УДК 57:51-76 Вестник СПбГУ. Сер. 10. 2015. Вып. 4

С. Р. Кузнецов

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Представлена математическая модель иммунного ответа, описывающая сложную иерархию иммунных процессов на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях. Модель включает описание клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа с учетом переключения изотипов иммуноглобулинов с IgM на IgG, а также дифференцировку Th-лимфоцитов в три фенотипа — Th1, Th2 и Th17. Особенностью модели является использование уравнений в частных производных для описания процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов с сохранением памяти о количестве делений, пройденных каждой клеткой, что позволяет строить более точные модели иммунного ответа, учитывающие генетические особенности динамики процессов пролиферации и дифференцировки, а также синтеза цитокинов IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-17, IL-21 и IL-23. Библиогр. 29 назв. Ил. 3.

Ключевые слова: математическая модель, иммунный ответ, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, цитокины, интерлейкины, Th1, Th2, Th17, IgM, IgG.

S. R. Kuznetsov

MATHEMATICAL MODEL OF THE IMMUNE RESPONSE

St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya embankment, St. Petersburg,
199034, Russian Federation

A multilevel mathematical model of key mechanisms of the immune response is described. Original ideas are introduced, allowing to model complex immune processes on cellular, molecular and genetic scales by simple PDE models. The model gives a consolidated view of proliferation and differentiation processes in nonhomogenous Th, Tc and B-lymphocytes populations. The dynamics of IFNγ, IL-2, IL-4, IL-17, IL-21, IL-23 cytokines synthesis is accurately modelled. The differentiation of Th lymphocytes into Th1, Th2 and Th17 subpopulations and B cells antibodies isotype switching from IgM to a more effective IgG class described. Refs 29. Figs 3.

Keywords: mathematical model, immunology's systems, immune response, T-lymphocytes, B-lymphocytes, cytokines, interleukins, Th1, Th2, Th17, IgM, IgG.

1. Введение. Математическая иммунология как самостоятельная дисциплина начала формироваться в начале 1970-х годов. Одной из первых фундаментальных работ стала модель А. В. Молчанова, описывавшая иммунный ответ как взаимодействие двух «начал» — иммунного и инфекционного, состоявшая из двух обыкновенных дифференциальных уравнений [1]. Качественное изучение этой модели давало объяснение цикличности рецидивов, наблюдаемых в ряде инфекционных заболеваний.

В 1964 г. иммунологами Ф. Бернетом и Н. Йерне была создана клонально-селекционная теория иммунитета, которая очень быстро стала главной догмой иммунологии (и остается по сей день) [2]. В 1970 г. О. А. Смирнова и Н. В. Степанова предложили модель иммунного ответа, построенную согласно теории Бернета и Йерне [3].

Кузнецов Сергей Романович — аспирант; e-mail: abxy01@yandex.ru

Kuznetsov Sergei Romanovich — post-graduate student; e-mail: abxy01@yandex.ru

Модель состояла из 4 обыкновенных дифференциальных уравнений и описывала 3 стадии изменений В-лимфоцитов в ходе иммунного ответа: наивная клетка, зрелая клетка и плазмоцит, синтезирующий антитела. Исследователям удалось описать динамику иммунного ответа, приближенную к имевшимся экспериментальным данным и отразить ряд периодических явлений в течении некоторых болезней. Однако конечная цель работ заключалась в том, чтобы создать модель, которую можно будет применить во врачебной практике. Это направление продолжил Г. И. Марчук, который сначала с помощью введения запаздывания сократил число уравнений системы, а затем по мере накопления новых знаний об иммунной системе расширял модель, впоследствии насчитывавшую уже 12–14 дифференциальных уравнений (часть из них с запаздывающим аргументом) [4, 5]. Несмотря на то, что эти модели отражали основные знания об иммунной системе (на тот момент времени) и позволяли моделировать динамику иммунного ответа, достичь с их помощью конечной цели — внедрения во врачебную практику — так и не удалось.

Одновременно с первыми отечественными моделями Дж. Беллом в США была предложена модель иммунного ответа, содержавшая 4 обыкновенных дифференциальных уравнения и описывавшая 4 стадии развития В-лимфоцитов: наивная клетка, зрелая клетка, плазмоцит и клетка памяти. Придерживаясь клонально-селекционной теории, Дж. Белл не ограничился только описанием имевшихся данных, но проверил также некоторые новые гипотезы о природе формирования иммунной памяти [6]. Его последователи также использовали математические модели как инструмент для теоретического исследования иммунитета (а не практического применения, как у Г. И. Марчука). Одним из характерных подходов этой группы ученых было изучение своих моделей методами теории управления (принцип максимума Понтрягина и т. п.) с целью выявления оптимальной стратегии иммунного ответа [7].

Несмотря на то что описанные здесь модели позволяли глубже понять закономерности иммунного ответа, они тем не менее были еще слишком примитивны для внедрения как в теоретическую иммунологию, так и в медицинскую практику. Требовалось более детальное описание иммунных процессов, но построение более подробных математических моделей сразу всей иммунной системы на тот момент не представлялось возможным, ибо еще не было получено достаточного количества теоретических и экспериментальных данных. Поэтому западные исследователи, а с 1990-х годов и отечественные ученые начинают строить не общие, а частные модели, направленные на изучение отдельных проблем иммунологии. Произошла специализация математических моделей иммунного ответа, что позитивно повлияло на решение ряда важных задач иммунологии. Среди них особую ценность представляют работы по вирусной динамике, перекрестному связыванию рецепторов В-лимфоцитов, динамике идиотипических сетей, активации Т-лимфоцитов, изучению репертуара рецепторов иммунной системы, анализу данных проточной цитометрии и т. д. [8].

Однако такая узкая специализация часто лишает возможности проанализировать заболевание комплексно, как единое явление, что накладывает существенные ограничения на применение математических методов для решения иммунологических задач. В связи с этим возникла потребность построения в некотором смысле обобщающих моделей, позволяющих описывать иерархически сложную иммунную систему в целом, с использованием многоуровнего подхода, причем на практике в таких моделях рассматриваются только 3 градации: генетическая, молекулярная и клеточная [9, 10]. В США и Западной Европе основной центр исследований был перенесен на генетический и молекулярный уровни; некоторые ученые полагают, что построение точных

моделей кинетики биохимических реакций является достаточным для описания явлений клеточного уровня и даже уровня всего организма [11, 12]. К сожалению, экстраординарная сложность генетических и молекулярных сетей существенно тормозит развитие в этом направлении, к тому же данные работы игнорируют существование принципа самоорганизации сложных систем.

