использовали экспериментальные данные о концентрации антигена при СКВ, подробно описанные в [8], в результате чего была построена следующая функция роста антигена:  $\hat{\lambda}_s(t)$ , которая используется в уравнении (5.1):

$$\hat{\lambda}_s(t) = 1,5 * 10^{-9}t + 10^{-9} \text{ Мл}^{-1}\text{день}^{-1} \quad (5.31)$$

Патогенез СКВ характерен тем, что гуморальный ответ формируется сразу против нескольких типов антигенов, т.е. формируется многоклональный иммунный ответ. Для подробного описания такого ответа требуется построение сетевой модели (отдельная модель иммунного ответа для каждого клона). Однако для нашего исследования важно было оценить общую концентрацию формирующихся антител без учета их специфичности, поэтому мы описывали концентрацию сразу нескольких клонов одной переменной. При этом мы предположили, что в иммунный ответ разные клоны вовлекаются постепенно (что в общем соответствует экспериментальным данным). Т.о. в модели одновременно с ростом концентрации антигена постепенно формировались новые аутоспецифичные клоны Th и В-лимфоцитов, которые сразу вовлекались в иммунный ответ. Вовлечение новых клонов лимфоцитов в иммунный ответ моделируется с помощью функции  $\hat{\lambda}_c(t)$ , которая моделирует ситуацию, когда в течении 200 дней в иммунный ответ вовлекаются до 10 различных клонов.

$$\hat{\lambda}_c(t) = 1 + 0,045 t \text{ л}^{-1}\text{день}^{-1} \quad (5.32)$$

Эта функция используется в уравнениях (5.3) и (5.2).

**Определение молярной концентрации антител.** Данные о концентрации антител при СКВ были взяты из нескольких источников [221–223], где они даны в МЕ (международных единицах) на единицу объема сыворотки. Молярная концентрация в крови определялась по формуле

$$\text{Молярность антител} = \text{Конц. в сыв.} \times \frac{\text{Масса 1 МЕ} \times \text{Доля сыв. в крови}}{\text{Атомная масса IgG}} \quad (5.33)$$

1 МЕ IgG  $\approx$  85,8 мкг, если проводить измерения по стандарту WHO 67/97 [224]. Молекулярная масса IgG равна 146 ка. е. м. для изотипов IgG1,2,4 и 170 ка. е. м. для изотипа IgG3 [204]. Сыворотка, как и плазма, составляет ок. 55% крови [214].

**Определение молярной концентрации свободной ДНК.** Данные о концентрации свободной ДНК были взяты из [201], где они даны в граммах на единицу объема плазмы.

Таблица 5.5. Данные о длине фрагментов DNA в крови пациентов СКВ

| Интервал        | Доминирующие значения               | Комментарии                                     | Ист-к |
|-----------------|-------------------------------------|---|-------|
| 30–300 пар осн. | 30–50 пар осн.,<br>150–200 пар осн. | DНК в иммунных комплексах<br>28 пациентов с СКВ | [225] |
| 180 пар осн.    | 180 пар осн.,                       | Пациенты с СКВ                                  | [226] |
| 50–900 пар осн. | 150–200 пар осн.                    | DНК в плазме 24 пациентов с СКВ                 | [227] |

Молярная концентрация свободной ДНК в крови определялась по формуле

$$\text{Молярность ДНК} = \frac{\text{Конц. ДНК в сыворотке} \times \text{Доля сыворотки в крови}}{\text{Атомная масса 1 пары осн.} \times \text{длина фрагмента ДНК в п. осн.}} \quad (5.34)$$

Молекулярная масса одной пары оснований ДНК 1 пара осн.  $\approx 675$  а. е. м. ( $669,44$  а. е. м. для пары АТ и  $680,43$  а. е. м. для ГЦ). Средняя длина фрагментов свободной ДНК, выраженная числом пар оснований, варьирует в разных исследованиях (см. таблицу 5.5).

**Определение скорости восполнения CR1 на эритроцитах за счет эритропоэза** Скорость восполнения CR1 на эритроцитах определялась по формуле

$$\rho_r [\text{M}^{-1}\text{с}^{-1}\text{l}^{-1}] = \frac{\text{Скорость эритропоэза} \times \text{Число CR1 на эритроцит}}{\text{Число Авагадро}}. \quad (5.35)$$

Скорость продукции эритроцитов составляет ок.  $2 \times 10^{11}$  клеток в день у человека [214]. Если брать объем крови взрослого человека за 5 л, то скорость формирования новых эритроцитов будет равна ок.  $4,63 \times 10^5 \text{ с}^{-1}\text{л}^{-1}$ . Количество CR1 на эритроцит подробно исследовано в [200]

## 5.4. Результаты исследования патогенеза СКВ

Было имитировано развитие СКВ в течение 200 суток. Благодаря внешнему источнику IL-6, произошло смещение иммунного ответа в сторону Th17 (см. рис. 5.3, справа). Чтобы выявить силу влияния Th17 на гуморальный иммунный ответ, был проведен дополнительный эксперимент с отключенным Th17 фенотипом (см. рис. 5.3, слева). Для этого была изменена описанная ранее (5.28) функция  $f_{hi}(t, z)$ :

$$f_{hi}(t, z) = \begin{cases} 1 - \frac{r_i^2}{r_1^2 + r_2^2}, & \text{если } i = 1, 2, \\ 0, & \text{если } i = 17. \end{cases} \quad (5.36)$$

### 5.4.1. Значение Th17 -типа иммунного ответа

Из данных рис. 5.3 видно, что переключение иммунного ответа с Th2 на Th17 приводит к значительному увеличению (примерно в 6 раз) концентрации В-лимфоцитов и антител.

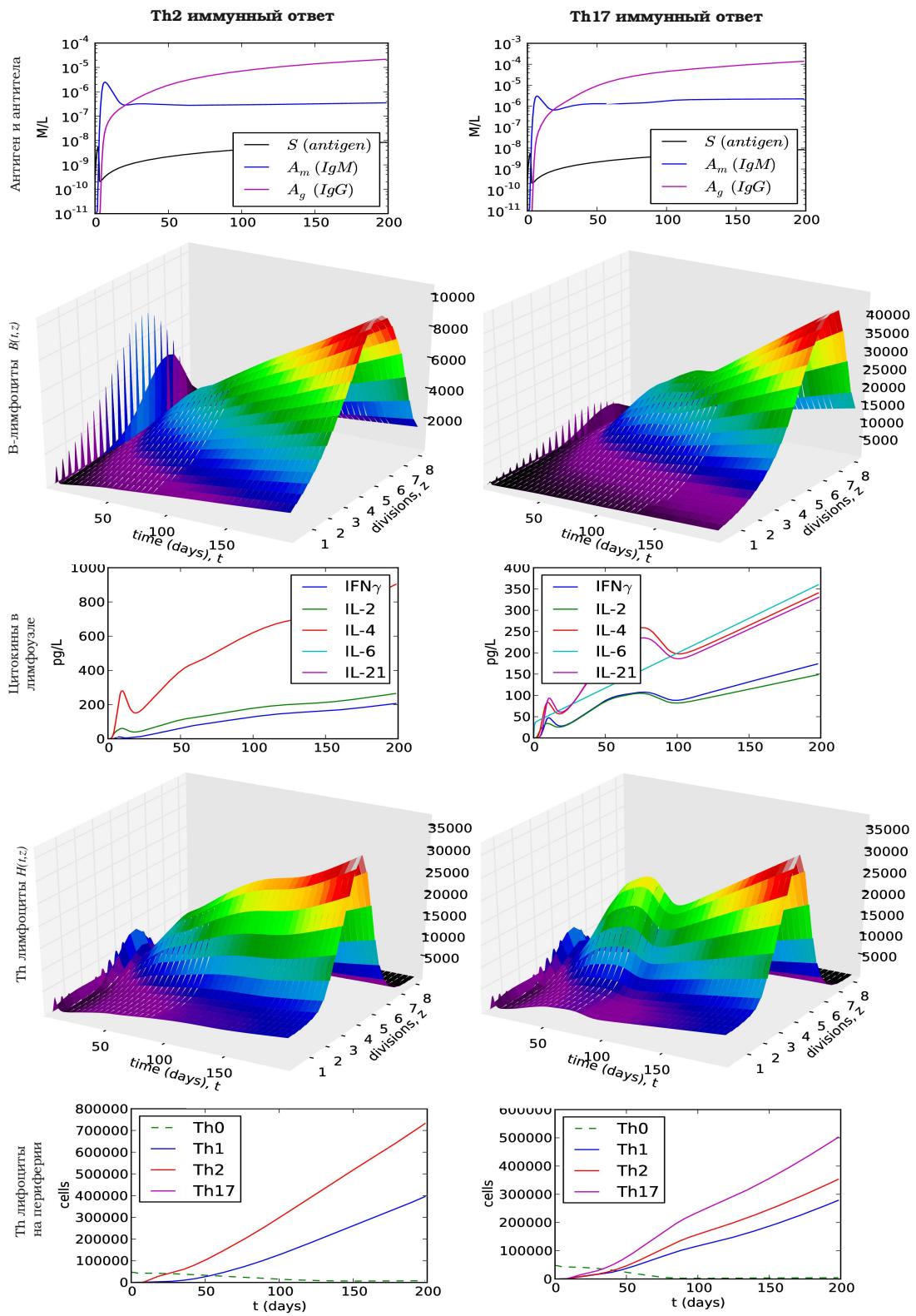


Рисунок 5.3. Имитация развития СКВ в течение 200 суток. Слева представлены результаты вычислительного эксперимента на модели в случае Th2 иммунного ответа, справа — в случае Th17 иммунного ответа.

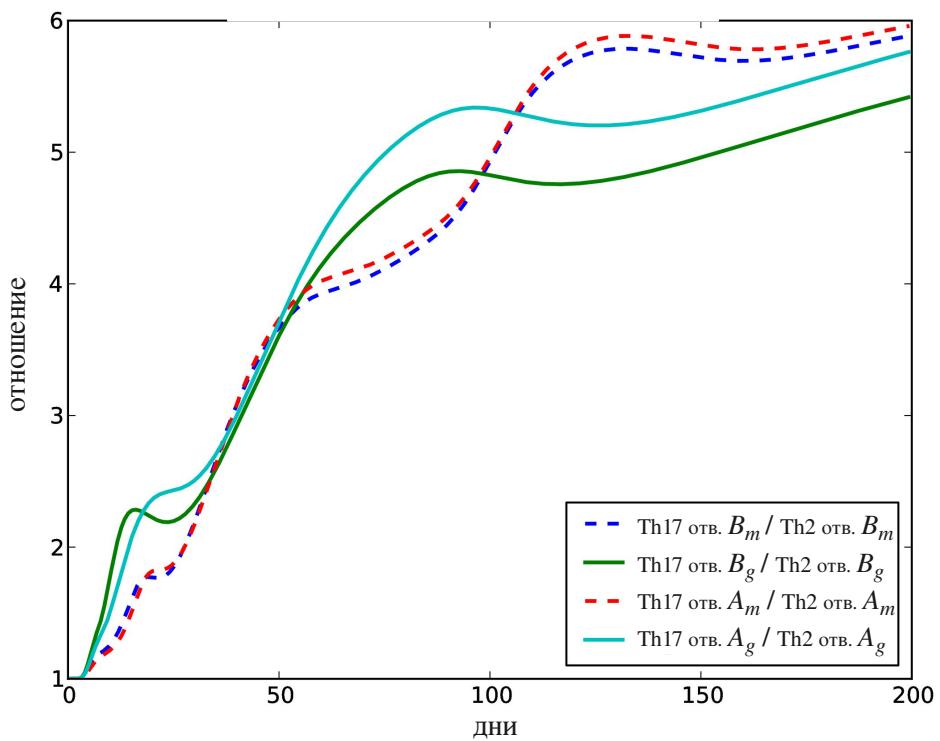


Рисунок 5.4. Отношение между концентрациями В-лимфоцитов ( $B_m, B_g$ ) и антител ( $A_m, A_g$ ) в случае Th17 и Th2 иммунного ответа в течении 200 дней заболевания.

При этом суммарная концентрация Th лимфоцитов примерна одинакова в обоих случаях. Влияние Th17 иммунного ответа растет со временем: на рис. 5.4 показано отношение между концентрациями В-лимфоцитов и антител в случае Th17 и Th2 иммунного ответа в зависимости от времени развития заболевания. Отметим, что это обусловлено увеличением выживаемости В-лимфоцитов при пролиферации за счет цитокинов Th17 профиля. В свете полученных данных становится понятным наличие связи между предрасположенностью к Th17 иммунным ответом и риском СКВ — увеличение концентрации антител ухудшает патогенез СКВ.

