

РОЗВИТОК УЯВЛЕНЬ ПРО СИСТЕМНУ ВЗАЄМОДІЮ НЕРВОВОЇ ТА ІМУННОЇ СИСТЕМ У ЗАВДАННЯХ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ЗАПАЛЕННІ

О. П. Мінцер, **В. М. Заліський**, Л. Ю. Бабінцева

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Дослідження присвячене аналізу шляхів та обміну інформацією між імунною і нервовою системами. Інформація про наявність бактеріальних антигенів та ліпополісахаридів (LPS) у черевній порожнині, кишечнику та паренхіматозних органах надходить у мозок по парасимпатичних шляхах, а при перерізанні *nervus vagus* нейтрони ЦНС не реагують на їх уведення. Електрофізіологічні дослідження й аналіз структур гіпоталамуса на клітинах мозку для заміщення білка *c-Fos* як маркера активації нейронів, свідчать про те, що патерн активації структур мозку при введенні різних антигенів різний. Суттєво наголосити, що алгоритм змінення електронейрограми характерний для реакції на певний цитокін. Надходження будь-яких антигенів в організм ініціює продукцію цитокінів (IL-1, TNF α , IL-6, IFN γ тощо), рецептори до яких знаходяться на периферичних нейтронах і нервових закінченнях вагусу, тобто аферентні закінчення та нейтрони *n. vagus* можуть відповідати на дії цитокінів і ці сигнали передаються в нейрони ЦНС. Комплекс наявних у літературі даних про надходження в мозок інформації про бактеріальні антигени, LPS та ініціацію запальної відповіді дозволив розробити лікувальні прийоми подразнення *n. vagus* у клініці при захворюваннях запальної, алергічної та аутоалергічної природи. Також поширені багаторівневі математичні моделі імунної відповіді, що описують складну ієрархію імунних процесів на клітинному, молекулярному та генетичному рівнях. Моделювання включає опис клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді з урахуванням диференціювання Т-хелперів (Th – лімфоцитів) у три фенотипи – Th1, Th2, та Th17. Особливістю моделювання являється дослідження рівнів у частинних похідних для опису процесів проліферації та диференціювання лімфоцитів із збереженням пам'яті про кількість поділів, пройдених кожною клітиною, що в майбутньому допоможе побудувати точніші моделі імунної відповіді, які враховують генетичні особливості динаміки цих клітинних процесів, а також синтезу цитокінів IL-17, IL-21. Авторами розглянуто гіпотезу організації процесу передавання інформації про імунну систему в мозок із вегетативних нервів. Підкреслюється, що цей процес відбувається протягом хвилин, а відповідь на інформацію про антигенну дію в мозок реалізується за механізмом рефлексу, тобто протягом частки секунди, що показано при розвитку запальної відповіді. Це являється новим у розумінні регуляції функцій імунної системи.

Для розкриття інформації, пов'язаної з імунологією людини та її функцій у біомедичних дослідженнях, широко використовуються методи імунноінформатики – проводиться інтеграція комплексних експериментів у масштабі геному з урахуванням байєсівської статистичної інтеграції, орієнтованої на імунологічні шляхи. Для розвитку сучасної системної імунології та її нової міждисциплінарної області – математичної імунології необхідне продовження систематичного розвитку багатомасштабних математичних моделей, що описують розвиток імунних реакцій на таких рівнях деталізації: 1) внутрішньоклітинної регуляції активності компонентів імунної системи; 2) популяційної динаміки клітин в органах; 3) системних імунно-фізіологічних процесів у всьому організмі. Розвиток математичного моделювання в області інфекційних захворювань у живому організмі дозволить обґрунтовано перейти до постановки

завдань оптимального лікування несприятливих форм хвороб на основі системних моделей, що інтегрують динаміку поширення патогенів при розвитку імунних реакцій і розподіл лікарських засобів.

Ключові слова: математичне моделювання, нейроімунні взаємодії, запалення, аферентні та еферентні шляхи, імунна відповідь, системна біомедицина, застосування в клініці, імунноінформатика.

DEVELOPMENT OF CONCEPTS ABOUT THE SYSTEMIC INTERACTION OF THE NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS IN THE PROBLEMS OF MATHEMATICAL MODELING OF THE IMMUNE RESPONSE IN INFLAMMATION

O. P. Mintser, V. M. Zaliskyi, L. Yu. Babintseva

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine

Background. The research is devoted to the analysis of pathways and the exchange of information between the immune and nervous systems. Information about the presence of bacterial antigens and lipopolysaccharides (LPS) in the cervix, intestines and parenchymal organs is found in the cerebrums along parasympathetic pathways, and when the nervus vagus is cut, the CNS neurons do not respond to their introduction. Electrophysiological studies and analysis of the structures of the hypothalamus on the brain cells to replace c-Fos protein is a marker of neuron activation, to identify those with a pattern of activation of brain structures when administered different antigens different. It is clear to say that the algorithm changes the electroneurograms characteristic of the reaction to the song cytokine. The presence of any antigens in the body results in the production of cytokines (IL-1, TNF α , IL-6, IFN γ , etc.), receptors that act on peripheral neurons and nerve endings in the vagus, thus afferent completion of neurons n. vagus can be influenced by cytokines and whose signals are transmitted to the neurons of the central nervous system. A set of data available in the literature about the availability of information in the brain about bacterial antigens, LPS and inoculation of the inflammatory type allows the development of clinical methods of subdivision n. vagus in the clinic for illnesses of ignition, allergic and auto allergic nature. There are also more extensive mathematical models of the immune system that describe the complex hierarchy of immune processes at the cellular, molecular and genetic levels. The modeling includes a description of the cellular and humoral organs of the immune type with the differentiation of Th lymphocytes into three phenotypes – Th1, Th2, and Th17. The specificity of the modeling and research of peers in private studies is similar to the description of the processes of proliferation and differentiation of lymphocytes with the saving of memory about the number of divisions, passed through the skin cells, which in the future will help to create more accurate models of the immune type, which will address the genetic characteristics of the dynamics of these cellular processes, as well as the synthesis cytokines IL-17, IL-21. The purpose of the study was to conceptualize approaches to integrating high-throughput data collection methods and experimental methods with mathematical approaches to gain a better understanding of how the immune system functions in different levels of functioning of the body.

Materials and methods. A theoretical analysis and systematization of research results was conducted using leading scientometric databases. Research object: systematic development of large-scale mathematical models describing the development of immune responses at different

levels of detail; structuring medical knowledge about the pathways and information exchange between the immune and nervous systems. The following methods were used in the study: information modeling, mathematical modeling, clustering and taxonomy, ADAPT methodology, expert assessment methods, meta-analysis.

Results. The hypothesis of organizing the process of transferring information about the immune system to the brain from the autonomic nerves is considered. It is emphasized that this process is carried out by stretching the muscles, and the response to information about the antigenic action in the brain is realized through the reflex mechanism, then lasting a fraction of a second, which is shown when the ignition develops types. What is new is the rational regulation of the function of the immune system.