Что касается моделей, имеющих базовым клеточный уровень, то их развитие идет медленно, и в основном используются традиционные для математической биологии системы обыкновенных дифференциальных уравнений, в том числе и с запаздывающим аргументом. Как показали открытия иммунологии двух последних десятилетий, динамика иммунных процессов на клеточном уровне весьма неоднозначна, в частности очень сложно выделить четко выраженные состояния клетки, на которые обычно опираются модели на базе обыкновенных дифференциальных уравнений. Иммунные клетки меняют свои состояния (а вместе с ними и свои основные свойства) постепенно, на протяжении длительного времени, и растянутость этих процессов во времени сильно влияет на качественную картину всего иммунного ответа. На наш взгляд, оптимальным для построения таких моделей является применение дифференциальных уравнений в частных производных в сочетании с обыкновенными дифференциальными уравнениями, причем дифференциальные уравнения в частных производных необходимо вводить для более детального описания наиболее важных для иммунного ответа процессов — пролиферации (деления) и дифференцировки (качественного изменения свойств) иммунных клеток.

В настоящей статье строится модель иммунного ответа, основанная на детальной характеристике динамики иммунных процессов на клеточном уровне, расширенная за счет описания ряда процессов на молекулярном уровне. Генетический уровень также представлен в модели несколькими специальными функциями. 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].

2. 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 и начинает развиваться иммунный ответ, модель которого и будет построена.

Наиболее общую схему иммунного ответа можно представить следующим образом: антиген захватывается антиген-презентирующими клетками (АПК), которые перерабатывают его и «в удобной форме» представляют (презентируют) хелперным Th-лимфоцитам. В зависимости от типа антигена и различных факторов внешней среды Th-лимфоциты «решают», какой тип иммунного ответа требуется для эффективной нейтрализации антигена. Поэтому они в той или иной степени вовлекают в иммунный ответ различные эффекторные механизмы адаптивного иммунитета, из которых

наибольшее значение имеют клеточный и гуморальный. Клеточный иммунный ответ обеспечивают главным образом цитотоксические Tc-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, Tc 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)[1].

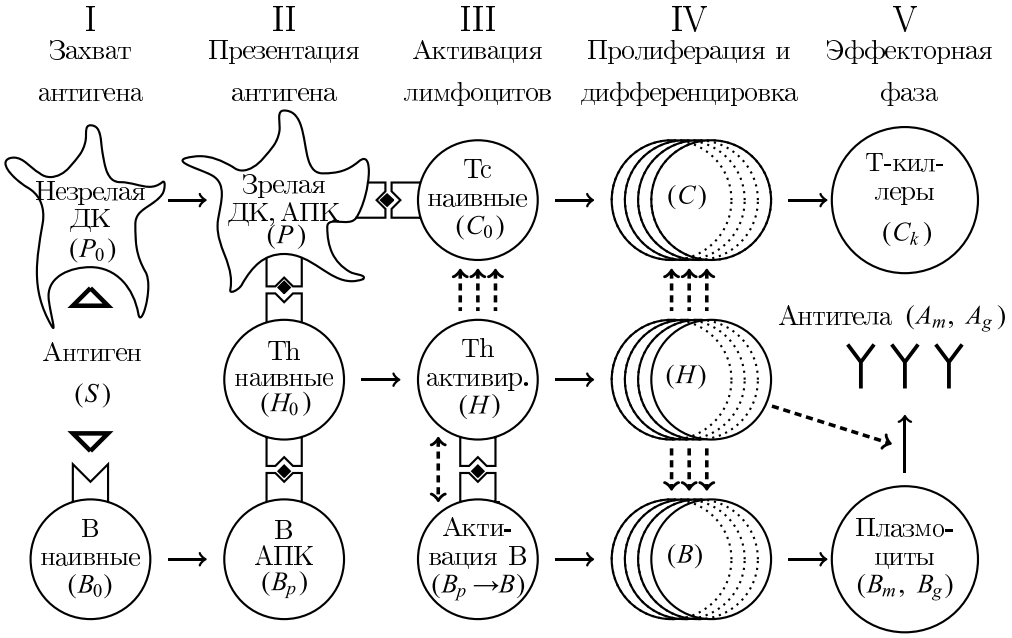

Рис. 1. Общая схема иммунного ответа

Объяснение в тексте. В скобках указаны названия соответствующих переменных математической модели.

Теперь описанные выше процессы представим более подробно на клеточном уровне, разделив их на следующие стадии (рис. 1): 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 Tc и В-лимфоцитов через взаимодействие с АПК и активированными Th-лимфоцитами; IV — пролиферация и дифференцировка Th, Tc и В-лимфоцитов;

[1] 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 [7, 16].

V — выход дифференцировавшихся Tc и B-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.

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 процессами, что также будет отражено.

В модели будут описаны процессы синтеза цитокинов IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-17, IL-21 T-лимфоцитами. Для этого потребуется более подробное описание дифференцировки T-лимфоцитов, так как данные процессы существенно влияют на динамику синтеза цитокинов клетками. 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, Tfh, Th9, Th22[2]. В модели будут описаны три наиболее важных, на наш взгляд, фенотипа — Th1, Th2 и Th17.