#### **5.4.2. Исследование динамики формирования иммунных комплексов: взаимодействие с системой комплемента**

Исследование динамики формирования иммунных комплексов представлено на рис. 5.5. Здесь использованы те же начальные данные, что и в случае моделирования Th17 ответа. Интенсивное формирование комплексов антиген-антитело приводит к постепенному снижению концентрации C1q и к росту концентрации комплексов антиген-антитело-C1q. Нужно учитывать, что в данном эксперименте мы не описывали элиминацию комплексов антиген-антитело-C1q, поэтому в реальности вы никогда не увидите его в таких высоких концентрациях, как на рисунке. Данный график позволяет сделать следующие выводы: когда скорость формирования комплексов антиген-антитело достигает некоторой критической величины, происходит резкое падение концентрации свободного C1q — организм становится

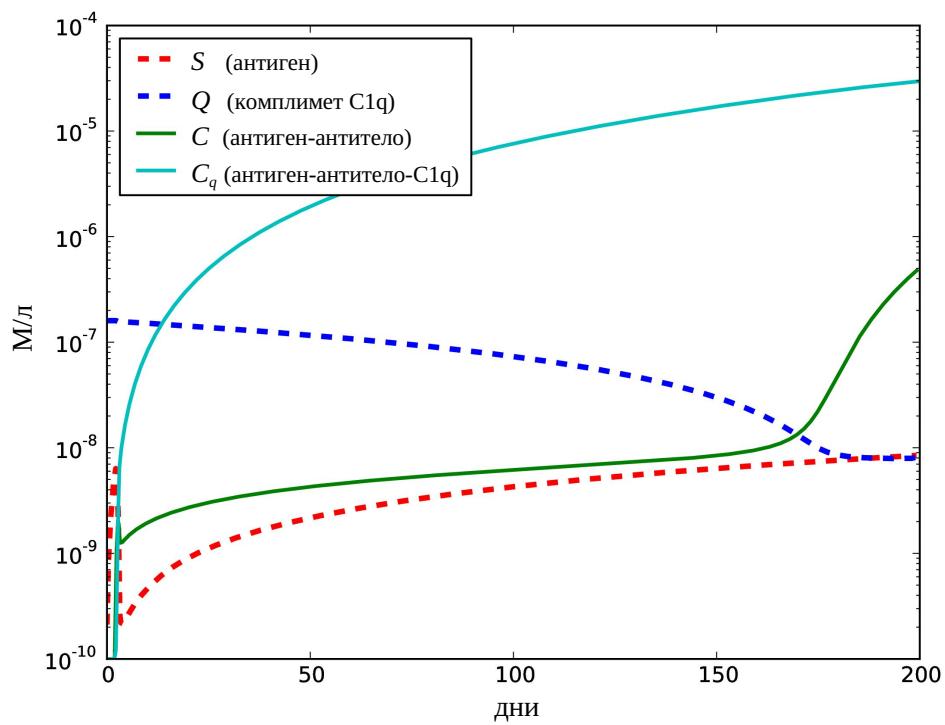


Рисунок 5.5. Уровень C1q ( $Q$ ), антигена ( $S$ ) и комплексов антиген-антитело ( $C$ ), антиген-антитело-C1q ( $C_q$ ) в крови, моль/л.

неспособным его вырабатывать в количествах, достаточных для связывания комплекса антиген-антитело. В нашем эксперименте это произошло на шестой месяц испытаний. Концентрация комплекса антиген-антитело в крови при этом составляла величину порядка  $10^{-8}$  моль/литр. Последствия падения уровня C1q могут существенно ухудшить патогенез, т. к. этот компонент комплемента участвует в механизме элиминации апоптирующих клеток [228].

#### 5.4.3. Исследование динамики элиминации иммунных комплексов: значение эритроцитарного рецептора CR1

Проверка эффективности элиминации иммунных комплексов с помощью эритроцитарного рецептора CR1 (рис. 5.6) показала, что этот рецептор не способен оказать сколько-нибудь значимого вклада в элиминацию иммунных комплексов. Восполнение его происходит настолько медленно, что он стал неэффективным уже на третий день испытаний, когда динамика формирования иммунных комплексов была еще крайне мала (сопоставима с начальной стадией обычного инфекционного воспаления). Свидетельством в пользу наших выводов могут служить исследования предрасположенности к СКВ индивидуумов с разными аллелями CR1 — H и L, соответствующими высокой и низкой концентрации CR1 на эритроцитах. Имеется статистически значимая разница в распределении H и L у больных и здоровых лиц, которая проявляется в том, что у больных генотип H встречается чаще, чем у здоровых [229]. Если бы CR1 значительно влиял на процесс элиминации иммунных комплексов, то результат был бы противоположным.

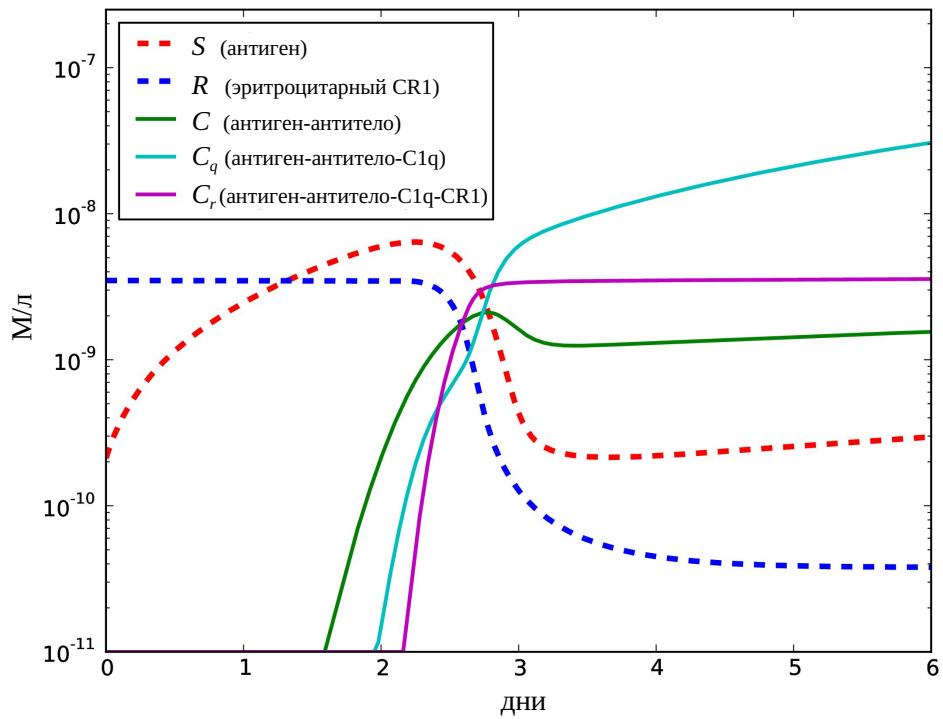


Рисунок 5.6. Элиминация иммунных комплексов с помощью эритроцитарного рецептора CR1 ( $R$ ) — уровень рецептора быстро падает, в результате чего он становится абсолютно неэффективен.

Приходится признать, что если эритроцитарный рецептор CR1 действительно оказывает влияние на патогенез СКВ, то оно скорее отрицательное, а его механизмы требуют дополнительного изучения.

## 5.5. Заключение

С помощью предложенной модели (5.1)–(5.27) были получены новые данные о причинах развития сложного аутоиммунного заболевания — системной красной волчанки. Установлено, что неконтролируемое увеличение скорости формирования комплекса антиген-антитело приводит к резкому падению концентрации компонента комплемента С1, организм становится неспособным его вырабатывать в количествах, достаточных для связывания комплекса антиген-антитело. Исследование динамики элиминации иммунных комплексов антиген-антитело-С1q с помощью эритроцитарного рецептора CR1 показало, что этот рецептор не способен оказать существенного вклада в элиминацию антигена, т.к. скорость его восполнения на несколько порядков ниже скорости его потребления на элиминацию иммунных комплексов. Также удалось установить, что переключение иммунного ответа с Th2 на Th17 тип примерно в 6 раз увеличивает концентрацию плазмоцитов и антител, что отрицательно влияет на патогенез СКВ. Причина этого явления заключается в том, что синтезируемые Th17 цитокины приводят к увеличению выживаемости пролиферирующих В-клеток. Результаты данного исследования были опубликованы [8–11].

## Глава 6.

# Математическая модель иммунного ответа

### 6.1. Схема описываемых процессов

В данной главе строится математическая модель иммунного ответа, которая является обобщением модели гуморального иммунного ответа, построенной в главе 4, и включает в себя описание клеточного (цитотоксического) иммунного ответа, в том числе динамики киллерных клеток (Тс лимфоцитов) и дендритных клеток.

Общая схема описываемых иммунных процессов представлена на рис. 6.1: антиген захватывается антиген-презентирующими клетками (АПК), которые перерабатывают его и «в удобной форме» представляют (презентируют) хелперным Th лимфоцитам. Th лимфоциты активируются и вовлекают в иммунный ответ различные эффекторные механизмы адаптивного иммунитета, из которых наибольшее значение имеют клеточный и гуморальный. Клеточный иммунный ответ обеспечивают главным образом цитотоксические Тс лимфоциты (Т-киллеры), которые находят содержащие антиген клетки (зараженные вирусом, опухолевые и т. п.) и уничтожают их. Гуморальный иммунный ответ обеспечивают В-лимфоциты, которые в огромных количествах синтезируют антитела, нейтрализующие антиген и облегчающие его уничтожение.

В качестве АПК могут выступать разные типы иммунных клеток, мы будем моделировать наиболее распространенную ситуацию, когда функцию АПК исполняют дендритные клетки и В-лимфоциты. Заметим, что под популяцией Th, Тс или В-лимфоцитов будем подразумевать не всю популяцию в целом, а концентрацию той ее части, которая специфична к определенному антигену (т. е. способна его распознать)<sup>1</sup>.

На молекулярном уровне описанные процессы сопровождаются выделением специальных сигнальных молекул белковой природы – цитокинов, с помощью которых иммунные клетки (Th лимфоциты в большей степени) осуществляют управление всеми иммунными

<sup>1</sup>На начальном этапе иммунного ответа число специфичных клеток незначительно – порядка  $\frac{1}{10^6}$  от всей популяции лимфоцитов, однако в ходе иммунного ответа их концентрация растет за счет деления и в некоторых случаях может достигать более половины всей популяции лимфоцитов [52, 89].

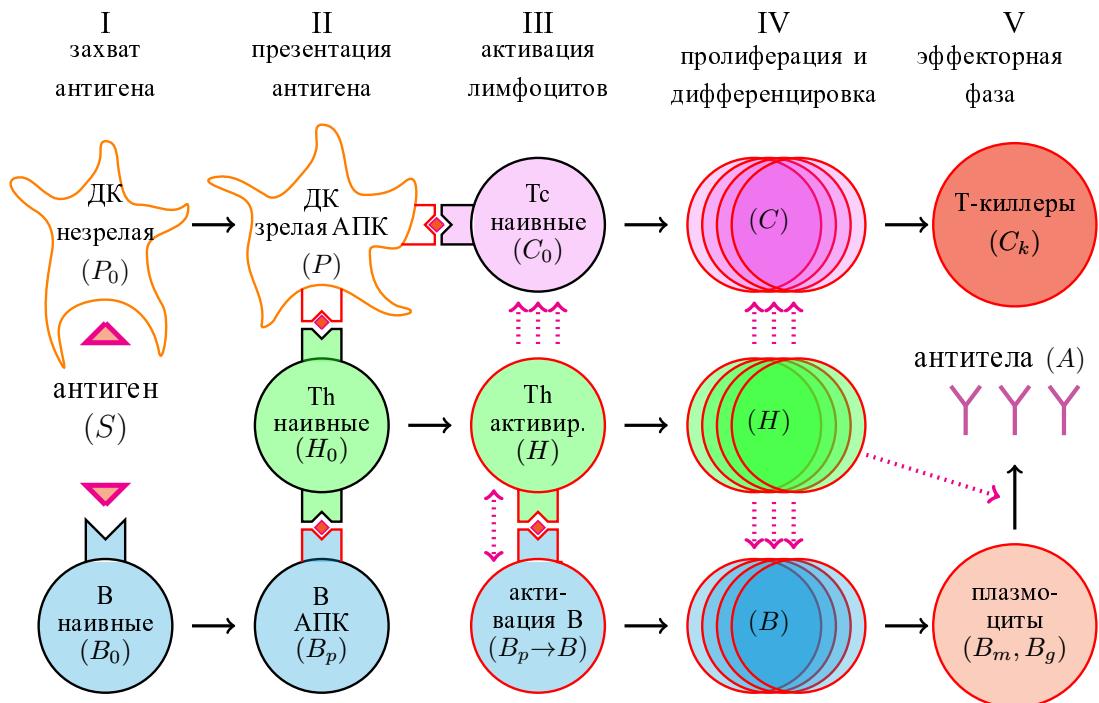


Рисунок 6.1. Общая схема иммунного ответа: I – фагоцитоз (захват) антигена дендритными клетками и В-лимфоцитами и следующий за этим переход таких клеток в состояние АПК; II – презентация антигена в лимфоузле наивным (т. е. не встречавшимся ранее с антигеном) Th лимфоцитам и активация последних; III – активация Tс и В-лимфоцитов через взаимодействие с АПК и активированными Th лимфоцитами; IV – пролиферация и дифференцировка Th, Tс и В-лимфоцитов; V – выход дифференцировавшихся Tс и В-лимфоцитов (плазмоцитов) из лимфоузла и реализация иммунного ответа через уничтожение зараженных клеток и синтез антител, причем тип синтезируемых плазмоцитами антител зависит от наличия определенных стимулов со стороны Th лимфоцитов. В скобках указаны названия соответствующих переменных математической модели.

процессами. В модели будут описаны процессы синтеза цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-17, IL-21 Т-лимфоцитами аналогично тому, как это было сделано в главах 4 и 5.