To uncover information related to human immunology and its functions, immunoinformatics methods are widely used in biomedical research - the integration of complex experiments on a genome scale experiment was performed considering immunological pathway focused Bayesian statistical integration. For the development of modern systemic immunology and the new interdisciplinary field - mathematical immunology, it is necessary to continue the systematic development of richly large-scale mathematical models that describe the development immune reactions at the next level of detail: 1) internal cellular regulation of the activity of components of the immune system; 2) population dynamics of cells in organs and 3) systemic immune physiological processes in the entire organism.

Conclusions. The development of mathematical modeling in the field of infectious diseases in a living organism will allow us to reasonably move on to setting the tasks of optimal treatment of adverse forms of diseases based on systems models that integrate the dynamics of pathogen spread during the development of immune reactions and the distribution of drugs.

Keywords: mathematical modeling, neuroimmune interaction, inflammation, afferent pathway, efferent pathways, immune response, systems biomedicine, clinical application, immunoinformatics.

Вступ. Успіхи, досягнуті на фундаментальному рівні в області нейро-імунно-фізіології, дозволили обґрунтувати та запропонувати нові способи лікування інфекційних, алергічних, пухлинних, а також захворювань аутоімунної природи, шляхом впливу на механізми реалізації нейроімунної взаємодії, зокрема на аферентні та еферентні волокна вегетативної нервової системи. Це стало можливим у результаті досліджень шляхів обміну інформацією між імунною та нервовою системами, що були виконані в основному в останнє двадцятиріччя [25].

Відповідно до сучасних уявлень імунні реакції – це «симфонії молекулярних і клітинних взаємодій, де кожен гравець виконує свою частину роботи, щоб створити складну поведінку, що ми розглядаємо як ефективний захист організму, або, у разі порушення координації, як імунопатологію чи імунодефіцит» [8]. Наше розуміння того, як працює імунна система, обмежене, коли ми зосереджуємося лише на властивостях або діях одного чи кількох непов'язаних компонентів.

Однією з сучасних областей, що пов'язана з базами даних та інструментами для пошуку даних, яка швидко розвивається та вже широко використовується в дослідженнях від фундаментальної імунології до біомедичної інженерії, являється імуноінформатика [57]. Імуноінформатика дозволяє дослідникам поєднувати інформатику та імунологію, одночасно отримуючи дані про геном, протеоміку та імунологічні методи в новій, міждисциплінарній сфері досліджень. Для розкриття інформації, пов'язаної з імунологією людини, та її функцій у біомедичних дослідженнях проводиться інтеграція комплексних експериментів у масштабі геному з урахуванням байєсівської статистичної інтеграції, орієнтованої на імунологічні шляхи.

Значного досвіду особливо в імунології також набуло математичне або обчислювальне моделювання. Суттєві зміни порівняно з біоінформатичним аналізом логіка моделювання зазнала з розвитком нового напрямку – системна біомедицина [3].

З точки зору авторів дослідження [8] ці два методи доповнюють один одного, і насправді кожен не може досягти свого повного потенціалу без іншого. Але з нашої точки зору на будь-якому рівні роздільної здатності, від молекул до клітин, тканин і цілісного організму, модель потребує внеску спеціалістів з інформатики з метою розроблення реалістичної та достовірної структури моделі для подальшого обчислювального оброблення. З іншого боку, без моделювання сама організація даних не додає необхідного розуміння глобальної продуктивності системи, якого прагнуть біологи.

У нашій роботі представлено аналіз результатів досліджень стосовно особливостей обміну інформацією між імунною та нервовою системами, при симпатичних і парасимпатичних аферентних та еферентних шляхах передавання сигналів, що забезпечують можливість нейроіммунного діалогу, а також внесок математичного моделювання імунної відповіді в рамках нейроіммунного діалогу системного процесу.

Мета дослідження: концептуалізація підходів до інтеграції високопродуктивних методів збору даних та експериментальних методів із математичними підходами для поглибленого розуміння того, як функціонує імунна система на різних рівнях функціонування організму.

Матеріал і методи дослідження. Виконано теоретичний аналіз та систематизацію результатів дослідження з використанням провідних наукометричних баз даних. Об'єкт дослідження: систематичне розроблення великомасштабних математичних моделей, що описують розвиток імунних реакцій на різних рівнях деталізації; структурування медичних знань про шляхи та обмін інформацією між імунною та нервовою системами. У дослідженні було використано такі методи: інформаційне моделювання, математичне моделювання, кластеризація та таксономія, методологія ADAPT, методи експертної оцінки, метааналіз.

Результати та їх обговорення. На зорі становлення нейро-імунно-фізіології виникло розуміння того, що оскільки мозок впливає на функції імунної системи [27] і реагує на введення антигену [4], повинні бути і шляхи цієї взаємодії. Одними з необхідних умов будь-якої міжсистемної взаємодії являються саме шляхи та способи обміну інформацією про події, що відбуваються

в зазначених системах. У той же час питання про шляхи передавання сигналів від імунної системи до нервової та механізми трансмісії регулюючих сигналів від ЦНС залишаються одними з ключових питань нейро-імунно-фізіології.

Відомо, що аналіз морфології симпатичної та парасимпатичної іннервації лімфоїдних органів є принципово важливою основою пізнання розвитку нейроіммунного діалогу, зокрема вивчення афективних та еферентних шляхів їх взаємодії [21].

З іншого боку, клітини імунної системи сприймають появу в організмі генетично чужих йому субстанцій. Ця властивість характерна для клітин імунної системи, які розпізнають антигени, та інших, що є аксіомою в імунології. Тобто імунна система має функцію сприйняття сигналів певного характеру [18]. При цьому найбільш важливою концептуальною передумовою стає ідея про принципово нове розуміння функцій імунної системи як сенсорної субстанції, оскільки вона сприймає сигнали до яких центральна та периферична нервова система не чутливі та які не можуть бути безпосередньо ідентифіковані нервовою системою (віруси, бактерії, пухлинні клітини та інші антигени).

Отже, імунна система, як спеціалізований сенсорний орган, сприймає певні стимули, різні за своєю характеристикою, генетично чужорідні. Як і куди передається отримана інформація? Виявилось, що інформація про появу чужорідного білка надходить швидко в центральну нервову систему. Про це свідчать дані з електрофізіологічних досліджень, які показують, що внутрішньовенне введення різних антигенів піддослідним тваринам (кролям, щурам) ініціює зміну електричної активності гіпоталамуса лімбічних структур мозку через 9–30 хвилин після ін'єкції антигену [33].

Важливим кроком вперед стало вивчення кількості та локалізації активованих чужорідним стимулом нейронів у певних структурах мозку (за кількістю c-Fos позитивних клітин). Експресія c-Fos гена та збільшення продукції c-Fos білка в нейтронах свідчить про їх активацію [47], а алгоритм цих змін виявляється характерним для відповіді на певний антиген, що також справедливо й для реакцій орексинвмісних нейтронів (за їх якістю в структурах гіпоталамуса) [1, 7].

Інтенсивність реакції мозку на антиген змінюється при стресі [34] в умовах патології, зокрема

залучаються реакції нейросинів, що містять орексин [5]. Комплекс цих даних не залишає сумнівів, що інформація про введення антигену надходить у мозок та обчислюється хвилинами. Все це ініціювало пропозиції стосовно існування деяких хімічних трансмітерів, що можуть впливати безпосередньо на нервові центри або периферичні хеморецепторні апарати.