3. 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) [18]:

$$\frac{dS}{dt} = \hat{\lambda}(S) - \phi_p P_0 S - \phi_c C_k S - \phi_m A_m S - \phi_g A_g S, \tag{1}$$

$$\frac{dP_0}{dt} = \sigma_p - \phi_p P_0 S - w_p P_0, \tag{2}$$

$$\frac{dB_0}{dt} = \sigma_b - \alpha_s S B_0 - w_b B_0, \tag{3}$$

$$\frac{dP}{dt} = \phi_p P_0 S - w_p P, \tag{4}$$

$$\frac{dH_0}{dt} = \sigma_h - \alpha_b (P + B_p) H_0 - w_h H_0, \tag{5}$$

$$\frac{dB_p}{dt} = \alpha_s S B_0 - \alpha_h H_p B_p - w_b B_p, \tag{6}$$

$$\frac{dC_0}{dt} = \sigma_c - \alpha_p I_\gamma P C_0 - w_c C_0, \tag{7}$$

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = \rho_\gamma (H_1 + P) - w_\gamma I_\gamma, \tag{8}$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \rho_2 (H_1 + H_2 + C_p) - w_2 I_2, \tag{9}$$

$$\frac{dI_4}{dt} = \rho_4 H_2 - w_4 I_4, \tag{10}$$

[2] В большинстве современных учебников по иммунологии подробно описываются только Th1 и Th2, а информация об остальных фенотипах представлена в основном в научной периодической печати.

$$\frac{dI_{17}}{dt} = \rho_{17} H_{17} - w_{17} I_{17}, \tag{11}$$

$$\frac{dI_{21}}{dt} = \rho_{21} H_{17} - w_{21} I_{21}, \tag{12}$$

$$\frac{dI_{23}}{dt} = \rho_{23} P - w_{23} I_{23}, \tag{13}$$

$$\frac{dC_k}{dt} = C_d - w_c C_k, \tag{14}$$

$$\frac{dB_m}{dt} = (1 - \theta(I_\gamma, I_4))\, B_d - w_m B_m, \tag{15}$$

$$\frac{dB_g}{dt} = \theta(I_\gamma, I_4) B_d - w_g B_g, \tag{16}$$

$$\frac{dA_m}{dt} = \rho_m B_m - \phi_m A_m S - w_{a_m} A_m, \tag{17}$$

$$\frac{dA_g}{dt} = \rho_g B_g - \phi_g A_g S - w_{a_g} A_g, \tag{18}$$

Уравнения (1)–(18) описывают следующие процессы: уравнение (1) — динамику концентрации антигена: функция $\hat{\lambda}(S)$ — 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 (2) — динамику концентрации незрелых дендритных клеток (ДК) на периферии: первое и последнее слагаемые — гомеостаз клеток, второе слагаемое — миграцию захвативших антиген ДК в лимфоузел для презентации антигена Т-лимфоцитам; уравнение (3) — динамику концентрации наивных В-лимфоцитов: первое и последнее слагаемые — гомеостаз клеток, второе — переход в состояние АПК в результате встречи с антигеном; уравнение (4) — динамику ДК в лимфоузле: первое слагаемое — приток ДК в лимфоузел и одновременный их переход в состояние АПК, второе — естественную убыль (апоптоз); уравнение (5) — 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) — 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 (7) — динамику наивных Tc-лимфоцитов: первое и последнее слагаемые — гомеостаз клеток, второе — переход в активированное состояние в результате встречи с АПК при одновременном действии IFN-γ, основным источником которого являются активированные Th-лимфоциты; уравнения (8)–(13) — динамику цитокинов IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-17, IL-21, IL-23: первое слагаемое правой части каждого уравнения — синтез цитокина пролиферирующими Tc-лимфоцитами и субпопуляциями Th-лимфоцитов: Th1, Th2 и Th17 (соответствующие функции $C_p(t), H_1(t), H_2(t), H_{17}(t)$ будут описаны позже), а также антиген-презентирующими ДК; второе слагаемое правой части — убыль цитокина в результате естественного распада; уравнение (14) — концентрацию эффекторных Tc-лимфоцитов: функция $C_d(t)$ характеризует концентрацию Tc-лимфоцитов, завершающих дифференцировку (эта функция также будет приведена позже), последнее слагаемое оценивает естественную убыль Tc-лимфоцитов; уравнения (15), (16) — динамику двух субпопуляций плазмоцитов (завершивших дифференцировку В-лимфоцитов), синтезирующих

антитела класса IgM и IgG соответственно, функция $B_d(t)$ характеризует концентрацию зрелых B-лимфоцитов, заканчивающих пролиферацию (будет дана позже), функция $\theta(I_\gamma, I_4) \in [0,1]$ — влияние цитокинов IFN-γ и IL-4 на дифференцировку B-лимфоцитов в один из двух фенотипов (чем выше концентрация IFN-γ и IL-4, тем ближе θ к 1), последнее слагаемое показывает естественную убыль плазмоцитов; уравнения (17), (18) — синтез, расход и естественный распад антител IgM и IgG соответственно.

Для определения функций $H_p(t)$, $H_1(t)$, $H_2(t)$, $H_{17}(t)$, $C_p(t)$, $C_d(t)$, $B_d(t)$ требуется детальный анализ процессов пролиферации и дифференцировки Th, Tc и B-лимфоцитов. Для этого была разработана специальная модель. Процесс дифференцировки лимфоцитов зависит от наличия в окружающей среде цитокинов конкретного профиля. При этом он неразрывно связан с процессом пролиферации, а именно с числом делений, пройденных каждой клеткой [19]. Скорость пролиферации и вероятность апоптоза (естественной гибели клетки) также зависят от тех же факторов [20, 21], в связи с чем потребовалось построить модель, учитывающую количество делений, пройденное каждой участвующей в процессе дифференцировки клеткой.

Будем моделировать количество делений, пройденное лимфоцитом, точками на числовой прямой, последовательно откладывая несколько идущих друг за другом отрезков единичной длины, соответствующих полному клеточному циклу (т. е. одному полному делению клетки). 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, а z — координата на прямой пролиферации.

Начнем с построения уравнения пролиферации Tc-лимфоцитов, учитывая, что скорость пролиферации и вероятность апоптоза зависят как от числа пройденных делений, так и от концентраций цитокинов IFNγ и IL-2. Пусть время, уходящее на один клеточный цикл, определяется функцией $1/\hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)$, а вероятность апоптоза — функцией $\hat{w}_c(z, I_\gamma, I_2)$. Пусть функция $C(t,z)$ характеризует концентрацию Tc-лимфоцитов, находящихся в состоянии z в момент времени t. Тогда за время Δt клетки пройдут по прямой пролиферации расстояние, равное $\hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t$, и справедлива будет такая формула:

$$C\left(t + \Delta t, z + \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t\right) = C(t,z) - \hat{w}_c(z, I_\gamma, I_2)C(t,z)\Delta t.$$

Преобразуем ее следующим образом:

$$C(t + \Delta t, z + \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t) - C(t, z + \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t) =$$

$$= -\left(C(t, z + \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t) - C(t,z)\right) - \hat{w}_c(z, I_\gamma, I_2)C(t,z)\Delta t.$$