## 6.2. Математическая модель.

Предлагаемая модель содержит 23 уравнения, 5 из которых есть дифференциальные уравнения в частных производных, а 18 – обыкновенные дифференциальные уравнения.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2) \frac{\partial C}{\partial z} - \hat{m}_c(z)C - \hat{w}_c(z, I_\gamma, I_2)C. \quad (6.1)$$

$$\frac{\partial H}{\partial t} = -\hat{p}_h(z, I_2) \frac{\partial H}{\partial z} - \hat{w}_h(z, I_2)H. \quad (6.2)$$

$$\frac{\partial B}{\partial t} = -\hat{p}_b(z) \frac{\partial B}{\partial z} - \hat{m}_b(z)B - \hat{w}_b(z, I_{17})B. \quad (6.3)$$

$$\frac{\partial X}{\partial t} = -\hat{p}_h(z, I_2) \frac{\partial X}{\partial z} + \hat{b}(z)F_x^*(\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2, \mathbf{F}_{17}), \quad (6.4)$$

$$\frac{\partial Y}{\partial t} = -\hat{p}_h(z, I_2) \frac{\partial Y}{\partial z} + \hat{b}(z)F_y^*(\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2, \mathbf{F}_{17}). \quad (6.5)$$

$$\frac{dS}{dt} = \hat{\lambda}(S) - \phi_p P_0 S - \phi_c C_k S - \phi_m A_m S - \phi_g A_g S, \quad (6.6)$$

$$\frac{dP_0}{dt} = \sigma_p - \phi_p P_0 S - w_p P_0, \quad (6.7)$$

$$\frac{dB_0}{dt} = \sigma_b - \alpha_s S B_0 - w_b B_0, \quad (6.8)$$

$$\frac{dP}{dt} = \phi_p P_0 S - w_p P, \quad (6.9)$$

$$\frac{dH_0}{dt} = \sigma_h - \alpha_b(P + B_p)H_0 - w_h H_0, \quad (6.10)$$

$$\frac{dB_p}{dt} = \alpha_s S B_0 - \alpha_h \int_0^m 2^\zeta H(t, \zeta) d\zeta B_p - w_b B_p, \quad (6.11)$$

$$\frac{dC_0}{dt} = \sigma_c - \alpha_p I_\gamma P C_0 - w_c C_0, \quad (6.12)$$

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = \rho_\gamma \left( P + \int_0^m 2^\zeta \hat{s}_\gamma(\zeta) f_1(t, \zeta) H(t, \zeta) d\zeta \right) - w_\gamma I_\gamma, \quad (6.13)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \rho_2 \left( \int_0^m 2^\zeta \hat{s}_2(\zeta) f_1(t, \zeta) H(t, \zeta) d\zeta + \int_0^n 2^\zeta \hat{s}_2(\zeta) C(t, \zeta) d\zeta \right) - w_2 I_2, \quad (6.14)$$

$$\frac{dI_4}{dt} = \rho_4 \int_0^m 2^\zeta \hat{s}_4(\zeta) f_2(t, \zeta) H(t, \zeta) d\zeta - w_4 I_4, \quad (6.15)$$

$$\frac{dI_{17}}{dt} = \rho_{17} \int_0^m 2^\zeta \hat{s}_{17}(\zeta) f_{17}(t, \zeta) H(t, \zeta) d\zeta - w_{17} I_{17}, \quad (6.16)$$

$$\frac{dI_{21}}{dt} = \rho_{21} \int_0^m 2^\zeta \hat{s}_{21}(\zeta) f_{17}(t, \zeta) H(t, \zeta) d\zeta - w_{21} I_{21}, \quad (6.17)$$

$$\frac{dI_{23}}{dt} = \rho_{23} P - w_{23} I_{23}, \quad (6.18)$$

$$\frac{dC_k}{dt} = \int_0^n 2^\zeta \hat{m}_c(\zeta) C(t, \zeta) d\zeta + \hat{p}_c(n, I_\gamma, I_2) 2^n C(t, n) - w_c C_k, \quad (6.19)$$

$$\frac{dB_m}{dt} = \left( \int_0^l 2^\zeta \hat{m}_b(\zeta) B(t, \zeta) d\zeta + \hat{p}_b(l) 2^l B(t, l) \right) (1 - \theta(I_\gamma, I_4)) - w_m B_m, \quad (6.20)$$

$$\frac{dB_g}{dt} = \left( \int_0^l 2^\zeta \hat{m}_b(\zeta) B(t, \zeta) d\zeta + \hat{p}_b(l) 2^l B(t, l) \right) \theta(I_\gamma, I_4) - w_g B_g, \quad (6.21)$$

$$\frac{dA_m}{dt} = \rho_m B_m - \phi_m A_m S - w_{a_m} A_m, \quad (6.22)$$

$$\frac{dA_g}{dt} = \rho_g B_g - \phi_g A_g S - w_{a_g} A_g, \quad (6.23)$$

$$\begin{aligned} |\mathbf{F}_1| &= \frac{I_\gamma}{\sum I} \left( 1 + \frac{I_2}{\sum I} \right) h_1(X, Y), \\ |\mathbf{F}_2| &= \frac{I_4}{\sum I} \left( 1 + \frac{I_2}{\sum I} \right) h_2(X, Y), \\ |\mathbf{F}_{17}| &= \left( \frac{I_{21}}{\sum I} \hat{g}_{21}(z) + \frac{I_{23}}{\sum I} \hat{g}_{23}(z) \right) h_{17}(X, Y), \end{aligned}$$

$$\sum I = I_\gamma + I_2 + I_4 + I_{17} + I_{21} + I_{23}, \quad h_i(X, Y) = \frac{r_i^{k_1}}{d_h + r_i^{k_2}},$$

$$f_i(t, z) = \frac{d_f - r_i}{d_f - r_1 + d_f - r_2 + d_f - r_{17}},$$

где  $r_i$  – расстояние от  $i$ -й вершины «треугольника дифференцировки» (см. главу 4) до точки  $(X, Y)$ ;  $d_h < 1$  – некоторая константа;  $d_f > 1$  – некоторая константа.

Краевые условия описаны аналогично (4.18)–(4.21):

$$\begin{aligned}
C(t, z) \Big|_{z=0} &= \alpha_p I_\gamma P C_0 / \hat{p}_c(0, I_\gamma, I_2), \\
H(t, z) \Big|_{z=0} &= \alpha_b (P + B_p) H_0 / \hat{p}_h(0, I_2), \\
B(t, z) \Big|_{z=0} &= \alpha_h H_p B_1 / \hat{p}_b(0), \\
X \Big|_{z=0} &= 0, \\
Y \Big|_{z=0} &= 0.
\end{aligned} \tag{6.24}$$

Начальные условия:

$$\begin{aligned}
C &\equiv 0, \quad H \equiv 0, \quad B \equiv 0, \quad X \equiv 0, \quad Y \equiv 0, \quad S = S_0, \\
P_0 &= P_0^*, \quad B_0 = B_0^*, \quad P \equiv 0, \quad H_0 = H_0^*, \quad B_p \equiv 0, \quad C_0 = C_0^*, \\
I_\gamma &\equiv 0, \quad I_2 \equiv 0, \quad I_4 \equiv 0, \quad I_{17} \equiv 0, \quad I_{21} \equiv 0, \quad I_{23} \equiv 0, \\
C_k &\equiv 0, \quad B_m \equiv 0, \quad B_g \equiv 0, \quad A_m \equiv 0, \quad A_g \equiv 0.
\end{aligned} \tag{6.25}$$

Уравнение (6.1) описывает пролиферацию и дифференцировку Тс лимфоцитов как движение клеток-предшественников через череду клеточных циклов (аналогично уравнениям (4.14), (4.15)):  $C(t, z)$  — концентрация клеток-предшественников, на момент времени  $t$  прошедших  $z$  циклов пролиферации (один цикл равен единице),  $p_c(z, I_\gamma, I_2)$  — скорость деления клеток,  $m_c(z)$  — скорость миграции из лимфоузла,  $w(z, I_\gamma, I_2)$  — вероятность гибели клеток; уравнение (6.2) — пролиферацию и дифференцировку Th лимфоцитов, описанную аналогично (6.1), за исключением того, что здесь отсутствует слагаемое миграции клеток, т.к. большая часть зрелых Th лимфоцитов остается в лимфоузле для активации В-лимфоцитов и для системного управления иммунным ответом посредством синтеза цитокинов; уравнение (6.3) — пролиферацию и дифференцировку Th лимфоцитов, описанную аналогично (6.1); уравнения (6.4), (6.5) — изменение фенотипа Th клеток, описанное аналогично (4.16), (4.17): изменение распределения дифференцирующихся клеток по субпопуляциям описывается движением точки внутри «треугольника дифференцировки» под действием сил  $\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2, \mathbf{F}_{17}$ ; уравнение (6.6) — динамику концентрации антигена: функция  $\hat{\lambda}(S)$  описывает рост концентрации антигена, второе слагаемое правой части — захват (фагоцитоз) антигена дендритными клетками, третье — уничтожение антигена Т-киллерами, четвертое и пятое — удаление антигена через элиминацию IgM и IgG антителами соответственно; уравнение (6.7) — динамику концентрации незрелых дендритных клеток (ДК) на периферии: первое и последнее слагаемые описывают гомеостаз клеток, второе слагаемое описывает миграцию захвативших антиген ДК в лимфоузел для презентации антигена Т-лимфоцитам; уравнение (6.8) — динамику концентрации наивных В-лимфоцитов: первое и последнее слагаемые — гомеостаз клеток, второе — переход в состояние АПК в результате встречи с антигеном; уравнение (6.9) — динамику ДК в лимфоузле: первое слагаемое — приток ДК в лимфоузел и одновременный их переход в состояние АПК, второе — естественную убыль (апоптоз); уравнение (6.10) — динамику изменения концентрации наивных Th лимфоцитов: первое и последнее слагаемые — гомеостаз клеток, второе — их переход в активированное состояние в результате встречи

с АПК; уравнение (6.11) – В-лимфоциты в состоянии АПК, ждущие сигнала от Th лимфоцитов: первое и последнее слагаемые – гомеостаз клеток, второе – переход в активированное состояние в результате встречи с активированными пролиферирующими Th лимфоцитами; уравнение (6.12) – динамику наивных Тс лимфоцитов: первое и последнее слагаемые – гомеостаз клеток, второе – переход в активированное состояние в результате встречи с АПК при одновременном действии IFN- $\gamma$ , основным источником которого являются активированные Th лимфоциты; уравнения (6.13)–(6.18) – динамику цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-17, IL-21, IL-23: первое слагаемое правой части каждого уравнения – синтез цитокина пролиферирующими Тс лимфоцитами и субпопуляциями Th лимфоцитов: Th1, Th2 и Th17, а также антиген-презентирующими ДК. Второе слагаемое правой части – убыль цитокина в результате естественного распада; уравнение (6.19) – концентрацию эффекторных Тс лимфоцитов: первое и второе слагаемые правой части – миграция завершающих дифференцировку Тс лимфоцитов из лимфоузла, последнее слагаемое оценивает естественную убыль Тс лимфоцитов; уравнения (6.20), (6.21) – динамику двух субпопуляций плазмоцитов (завершивших дифференцировку В-лимфоцитов), синтезирующих антитела класса IgM и IgG соответственно, первый множитель первого слагаемого характеризует концентрацию зрелых В-лимфоцитов, заканчивших пролиферацию, функция  $\theta(I_\gamma, I_4) \in [0, 1]$  – влияние цитокинов IFN- $\gamma$  и IL-4 на дифференцировку В-лимфоцитов в один из двух фенотипов (чем выше концентрация IFN- $\gamma$  и IL-4, тем ближе  $\theta$  к 1), последнее слагаемое показывает естественную убыль плазмоцитов; Уравнения (6.22), (6.23) – синтез, расход и естественный распад антител IgM и IgG соответственно.

### 6.3. Заключение.

Представленная модель (6.1)–(6.25) описывает иммунный ответ на произвольный антиген со степенью подробности, включающей гуморальное и клеточное звенья иммунитета, а также дифференцировку Th лимфоцитов в три фенотипа – Th1, Th2 и Th17. Особенностью модели является использование уравнений в частных производных для «хранения» памяти о количестве делений, пройденных каждым лимфоцитом, что позволяет строить более точные модели иммунного ответа, учитывающие генетические особенности процессов пролиферации и дифференцировки, а также синтеза цитокинов клетками. Модель учитывает сложную многоуровневую иерархию иммунных процессов. Клеточный уровень модели представлен уравнениями (6.1)–(6.5), (6.7)–(6.12) и (6.20), (6.21), молекулярный уровень – остальными уравнениями. Генетический уровень представлен в уравнениях (6.1)–(6.5) и (6.13)–(6.17) в виде функций  $\hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)$ ,  $\hat{p}_h(z, I_2)$ ,  $\hat{p}_b(z)$ ,  $\hat{m}_c(z)$ ,  $\hat{m}_b(z)$ ,  $\hat{w}_c(z, I_\gamma, I_2)$ ,  $\hat{w}_h(z, I_2)$ ,  $\hat{w}_b(z, I_{17})$ ,  $\hat{b}(z)$ ,  $\hat{s}_\gamma(z)$ ,  $\hat{s}_2(z)$ ,  $\hat{s}_4(z)$ ,  $\hat{s}_{17}(z)$ ,  $\hat{s}_{21}(z)$ ,  $\hat{g}_{21}(z)$ ,  $\hat{g}_{23}(z)$ , которые описывают управление иммунными процессами на генном уровне. Вид этих функций должен определяться эмпирически на основании конкретных экспериментальных данных, причем для различных заболеваний он может быть разный. В модели реализован геометрический метод построения «треугольника дифференцировки», позволяющий описывать выбор фенотипа Th лимфоцитом

под действием сигнальных молекул (цитокинов) и таким образом моделировать феномен системного управления иммунным ответом со стороны Th лимфоцитов, характерный для организма человека (или генетически близкого организма мыши). Рассмотренная модель может быть использована для исследования как патогенеза произвольного заболевания, так и самой иммунной системы.