Особливості інформаційного процесу та потоки інформації про антигени інфекційної природи від клітин імунної системи до нервової передаються як гуморальними каналами, так і нервовими шляхами. Історично перші дані, що свідчать про участь IL-1 у механізмах передавання сигналів від імунної системи до нервової, були отримані Bessedovsky H. O., del Rey A. [16]. Доведено, що IL-1, впливаючи на гіпоталамічні структури, ініціює активацію синтезу адренокортикотропного гормону (АКТГ) і підвищення рівня глюкокортикоїдів у крові, тобто процес передавання інформації від імунної системи до нервової може бути опосередкований IL-1, який впливає на центральні регулюючі системи. Внаслідок цих досліджень гуморальний шлях передавання сигналів від імуніцитів у мозок розглядався як основний, що передбачало можливість проникнення цих молекул через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Виявилося, що цитокіни можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр у судинних сплетіннях мозку, в яких бар'єр більш проникний, ніж в інших капілярах [17]. За різних форм патології відбувається збільшення проникності гематоенцефалічних бар'єрів.

Слід підкреслити і принципову важливість відкриття американськими дослідниками (Blalock J. K., Smith E. M.) [13] раніше не відомої функції імунної системи, а саме здатності її клітин продукувати різні гормони та нейропептиди. Пептиди можуть служити передавачами інформації від імунної системи до нервової, зокрема й інформації, пов'язаної з появою в організмі генетично чужорідних агентів, що дозволило виявити при антигенному впливі клітинами імунної системи продукцію лімфокінів, монокінів та інших. Відомо, що антигени можуть бути зовнішнього походження (віруси, бактерії, токсини, лікарські засоби, пересаджені органи тощо) та внутрішнього (пухлинні клітини, старіючі власні

тканини, організми нормальної мікрофлори тощо).

Важливим етапом у розвитку уявлень про сенсорні функції імунної системи та механізми її комунікації із ЦНС стало відкриття рецепторів до цитокінів – білків на поверхні клітин, що зв'язуються з конкретними цитокінами, ініціюючи певні біологічні відповіді всередині клітини [48].

Така форма організації процесу взаємодії визначає ще одну вагову особливість, а саме можливість «тригеризації» (включення) ланцюга взаємодії при активації будь-якої системи сигналами, що сприймаються нею. Інакше висловлюючись, сенсорні стимули, активуючи чи гальмуючи діяльність ЦНС, за певних умов можуть впливати на функціонування імунної системи неспецифічно – через нейромедіатори, гормони, нейропептиди. З іншого боку, генетично чужорідні агенти, ініціюючи розвиток імунної відповіді та одночасно – синтез різних біологічно активних речовин, можуть модулювати перебіг багатьох нейроендокринних та імунних процесів у режимі постійного діалогу [24, 25, 29].

Торкаючись питання можливості передавання інформації від імунної системи в мозок, слід зазначити таке. Доказові дослідження, розпочаті наприкінці XX століття, дозволили отримати абсолютно нові відомості про іннервацію органів імунної системи та їхні зв'язки з ЦНС.

Однією з ініціюючих робіт цього напряму є дослідження [28], у якому показано, що при перерізання п. vagus внутрішньочеревне введення ліпополісахариду, як і IL-1, не призводить до експресії маркера активації c-Fos гена в нейронах мозку, що спостерігається у контрольних тварин. Тобто аферентними волокнами вагуса в мозок надходить інформація про присутність антигену, зокрема LPS. При внутрішньочеревному введенні цього ліпополісахариду перерізання п. vagus не змінює реакції нейронів мозку на антиген.

Поява нових технологій, зокрема використання псевдовірусу сказу, що ретроградне рухається від місця введення, наприклад, селезінки, по еферентних нервових волокнах до мозку, заражає клітину, пересувається її відростками і досягає інших нейронів. Процес розвивається послідовно, у результаті більшість клітин мозку виявляються зараженими цим вірусом. Виявилося, що передавання сигналів від імунної системи до

нервової здійснювалося по симпатичних волокнах селезінки, тимусу та кісткового мозку [23, 26]. Виявлено, що псевдовірус сказу, введений у пульпу селезінки, поширюється по симпатичних волокнах до клітин симпатичних гангліїв та надходить у клітини середньоторакального відділу спинного мозку. У більш пізні терміни вірус поширюється інші сегменти спинного мозку і певні зони мозку. Перерізання симпатичних нервів селезінки запобігає розвитку всіх цих змін, що дозволяє зробити висновок, що сигнали від селезінки надходять саме по симпатичних нервових волокнах в мозок.

Ще одним прикладом являється детальний аналіз з'ясування клітини яких відділів ЦНС інфікуються при введенні псевдовіруса сказу в кіркову речовину тимусу [17]. Авторам використовуючи метод транснейронального картування нейронів за допомогою, введеного в тимус псевдовіруса сказу, вдалося показати, що вірус-позитивні клітини виявляються у симпатичних центрах мозку; в той час як нанесення вірусу на поверхню тимусу до такого ефекту не призводить. Після введення вірусу сказу у кістковий мозок; вірус-позитивні клітини також виявляються в симпатичних нейронах спинного мозку, довгастого мозку, структурах моста та гіпоталамуса [22].

З іншого боку, доведено участь 80 % аферентних волокон вагусу в передаванні інформації про надходження, зокрема бактеріального антигену в кишечник. При його оральному введенні відбувається виражена активація нейронів у парасимпатичних гангліях і ядрах червікального тракту в мозку через 4-12 годин за відсутності підйому рівнів протизапальних цитокінів у крові. Автори розглянули можливий процесінг передавання інформації про надходження антигену з парасимпатичних нервових волокон [30, 31].

Сенсорні закінчення *p. vagus* сприймають різні хімічні сигнали, а поширення аферентних волокон цього нерву в органах печінки, нирок, серця, легені, кишечнику – важлива умова для детекції надходження чужорідних генів на ранніх фазах інфікування, оскільки імунні стимули активують сенсорні. «Щільність» сенсорної нервової мережі дозволяє практично всім клітинам організму, включаючи імуніцити, взаємодіяти за допомогою змінення електричної активності та передавати сенсорну інформацію в мозок по функціональні

зміни імунної системи. Ймовірно, що це електричні сигнали кодують інформацію про характер патогену [51].

Складається враження, що відмінність результатів експериментальних досліджень стосовно ділянки парасимпатичної та симпатичної аферентації про надходження антигенів інфекційної природи пов'язана з формою введення антигенів. Так, при введенні їх у черевну порожнину (кишечник) інформація надходить у мозок по нервових волокнах *p. vagus*, причому передає інформації опосередковану дією цитокінів [25, 45]. Наприклад, уведення ліпополісахариду (LPS) зумовлює швидкий підйом фактору некрозу пухлини альфа ($\text{TNF}\alpha$) та IMF-R2 , експресія яких різко зростає при введенні LPS. Ці сигнали можуть передаватися парасимпатичним аферентним волокнам. Разом із тим, при введенні LPS у кров інформація передається до мозку по симпатичних нервових шляхах [39, 48].