Далее получаем

$$\frac{C(t + \Delta t, z + \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t) - C(t, z + \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t)}{\Delta t} =$$

$$= -\frac{C(t, z + \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t) - C(t, z)}{\Delta t} - \hat{w}_c(z, I_\gamma, I_2)\frac{C(t, z)\Delta t}{\Delta t}.$$

Пусть $\Delta z = \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t$, тогда

$$\frac{C(t + \Delta t, z + \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t) - C(t, z + \hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\Delta t)}{\Delta t} =$$
$$= -\hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\frac{C(t, z + \Delta z) - C(t, z)}{\Delta z} - \hat{w}_c(z, I_\gamma, I_2)C(t, z).$$

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

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)\frac{\partial C}{\partial z} - \hat{w}_c(z, I_\gamma, I_2)C. \tag{19}$$

Аналогичным образом опишем пролиферацию Th-лимфоцитов, учитывая, что на скорость деления и апоптоза основное воздействие оказывает IL-2:

$$\frac{\partial H}{\partial t} = -\hat{p}_h(z, I_2)\frac{\partial H}{\partial z} - \hat{w}_h(z, I_2)H. \tag{20}$$

В уравнении пролиферации B-лимфоцитов необходимо принять во внимание, что на их апоптоз существенное влияет IL-17[3]:

$$\frac{\partial B}{\partial t} = -\hat{p}_b(z)\frac{\partial B}{\partial z} - \hat{w}_b(z, I_{17})B. \tag{21}$$

Для завершения модели необходимо описать дифференцировку T-лимфоцитов в три разных фенотипа — Th1, Th2 и Th17. Этот процесс является ключевым в выборе типа иммунного ответа и значительно влияет на его силу. Имеется ряд работ, посвященных математическому моделированию переключения фенотипов T-лимфоцитов в ходе дифференцировки [23, 24], однако для предложенной модели они не подходят, так как, во-первых, они рассматривают дифференцировку только на два фенотипа — Th1, Th2, а во-вторых, в них не оценивается влияние различных цитокинов на выбор фенотипа.

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 бóльшая 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[4].

Как уже говорилось, динамика дифференцировки T-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 T-лимфоцитов [19, 25, 26].

[3] IL-17, синтезируемый Th17 (одной из субпопуляций Th-лимфоцитов), способен в несколько раз снижать апоптоз B-лимфоцитов согласно экспериментальным данным [22].

[4] В случае построения модели для бóльшего числа фенотипов необходимо использовать правильный n-мерный тетраэдр (симплекс), который позволит моделировать дифференцировку в $n + 1$ фенотип.

Поэтому необходимо, чтобы распределение клеток по фенотипам моделировалось отдельно для клеток, находящихся в разных состояниях клеточного цикла и прошедших различное число делений, т. е. необходимо построение «треугольника дифференцировки» для всех точек прямой пролиферации.

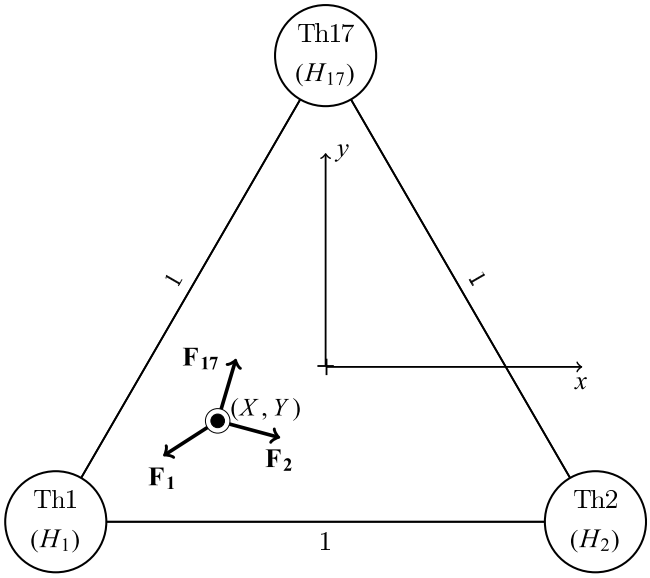

Рис. 2. «Треугольник дифференцировки» Th лимфоцитов
Чем ближе точка к одной из вершин, тем больше клеток соответствующего фенотипа в популяции. Величина сил, действующих на точку, зависит от концентраций соответствующих дифференцировочных факторов (цитокинов).

Рассмотрим равнобедренный треугольник со стороной, равной 1, лежащий в плоскости Oxy декартовой системы координат (рис. 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), зависит от функций $X(t, z)$ и $Y(t, z)$. Тогда если пролиферация хелперных Т-лимфоцитов определяется уравнением (20), то изменение распределения по фенотипам можно описать с помощью следующих уравнений в частных производных:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = -\hat{p}_h(z, I_2)\frac{\partial X}{\partial z} + \hat{b}(z)F_x^*(\mathbf{F_1}, \mathbf{F_2}, \mathbf{F_{17}}), \tag{22}$$

$$\frac{\partial Y}{\partial t} = -\hat{p}_h(z, I_2)\frac{\partial Y}{\partial z} + \hat{b}(z)F_y^*(\mathbf{F_1}, \mathbf{F_2}, \mathbf{F_{17}}). \tag{23}$$

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 направляют IFN-γ и IL-2, а IL-4, наоборот, является ингибитором («тормозом») этой реакции. Диф-

ференцировка Th2 зависит от наличия IL-2 и IL-4 и ингибируется IFN-γ. Дифференцировка Th17 направляется IL-21 и IL-23 и ингибируется IL-2 [17]. На основании имеющихся экспериментальных данных модули вектор-функций $\mathbf{F_1}, \mathbf{F_2}, \mathbf{F_{17}}$ можно рассчитать следующим образом:

$$
\begin{aligned}
|\mathbf{F_1}| &= \frac{I_\gamma}{\sum I}\left(1+\frac{I_2}{\sum I}\right)h_1(X,Y),\\
|\mathbf{F_2}| &= \frac{I_4}{\sum I}\left(1+\frac{I_2}{\sum I}\right)h_2(X,Y),\\
|\mathbf{F_{17}}| &= \left(\frac{I_{23}}{\sum I}\hat{g}_{23}(z)+\frac{I_{21}}{\sum I}\hat{g}_{21}(z)\right)h_{17}(X,Y),
\end{aligned}
$$

$$
\sum I = I_\gamma + I_2 + I_4 + I_6 + I_{21} + I_{23}, \quad h_i(X,Y) = \frac{r_i^{k_1}}{d_h + r_i^{k_2}},
$$

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

Таким образом, уравнения (22), (23) описывают множество «треугольников дифференцировки», по которым перемещаются точки, а сами треугольники движутся по перпендикулярной им прямой пролиферации (рис. 3).