# Глава 7.

## Численные методы и программная реализация

### 7.1. Постановка задачи

Описанная выше модель решалась численно. Использовались численные методы второго порядка точности относительно обеих координат. Далее идет описание использованных разностных схем на примере следующей системы уравнений, включающей в себя все особенности моделей, описанных в предыдущих главах.

$$\frac{dy}{dt}(t) = A(t, y) - B(t)y, \quad (7.1)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t}(t, x) = C(x) \frac{\partial u}{\partial x} + F(x, t)u - G(x)u, \quad (7.2)$$

$$\frac{dv}{dt}(t) = C(l)u(t, l) + \int_0^l G(\chi)u(t, \chi)d\chi + H(t, v), \quad (7.3)$$

с граничным условием:

$$u(t, x) \Big|_{x=0} = \frac{B(t)y}{C(0)}, \quad (7.4)$$

и начальными условиями:

$$y(0) = \text{const}, \quad u(0, x) \equiv 0, \quad v(0) \equiv 0. \quad (7.5)$$

### 7.2. Дифференцирование ОДУ

Для решения ОДУ типа (7.1) использовался метод Эйлера—Коши:

$$\begin{aligned} \tilde{y}_{n+1} &= y_n + \tau (A(t_n, y_n) - B(t_n)y_n), \\ y_{n+1} &= y_n + \frac{\tau}{2} (A(t_n, y_n) - B(t_n)y_n + A(t_{n+1}, \tilde{y}_{n+1}) - B(t_n)\tilde{y}_{n+1}) \end{aligned}$$

Точность метода —  $O(t^2)$ .

### 7.3. Решение уравнений в частных производных

Для решения уравнений в частных производных вида (7.2) был использован метод Лакса-Вендроффа для уравнения переноса (первое слагаемое правой части) и метод Эйлера-Коши для остальных членов правой части уравнения (7.2):

$$\begin{aligned} u_{n+1}^i &= u_n^i - \frac{\tau}{2h} C(x^{i+1}) u_n^{i+1} + \frac{\tau}{2h} C(x^{i-1}) u_n^{i-1} + \\ &+ \frac{\tau^2}{2h^2} C^2(x^{i+1}) u_n^{i+1} - \frac{\tau^2}{h^2} C^2(x^i) u_n^i + \frac{\tau^2}{2h^2} C^2(x^{i-1}) u_n^{i-1} + \\ &+ \frac{\tau}{2} \left( F(x^i, t_n) u_n^i - G(x^i) u_n^i + F(x^i, t_{n+1}) \left( u_n^i + \tau F(x^i, t_n) u_n^i \right) - G(x^i) \left( u_n^i - \tau G(x^i) u_n^i \right) \right). \end{aligned}$$

Данная схема устойчива при выполнении *условия Куранта*, которое в нашем случае выглядит так:

$$\sigma = \max_x C(x) \frac{\tau}{h} \leq 1. \quad (7.6)$$

Точность метода:  $O(t^2 + x^2)$ .

**Коррекция потока.** Недостатком метода Лакса-Вендроффа является возникновение осцилляций в местах резких перепадов значений функции вдоль оси  $Ox$ , которые снижают наглядность результатов (графиков функций). Для их устранения мы ввели в сеточную функцию небольшую диффузию, как это делается в *методе коррекции потока* [230]:

$$\tilde{u}_{n+1}^i = Q \left( u_{n+1}^{i-1} - 2u_{n+1}^i + u_{n+1}^{i+1} \right), \quad (7.7)$$

где  $u_{n+1}$  — исходная сеточная функция, полученная в (??), а  $\tilde{u}_{n+1}$  — сеточная функция, полученная в результате коррекции.

### 7.4. Интегрирование

В целом решение уравнения (7.3) проводились по методу Эйлера-Коши, но при необходимости вычислить интеграл использовался *метод трапеций* (точность  $O(x^2)$ ). Интегрирование проводилось на узлах готовой сетки, полученной в результате дифференцирования методом Лакса-Вендроффа. В результате схема для вычисления интеграла из уравнения (7.3) выглядела следующим образом:

$$\int_0^l G(x) u(t, \chi) dx \Big|_{t=t_j} = \frac{h}{2} \left( G(x^0) u_j^0 + G(x^n) u_j^n + 2 \sum_{i=1}^{n-1} G(x^i) u_j^i \right). \quad (7.8)$$

## **7.5. Программная реализация: создание комплекса средств для проведения виртуальных исследований**

Методы были реализованы автором на языке **Python** с использованием пакета **NumPy**, оптимизирующего работу с большими массивами данных.

Численные методы реализованы в виде отдельных функций, расположенных в соответствующих модулях, которые можно использовать в дальнейшем в качестве готовых библиотек для языка **Python**.

Были созданы специальные функции контроля ошибок вычислений на этапе выполнения, позволяющие вовремя заметить расхождение метода, а также некоторые ошибки в построении модели (напр., появление отрицательных значений в показателях концентраций). В ходе работы программы информирует пользователя о количестве затраченного времени и проводит оценку оставшегося времени.

Для визуализации результатов были использованы возможности пакета **Matplotlib**, с помощью которого осуществлялся вывод результатов в виде 2D и 3D графиков функций и графиков создаваемых «цитокиновых полей».

Также была разработана библиотека функций, позволяющая сохранять результаты работы и экспорттировать их как в графической, так и в числовой форме. При этом был использован пакет **Pickle**. При выполнении каждого численного эксперимента сохраняются не только результаты вычислений, но значения всех параметров модели, что позволяет при необходимости восстановить исходные данные и повторить сделанный ранее эксперимент, что очень важно для верifiцируемости результатов.

Программа имеет гибкую блочную структуру, позволяющую легко менять число и вид уравнений системы, а также значения параметров.

# Заключение

Основные результаты работы заключаются в следующем:

- 1) Обзор литературы, посвященной математическому моделированию в иммунологии, приведенный в диссертации и опубликованный в периодической печати [5].
- 2) На основе имеющихся теоретических и экспериментальных данных были построены оригинальные модели иммунного ответа, позволяющие описывать процессы активации, пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов в лимфоузле с описанием переключения синтеза изотипов иммуноглобулинов IgM и IgG; процессы активации, пролиферации и дифференцировки Th лимфоцитов в три разных фенотипа — Th1, Th2 и Th17; процессы пролиферации и дифференцировки Тс лимфоцитов; процессы взаимодействия лимфоцитов между собой и другими иммунными клетками посредством цитокиновой сети, образуемой сигнальными молекулами, синтезируемыми иммунными клетками, и др.
- 3) Разработан и реализован в виде программного комплекса алгоритм численного решения систем уравнений предлагаемых моделей.
- 4) Программный комплекс был успешно использован для решения практических задач иммунологии: изучения механизмов формирования иммунной памяти и исследования патогенеза сложного аутоиммунного заболевания — системной красной волчанки.

Устройство организма человека близко к совершенству, что справедливо и для системы иммунитета, обеспечивающей устойчивую и надежную защиту целостности как конкретного организма, так и всего вида в долгосрочный период времени. Многочисленные исследования в рамках системного подхода в различных областях науки показали, что чем более развивается сложная система, тем сильнее в ней проявляется наличие иерархии, и без четкого выделения иерархических уровней и ясного понимания характера связывающих их отношений нельзя обнаружить закономерности и фундаментальные характеристики всей системы [231]. Поэтому правильно будет ожидать, что управление иммунной защитой осуществляется организмом системно — через высокоуровневые механизмы, подчиненные красивым и стройным законам. Поиск данных законов способен вывести иммунологию на новую ступень понимания устройства организма, и ключевым инструментом в этом поиске может стать математическое моделирование.

# Список рисунков

|  |    |
|--|----|
| 1. Современные данные о строении цитокиновой сети согласно обзору <i>SABiosciences Corporation</i> [4]. . . . .  | 7  |
| 2.1. Схема клеточного цикла. . . . .   | 33 |
| 2.2. «Прямая пролиферации». . . . .  | 34 |
| 2.3. Результат моделирования пролиферации Т-лимфоцитов. Зелёной сеткой изображена функция $C(t, z)$ , характеризующая концентрацию клеток-предшественников: как видно из графика она уменьшается со временем в связи с апоптозом. Спектральными линиями изображена функция $2^z C(t, z)$ , показывающая реальную концентрацию поделившихся клеток: как видно из графика, количество клеток стремительно растет, несмотря на апоптоз. . . . . | 36 |
| 3.1. Графики эмпирических функций скорости пролиферации ( $\hat{p}$ ) и убыли ( $\hat{w}$ ) для Т-лимфоцитов в зависимости от числа пройденных делений ( $z$ ). . . . .  | 39 |
| 3.2. Результаты численного эксперимента: пролиферация. Синяя кривая показывает динамику наивных Т-лимфоцитов; зеленая — Т-лимфоцитов, пролиферирующих в лимфоузле; красная — Т-лимфоцитов, мигрировавших из лимфоузла. . . . .   | 40 |
| 3.3. Результаты численного эксперимента: распределение по фенотипам. Показана доля клеток центральной памяти ( $I_1$ ), эффекторной памяти ( $I_2$ ) и эффекторных клеток ( $I_3$ ) от общего числа клеток. Значками показаны экспериментальные данные. . . . .  | 41 |
| 4.1. Взаимодействия между Th2 и В-лимфоцитами: I — премирование В-клеток, переводящее их в состояние антиген-презентирующей клетки (АПК); II — активация Т-клеток в результате встречи с АПК; III — активация В-клеток через взаимодействие с активированными Т-клетками; IV — пролиферация и дифференцировка Т- и В-клеток; V — выход дифференцировавшихся лимфоцитов из лимфоузла и синтез антител В-клетками . . . . .                    | 43 |
| 4.2. «Треугольник дифференцировки» Th лимфоцитов. Чем ближе точка к одной из вершин, тем больше клеток соответствующего фенотипа в популяции. Величина сил, действующих на точку, зависит от концентраций соответствующих дифференцировочных факторов (цитокинов). . . . .   | 46 |
| 4.3. «Цитокиновое поле», создаваемое внутри «треугольника дифференцировки» при высоких концентрациях цитокинов IFN- $\gamma$ и IL-2. . . . .   | 48 |

|   |    |
|---|----|
| 4.4. Модель дифференцировки Th лимфоцитов в виде движущегося по прямой пролиферации «треугольника дифференцировки», по которому движется точка.   | 49 |
| 5.1. Динамика формирования и элиминации иммунных комплексов при СКВ.  | 55 |
| 5.2. На верхнем графике изображены графики эмпирических функций скорости пролиферации ( $\hat{p}$ ), миграции ( $\hat{m}$ ) и убыли ( $\hat{w}$ ) для Th ( $h$ ) и В-лимфоцитов ( $b$ ) в зависимости от числа пройденных делений ( $z$ ). На среднем графике изображены функции динамика синтеза цитокинов в зависимости от числа пройденных делений ( $z$ ), построенные на основе данных, полученных в [120, 208, 218, 219]. На нижнем графике изображены функции $\hat{g}_6(z)$ и $\hat{g}_{21}(z)$ влияния IL-6 и IL-21 на дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в сторону Th17 и «функция пластичности» $b(z)$ . Единицы по оси ординат на всех графиках: 1/день.  | 60 |
| 5.3. Имитация развития СКВ в течение 200 суток. Слева представлены результаты вычислительного эксперимента на модели в случае Th2 иммунного ответа, справа — в случае Th17 иммунного ответа.  | 64 |
| 5.4. Отношение между концентрациями В-лимфоцитов ( $B_m, B_g$ ) и антител ( $A_m, A_g$ ) в случае Th17 и Th2 иммунного ответа в течении 200 дней заболевания.   | 65 |
| 5.5. Уровень C1q ( $Q$ ), антигена ( $S$ ) и комплексов антиген-антитело ( $C$ ), антиген-антитело-C1q ( $C_q$ ) в крови, моль/л.   | 66 |
| 5.6. Элиминация иммунных комплексов с помощью эритроцитарного рецептора CR1 ( $R$ ) — уровень рецептора быстро падает, в результате чего он становится абсолютно неэффективен.  | 67 |
| 6.1. Общая схема иммунного ответа: I – фагоцитоз (захват) антигена дендритными клетками и В-лимфоцитами и следующий за этим переход таких клеток в состояние АПК; II – презентация антигена в лимфоузле наивным (т. е. не встречавшимся ранее с антигеном) Th лимфоцитам и активация последних; III – активация Тс и В-лимфоцитов через взаимодействие с АПК и активированными Th лимфоцитами; IV – пролиферация и дифференцировка Th, Тс и В-лимфоцитов; V – выход дифференцировавшихся Тс и В-лимфоцитов (плазмоцитов) из лимфоузла и реализация иммунного ответа через уничтожение зараженных клеток и синтез антител, причем тип синтезируемых плазмоцитами антител зависит от наличия определенных стимулов со стороны Th лимфоцитов. В скобках указаны названия соответствующих переменных математической модели. | 69 |