Діалог між цими системами реалізується внаслідок формування відповіді клітин мозку на отриману інформацію [45]. Важлива роль у цьому процесі належить саме парасимпатичній системі, активація якої призводить до придушення багатьох процесів. Стимуляція *p. vagus* у системному відділі хребта призводить до зниження рівня TNF та прозапальних цитокінів, а також гальмує розвиток септичного шоку. Роботи, виконані за цим напрямом, досить одногласно свідчать про протизапальні ефекти системного впливу активації парасимпатичної нервової системи та ацетилхоліну як хімічного передавача її впливу [41, 42].

На сьогодні зазначені експериментальні розробки використовуються для створення методів корекції функцій імунної системи при впливі на механізми їх регуляції. Показано, наприклад, можливість активації макрофагів [54], корекції дисфункції імунної системи у тому числі, при захворюваннях алергічної та аутоалергічної природи [44], а також зниження інтенсивності болю та запалення при електричній стимуляції *p. vagus*, зниження реакції на ендотоксин та підвищення виживання тварин [4].

На експериментальній моделі розсіяного склерозу показано, що у розвитку цієї форми патології беруть участь патогенні CD4^+ лімфоцити (Т-хелпери), проникнення яких у мозок через певні відділи гематоенцефалічного бар'єру призводить до розвитку демієлінізації. При подразненні *p. vagus*

кількість потрапляння у мозок Т-клітин різко знижується та розвивається ремісія. При цьому подразнення п. vagus є ефективним терапевтичним впливом і застосовується в клініці для лікування пацієнтів, хворих на розсіяний склероз [32], ревматизм та інші автоімунні захворювання [20].

Тож, навіть зараз результати аналізу механізмів і шляхів взаємодії нервової та імунної систем зумовили можливість розроблення нових і ефективних способів лікування запальних, алергічних та автоалергічних хвороб, що особливо важко піддаються лікуванню. Проте залишається відкритим питання реалізації механізмів реакції на небактеріальні антигени. Крім того, процес запалення складна багатокомпонентна реакція, що включає активацію хемокінів, розширення мікросудин, розвиток імунної відповіді, і багато іншого, ідеальне значення яких у розвитку цілей подій, зокрема що відбуваються, ще не визначено. Ці питання залишаються актуальними та диктують необхідність аналізу імунної відповіді методами математичного моделювання.

Математичне моделювання імунної відповіді в рамках нейроімунної дії. Відомо, що основне призначення імунної системи виявлення, захист організму від антигенів (генетично чужорідних організмів, клітин, молекул) та знищення або нейтралізація їхньої патологічної дії. Антиген може мати як зовнішнє походження (бактерії, віруси, токсини, лікарські засоби, медичні протези, пересажені органи), так і внутрішні (пухлинні клітини, старіючі власні тканини, продукти метаболізму нормальної мікрофлори).

Імунітет поділяється на вроджений (природний) та набутий (адаптивний). Перший є початковим рівнем захисту, коли антиген знищується відразу при своєму виникненні в організмі. Цей процес, як правило, клінічно не проявляється. Якщо ж природний імунітет не зміг подолати небезпеку, то включається адаптивний імунітет і починає розвиватися імунна відповідь [38].

Найбільш загальну схему імунної відповіді можна представити наступним чином: антиген захоплюється антиген-презентуючими клітинами (АПК), що його переробляють та в «зручній формі» передають Т-хелперами (Th-лімфоцитами), що «вирішують» який тип імунної відповіді потрібен для ефективної нейтралізації антигену.

Вона своєю чергою поділяється на 2 види: гуморальну та клітинну імунну відповідь. Відомо, що імунна відповідь залежить від типу антигену, стану організму та різних факторів зовнішнього середовища. Безумовно й механізми, які застосовуються для усунення патогенів, що вторгнулися в організм у ході імунної відповіді, надзвичайно різноманітні. Клітинна імунна відповідь здійснюється за допомогою специфічних токсичних клітин імунної системи – Т-кілерами (цитотоксичними Т-лімфоцитами), що знаходять клітини, які містять антигени (екзоантигени та ендоантигени) і знищують їх. Гуморальна імунна відповідь здійснюється за допомогою антитіл (також званих імуноглобулінами) проти патогенів, що забезпечують В-лімфоцити, які у великих кількостях синтезують антитіла, що нейтралізують антиген і полегшують його знищення [50].

На клітинному рівні, описані вище процеси поділяються на такі стадії: 1 – фагоцитоз (захоплення) антигену дендритними клітинами та В-лімфоцитами, а також наступний за цим прохід таких клітин у стані АПК; 2 – виявлення антигену в лімфовузлі наївними (тобто такими, що не зустрічалися раніше з антигенами) Th-лімфоцитами та активація останніх; 3 – активація Т-кілерів і В-лімфоцитів через взаємодію з АПК та активованими Th-лімфоцитами; 4 – проліферація та диференціювання; 5 – вихід диференційованих Т-кілерів і В-лімфоцитів (плазмоцитів) із лімфовузла та реалізація імунної відповіді шляхом знищення заряджених клітин та синтезу антитіл, причому тип синтезованих плазмоцитами антитіл залежить від наявності певних стимулів з боку Th-лімфоцитів [38].

На молекулярному рівні описані процеси супроводжуються виділенням спеціальних молекул білкової природи – цитокінів, за допомогою яких імунні півки (зокрема Th-лімфоцити) здійснюють управління всіма імунними процесами. Зауважимо, що внутрішньоклітинні процеси диференціювання досі вивчені недостатньо і точна кількість різних фенотипів Th-лімфоцитів невідома. У 1980-х роках було відкрито 2 фенотипи – Th1 та Th2, а останні два десятиліття – ще п'ять: Treg, Th17, Tfh, Th9, Th22 [1, 24].

Математичне моделювання в імунології як самостійний напрям стало формуватися на початку 1970-х років. Однією з перших фундаментальних

робіт стала модель А. М. Молчанова, яка описувала імунну відповідь як взаємодію двох «початків» – імунного та інфекційного, що складається з двох звичайних диференціальних рівнянь [9]. Якісне вивчення цієї моделі давало пояснення циклічності рецидивів, що спостерігаються у низці інфекційних захворювань.

Імунологами Ф. Бернетом та Н. Йерне в 1964 р. створено клонально-селекційну теорію імунітету, що стала головною парадигмою імунології (і залишається донині) [1], відповідно до якої антиген є селективним чинником, що призводить до проліферації клонів специфічних до нього лімфоцитів. Для вивчення складних процесів в імунній системі, зокрема розвитку імунної відповіді, почали активно використовувати математичні моделі. Моделі можуть застосовуватися для опису динаміки популяцій клітин, що беруть участь в імунній відповіді, передбачення результатів імунізації, кількісного опису складних процесів, для вивчення механізмів розвитку автоімунних захворювань тощо.

На початку 70-х років минулого століття майже одночасно різними дослідниками запропоновано модель імунної відповіді, що складалася з 4 звичайних диференціальних рівнянь та описувала 3 стадії змінення В-лімфоцитів: наївна клітина, зріла клітина та плазмоцит, що синтезує антитіла. Bell G. I. [41] було перевірено нові гіпотези про природу формування імунної пам'яті та запропоновано 4 стадію змінення В-лімфоцитів – клітина пам'яті. Для подальшого теоретичного вивчення особливостей імунітету його послідовники також використовували в якості інструменту математичне моделювання. З метою виявлення оптимальної стратегії формування імунної відповіді дана група вчених відрізнялась власним характерним підходом – вивчення створюваних моделей методами теорії управління, зокрема принципу максимуму Понтрягіна [42].