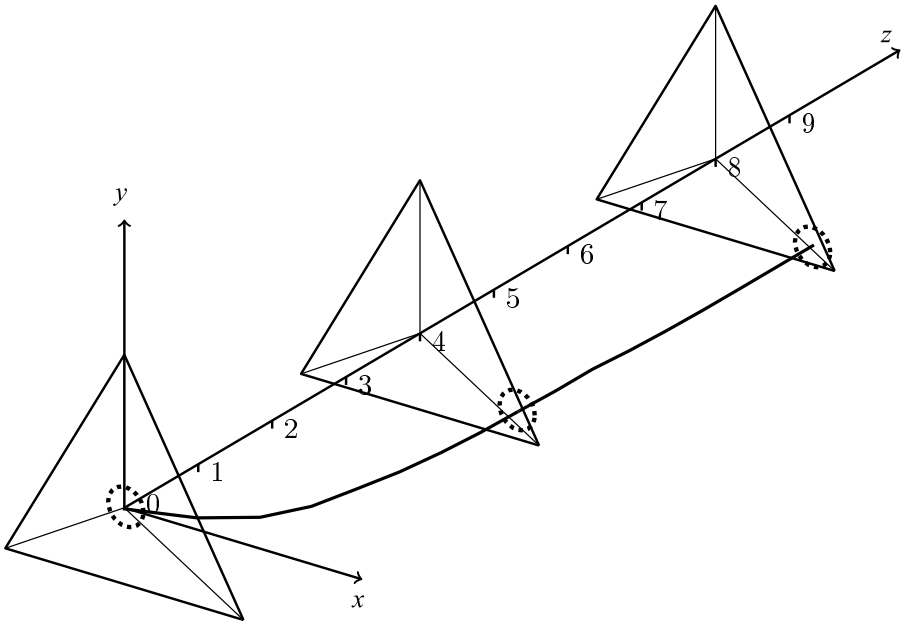

Рис. 3. Модель дифференцировки Th лимфоцитов в виде передвигающегося по прямой пролиферации «треугольника дифференцировки», по которому движется точка

Введем краевые условия первого рода, устанавливающие связь (7) с (19). За промежуток времени Δt в состояние пролиферации переходит $\alpha_p I_\gamma P C_0 \Delta t$ наивных Tc-лимфоцитов, которые за это время успевают пройти по прямой пролиферации

расстояние, равное $\hat{p}_c(0, I_\gamma, I_2)\Delta t$. Согласно нашей модели количество делящихся Tc-лимфоцитов, в момент времени t находящихся в состоянии $z \in [z_1, z_2]$, будет равно $\int\limits_{z_1}^{z_2} C(t,\zeta)d\zeta$. Исходя из этого можно записать равенство

$$C(t, \hat{p}_c(0, I_\gamma, I_2)\Delta t)\hat{p}_c(0, I_\gamma, I_2)\Delta t = \alpha_p I_\gamma P C_0 \Delta t,$$

откуда следует краевое условие для (19):

$$C(t,z)\Big|_{z=0} = \alpha_p I_\gamma P C_0 / \hat{p}_c(0, I_\gamma, I_2). \tag{24}$$

Аналогичным образом определяются краевые условия для (20), (21):

$$H(t,z)\Big|_{z=0} = \alpha_b (P + B_p) H_0 / \hat{p}_h(0, I_2), \tag{25}$$

$$B(t,z)\Big|_{z=0} = \alpha_h H_p B_1 / \hat{p}_b(0). \tag{26}$$

Для уравнений (22), (23) краевые условия будут выглядеть следующим образом:

$$X\big|_{z=0} = 0, \tag{27}$$

$$Y\big|_{z=0} = 0. \tag{28}$$

Условия (27), (28) 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:

$$C_d(t) = \hat{p}_c(n, I_\gamma, I_2) 2^n C(t,n), \tag{29}$$

$$B_d(t) = \hat{p}_b(l) 2^l B(t,l), \tag{30}$$

$$H_p(t) = \int\limits_0^m 2^\zeta H(t,\zeta)d\zeta, \tag{31}$$

$$C_p(t) = \int\limits_0^n 2^\zeta C(t,\zeta)d\zeta, \tag{32}$$

$$H_1(t) = \int\limits_0^m 2^\zeta \hat{s}_1(\zeta) f_1\left(X(\zeta), Y(\zeta)\right) H(t,\zeta)d\zeta, \tag{33}$$

$$H_2(t) = \int\limits_0^m 2^\zeta \hat{s}_2(\zeta) f_2\left(X(\zeta), Y(\zeta)\right) H(t,\zeta)d\zeta, \tag{34}$$

$$H_{17}(t) = \int\limits_0^m 2^\zeta \hat{s}_{17}(\zeta) f_{17}\left(X(\zeta), Y(\zeta)\right) H(t,\zeta)d\zeta, \tag{35}$$

где

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

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

Функция (29) описывает выход завершивших пролиферацию и дифференцировку Tc-лимфоцитов из лимфоузла. Будем считать, что заранее известно среднее количество делений, совершаемых Tc-лимфоцитом в лимфоузле, и оно равно n. Так как $C(t, n)$ характеризует концентрацию клеток, на момент времени t прошедших n делений, то количество поделившихся клеток при условии, что клетка делится на две идентичные клетки, будет равно $2^n C(t, n)$. Функция (30) оценивает выход завершивших пролиферацию и дифференцировку B-лимфоцитов из лимфоузла и строится аналогично (29). Будем считать, что заранее известно среднее количество делений, совершаемых B-лимфоцитом в лимфоузле, и оно равно l. Функция (31) 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 (29), но при этом будут суммироваться клетки, находящиеся на всей прямой пролиферации. Функция (32) характеризует концентрацию всех пролиферирующих Tc-лимфоцитов и строится аналогично (31), функции (33)–(35) — способность Th1, Th2 и Th17 субпопуляций лимфоцитов синтезировать цитокины. Функции $\tilde{s}_i(z)$ определяют зависимость скорости синтеза цитокина лимфоцитом от числа пройденных клеткой делений.