# Список таблиц

|   |    |
|---|----|
| 3.1. Среднее распределение клеток по фенотипам согласно экспериментальным<br>данным (доля от общего числа клеток) . . . . .                         | 39 |
| 5.1. Коэффициенты (часть 1) . . . . .   | 56 |
| 5.2. Коэффициенты (часть 2) . . . . .   | 57 |
| 5.3. Коэффициенты (часть 3) . . . . .   | 58 |
| 5.4. Таблица экспрессии РНК Th цитокинов в зависимости от числа пройденных<br>делений $z$ , как отношение к экспрессии HPRT согласно [120]. . . . . | 61 |
| 5.5. Данные о длине фрагментов DNA в крови пациентов СКВ . . . . .  | 63 |

# Литература

1. Аронова Е.А. Иммунитет. Теория, философия и эксперимент: Очерки из истории иммунологии XX века. М.: КомКнига, 2006. С. 160.
2. Хайтов Рахим Мусаевич, Пинегин Борис Владимирович, Ярилин Александр Александрович. Иммунология. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 624.
3. Sensing and signaling by the immune system NVVI-Dutch Society for immunology course, Lunteren, April 2-3, 2009. / Marca H M Wauben, Rene E M Toes, Nico A Bos et al. // Immunol Lett. 2010. Jan. Vol. 128, no. 1. P. 1–3. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2009.09.004>.
4. SABiosciences Corporation. Cytokine Network.
5. Кузнецов С.Р., Шишкун В.И. Математическое моделирование как инструмент теоретических исследований в иммунологии — достижения и перспективы // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11, № 2. С. 5–13.
6. Кузнецов С.Р. Математическая модель активации, пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов при их взаимодействии в лимфоузле с описанием переключения синтеза изотипов иммуноглобулинов IgM и IgG // Процессы управления и устойчивость: Труды 44-й международной научной конференции аспирантов и студентов. 2013. С. 339–344.
7. Кузнецов С.Р., Шишкун В.И. Обобщенное представление процессов пролиферации и дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов: математическая модель // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7(16), № 2–3. С. 176–177.
8. Динамика формирования и элиминации иммунных комплексов при системной красной волчанке: опыт вычислительного эксперимента / С.Р. Кузнецов, В.И. Шишкун, Г.В. Кудрявцева [и др.] // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 1. С. 23–27.
9. Kuznetsov S. R., Shishkin V. I. Analysis of immune complex (IC) formation dynamics in systemic lupus erythematosus (SLE) require reconsidering the role of blood clearance by the erythrocyte complement receptor 1 (CR1) // 9th International Congresses on Autoimmunity, Nice, France, March 26–30, 2014. 2014. Abstracts. URL: [http://autoimmunity.meetingxpert.net/AUTOIMMUNITY\\_475/faculty\\_2495226/faculty.aspx](http://autoimmunity.meetingxpert.net/AUTOIMMUNITY_475/faculty_2495226/faculty.aspx).

10. Кузнецов С.Р., Шишкун В.И., Лыкосов В.М. Влияние Th17 типа иммунного ответа на динамику формирования антител при системной красной волчанке (СКВ): опыт вычислительного эксперимента // Математическая биология и биоинформатика: V Международная конф., г. Пущино, 19–24 октября 2014 г. / под ред. В.Д. Лахно. М.: МАКС Пресс, 2014. С. 154–155.
11. Kuznetsov S. R., Shishkin V. I. Mathematical model of systemic lupus erythematosus (SLE) development: focus on the dynamics of immune complex formation and Th17 immune response // Report on the 12th Dresden Symposium on Autoantibodies, September 23–26, 2015 / Ed. by K. Conrad, U. Sack. Lengerich: Pabst Science Publishers, 2015. P. 140–141.
12. Процесс формирования иммунной памяти Т-лимфоцитов и его зависимость от числа пройденных клетками делений / С. Р. Кузнецов, В. М. Лыкосов, А. В. Орехов [и др.] // Устойчивость и процессы управления: Материалы III международной конференции (Санкт-Петербург, 5–9 октября 2015 г.) / под ред. А. П. Жабко, Л. А. Петросян. СПб.: Изд. Дом Федоровой Г.В., 2015.
13. Kuznetsov S. Mathematical Model of the Humoral Immune Response: Focusing On Th17 Autoimmunity // Math. Biol. Bioinf. 2015. Vol. 10, no. 2. P. 455–472. URL: [http://www.matbio.org/article\\_pdf\\_eng.php?lang=eng&id=253](http://www.matbio.org/article_pdf_eng.php?lang=eng&id=253).
14. Morel P. A. Mathematical modeling of immunological reactions. // Front Biosci. 1998. Mar. Vol. 3. P. d338–d337.
15. Nowak M. HIV mutation rate. // Nature. 1990. Oct. Vol. 347, no. 6293. P. 522. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/347522a0>.
16. Mansky L. M., Temin H. M. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. // J Virol. 1995. Aug. Vol. 69, no. 8. P. 5087–5094.
17. Huang K.J., Wooley D.P. A new cell-based assay for measuring the forward mutation rate of HIV-1 // Journal of Virological Methods. 2005. T. 124, № 1-2. C. 95 – 104. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093404003453>.
18. Nowak M., May R., Anderson R. The evolutionary dynamics of HIV-1 quasispecies and the development of immunodeficiency disease // AIDS. 1990. no. 4. P. 1095–1103.
19. Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS. / M. A. Nowak, R. M. Anderson, A. R. McLean et al. // Science. 1991. Nov. Vol. 254, no. 5034. P. 963–969.
20. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection. / R. Shankarappa, J. B. Margolick, S. J. Gange et al. // J Virol. 1999. Dec. Vol. 73, no. 12. P. 10489–10502.

21. Dynamic Correlation between Intrahost HIV-1 Quasispecies Evolution and Disease Progression. / Lee Ha Youn, Alan S. Perelson, Park Su Chan [и др.] // PLoS Computational Biology. 2008. Т. 4, № 12. С. 1 – 14.
22. Asquith Becca, Bangham Charles R M. An introduction to lymphocyte and viral dynamics: the power and limitations of mathematical analysis. // Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 2003. Т. 270, № 1525. С. 1651 – 1657.
23. Nowak M. A., Bangham C. R. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. // Science. 1996. Apr. Vol. 272, no. 5258. P. 74–79.
24. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. / A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz et al. // Science. 1996. Mar. Vol. 271, no. 5255. P. 1582–1586.
25. Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. / Bharat Ramratnam, Sebastian Bonhoeffer, James Binley [и др.] // Lancet. 1999. Т. 354, № 9192. С. 1782 – 1785.
26. Perelson A. S. Modelling viral and immune system dynamics. // Nat Rev Immunol. 2002. Jan. Vol. 2, no. 1. P. 28–36. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nri700>.
27. Nowak M.A., May R.M.C. Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology. Oxford University Press, 2000. URL: <http://books.google.com/books?id=NL5TsP-hVxsC>.
28. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль / под ред. Г.И. Марчук. Мир, Научный мир, 2004. С. 784. пер. с англ. Романюхи А.А., Руднева С.Г.
29. Grossman E. What did mathematical models contribute to AIDS research? (book review) // Trends in Ecology & Evolution. 2001. Т. 16, № 8. С. 466–467.
30. Gennady Bocharov, Hermann Brunner, Zvi Grossman. Special Issue on Mathematics Applied to Immunology // Journal of Computational and Applied Mathematics. 2005. Т. 184, № 1. С. 1 – 3. <ce:title>Special Issue on Mathematics Applied to Immunology</ce:title> <xocs:full-name>Special Issue on Mathematics Applied to Immunology</xocs:full-name>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377042705000579>.
31. Апонин Ю.М., Апонина Е.А. Иерархия моделей математической биологии и численно-аналитические методы их исследования (обзор) // Матем. биолог. и биоинформ. 2007. Т. 2, № 2. С. 347–360.
32. Underwhelming the immune response: effect of slow virus growth on CD8+-T-lymphocyte responses. / Gennady Bocharov, Burkhard Ludewig, Antonio Bertoletti et al. // J Virol. 2004. Mar. Vol. 78, no. 5. P. 2247–2254.

33. Immune impairment in HIV infection: Existence of risky and immunodeficiency thresholds / Shingo Iwami, Tomoyuki Miura, Shinji Nakaoka [и др.] // Journal of Theoretical Biology. 2009. T. 260, № 4. C. 490 – 501. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519309003002>.
34. Modeling sequence evolution in acute HIV-1 infection / Ha Youn Lee, Elena E. Giorgi, Brandon F. Keele [и др.] // Journal of Theoretical Biology. 2009. T. 261, № 2. C. 341 – 360. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519309003506>.
35. Rob J De Boer, Ruy M Ribeiro, Alan S Perelson. Current estimates for HIV-1 production imply rapid viral clearance in lymphoid tissues. // PLoS Comput Biol. 2010. Vol. 6, no. 9. P. e1000906. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000906>.
36. Pathogenesis and treatment of HIV infection: the cellular, the immune system and the neuroendocrine systems perspective. / V. A. Chereshnev, G. Bocharov, S. Bazhan et al. // Int Rev Immunol. 2013. Jun. Vol. 32, no. 3. P. 282–306. URL: <http://dx.doi.org/10.3109/08830185.2013.779375>.
37. Mathematical modeling of viral kinetics:: a tool to understand and optimize therapy / Thomas J Layden, Jennifer E Layden, Ruy M Ribeiro [и др.] // Clinics in Liver Disease. 2003. T. 7, № 1. C. 163 – 178. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326102000636>.
38. Libin Rong, Alan S. Perelson. Modeling HIV persistence, the latent reservoir, and viral blips // Journal of Theoretical Biology. 2009. T. 260, № 2. C. 308 – 331. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519309002665>.
39. Yuan Y., Allen L. J. S. Stochastic models for virus and immune system dynamics. // Math Biosci. 2011. Dec. Vol. 234, no. 2. P. 84–94. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs.2011.08.007>.
40. Grossman Z. Mathematical modeling of thymopoiesis in HIV infection: real data, virtual data, and data interpretation. // Clin Immunol. 2003. Jun. Vol. 107, no. 3. P. 137–139.
41. Математические технологии анализа кинетических факторов развития иммунных реакций / Г.А. Бочаров, В.А. Черешнев, Т.Б Лузянина [и др.] // Технологии живых систем. 2009. Т. 6, № 7. С. 4–15.
42. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии: вычислительные методы и эксперименты. Наука, 1991. С. 299.
43. Tan W.Y., Wu H. Deterministic and stochastic models of AIDS epidemics and HIV infections with intervention. World Scientific, 2005. URL: <http://books.google.ru/books?id=1mpL1ygISfQC>.

44. Wodarz D. Killer cell dynamics: mathematical and computational approaches to immunology. Interdisciplinary applied mathematics. Springer, 2007. C. 220. URL: <http://books.google.ru/books?id=RhuYVLsExJgC>.
45. Molina París C. Mathematical Models and Immune Cell Biology / под ред. C. Molina-París, G. Lythe. Springer, 2011. C. 407. URL: [http://books.google.ru/books?id=w1ELSzYr\\_bMC](http://books.google.ru/books?id=w1ELSzYr_bMC).
46. Nowak M.A. Evolutionary dynamics: exploring the equations of life. Belknap Press of Harvard University Press, 2006. URL: <http://books.google.ru/books?id=YXrIRDuAbE0C>.
47. Mathematical modeling of tumor therapy with oncolytic viruses: regimes with complete tumor elimination within the framework of deterministic models. / A. S. Novozhilov, F. S. Berezovskaya, E. V. Koonin et al. // Biol Direct. 2006. Vol. 1. P. 6. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6150-1-6>.
48. Komarova N. L., Wodarz D. ODE models for oncolytic virus dynamics. // J Theor Biol. 2010. Apr. Vol. 263, no. 4. P. 530–543. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2010.01.009>.
49. Lagache T., Dauty E., Holcman D. Physical principles and models describing intracellular virus particle dynamics. // Curr Opin Microbiol. 2009. Aug. Vol. 12, no. 4. P. 439–445. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2009.06.015>.
50. Celada F. The cellular basis of immunologic memory. // Prog Allergy. 1971. Vol. 15. P. 223–267.
51. Dintzis H. M., Dintzis R. Z., Vogelstein B. Molecular determinants of immunogenicity: the immunon model of immune response. // Proc Natl Acad Sci U S A. 1976. Oct. Vol. 73, no. 10. P. 3671–3675.
52. Perelson Alan S., Weisbuch Gérard. Immunology for physicists // Rev. Mod. Phys. 1997. Oct. T. 69. C. 1219–1268. URL: <http://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.69.1219>.
53. A new bell-shaped function for idiotypic interactions based on cross-linking. / R. J. De Boer, M. C. Boerlijst, B. Sulzer et al. // Bull Math Biol. 1996. Mar. Vol. 58, no. 2. P. 285–312.
54. Dembo M., Goldstein B. Theory of equilibrium binding of symmetric bivalent haptens to cell surface antibody: application to histamine release from basophils. // J Immunol. 1978. Jul. Vol. 121, no. 1. P. 345–353.
55. Goldstein B., Perelson A. S. Equilibrium theory for the clustering of bivalent cell surface receptors by trivalent ligands. Application to histamine release from basophils. // Biophys