Останнім часом бачимо поступовий перехід до трансдисциплінарних підходів шляхом поєднання багатих експериментальних наборів даних та існуючих знань у цій галузі з новішими зусиллями для отримання більш кількісних вимірювань біохімічних або клітинних параметрів, придатних для комп'ютерного моделювання та симуляції. Прогнози поведінки системи з таких симуляцій, отримані за певних умов, що відповідають

експериментально перевірним ситуаціям, рівносильні «експериментуванню *in silico*» [45], прогнозуванню патологічних змін і стають основою предиктивної медицини. Цей напрям продовжено в інших дослідженнях [8], в яких на початку за допомогою введення запізнення автори скоротили число рівнянь системи, а потім у міру накопичення нових знань про імунну відповідь, розширили модель, що згодом стала налічувати 14 диференціальних рівнянь. Незважаючи на те, що ці моделі відображали базові знання про імунну відповідь і дозволяли моделювати його динаміку – авторам так і не вдалося досягти кінцевої мети – впровадження в лікарську практику [2, 14, 16, 52].

Зрозуміло, що на той час не було отримано достатньої кількості теоретичних та експериментальних даних для побудови детальніших математичних моделей усієї імунної системи, тому в світі стали розвиватися не загальні, а приватні математичні моделі. Подібна спеціалізація математичних моделей імунної відповіді дозволила вирішити низку важливих завдань імунології: вірусну динаміку, перехресне зв'язування рецепторів В-лімфоцитів, активацію Т-лімфоцитів, динаміку ідіотипних мереж, аналіз даних проточної цитометрії імунних комплексів тощо. Не зважаючи на досягнутий прогрес стало очевидним, що вузька спеціалізація позбавляє можливості системно проаналізувати захворювання як єдине явище. Відповідно наступним викликом для вчених стало створення узагальнюючих математичних моделей для опису в цілому ієрархічно складної імунної системи. Почали використовувати багаторівневий підхід на основі трьох градацій: генетичної, молекулярної та клітинної [45, 46].

Зауважимо, що в Західній Європі та США дослідження з моделювання в імунології вчені зосереджують на генетичному і молекулярному рівнях. Уважаючи, що побудова точних моделей кінетики біохімічних реакцій являється достатньою для опису явищ клітинного рівня та всього організму [47, 51]. Проте складність генетичних і молекулярних мереж суттєво гальмує розвиток даного напрямку, а також ці роботи ігнорують існування принципу самоорганізації складних систем.

Аналізуючи відкриття в імунології двадцяти п'яти останніх років слід звернути увагу на

складнощі виділення чітко виражених станів клітин, на які зазвичай спираються моделі, побудовані з використанням звичайних диференціальних рівнянь. Тобто можна констатувати суперечливий розвиток імунних процесів на клітинному рівні. Оскільки імунні клітини змінюють свої стани поступово протягом тривалого часу, це сильно впливає на якісну картину всієї імунної відповіді. Отже, представимо один із сучасних підходів до побудови моделі імунної відповіді.

Модель імунної відповіді включає детальні характеристики динаміки імунних процесів на клітинному рівні, опис низки процесів на молекулярному рівні та кілька спеціальних функцій на генетичному рівні. Модель містить 23 рівняння, 18 із яких являються простими диференціальними рівняннями, 5 – диференціальні рівняння у частинних похідних [48, 52].

У моделі реалізовано геометричний метод побудови «трикутника диференціювання», що дозволяє описувати вибір фенотипу Th-лімфоцитом під дією цитокінів і встановлює залежність між процесами проліферації та диференціювання Th-лімфоцитів.

На основі модифікації, запропонованої вище математичної моделі, її авторами було вивчено одне зі складних автоімунних захворювань – системний червоний вовчак (СЧВ). Так, моделювання дозволило перевірити 3 гіпотези розвитку СЧВ: вплив Th17 імунної відповіді; вплив дефіциту C1q; дефіциту еритроцитарного рецептора CR1 у 295 пацієнтів [48]. В основу алгоритму розв’язання системи рівнянь моделі покладено метод Ейлера з перерахунком, метод Л. Пендроффа та метод трапецій, реалізований мовою Python. У результаті вдалося отримати нові дані про патогенез СЧВ.

Література.

1. Mechanism of suppressing anaphylaxis though electrolytic lesion of the terral region of the hypothalamus / Fillip C. // Ann. Allergy. – 1973. – № 36. – P. 272–278.
2. Computational prediction of prototypic peptides for quantitative proteomics / Mallick P., Schirle M., Chen S. S. et al. // Nat Biotechnol. – 2007. – № 25. – P. 125–131.
3. Системна біомедицина (у двох томах) Т.1. Концептуалізація / О. П. Мінцер, В. М. Заліський

Висновки. 1. Розглянута гіпотеза організації процесу передавання інформації про імунну систему в мозок із вегетативних нервів. Підкреслюється, що цей процес відбувається протягом хвилин, а відповідь на інформацію про антигенну дію в мозок реалізується за механізмом рефлексу, тобто протягом частки секунди, що показано при розвитку запальної відповіді. Це являється новим у розумінні регуляції функцій імунної системи.

2. Для розкриття інформації, пов’язаної з імунологією людини та її функцій у біомедичних дослідженнях, широко використовуються методи імуноінформатики – проводиться інтеграція комплексних експериментів у масштабі геному з урахуванням байєсівської статистичної інтеграції.

3. Для розвитку сучасної системної імунології та її нової міждисциплінарної області – математичної імунології необхідне продовження систематичного розвитку багатомасштабних математичних моделей, що описують імунні реакції на таких рівнях деталізації: 1) внутрішньоклітинної регуляції активності компонентів імунної системи; 2) популяційної динаміки клітин в органах; 3) системних імунно-фізіологічних процесів у всьому організмі.

4. Розвиток математичного моделювання для інфекційних захворювань у живому організмі дозволить обґрунтовано перейти до постановки завдань оптимального лікування несприятливих форм хвороб на основі системних моделей, що інтегрують динаміку поширення патогенів при розвитку імунних реакцій і розподіл лікарських засобів.

(розділ III у співавт. з Л. Ю. Бабінцевою, М. А. Поповою). – К.: НВП «Інтерсервіс», 2020. – 490 с.

4. The innervation of the bone marrow in laboratory animals / Calvo W. // J. Anat. – 1968. – № 123 (2). – P. 315–328.

5. Neurohumoral Maintenance of Immune Homeostasis / Korneva E. A., Klimenko V. M., Shkhinek E. K.; Translated and Edited by S. A. Corson and E. O’Leary Corson, in Collaboration with R. Dartau, J. Epp, L. A. Mutschler. – Chicago: University of Chicago Press, 1985. – 253 p. – ISBN: 0226450422.