Для уравнений (1)–(23) необходимо задать начальные условия:

$$\begin{gathered} S = S_0, \quad P_0 = P_0^*, \quad B_0 = B_0^*, \quad P = 0, \quad H_0 = H_0^*, \quad B_p \equiv 0, \quad C_0 = C_0^*, \\ I_\gamma \equiv 0, \quad I_2 \equiv 0, \quad I_4 \equiv 0, \quad I_{17} \equiv 0, \quad I_{21} \equiv 0, \quad I_{23} \equiv 0, \quad B_m \equiv 0, \\ B_g \equiv 0, \quad A_m \equiv 0, \quad A_g \equiv 0, \quad C \equiv 0, \quad H \equiv 0, \quad B \equiv 0, \quad X \equiv 0, \quad Y \equiv 0. \end{gathered} \tag{36}$$

Модель (1)–(23) с граничными условиями (24)–(28), начальными условиями (36) и связующими функциями (29)–(35) описывает иммунный ответ на произвольный антиген, моделируя его сразу на трех уровнях — клеточном, молекулярном и генетическом. Клеточный уровень модели представлен уравнениями (2)–(7), (14)–(16) и (19)–(23), молекулярный уровень — остальными уравнениями. Генетический уровень представлен в уравнениях (8)–(12) и (19)–(23) в виде функций $\hat{p}_c(z, I_\gamma, I_2)$, $\hat{p}_h(z, I_2)$, $\hat{p}_b(z)$, $\hat{w}_c(z, I_\gamma, I_2)$, $\hat{w}_h(z, I_2)$, $\hat{w}_b(z, I_{17})$, $\hat{b}(z)$, $\hat{s}_i(z)$, $\hat{g}_i(z)$, 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 разным.

4. Практическое применение модели. С помощью модификации предлагаемой модели было изучено одно из сложнейших аутоиммунных заболеваний — системная красная волчанка (СКВ). Несмотря на интенсивное изучение СКВ в течение нескольких десятков лет и высокий интерес к ней научного сообщества, этиология и патогенез этого заболевания до сих пор до конца не ясны, а количество смертельных случаев очень высоко. Генетические исследования указывают на множество возможных причин, но выяснить их реальное влияние на возникновение и развитие заболевания крайне сложно, так как здесь имеют место динамичные процессы очень высоких порядков: хроническое системное воспаление, активация всех звеньев иммунитета и т. д.

С помощью модели были проверены 3 гипотезы развития СКВ, выдвинутые в других медико-биологических исследованиях: воздействие Th17 иммунного

ответа, влияние дефицита компонента комплемента C1q и дефицита эритроцитарного рецептора CR1.

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 г., наблюдавшихся доктором медицинских наук, ревматологом В. И. Шишкиным, президентом Ревматологической ассоциации Санкт-Петербурга. На основе этих данных, а также сведений из литературы были построены эмпирические функции роста концентрации антигена и увеличения количества специфических клонов лимфоцитов в ходе заболевания, которые позволили имитировать развитие СКВ в модели. Для изучения динамики формирования иммунных комплексов модель была дополнена пятью обыкновенными дифференциальными уравнениями, подробно описанными в [27].

Модель исследовалась численно. Для этого нами был разработан алгоритм решения системы уравнений модели, в основу которого были положены метод Эйлера с пересчетом, метод Лакса–Вендроффа и метод трапеций, реализованные на языке Python.

В результате удалось получить новые данные о патогенезе СКВ.

Было установлено, что негативное влияние Th17 иммунного ответа обусловлено тем, что синтезируемые Th17 лимфоцитами цитокины увеличивают выживаемость B-лимфоцитов, что приводит к увеличению концентрации плазмоцитов и антител в 6 раз и более [28, 29].

Была выявлена причина снижения уровня свободного C1q, заключавшаяся в том, что скорость формирования комплекса антиген–антитело при СКВ может превышать скорость синтеза C1q человеческим организмом, в результате чего нарушается процесс элиминации антигена [27, 29].

Изучение динамики элиминации комплексов антиген–антитело–C1q с помощью эритроцитарного рецептора CR1 показало, что, вопреки мнению ряда ученых, этот рецептор не способен оказывать положительного влияния на элиминацию антигена при СКВ, так как скорость его восполнения на несколько порядков ниже скорости его потребления на элиминацию иммунных комплексов [27, 29].

5. 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 сигнальных молекул (цитокинов) и устанавливающий зависимость между процессами пролиферации и дифференцировки Th-лимфоцитов.

Рассмотренная модель может быть использована для исследования как патогенеза произвольного заболевания, так и самой иммунной системы, что было продемонстрировано на конкретных примерах.

Литература

1. *Молчанов А. М.* Кинетическая модель иммунитета: препринт Ин-та прикл. математики АН СССР, № 25. М.: Изд-во АН СССР, 1970. 22 с.

2. *Аронова Е. А.* Иммунитет. Теория, философия и эксперимент: Очерки из истории иммунологии XX века. М.: КомКнига, 2006. 160 с.

3. *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. Пущино-на-Оке: НЦБИ АН СССР, 1971. Т. 2. С. 247–251.

4. *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии: вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. 299 с.

5. *Бочаров Г. А., Марчук Г. И.* Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии // Журн. вычисл. математики и матем. физики. 2000. Т. 40, № 12. С. 1905–1920.

6. *Bell G. I.* Mathematical model of clonal selection and antibody production // J. Theor. Biol. 1970. Vol. 29, N 2. P. 191–232.

7. *Perelson A. S., Weisbuch G.* Immunology for physicists // Rev. Mod. Phys. 1997, Oct. Vol. 69. P. 1219–1268.

8. *Кузнецов С. Р., Шишкин В. И.* Математическое моделирование как инструмент теоретических исследований в иммунологии — достижения и перспективы // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11, № 2. С. 5–13.

9. *Benoist C., Germain R. N., Mathis D.* A plaidoyer for 'systems immunology' // Immunol. Rev. 2006. Apr. Vol. 210. P. 229–234.