- J. 1984. Jun. Vol. 45, no. 6. P. 1109–1123. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(84\)84259-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(84)84259-9).
56. DeLisi C., Perelson A. The kinetics of aggregation phenomena. I. Minimal models for patch formation of lymphocyte membranes. // J Theor Biol. 1976. Oct. Vol. 62, no. 1. P. 159–210.
  57. Histamine release due to bivalent penicilloyl haptens the relation of activation and desensitization of basophils to dynamic aspects of ligand binding to cell surface antibody. / M. Dembo, B. Goldstein, A. K. Sobotka et al. // J Immunol. 1979. Feb. Vol. 122, no. 2. P. 518–528.
  58. Alan S. Perelson, Charles DeLisi. Receptor clustering on a cell surface. I. theory of receptor cross-linking by ligands bearing two chemically identical functional groups // Mathematical Biosciences. 1980. T. 48, № 1-2. C. 71 – 110. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0025556480900176>.
  59. Goldsten Byron, Wofsy Carla. Theory of equilibrium binding of a bivalent ligand to cell surface antibody: The effect of antibody heterogeneity on cross-linking // Journal of Mathematical Biology. 1980. T. 10. C. 347–366. 10.1007/BF00276094. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00276094>.
  60. Vogelstein B., Dintzis R. Z., Dintzis H. M. Specific cellular stimulation in the primary immune response: a quantized model. // Proc Natl Acad Sci U S A. 1982. Jan. Vol. 79, no. 2. P. 395–399.
  61. Faro J., Velasco S. Crosslinking of membrane immunoglobulins and B-cell activation: a simple model based on percolation theory. // Proc Biol Sci. 1993. Nov. Vol. 254, no. 1340. P. 139–145. URL: <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.1993.0138>.
  62. Sulzer B., De Boer R. J., Perelson A. S. Cross-linking reconsidered: binding and cross-linking fields and the cellular response. // Biophys J. 1996. Mar. Vol. 70, no. 3. P. 1154–1168. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(96\)79676-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(96)79676-5).
  63. Memory in idiotypic networks due to competition between proliferation and differentiation. / B. Sulzer, J. L. van Hemmen, A. U. Neumann et al. // Bull Math Biol. 1993. Nov. Vol. 55, no. 6. P. 1133–1182.
  64. De Boer R. J., Hogeweg P. Memory but no suppression in low-dimensional symmetric idiotypic networks. // Bull Math Biol. 1989. Vol. 51, no. 2. P. 223–246.
  65. De Boer R. J., Perelson A. S., Kevrekidis I. G. Immune network behavior—I. From stationary states to limit cycle oscillations. // Bull Math Biol. 1993. Vol. 55, no. 4. P. 745–780.
  66. Bhanot G. Results from modeling of B-Cell receptors binding to antigen. // Prog Biophys Mol Biol. 2004. Vol. 85, no. 2-3. P. 343–352. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.01.008>.

67. Alarcón T., Page K. M. Stochastic models of receptor oligomerization by bivalent ligand. // J R Soc Interface. 2006. Aug. Vol. 3, no. 9. P. 545–559. URL: <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2006.0116>.
68. Aggregation of membrane proteins by cytosolic cross-linkers: theory and simulation of the LAT-Grb2-SOS1 system. / A. Nag, M. I. Monine, J. R. Faeder et al. // Biophys J. 2009. Apr. Vol. 96, no. 7. P. 2604–2623. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2009.01.019>.
69. Bioinformatics and mathematical modelling in the study of receptor–receptor interactions and receptor oligomerization: Focus on adenosine receptors / Diego Guidolin, Francisco Ciruela, Susanna Genedani [и др.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. 2011. T. 1808, № 5. C. 1267 – 1283. <ce:title>Adenosine Receptors</ce:title>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273610003378>.
70. McKeithan T. W. Kinetic proofreading in T-cell receptor signal transduction. // Proc Natl Acad Sci U S A. 1995. May. Vol. 92, no. 11. P. 5042–5046.
71. Goldstein B., Faeder J. R., Hlavacek W. S. Mathematical and computational models of immune-receptor signalling. // Nat Rev Immunol. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico 87545, USA. bxg@lanl.gov, 2004. June. T. 4, № 6. C. 445–456. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nri1374>.
72. Germain R. N. Computational analysis of T cell receptor signaling and ligand discrimination—past, present, and future. // FEBS Lett. 2010. Dec. Vol. 584, no. 24. P. 4814–4822. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2010.10.027>.
73. TCR ligand discrimination is enforced by competing ERK positive and SHP-1 negative feedback pathways. / Irena Stefanova, Bernhard Hemmer, Marco Vergelli [и др.] // Nature Immunology. 2003. T. 4, № 3. C. 248.
74. Hale M. B., Nolan G. P. Phospho-specific flow cytometry: intersection of immunology and biochemistry at the single-cell level. // Curr Opin Mol Ther. 2006. Jun. Vol. 8, no. 3. P. 215–224.
75. Altan Bonnet G., Germain R. N. Modeling T cell antigen discrimination based on feedback control of digital ERK responses. // PLoS Biol. 2005. Nov. Vol. 3, no. 11. P. e356. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0030356>.
76. Variability and robustness in T cell activation from regulated heterogeneity in protein levels. / O. Feinerman, J. Veiga, J. R. Dorfman et al. // Science. 2008. Aug. Vol. 321, no. 5892. P. 1081–1084. URL: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1158013>.
77. Matthew F Krummel, Michael D Cahalan. The immunological synapse: a dynamic platform for local signaling. // J Clin Immunol. 2010. May. Vol. 30, no. 3. P. 364–372. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-010-9393-6>.

78. Eszter Molnár, Sumit Deswal, Wolfgang W A Schamel. Pre-clustered TCR complexes. // FEBS Lett. 2010. Dec. Vol. 584, no. 24. P. 4832–4837. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2010.09.004>.
79. Burroughs N. J., van der Merwe P. A. Stochasticity and spatial heterogeneity in T-cell activation. // Immunol Rev. 2007. Apr. Vol. 216. P. 69–80. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00486.x>.
80. Jerne N. K. Towards a network theory of the immune system. // Ann Immunol (Paris). 1974. Jan. Vol. 125C, no. 1-2. P. 373–389.
81. Behn U. Idiotypic networks: toward a renaissance? // Immunol Rev. 2007. Apr. Vol. 216. P. 142–152. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00496.x>.
82. Янченкова Елена Николаевна. Математическая модель регуляции иммунного ответа на основе теории идиотип-антиидиотипических взаимодействий. Ph.D. thesis: Санкт-Петербургский Государственный Университет. 1998.
83. Weisbuch G., De Boer R. J., Perelson A. S. Localized memories in idiotypic networks. // J Theor Biol. 1990. Oct. Vol. 146, no. 4. P. 483–499.
84. Varela F. J., Coutinho A. Second generation immune networks. // Immunol Today. 1991. May. Vol. 12, no. 5. P. 159–166.
85. Sulzer B., Van Hemmen J. L., Behn U. Central immune system, the self and autoimmunity. // Bull Math Biol. 1994. Nov. Vol. 56, no. 6. P. 1009–1040.
86. Paul W. E., Bona C. Regulatory idiotopes and immune networks: a hypothesis // Immunol Today. 1982. T. 3. C. 230–234.
87. Severins M., Borghans J.A.M., De Boer R.J. T-Cell Vaccination / под ред. J. Zhang, R.R. Cohen. New York: Nova Science Publishers, 2008. C. 139–158.
88. Perelson A. S., Oster G. F. Theoretical studies of clonal selection: minimal antibody repertoire size and reliability of self-non-self discrimination. // J Theor Biol. 1979. Dec. Vol. 81, no. 4. P. 645–670.
89. Size estimate of the alpha beta TCR repertoire of naive mouse splenocytes. / A. Casrouge, E. Beaudouing, S. Dalle et al. // J Immunol. 2000. Jun. Vol. 164, no. 11. P. 5782–5787.
90. Farmer J D, Packard N H, Perelson A S. The immune system, adaptation and machine learning // Physica D. 1986. T. 22, № 1-3. C. 187–204. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/016727898690240X>.
91. Percus J. K., Percus O. E., Perelson A. S. Predicting the size of the T-cell receptor and antibody combining region from consideration of efficient self-nonsel discrimination. // Proc Natl Acad Sci U S A. 1993. Mar. Vol. 90, no. 5. P. 1691–1695.

92. De Boer R. J., Perelson A. S. How diverse should the immune system be? // Proc Biol Sci. 1993. Jun. Vol. 252, no. 1335. P. 171–175. URL: <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.1993.0062>.
93. Borghans J. A., Noest A. J., De Boer R. J. How specific should immunological memory be? // J Immunol. 1999. Jul. Vol. 163, no. 2. P. 569–575.
94. Borghans J. A. M., Noest A. J., De Boer R. J. Thymic selection does not limit the individual MHC diversity. // Eur J Immunol. 2003. Dec. Vol. 33, no. 12. P. 3353–3358. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.200324365>.
95. Borghans J.A.M., Kesmir C., De Boer R.J. MHC diversity in individuals and populations // In Silico Immunology / под ред. Jon Timmis, Darren R. Flower. New York: Springer, 2006. Dec. C. 176–196. URL: <http://www.amazon.com/exec/obidos/redirect?tag=citeulike07-20&path=ASIN/0387392386>.
96. De Boer Rob. Theoretical Immunology. Utrecht University, 2009. URL: <http://cyrd.t2a.cyra.t2a.cyrt.t2a.cyrsftsn.t2a.cyrs.t2a.cyrs.t2a.cyrery.t2a.cyrl.t2a.cyrk.t2a.cyru>.
97. Смит Д.Дж., Форрест С., Перельсон А.С. Иммунная память ассоциативна // Искусственные иммунные системы / под ред. Д. Дасгупта. ФИЗМАТЛИТ, 2006.
98. Bauer Amy L., Beauchemin Catherine A. A., Perelson Alan S. Agent-based modeling of host-pathogen systems: The successes and challenges // Inf. Sci. New York, NY, USA, 2009. April. T. 179. C. 1379–1389. URL: <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=1514433.1514553>.
99. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. / D. J. Smith, S. Forrest, D. H. Ackley et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. 1999. Nov. Vol. 96, no. 24. P. 14001–14006.
100. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. / D. J. Smith, A. S. Lapedes, J. C. de Jong et al. // Science. 2004. Jul. Vol. 305, no. 5682. P. 371–376. URL: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1097211>.
101. Smith D. J. Predictability and preparedness in influenza control. // Science. 2006. Apr. Vol. 312, no. 5772. P. 392–394. URL: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1122665>.
102. Louzoun Yoram. The evolution of mathematical immunology // Immunological Reviews. 2007. Apr. T. 216, № 1. C. 9–20. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00495.x>.
103. Deenick E. K., Gett A. V., Hodgkin P. D. Stochastic model of T cell proliferation: a calculus revealing IL-2 regulation of precursor frequencies, cell cycle time, and survival. // J Immunol. 2003. May. Vol. 170, no. 10. P. 4963–4972.

104. A new model for the estimation of cell proliferation dynamics using CFSE data. / H. T. Banks, K. L. Sutton, W. C. Thompson et al. // J Immunol Methods. 2011. Oct. Vol. 373, no. 1-2. P. 143–160. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2011.08.014>.
105. Evaluation of Multitype Mathematical Models for CFSE-Labeling Experiment Data. / H. Miao, X. Jin, A. S. Perelson et al. // Bull Math Biol. 2011. Jun. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s11538-011-9668-y>.
106. Ganusov V. V., Milutinović D., De Boer R. J. IL-2 regulates expansion of CD4+ T cell populations by affecting cell death: insights from modeling CFSE data. // J Immunol. 2007. Jul. Vol. 179, no. 2. P. 950–957.
107. Feedback regulation of proliferation vs. differentiation rates explains the dependence of CD4 T-cell expansion on precursor number. / G. Bocharov, J. Quiel, T. Luzyanina et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2011. Feb. Vol. 108, no. 8. P. 3318–3323. URL: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1019706108>.
108. Quantifying cell turnover using CFSE data. / Vitaly V. Ganusov, Sergei S. Pilyugin, Rob J. de Boer [и др.] // Journal of Immunological Methods. 2005. T. 298, № 1/2. C. 183 – 200.
109. Measurement of human erythrocyte C4d to erythrocyte complement receptor 1 ratio in cardiac transplant recipients with acute symptomatic allograft failure. / K. C. Lee, C. Y. Chang, Y. C. Chuang et al. // Transplant Proc. 2008. Oct. Vol. 40, no. 8. P. 2638–2642. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.08.027>.
110. Smith J.A., Martin L. Do cells cycle? // Proc Natl Acad Sci U S A. 1973. April. T. 70. C. 1263–1267.
111. Computational analysis of CFSE proliferation assay. / T. Luzyanina, S. Mrusek, J. T. Edwards et al. // J Math Biol. 2007. Jan. Vol. 54, no. 1. P. 57–89. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00285-006-0046-6>.
112. Bell G. I., Anderson E. C. Cell growth and division. I. A mathematical model with applications to cell volume distributions in mammalian suspension cultures. // Biophys J. 1967. Jul. Vol. 7, no. 4. P. 329–351. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(67\)86592-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(67)86592-5).
113. James W. Sinko, William Streifer. A New Model For Age-Size Structure of a Population // Ecology. 1967. T. 48, № 6. C. 910–918.
114. McKendrick A. G. Applications of mathematics to medical problems // Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society. T. 44. 1926. C. 98–130.
115. von Foerster H. The Kinetics of Cellular Proliferation / под ред. F. Stohlman. New York: Grune and Stratton, 1959. C. 382–407.