6. The immune system as a sensory organ / Blalock J. E. // *Journal of Immunology*. – 1984. – Vol. 132, is. 3. – P. 1067–1070. doi: 10.4049/jimmunol.132.3.1067.
7. Comparative analysis of orexin-containing neurons reactions in the rat hypothalamus after lipopolysaccharide injection in different doses / Perekrest S. V., Abramova T. V., Novikova N. S. // *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*. – 2009. – Vol. 95, is. 12. – P. 1336–1345.
8. Systems biology in immunology: a computational modeling perspective / Germain R., Meier-Schellersheim M., Nita-Lazar A., Fraser I. // *Annu Rev Immunol*. – 2011. – № 29. – P. 527–585. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101317.
9. Effects of Restraint Stress on Lipopolysaccharide-Induced Reactions of Orexinergic System / Korneva E. A., Perekrest S. V., Shainidze K. Z. et al. // *Advances in Neuroimmune Biology*. – 2017. – № 6 (3–4). – P. 131–138. doi:10.3233/NIB-160115.
10. Computational prediction of proteotypic peptides for quantitative proteomics / Mallick P., Schirle M., Chen S. S. et al. // *Nat Biotechnol*. – 2007. – № 25. – P. 125–131. doi: 10.1038/nbt1275.
11. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses / Bessedovsky H. O., del Rey A. // *Endocr. Rew.* – 1996. – Vol. 17, is. 1. – P. 64–102. doi: 10.1210/edrv-17-1-64.
12. Transient Forebrain Ischemia Increases the Blood-Brain Barrier Permeability for Albumin in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats / Abraham C. S., Harada N., Devi M. A. et al. // *Cell Molecular Neurobiol.* – 2002. – Vol. 22, is. 4. – P. 455–462.
13. Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins / Blalock J. E., Smith E. M. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1980. – Vol. 77, is. 10. – P. 5972–5974. doi: 10.1073/pnas.77.10.5972.
14. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems / Blalock J. E. // *Physiol. Rew.* – 1989. – Vol. 69, is. 1. – P. 1–32. doi: 10.1152/physrev.1989.69.1.1.
15. T-Cell Receptor Cognate Target Prediction Based on Paired α and β Chain Sequence and Structural CDR Loop Similarities / Lanzarotti E., Marcatili P., Nielsen M. // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2080. doi: 10.3389/fimmu.2019.02080.
16. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing / Cano G., Svod A. F., Rinaman J. et al. // *J. Comp. Neurol.* – 2001. – Vol. 439, is. 1. – P. 1–18. doi: 10.1002/cne.1331.
17. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus / Dénes A., Boldogkoi Z., Uhreczky G. et al. // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 134, is. 3. – P. 947–963.
18. Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus / Trotte R. N., Stoznetta R. L., Guyenet P. G. et al. // *Aufon. Neurosci.* – 2007. – Vol. 131, is. 1–2. – P. 9–20. doi: 10.1016/j.autneu.2006.06.001.
19. The innervation of the bone marrow in laboratory animals / Calvo W. // *Am J Anat.* – 1968. – Vol. 123, is. 2. – P. 315–328.
20. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway / Goehler L. E., Gaykema R. P., Hansen M. K. et al. // *Auton Neurosci.* – 2000. – Vol. 85, is. 1–3. – P. 49–59. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00219-8.
21. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni* / Goehler L. E., Gaykema R. P., Opitz N. et al. // *Brain Behav Immun.* – 2005. – Vol. 19, is. 4. – P. 334–344.
22. Neuroimmune Communication in Health and Disease / Reardon C., Murray K., Lomax A. E. // *Physiol Rev.* – 2018. – Vol. 98, is. 4. – P. 2287–2316. doi: 10.1152/physrev.00035.2017.
23. Neuroimmune interactions and kidney disease / Hasegawa S., Inoue T., Inagi R. // *Kidney Res Clin Pract.* – 2019. – Vol. 38, is. 3. – P. 282–294.
24. Pharmacological Modulation of Vagal Nerve Activity in Cardiovascular Diseases / Liu L., Zhao M., Yu X., Zang W. // *Neurosci Bull.* – 2019. – Vol. 35, is. 1. – P. 156–166. doi: 10.1007/s12264-018-0286-7.
25. Vagus nerve cholinergic circuitry to the liver and the gastrointestinal tract in the neuroimmune communicatome / Metz C. N., Pavlov V. A. // *Am. J. Phsiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2018. – Vol. 315, is. 5. – P. G651–G658. doi: 10.1152/ajpgi.00195.2018.
26. Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication / Chavan S. S., Pavlov V. A., Tracey K. J. // *Immunity*. – 2017. – Vol. 46, is. 6. – P. 927–942. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.008.
27. Bacteria and the neural code / Steinberg B. E., Tracey K. J., Slutsky A. S. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, is. 22. – P. 2131–2133. doi: 10.1056/NEJMcibr1412003.