10. *Meier-Schellersheim M., Fraser Iain D. C., Klauschen F.* Multiscale modeling for biologists // Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. 2009. Vol. 1, N 1. P. 4–14.

11. *Low D. H. P., Motakis E.* deltaGseg: Macrostate estimation via molecular dynamics simulations and multiscale time series analysis // Bioinformatics. 2013, Oct. Vol. 29, N 19. P. 2501–2502.

12. *Roberts E.* Cellular and molecular structure as a unifying framework for whole-cell modeling // Curr. Opin. Struct. Biol. 2014, Apr. Vol. 25. P. 86–91.

13. *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 Междунар. науч. конференции аспирантов и студентов / под ред. Н. В. Смирнова, Т. Е. Смирновой. СПб.: Издат. дом С.-Петерб. гос. ун-та, 2013. С. 339–344.

14. *Кузнецов С. Р., Шишкин В. И.* Обобщенное представление процессов пролиферации и дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов: математическая модель // Рос. иммунол. журн. 2013. Т. 7(16), № 2–3. С. 176–177.

15. *Кузнецов С. Р., Лыкосов В. М., Орехов А. В., Шишкин В. И.* Модель пролиферации и дифференцировки неоднородной клеточной популяции // Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии: материалы III Междунар. науч. Интернет-конференции (Казань, 25 сентября 2014 г.) / сост. Д. Н. Синяев. Казань: ИП Синяев Д. Н., 2014. С. 95–103.

16. *Casrouge A., Beaudoing E., Dalle S.* et al. Size estimate of the alpha beta TCR repertoire of naive mouse splenocytes // J. Immunol. 2000. Jun. Vol. 164, N 11. P. 5782–5787.

17. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А.* Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.

18. *Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б.* Биофизическая динамика продукционных процессов. 2-е изд. Москва; Ижевск: Ин-т компьютерных исследований, 2004. 464 с.

19. *Grogan J. L., Mohrs M., Harmon B.* et al. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets // Immunity. 2001. Mar. Vol. 14, N 3. P. 205–215.

20. *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, N 2. P. 950–957.

21. *Banks H. T., Sutton K. L., Thompson W. C.* et al. A new model for the estimation of cell proliferation dynamics using CFSE data // J. Immunol. Methods. 2011. Oct. Vol. 373, N 1–2. P. 143–160.

22. *Doreau A., Belot A., Bastid J.* et al. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus // Nat. Immunol. 2009, Jul. Vol. 10, N 7. P. 778–785.

23. *Yates A., Callard R., Stark J.* 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, N 2. P. 181–196.

24. *Severins M., Borghans J. A. M., De Boer R. J.* The role of Th1/Th2 phenotypes in T-cell vaccination: insights from a mathematical model // T-Cell Vaccination / eds. by J. Zhang, R. R. Cohen. New York: Nova Science Publ., 2008. P. 139–158.

25. *Murphy K. M., Stockinger B.* Effector T-cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances // Nat. Immunol. 2010, Aug. Vol. 11, N 8. P. 674–680.

26. *Ham H. J., De Boer R. J.* Cell division curtails helper phenotype plasticity and expedites helper T-cell differentiation // Immunol. Cell. Biol. 2012, Oct. Vol. 90, N 9. P. 860–868.

27. *Кузнецов С. Р., Шишкин В. И., Кудрявцева Г. В., Лыкосов В. М.* Динамика формирования и элиминации иммунных комплексов при системной красной волчанке: опыт вычислительного эксперимента // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 1. С. 23–27.

28. *Кузнецов С. Р., Шишкин 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 Междунар. конференция, г. Пущино, 19–24 октября 2014 г. / под ред. В. Д. Лахно. М.: МАКС Пресс, 2014. С. 154–155.

29. *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 / eds. by K. Conrad, U. Sack. Lengerich: Pabst Science Publ., 2015. P. 140–141.

References

1. Molchanov A. M. *Kineticheskaya model' immuniteta* [*Kinetic model of the immunity*]. Preprint of the Institute of Applied Mathematics of Academy of Sciences of the USSR, no. 25. Moscow, AN USSR Publ., 1970, 22 p. (In Russian)

2. Aronova E. A. *Immunitet. Teoriia, filosofiia i eksperiment: Ocherki iz istorii immunologii XX veka* [*Immunity. Theory, philosophy and experiment: Essays from the history of immunology of 20th century*]. Moscow, KomKniga Publ., 2006, 160 p. (In Russian)

3. Smirnova O. A., Stepanova N. V. Matematicheskaia model' kolebanii pri infektsionnom immunitete [Mathematical model of oscillations under infection's immunity]. *Trudy Vtorogo Vsesoiuznogo simpoziuma po kolebatel'nym protsessam v biologicheskikh i khimicheskikh sistemakh* [*Proceedings of the Second All-Union Symposium on Oscillatory Processes in Biological and Chemical Systems*], Puschino on Oka, 1970, Pushchino, SCBR Academy of Sciences of the USSR, 1971. pp. 247–251. (In Russian)

4. Marchuk G. I. *Matematicheskie modeli v immunologii: vychislitel'nye metody i eksperimenty* [Mathematical Models in Immunology: computational methods and experiments]. Moscow, Nauka Publ., 1991, 299 p. (In Russian)

5. Bocharov G. A., Marchuk G. I. Prikladnye problemy matematicheskogo modelirovaniia v immunologii [Applied problems of mathematical modelling in immunology]. *Zhurn. vychisl. matematiki i matem. fiziki* [*Comput. Math. Math. Phys.*], 2000, vol. 40, no. 12, pp. 1905–1920. (In Russian)

6. Bell G. I. Mathematical model of clonal selection and antibody production. *J. Theor. Biol.*, 1970, vol. 29, no. 2, pp. 191–232.

7. Perelson A. S., Weisbuch G. Immunology for physicists. *Rev. Mod. Phys.*, 1997, Oct., vol. 69, pp. 1219–1268.

8. Kuznetsov S. R., Shishkin V. I. Matematicheskoe modelirovanie kak instrument teoreticheskikh issledovanii v immunologii — dostizheniia i perspektivy [Mathematical modelling as a tool for theoretical research in immunology: advances and perspectives]. *Tsitokiny i vospalenie* [*Cytokines and Inflammation*], 2012, vol. 11, no. 2, pp. 5–13. (In Russian)

9. Benoist C., Germain R. N., Mathis D. A plaidoyer for 'systems immunology'. *Immunol. Rev.*, 2006, Apr., vol. 210, pp. 229–234.