116. Кузнецов Ю.А., Кузнецова А.Ю. Некоторые математические модели динамики структурированных популяций // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2011. № 3 (2). С. 99–107.
117. Numerical modelling of label-structured cell population growth using CFSE distribution data. / T. Luzyanina, D. Roose, T. Schenkel et al. // Theor Biol Med Model. 2007. Vol. 4. P. 26. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4682-4-26>.
118. Бочаров Г.А., Лузянина Т.Б., Розе Дирк. Математические технологии анализа пролиферации Т-лимфоцитов по данным проточной цитофлуорометрии // Российский иммунологический журнал. 2009. Т. 3(12), № 1. С. 13–22.
119. Label Structured Cell Proliferation Models. / H. T. Banks, F. Charles, M. D. Jauffret et al. // Appl Math Lett. 2010. Dec. Vol. 23, no. 12. P. 1412–1415. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aml.2010.07.009>.
120. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets. / J. L. Grogan, M. Mohrs, B. Harmon et al. // Immunity. 2001. Mar. Vol. 14, no. 3. P. 205–215.
121. Henk Jan van den Ham, Rob J de Boer. Cell division curtails helper phenotype plasticity and expedites helper T-cell differentiation. // Immunol Cell Biol. 2012. Oct. Vol. 90, no. 9. P. 860–868. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/icb.2012.23>.
122. Fishman M. A., Perelson A. S. Th1/Th2 differentiation and cross-regulation. // Bull Math Biol. 1999. May. Vol. 61, no. 3. P. 403–436.
123. Louzoun Y., Atlan H., Cohen I. R. Modeling the influence of TH1- and TH2-type cells in autoimmune diseases. // J Autoimmun. 2001. Dec. Vol. 17, no. 4. P. 311–321. URL: <http://dx.doi.org/10.1006/jaut.2001.0548>.
124. Andrew Yates, Robin Callard, Jaroslav Stark. Combining cytokine signalling with T-bet and GATA-3 regulation in Th1 and Th2 differentiation: a model for cellular decision-making. // J Theor Biol. 2004. Nov. Vol. 231, no. 2. P. 181–196. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.06.013>.
125. van den Ham H.-J., de Boer R. J. From the two-dimensional Th1 and Th2 phenotypes to high-dimensional models for gene regulation. // Int Immunol. 2008. Oct. Vol. 20, no. 10. P. 1269–1277. URL: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxn093>.
126. Yates A. Modelling pathways of CD8+ T-cell differentiation. // Eur J Immunol. 2009. Jan. Vol. 39, no. 1. P. 47–49. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.200839063>.
127. Catastrophic shifts in ecosystems. / M. Scheffer, S. Carpenter, J. A. Foley et al. // Nature. 2001. Oct. Vol. 413, no. 6856. P. 591–596. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/35098000>.

128. Романовский Ю.М. Степанова Н.В. Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. М., 1975.
129. Callard R. E., Yates A. J. Immunology and mathematics: crossing the divide. // Immunology. 2005. May. Vol. 115, no. 1. P. 21–33. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02142.x>.
130. Characterizing emergent properties of immunological systems with multi-cellular rule-based computational modeling / Arvind K. Chavali, Erwin P. Gianchandani, Kenneth S. Tung [и др.] // Trends in Immunology. 2008. Т. 29, № 12. С. 589 – 599. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147149060800238X>.
131. Проект IMMSIM. URL: <http://www.immsim.org/>.
132. Страница, посвященная проекту SIMMUNE. URL: <http://www.niaid.nih.gov/LABSANDRESOURCES/LABS/ABOUTLABS/LSB/Pages/simmuneproject.aspx>.
133. Forst C. V. Host-pathogen systems biology. // Drug Discov Today. 2006. Mar. Vol. 11, no. 5-6. P. 220–227. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03735-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03735-9).
134. Kirschner D. E., Linderman J. J. Mathematical and computational approaches can complement experimental studies of host-pathogen interactions. // Cell Microbiol. 2009. Apr. Vol. 11, no. 4. P. 531–539. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01281.x>.
135. New insights into mathematical modeling of the immune system. / P. A. Morel, S. Ta'asan, B. F. Morel et al. // Immunol Res. 2006. Vol. 36, no. 1-3. P. 157–165. URL: <http://dx.doi.org/10.1385/IR:36:1:157>.
136. De Lillo S., Salvatori M.C., Bellomo N. Mathematical tools of the kinetic theory of active particles with some reasoning on the modelling progression and heterogeneity // Mathematical and Computer Modelling. 2007. Т. 45, № 5-6. С. 564 – 578. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895717706002676>.
137. Новый метод компьютерного моделирования образования белок-белковых комплексов / И. Б. Коваленко, А. М. Абатурова, Г. Ю. Ризниченко [и др.] // Доклады Академии Наук. 2009. Т. 427, № 5. С. 696–698.
138. Молчанов А.М. Кинетическая модель иммунитета. № 25. Препринт ИПМ АН СССР, 1970. С. 22.
139. Смирнова О.А., Степанова Н.В. Математическая модель колебаний при инфекционном иммунитете // Колебательные процессы в биологических и химических системах: Труды Второго Всесоюзного симпозиума по колебательным процессам в биологических и химических системах, Пущино-на-Оке, 23-27 ноября 1970 г. Т. 2. Пущино-на-Оке: НЦБИ АН СССР, 1971. С. 247–251.

140. Смирнова О.А. Радиация и организм млекопитающих: модельный подход. М.-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика»; Институт компьютерных исследований, 2006. С. 224.
141. Бочаров Г.А., Марчук Г.И. Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии // Ж. вычисл. матем. и матем. физ. 2000. Т. 40, № 12. С. 1905–1920.
142. Романюха А.А., Руднев С.Г., Зуев С.М. Анализ данных и моделирование инфекционных заболеваний // Современные проблемы вычислительной математики и математического моделирования. / под ред. В.П. Дымникова. № 2. М.: Наука, 2005. С. 352–404.
143. Bocharov G. A., Romanyukha A. A. Mathematical model of antiviral immune response. III. Influenza A virus infection. // J Theor Biol. 1994. Apr. Vol. 167, no. 4. P. 323–360. URL: <http://dx.doi.org/10.1006/jtbi.1994.1074>.
144. Романюха А. А., Руднев С. Г. Вариационный принцип в исследовании противоинфекционного иммунитета на примере пневмонии // Мат. моделирование. 2001. Т. 13, № 8. С. 65–84.
145. Alexei A Romanyukha, Anatoli I Yashin. Age related changes in population of peripheral T cells: towards a model of immunosenescence. // Mech Ageing Dev. 2003. Apr. Vol. 124, no. 4. P. 433–443.
146. Alexei A Romanyukha, Sergey G Rudnev, Igor A Sidorov. Energy cost of infection burden: an approach to understanding the dynamics of host-pathogen interactions. // J Theor Biol. 2006. Jul. Vol. 241, no. 1. P. 1–13. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.11.004>.
147. A systems immunology approach to plasmacytoid dendritic cell function in cytopathic virus infections. / Gennady Bocharov, Roland Züst, Luisa Cervantes Barragan et al. // PLoS Pathog. 2010. Vol. 6, no. 7. P. e1001017. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1001017>.
148. M. I. Levi K. V. Durikhin N. N. Basova L. M. Shmuter Yu. G. Suchkov A. V. Lipnitskii L. G. Gerasyuk. Cyclic kinetics and mathematical expression of the primary immune response to soluble antigen // Folia Microbiologica. 1973. Т. 18, № 3. С. 229–236.
149. Волькенштейн М.В. Общая биофизика. М.: Главная редакция физико-математической литературы изд-ва «Наука», 1978.
150. Марчук Г.И., Петров Р.В. Вирусное поражение органа и иммунофизиологические реакции защиты : (Математическая модель). Отд. вычисл. математики АН СССР, 1983. С. 12.
151. Кузнецов В.А. Динамика иммунных процессов при опухолевом росте. М.: Наука, 1992. С. 340.

152. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. / V. A. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. A. Taylor et al. // Bull Math Biol. 1994. Mar. Vol. 56, no. 2. P. 295–321.
153. Kuznetsov V. A., Puri R. K. Kinetic analysis of high affinity forms of interleukin (IL)-13 receptors: suppression of IL-13 binding by IL-2 receptor gamma chain. // Biophys J. 1999. Jul. Vol. 77, no. 1. P. 154–172. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)76879-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(99)76879-7).
154. Andrey A Korotaevskiy, Leonid G Hanin, Mikhail A Khanin. Non-linear dynamics of the complement system activation. // Math Biosci. 2009. Dec. Vol. 222, no. 2. P. 127–143. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs.2009.10.003>.
155. Isaeva O.G., Osipov V.A. Modeling of interleukin-2 mediated anti-tumor immune response immunocorrective effect of centimeter electromagnetic waves // Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2009. T. 10, № 3. С. 185–201.
156. Колесин И.Д., Житкова Е.М. Математические модели сезонных подъемов острых респираторно-вирусных инфекций: приемы моделирования и оптимизация профилактики. Учебное пособие. «Соло», 2011. С. 58.
157. Шавлюгин Е.А., Ханин М.А. Математическая модель активации системы комплемента при участии контактной системы свертывания крови // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 172–178.
158. Песков К.В. Математическое моделирование при разработке лекарств // Вестник Росздравнадзора. 2013. № 1. С. 57–60.
159. Mathematical model of the Tat-Rev regulation of HIV-1 replication in an activated cell predicts the existence of oscillatory dynamics in the synthesis of viral components. / Vitaly A Likhoshvai, Tamara M Khlebodarova, Sergei I Bazhan et al. // BMC Genomics. 2014. Vol. 15 Suppl 12. P. S1. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-15-S12-S1>.
160. Гайнова И.А. Математическая иммунология: задачи и методы // Тезисы докладов Международного научного семинара по обратным и некорректно поставленным задачам. Москва, 19–21 ноября 2015 г. Москва: РУДН, 2015.
161. A review of imaging techniques for systems biology. / A. R. Kherlopian, T. Song, Q. Duan et al. // BMC Syst Biol. 2008. Vol. 2. P. 74. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/1752-0509-2-74>.
162. Boustany N. N., Boppart S. A., Backman V. Microscopic imaging and spectroscopy with scattered light. // Annu Rev Biomed Eng. 2010. Aug. Vol. 12. P. 285–314. URL: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-bioeng-061008-124811>.

163. Yates A. Visualizing recall immune responses with multi-photon microscopy. // Immunology. 2009. Dec. Vol. 128, no. 4. P. 461–462. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03195.x>.
164. Two-photon excitation fluorescence microscopy. / P. T. So, C. Y. Dong, B. R. Masters et al. // Annu Rev Biomed Eng. 2000. Vol. 2. P. 399–429. URL: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.bioeng.2.1.399>.
165. Przytycka T. M., Singh M., Slonim D. K. Toward the dynamic interactome: it's about time. // Brief Bioinform. 2010. Jan. Vol. 11, no. 1. P. 15–29. URL: <http://dx.doi.org/10.1093/bib/bbp057>.
166. Beauchemin C., Dixit N. M., Perelson A. S. Characterizing T cell movement within lymph nodes in the absence of antigen. // J Immunol. 2007. May. Vol. 178, no. 9. P. 5505–5512.
167. Abbott L. H., Michor F. Mathematical models of targeted cancer therapy. // Br J Cancer. 2006. Nov. Vol. 95, no. 9. P. 1136–1141. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603310>.
168. Kirschner D., Tsygvintsev A. On the global dynamics of a model for tumor immunotherapy. // Math Biosci Eng. 2009. Jul. Vol. 6, no. 3. P. 573–583.
169. Mallet D. G., De Pillis L. G. A cellular automata model of tumor-immune system interactions. // J Theor Biol. 2006. Apr. Vol. 239, no. 3. P. 334–350. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.08.002>.
170. Sarah M. Andrew, Christopher T.H. Baker, Gennady A. Bocharov. Rival approaches to mathematical modelling in immunology // Journal of Computational and Applied Mathematics. 2007. T. 205, № 2. C. 669 – 686. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037704270600392X>.
171. Juilee Thakar, Reka Albert. Boolean models of within-host immune interactions. // Curr Opin Microbiol. 2010. Jun. Vol. 13, no. 3. P. 377–381. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2010.04.003>.
172. Equation-based models of dynamic biological systems. / S. Daun, J. Rubin, Y. Vodovotz et al. // J Crit Care. 2008. Dec. Vol. 23, no. 4. P. 585–594. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.02.003>.
173. Daun S., Clermont G. In Silico Modeling in Infectious Disease. // Drug Discov Today Dis Models. 2007. Oct. Vol. 4, no. 3. P. 117–122. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddmod.2007.09.001>.
174. Mathematical and computational challenges in population biology and ecosystems science. / S. A. Levin, B. Grenfell, A. Hastings et al. // Science. 1997. Jan. Vol. 275, no. 5298. P. 334–343.