28. Neural circuitry and immunity / Pavlov V. A., Tracey K. J. // *Immunol Res.* – 2015. – Vol. 63, is. 1–3. – P. 38–57. doi: 10.1007/s12026-015-8718-1.
29. Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus / Martelli D., Yao S. T., McKinley M. J. et al. // *J Physiol.* – 2014. – Vol. 592, is. 7. – P. 1677–1686. doi: 10.1113/jphysiol.2013.268573.
30. Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation / Mirakaj V., Dalli J., Granja T. et al. // *J Exp Med.* – 2014. – Vol. 211, is. 6. – P. 1037–1048. doi: 10.1084/jem.20132103.
31. Reflexes in Immunity / Tracey K. J. // *Cell.* – 2016. – Vol. 164, is. 3. – P. 343–344.
32. The Regulation of Immunological Processes by Peripheral Neurons in Homeostasis and Disease / Ordoas-Montanes J., Rakoff-Nahoum S., Huang S. et al. // *Trends Immunol.* – 2015. – Vol. 36, is. 10. – P. 578–604. doi: 10.1016/j.it.2015.08.007.
33. Single-Pulse and Unidirectional Electrical Activation of the Cervical Vagus Nerve Reduces Tumor Necrosis Factor in Endotoxemia / Olofsson P. S., Levine Y. A., Caravaca A. et al. // *Bioelectron Med.* – 2015. – № 2. – P. 37–42. doi: 10.15424/bioelectronmed.2015.00006.
34. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets / Hohlfeld R., Dornmair K., Meinl E. et al. // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15, is. 2. – P. 198–209. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00334-8.
35. Cell division curtails helper phenotype plasticity and expedites helper T-cell differentiation / van den Ham H. J., de Boer R. J. // *Immunol. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 90, is. 9. – P. 860–868. doi: 10.1038/icb.2012.23.
36. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease / Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. // *J Intern Med.* – 2017. – Vol. 282, is. 1. – P. 46–63. doi: 10.1111/joim.12611.
37. From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells / Bellomo N., Delitala M. // *Physics of Life Reviews.* – 2008. – Vol. 5, is. 4. – P. 183–206. ISSN 1571-0645. doi: 10.1016/j.plrev.2008.07.001.
38. Robust H_∞ observer-based tracking control of stochastic immune systems under environmental disturbances and measurement noises / Chen B.-S., Lin Y.-P., Chuang Y.-J. // *Asian J of Control.* – 2011. – Vol. 13, is. 5. – P. 667–690. doi: 10.1002/asjc.421.
39. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis / Steinman L. // *Annu Rev Immunol.* – 2014. – № 32. – P. 257–281. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120227.
40. Basic Aspects of T Helper Cell Differentiation / Gagliani N., Huber S. // *Methods Mol Biol.* – 2017. – Vol. 1514. – P. 19–30. doi: 10.1007/978-1-4939-6548-9_2.
41. Mathematical model of clonal selection and antibody production / Bell G. L. // *J Theor Biol.* – 1970 – Vol. 29, is. 2. – P. 191–232. doi: 10.1016/0022-5193(70)90019-6.
42. Immunology for physicists / Perelson A. S., Weisbuch G. // *Rev. Mod. Phys.* – 1997. – Vol. 69. – P. 1219–1268. doi: 10.1103/RevModPhys.69.1219.
43. Mathematical Models for Immunology: Current State of the Art and Future Research Directions / Eftimie R., Gillard J. J., Cantrell D. A. // *Bull Math Biol.* – 2016. – Vol. 78, is. 10. – P. 2091–2134. doi: 10.1007/s11538-016-0214-9.
44. Multiscale modelling in immunology: a review / Cappuccio A., Tieri P., Castiglione F. // *Brief Bioinform.* – 2016. – Vol. 17, is. 3. – P. 408–418. doi:10.1093/bib/bbv012/.
45. Multiscale modeling for biologists / Meier-Schellersheim M., Fraser I. D. C., Klauschen F. // *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 4–14. doi: 10.1002/wsbm.33.
46. A plaidoyer for ‘systems immunology’ / Benoist C., Germain R. N., Mathis D. // *Immunol Rev.* – 2006. – Vol. 210. – P. 229–234. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00374.x.
47. Cellular and molecular structure as a unifying framework for whole-cell modeling / Roberts E. // *Curr Opin Struct Biol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 86–91. doi: 10.1016/j.sbi.2014.01.005.
48. Mathematical model of systemic lupus erythematosus (SLE) development: focusing on the dynamics of immune complex formation and Th17 immune response / Kuznetsov S. R., Shishkin V. I. // *Autoantibody Research to Standardized Diagnostic Assays in the Management of Human Diseases.*, 46, AUTOANTIGENS, AUTOANTIBODIES, AUTOIMMUNITY; September 23–26, 2015. – Vol. 10. – Leipzig: Pabst Science Publ., 2015. – P. 140–141.
49. Interleukin-15 Signaling in HIF-1 α Regulation in Natural Killer Cells, Insights Through Mathematical Models / Coulibaly A., Bettendorf A., Kostina E. et al.

// Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2401. doi: 10.3389/fimmu.2019.02401.

50. The evolution of mathematical immunology / Louzoun Y. // Immunol Rev. – 2007. – Vol. 216, is. 1. – P. 9–20. doi: 10.1111/j.1600–065X.2006.00495.x.

51. deltaGseg: Macrostate estimation via molecular dynamics simulations and multiscale time series analysis / Low D. H. P., Motakis E. // Bioinformatics. – 2013. – Vol. 29, № 19. – P. 2501–2502.

52. A consolidated view of proliferation and differentiation processes of CD4⁺ T-lymphocytes: a mathematical model / Kuznetsov S. R., Shishkin V. I. // Rus. Journal of Immunology. – 2013. – Vol. 7, № 2–3. – P. 176–177.

53. Immunological Paradigms, Mechanisms, and Models: Conceptual Understanding Is a Prerequisite

to Effective Modeling / Grossman Z. // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2522. doi: 10.3389/fimmu.2019.02522/.

54. Primer to the Immune Response; 1st Edition / Mark T. W., Sandens M. E. – N.-Y.: Academic Cell, 2010. – 464 p. – ISBN 0123847435.

55. Mathematical, Computational and Experimental T Cell Immunology / Molina-Paris C., Lithe G. – N.-Y.: Springer Cham, 2021. – 298 p. doi: 10.1007/978-3-030-57204-4.

56. Computational Immunology: Applications (1st ed.) / Ghosh S. – London: CRC Press, 2020. – 172 p. doi: 10.1201/9781351023504.

57. Immunology (1st ed.) / Sharma A. K. – Singapore: Pan Stanford Puble, 2019. – 260 p.

References.

1. Fillip, C. (1973). Mechanism of suppressing anaphylaxis though electrolytic lesion of the terral region of the hypothalamus. Ann. Allergy., 36, 272–278.

2. Mallick, P., Schirle, M., Chen, S. S. et al. (2007). Computational prediction of prototypic peptides for quantitative proteomics. Nat Biotechnol., 25, 125–131.

3. Mintser, O. P., Zalisky, V. M. (2020). Systemna biomedysyna (u dvokh tomakh) Tom 1. Kontseptualizatsiya (rozdil III u spivavt. z L. Yu. Babintseva, M. A. Popova). [Systems Biomedicine (in two volumes) Vol. 1. Conceptualization] (chapter III in co-authorship with L. Yu. Babintseva, M. A. Popova). Kyiv: NVP “Interservice”. 490 p.

4. Calvo, W. (1968). The innervation of the bone marrow in laboratory animals. J. Anat., 123 (2), 315–328.

5. Korneva, E. A., Klimentko, V. M., Shkhinek, E. K. (1985). Neurohumoral Maintenance of Immune Homeostasis; Translated and Edited by S. A. Corson and E. O’Leary Corson, in Collaboration with R. Dartau, J. Epp, L. A. Mutschler. Chicago: University of Chicago Press. 253 p. ISBN: 0226450422.

6. Blalock, J. E. (1984). The immune system as a sensory organ. Journal of Immunology, 132 (3), 1067–1070. doi: 10.4049/jimmunol.132.3.1067.

7. Perekrest, S. V., Abramova, T. V., Novikova, N. S. (2009). Comparative analysis of orexin-containing neurons reactions in the rat hypothalamus after lipopolysaccharide injection in different doses. Ross Fiziol Zh Im I. M. Sechenova, 95 (12), 1336–1345.

8. Germain, R., Meier-Schellersheim, M., Nita-Lazar, A., Fraser, I. (2011). Systems biology in immunology: a computational modeling perspective. Annu Rev Immunol., 29, 527–585. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101317.

9. Korneva, E. A., Perekrest, S. V., Shainidze, K. Z. et al. (2017). Effects of Restraint Stress on Lipopolysaccharide–Induced Reactions of Orexinergic System. Advances in Neuroimmune Biology, 6 (3–4), 131–138. doi:10.3233/NIB–160115.

10. Mallick, P., Schirle, M., Chen, S. S. et al. (2007). Computational prediction of proteotypic peptides for quantitative proteomics. Nat Biotechnol., 25, 125–131. doi: 10.1038/nbt1275.

11. Bessedovsky, H. O., del Rey, A. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. Endocr. Rew., 17 (1), 64–102. doi: 10.1210/edrv-17-1-64.

12. Abrahaw, C. S., Harada, N., Devi, M. A. et al. (2002). Transient Forebrain Ischemia Increases the Blood-Brain Barrier Permeability for Albumin in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. Cell Molecular Neurobiol., 22 (4), 455–462.