10. Meier-Schellersheim M., Fraser Iain D. C., Klauschen F. Multiscale modeling for biologists. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 2009, vol. 1, no. 1, pp. 4–14.

11. Low D. H. P., Motakis E. deltaGseg: Macrostate estimation via molecular dynamics simulations and multiscale time series analysis. *Bioinformatics*, 2013, Oct., vol. 29, no. 19, pp. 2501–2502.

12. Roberts E. Cellular and molecular structure as a unifying framework for whole-cell modeling. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2014, Apr., vol. 25, pp. 86–91.

13. Kuznetsov S. R. Matematicheskaia model' aktivatsii, proliferatsii i differentsirovki T- i V-limfotsitov pri ikh vzaimodeistvii v limfouzle s opisaniem perekliucheniia sinteza izotipov immunoglobulinov IgM i IgG [Mathematical model of activation, proliferation and differentiation of T- and B-lymphocytes in process of their interactions in lymph node describing switching of synthesis immunoglobulin isotypes IgM and IgG]. *Protsessy upravleniia i ustoichivost': Trudy 44-i Mezhdunar. nauch. konferentsii aspirantov i studentov* [*The XLIV Annual International Conference Control Processes and Stability*] (CPS'13), St. Petersburg, 1–4 April, 2013. St. Petersburg, St. Petersburg State University Press, 2013, pp. 339–344. (In Russian)

14. Kuznetsov S. R., Shishkin V. I. Obobshchennoe predstavlenie protsessov proliferatsii i differentsirovki CD4+ T-limfotsitov: matematicheskaia model' [A consolidated view of proliferation and differentiation processes of CD4+ T-lymphocytes: a mathematical model]. *Ros. immunol. zhurn.* [*Russian Journal of Immunology*], 2013, vol. 7, no. 2–3, pp. 176–177. (In Russian)

15. Kuznetsov S. R., Lykosov V. M., Orekhov A. V., Shishkin V. I. Model' proliferatsii i differentsirovki neodnorodnoi kletochnoi populiatsii [Model of proliferation and differentiation precesses in nonhomogenous population]. *Matematicheskoe i komp'iuternoe modelirovanie v biologii i khimii: materialy III Mezhdunar. nauch. Internet-konferentsii* [*Proceedings of the 3th International Internet-Conference on mathematical and computer modelling in biology and chemistry*] (Kazan, September 25, 2014). Kazan, IP Siniaev D. N., 2014, pp. 95–103. (In Russian)

16. Casrouge A., Beaudoing E., Dalle S. et al. Size estimate of the alpha beta TCR repertoire of naive mouse splenocytes. *J. Immunol.*, 2000, Jun., vol. 164, no. 11, pp. 5782–5787.

17. Khaitov R. M., Yarilin A. A., Pinegin B. V. *Immunologia. Atlas* [*Atlas of Immunology*]. Moscow, Geotar-Media Publ., 2011, 624 p. (In Russian)

18. Riznichenko G. Yu., Rubin A. B. *Biofizicheskaia dinamika produktsionnyh protsessov* [*Biophysical dynamics of productional processes*]. Moscow–Izhevsk, Institute of Computer Science Publ., 2004, 464 p. (In Russian)

19. Grogan J. L., Mohrs M., Harmon B. et al. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets. *Immunity*, 2001, Mar., vol. 14, no. 3, pp. 205–215.

20. 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, pp. 950–957.

21. Banks H. T., Sutton K. L., Thompson W. C. et al. A new model for the estimation of cell proliferation dynamics using CFSE data. *J. Immunol. Methods*, 2011, Oct., vol. 373, no. 1–2, pp. 143–160.

22. Doreau A., Belot A., Bastid J. et al. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B-cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nat. Immunol.*, 2009, Jul., vol. 10, no. 7, pp. 778–785.

23. Yates A., Callard R., Stark J. 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, pp. 181–196.

24. Severins M., Borghans J. A. M., De Boer R. J. The role of Th1/Th2 phenotypes in T-cell vaccination: insights from a mathematical model. *T-Cell Vaccination*. Eds by J. Zhang, R. R. Cohen. New York, Nova Science Publ., 2008, pp. 139–158.

25. Murphy K. M., Stockinger B. Effector T-cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat. Immunol.*, 2010, Aug., vol. 11, no. 8, pp. 674–680.

26. Ham H. J., De Boer R. J. Cell division curtails helper phenotype plasticity and expedites helper T-cell differentiation. *Immunol. Cell. Biol.*, 2012, Oct., vol. 90, no. 9, pp. 860–868.

27. Kuznetsov S. R., Shishkin V. I., Kudriavtseva G. V., Lykosov V. M. Dinamika formirovaniia i eliminatsii immunnykh kompleksov pri sistemnoi krasnoi volchanke: opyt vychislitel'nogo eksperimenta [Investigation of the dynamics of immune complex formation and elimination in systemic lupus erythematosus by mathematical modelling tools]. *Tsitokiny i vospalenie* [*Cytokines and inflammation*], 2012, vol. 13, no. 1, pp. 23–27. (In Russian)

28. Kuznetsov S. R., Shishkin V. I., Lykosov V. M. Vliianie Th17 tipa immunnogo otveta na dinamiku formirovaniia antitel pri sistemnoi krasnoi volchanke (SKV): opyt vychislitel'nogo eksperimenta [The effect of Th17 immune response on the antibodies formation dynamics in systemic lupus erythematosus (SLE): a computational modeling experience]. *Matematicheskaia biologiia i bioinformatika: V Mezhdunar. konferentsiia* [*Proceedings of the 5th International Conference on Mathematical Biology and Bioinformatics*], Pushchino, Russia, 2014. Moscow, MAKS Press, 2014, pp. 154–155. (In Russian)

29. 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. Eds by K. Conrad, U. Sack. Lengerich, Pabst Science Publ., 2015, pp. 140–141.

Статья рекомендована к печати проф. Л. А. Петросяном.

Статья поступила в редакцию 10 сентября 2015 г.