175. Paul Anderson. Post-transcriptional control of cytokine production. // *Nat Immunol.* 2008. Apr. Vol. 9, no. 4. P. 353–359. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1584>.
176. Ha Youn Lee, Alan S Perelson. Modeling T cell proliferation and death in vitro based on labeling data: generalizations of the Smith-Martin cell cycle model. // *Bull Math Biol.* 2008. Jan. Vol. 70, no. 1. P. 21–44. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s11538-007-9239-4>.
177. Disparate individual fates compose robust CD8+ T cell immunity. / Veit R Buchholz, Michael Flossdorf, Inge Hensel et al. // *Science.* 2013. May. Vol. 340, no. 6132. P. 630–635. URL: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1235454>.
178. Rob J De Boer, Alan S Perelson. Quantifying T lymphocyte turnover. // *J Theor Biol.* 2013. Jun. Vol. 327. P. 45–87. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.12.025>.
179. Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Биофизическая динамика производственных процессов. 2 изд. Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2004. С. 464.
180. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. / Agnès Doreau, Alexandre Belot, Jérémie Bastid et al. // *Nat Immunol.* 2009. Jul. Vol. 10, no. 7. P. 778–785. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1741>.
181. Kenneth M Murphy, Brigitta Stockinger. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. // *Nat Immunol.* 2010. Aug. Vol. 11, no. 8. P. 674–680. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1899>.
182. Simanta Pathak, Chandra Mohan. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models. // *Arthritis Res Ther.* 2011. Vol. 13, no. 5. P. 241. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3465>.
183. Hedda Wardemann, Michel C Nussenzweig. B-cell self-tolerance in humans. // *Adv Immunol.* 2007. Vol. 95. P. 83–110. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776\(07\)95003-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776(07)95003-8).
184. Cristina Arriens, Chandra Mohan. Systemic lupus erythematosus diagnostics in the ‘omics’ era // *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2013. T. 8(6). C. 671–687.
185. Sturfelt G., Johnson U., Sjöholm A. G. Sequential studies of complement activation in systemic lupus erythematosus. // *Scand J Rheumatol.* 1985. Vol. 14, no. 2. P. 184–196.
186. Sandra G Guerra, Timothy J Vyse, Deborah S Cunningham Graham. The genetics of lupus: a functional perspective. // *Arthritis Res Ther.* 2012. Vol. 14, no. 3. P. 211. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3844>.

187. Jacob N., Stohl W. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. // Arthritis Res Ther. 2011. Vol. 13, no. 4. P. 228. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3349>.
188. Laurie S Davis, Jack Hutcheson, Chandra Mohan. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. // J Interferon Cytokine Res. 2011. Oct. Vol. 31, no. 10. P. 781–789. URL: <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2011.0047>.
189. Role for toll-like receptors in autoimmune disease: the example of systemic lupus erythematosus. / Christophe Richez, Patrick Blanco, Ian Rifkin et al. // Joint Bone Spine. 2011. Mar. Vol. 78, no. 2. P. 124–130. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.09.005>.
190. Increase in IL-21 producing T-cells in patients with systemic lupus erythematosus. / Sebastian Dolff, Wayel H Abdulahad, Johanna Westra et al. // Arthritis Res Ther. 2011. Vol. 13, no. 5. P. R157. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3474>.
191. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner. / Lai Wei, Arian Laurence, Kevin M Elias et al. // J Biol Chem. 2007. Nov. Vol. 282, no. 48. P. 34605–34610. URL: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M705100200>.
192. Immune complexes bound to the primate erythrocyte complement receptor (CR1) via anti-CR1 mAbs are cleared simultaneously with loss of CR1 in a concerted reaction in a rhesus monkey model. / R. P. Taylor, P. J. Ferguson, E. N. Martin et al. // Clin Immunol Immunopathol. 1997. Jan. Vol. 82, no. 1. P. 49–59.
193. Maria L Craig, Alexander J Bankovich, Ronald P Taylor. Visualization of the transfer reaction: tracking immune complexes from erythrocyte complement receptor 1 to macrophages. // Clin Immunol. 2002. Oct. Vol. 105, no. 1. P. 36–47.
194. Kawai M. Immune complex clearance by complement receptor type 1 in SLE. // Autoimmun Rev. 2008. Dec. Vol. 8, no. 2. P. 160–164. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.06.002>.
195. Humoral suppression of erythropoiesis in systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis. / N. Dainiak, J. Hardin, V. Floyd et al. // Am J Med. 1980. Oct. Vol. 69, no. 4. P. 537–544.
196. Human autoantibody recognition of DNA. / S. M. Barbas, H. J. Ditzel, E. M. Salonen et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. 1995. Mar. Vol. 92, no. 7. P. 2529–2533.
197. Hughes Jones N. C. Functional affinity constants of the reaction between <sup>125</sup>I-labelled C1q and C1q binders and their use in the measurement of plasma C1q concentrations. // Immunology. 1977. Feb. Vol. 32, no. 2. P. 191–198.
198. Complement receptor type 1 (CR1, CD35) is a receptor for C1q. / L. B. Klickstein, S. F. Barashov, T. Liu et al. // Immunity. 1997. Sep. Vol. 7, no. 3. P. 345–355.

199. Kohler P. F., Müller Eberhard H. J. Metabolism of human C1q. Studies in hypogammaglobulinemia, myeloma, and systemic lupus erythematosus. // *J Clin Invest.* 1972. Apr. Vol. 51, no. 4. P. 868–875. URL: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI106881>.
200. Quantitative alleles of CR1: coding sequence analysis and comparison of haplotypes in two ethnic groups. / L. Xiang, J. R. Rundles, D. R. Hamilton et al. // *J Immunol.* 1999. Nov. Vol. 163, no. 9. P. 4939–4945.
201. Analysing cell-free plasma DNA and SLE disease activity. / Johanna Atamaniuk, Yu-Yang Hsiao, Monika Mustak et al. // *Eur J Clin Invest.* 2011. Jun. Vol. 41, no. 6. P. 579–583. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02435.x>.
202. Decrease in circulating DNA, IL-10 and BAFF levels in newly-diagnosed SLE patients after corticosteroid and chloroquine treatment. / A.-M. Cepika, Dragica Soldo Jureša, Jadranka Morović Vergles et al. // *Cell Immunol.* 2012. Mar. Vol. 276, no. 1-2. P. 196–203. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.05.009>.
203. Mathematical model of a virus-neutralizing immunoglobulin response. / G. A. Funk, A. D. Barbour, H. Hengartner et al. // *J Theor Biol.* 1998. Nov. Vol. 195, no. 1. P. 41–52. URL: <http://dx.doi.org/10.1006/jtbi.1998.0779>.
204. Hamilton R. G. Human IgG subclass measurements in the clinical laboratory. // *Clin Chem.* 1987. Oct. Vol. 33, no. 10. P. 1707–1725.
205. B-cell kinetics in humans: rapid turnover of peripheral blood memory cells. / Derek C Macallan, Diana L Wallace, Yan Zhang et al. // *Blood.* 2005. May. Vol. 105, no. 9. P. 3633–3640. URL: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-09-3740>.
206. Rob J De Boer, Alan S Perelson. Quantifying T lymphocyte turnover. // *J Theor Biol.* 2013. Jan. Vol. 327. P. 45–87. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.12.025>.
207. Wigginton J. E., Kirschner D. A model to predict cell-mediated immune regulatory mechanisms during human infection with *Mycobacterium tuberculosis*. // *J Immunol.* 2001. Feb. Vol. 166, no. 3. P. 1951–1967.
208. Competing feedback loops shape IL-2 signaling between helper and regulatory T lymphocytes in cellular microenvironments. / Dorothea Busse, Maurus de la Rosa, Kirstin Hobiger et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010. Feb. Vol. 107, no. 7. P. 3058–3063. URL: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0812851107>.
209. Immune complex processing in patients with systemic lupus erythematosus. In vivo imaging and clearance studies. / K. A. Davies, A. M. Peters, H. L. Beynon et al. // *J Clin Invest.* 1992. Nov. Vol. 90, no. 5. P. 2075–2083. URL: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116090>.

210. Keşmir C., De Boer R. J. A mathematical model on germinal center kinetics and termination. // *J Immunol.* 1999. Sep. Vol. 163, no. 5. P. 2463–2469.
211. Dagmar Iber, Philip K Maini. A mathematical model for germinal centre kinetics and affinity maturation. // *J Theor Biol.* 2002. Nov. Vol. 219, no. 2. P. 153–175.
212. Thymic output: a bad TREC record. / Mette D Hazenberg, José A M Borghans, Rob J de Boer et al. // *Nat Immunol.* 2003. Feb. Vol. 4, no. 2. P. 97–99. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/ni0203-97>.
213. Hodgkin P. D., Lee J. H., Lyons A. B. B cell differentiation and isotype switching is related to division cycle number. // *J Exp Med.* 1996. Jul. Vol. 184, no. 1. P. 277–281.
214. Rogers K. Blood: Physiology and Circulation. Human Body. Rosen Publishing Group, 2010. C. 239. URL: <http://books.google.ru/books?id=iObZwlOu1mMC>.
215. Autocrine regulation of IL-21 production in human T lymphocytes. / Flavio Caprioli, Massimiliano Sarra, Roberta Caruso et al. // *J Immunol.* 2008. Feb. Vol. 180, no. 3. P. 1800–1807.
216. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. / José C Crispín, Stamatis-Nick C Liossis, Katalin Kis Toth et al. // *Trends Mol Med.* 2010. Feb. Vol. 16, no. 2. P. 47–57. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2009.12.005>.
217. Broad volume distributions indicate nonsynchronized growth and suggest sudden collapses of germinal center B cell populations. / Nicole Wittenbrink, Tom S Weber, Anke Klein et al. // *J Immunol.* 2010. Feb. Vol. 184, no. 3. P. 1339–1347. URL: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0901040>.
218. Temporal sequence and kinetics of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine secretion induced by toxic shock syndrome toxin 1 in human peripheral blood mononuclear cells. / W. W. Kum, S. B. Cameron, R. W. Hung et al. // *Infect Immun.* 2001. Dec. Vol. 69, no. 12. P. 7544–7549. URL: <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.69.12.7544-7549.2001>.
219. Single-cell quantification of IL-2 response by effector and regulatory T cells reveals critical plasticity in immune response. / Ofer Feinerman, Garrit Jentsch, Karen E Tkach et al. // *Mol Syst Biol.* 2010. Nov. Vol. 6. P. 437. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/msb.2010.90>.
220. Estelle Bettelli, Thomas Korn, Vijay K Kuchroo. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. // *Curr Opin Immunol.* 2007. Dec. Vol. 19, no. 6. P. 652–657. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.co.2007.07.020>.
221. Novel biosensor-based analytic device for the detection of anti-double-stranded DNA antibodies. / Alexander Buhl, Jochen H Metzger, Niels H H Heegaard et al. // *Clin Chem.* 2007.

Feb. Vol. 53, no. 2. P. 334–341. URL: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2006.077339>.

222. Antinucleosome antibodies as a potential biomarker for the evaluation of renal pathological activity in patients with proliferative lupus nephritis. / W. T. Hung, Y. M. Chen, J. L. Lan et al. // Lupus. 2011. Nov. Vol. 20, no. 13. P. 1404–1410. URL: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203311417033>.
223. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. / G. W. Tew, N. Rabbee, K. Wolslegel et al. // Lupus. 2010. Feb. Vol. 19, no. 2. P. 146–157. URL: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309350752>.
224. The absolute quantification of human IgM and IgG: standardization and normal values. / A. M. De Bruyn, F. Klein, H. Neumann et al. // J Immunol Methods. 1982. Vol. 48, no. 3. P. 339–348.
225. Correlation between clinical activity of systemic lupus erythematosus and the amounts of DNA in DNA/anti-DNA antibody immune complexes. / C. Morimoto, H. Sano, T. Abe et al. // J Immunol. 1982. Nov. Vol. 129, no. 5. P. 1960–1965.
226. Fenton K. The effect of cell death in the initiation of lupus nephritis. // Clin Exp Immunol. 2015. Jan. Vol. 179, no. 1. P. 11–16. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12417>.
227. Rumore P. M., Steinman C. R. Endogenous circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Occurrence as multimeric complexes bound to histone. // J Clin Invest. 1990. Jul. Vol. 86, no. 1. P. 69–74. URL: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI114716>.
228. Korb L. C., Ahearn J. M. C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes: complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited. // J Immunol. 1997. May. Vol. 158, no. 10. P. 4525–4528.
229. Association of complement receptor 1 (CR1, CD35, C3b/C4b receptor) density polymorphism with glomerulonephritis in Indian subjects. / M. Katyal, S. C. Tiwari, Ashok Kumar et al. // Mol Immunol. 2004. Apr. Vol. 40, no. 18. P. 1325–1332. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2003.12.003>.
230. Boris J. P., Book D. L. Flux corrected transport // J. Comput. Phys. 1976.
231. Ракитов А. И. Философские проблемы науки. Системный подход. М.: «Мысль», 1977.