13. Blalock, J. E., Smith, E. M. (1980). Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. Proc Natl Acad Sci USA, 77 (10), 5972–5974. doi: 10.1073/pnas.77.10.5972.

14. Blalock, J. E. (1989). A molecular basis for bidirectional communication between the immune and

neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 69 (1), 1–32. doi: 10.1152/physrev.1989.69.1.1.

15. Lanzarotti, E., Marcatili, P., Nielsen, M. (2019). T-Cell Receptor Cognate Target Prediction Based on Paired α and β Chain Sequence and Structural CDR Loop Similarities. *Front. Immunol.*, 10, 2080. doi: 10.3389/fimmu.2019.02080.

16. Cano, G., Svod, A. F., Rinaman, J. et al. (2001). Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing. *J. Comp. Neurol.*, 439 (1), 1–18. doi: 10.1002/cne.1331.

17. Dénes, A., Boldogkoi, Z., Uhreczky, G. et al. (2005). Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus. *Neuroscience*, 134 (3), 947–963.

18. Trotte, R. N., Stoznetta, R. L., Guyenet, P. G. et al. (2007). Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus. *Aufon. Neurosci.*, 131 (1–2), 9–20. doi: 10.1016/j.autneu.2006.06.001.

19. Calvo, W. (1968). The innervation of the bone marrow in laboratory animals. *Am J Anat.*, 123 (2), 315–328.

20. Goehler, L. E., Gaykema, R. P., Hansen, M. K. et al. (2000). Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton Neurosci.*, 85 (1–3), 49–59. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00219-8.

21. Goehler, L. E., Gaykema, R. P., Opitz, N. et al. (2005). Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun.*, 19 (4), 334–344.

22. Reardon, C., Murray, K., Lomax, A. E. (2018). Neuroimmune Communication in Health and Disease. *Physiol Rev.*, 98 (4), 2287–2316. doi: 10.1152/physrev.00035.2017.

23. Hasegawa, S., Inoue, T., Inagi, R. (2019). Neuroimmune interactions and kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.*, 38 (3), 282–294.

24. Liu, L., Zhao, M., Yu, X., Zang, W. (2019). Pharmacological Modulation of Vagal Nerve Activity in Cardiovascular Diseases. *Neurosci Bull.*, 35 (1), 156–166. doi: 10.1007/s12264-018-0286-7.

25. Metz, C. N., Pavlov, V. A. (2018). Vagus nerve cholinergic circuitry to the liver and the gastrointestinal tract in the neuroimmune communicatome. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.*, 315 (5), G651–G658. doi: 10.1152/ajpgi.00195.2018.

26. Chavan, S. S., Pavlov, V. A., Tracey, K. J. (2017). Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication. *Immunity*, 46 (6), 927–942. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.008.

27. Steinberg, B. E., Tracey, K. J., Slutsky, A. S. (2014). Bacteria and the neural code. *N Engl J Med.*, 371 (22), 2131–2133. doi: 10.1056/NEJMcibr1412003.

28. Pavlov, V. A., Tracey, K. J. (2015). Neural circuitry and immunity. *Immunol Res.*, 63 (1–3), 38–57. doi: 10.1007/s12026-015-8718-1.

29. Martelli, D., Yao, S. T., McKinley, M. J. et al. (2014). Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus. *J Physiol.*, 592 (7), 1677–1686. doi: 10.1113/jphysiol.2013.268573.

30. Mirakaj, V., Dalli, J., Granja, T. et al. (2014). Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. *J Exp Med.*, 211 (6), 1037–1048. doi: 10.1084/jem.20132103.

31. Tracey, K. J. (2016). Reflexes in Immunity. *Cell*, 164 (3), 343–344.

32. Ordovas-Montanes, J., Rakoff-Nahoum, S., Huang, S. et al. (2015). The Regulation of Immunological Processes by Peripheral Neurons in Homeostasis and Disease. *Trends Immunol.*, 36 (10), 578–604. doi: 10.1016/j.it.2015.08.007.

33. Olofsson, P. S., Levine, Y. A., Caravaca, A. et al. (2015). Single-Pulse and Unidirectional Electrical Activation of the Cervical Vagus Nerve Reduces Tumor Necrosis Factor in Endotoxemia. *Bioelectron Med.*, 2, 37–42. doi: 10.15424/bioelectronmed.2015.00006.

34. Hohlfeld, R., Dornmair, K., Meinl, E. et al. (2016). The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4⁺ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol.*, 15 (2), 198–209. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00334-8.

35. van den Ham, H. J., de Boer, R. J. (2012). Cell division curtails helper phenotype plasticity and expedites helper T-cell differentiation. *Immunol. Cell Biol.*, 90 (9), 860–868. doi: 10.1038/icb.2012.23.

36. Bonaz, B., Sinniger, V., Pellissier, S. (2017). Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *J Intern Med.*, 282 (1), 46–63. doi: 10.1111/joim.12611.

37. Bellomo, N., Delitala, M. (2008). From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells. *Physics of Life Reviews*,

5 (4), 183–206. ISSN 1571-0645. doi: 10.1016/j.plrev.2008.07.001.

38. Chen, B.-S., Lin, Y.-P., Chuang, Y.-J. (2011). Robust H^∞ observer-based tracking control of stochastic immune systems under environmental disturbances and measurement noises. *Asian J of Control.*, 13 (5), 667–690. doi: 10.1002/asjc.421.

39. Steinman, L. (2014). Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.*, 32, 257–281. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120227.

40. Gagliani, N., Huber, S. (2017). Basic Aspects of T Helper Cell Differentiation. *Methods Mol Biol.*, 1514, 19–30. doi: 10.1007/978-1-4939-6548-9_2.

41. Bell, G. L. (1970). Mathematical model of clonal selection and antibody production. *J Theor Biol.*, 29 (2), 191–232. doi: 10.1016/0022-5193(70)90019-6.

42. Perelson, A. S., Weisbuch, G. (1997). Immunology for physicists. *Rev. Mod. Phys.*, 69, 1219–1268. doi: 10.1103/RevModPhys.69.1219.

43. Eftimie, R., Gillard, J. J., Cantrell, D. A. (2016). Mathematical Models for Immunology: Current State of the Art and Future Research Directions. *Bull Math Biol.*, 78 (10), 2091–2134. doi: 10.1007/s11538-016-0214-9.

44. Cappuccio, A., Tieri, P., Castiglione, F. (2016). Multiscale modelling in immunology: a review. *Brief Bioinform.*, 17 (3), 408–418. doi:10.1093/bib/bbv012/.

45. Meier-Schellersheim, M., Fraser, I. D. C., Klauschen, F. (2009). Multiscale modeling for biologists. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.*, 1 (1), 4–14. doi: 10.1002/wsbm.33.

46. Benoist, C., Germain, R. N., Mathis, D. (2006). A plaidoyer for ‘systems immunology’. *Immunol Rev.*, 210, 229–234. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00374.x.

47. Roberts, E. (2014). Cellular and molecular structure as a unifying framework for whole-cell modeling. *Curr Opin Struct Biol.*, 25, 86–91. doi: 10.1016/j.sbi.2014.01.005.

48. Kuznetsov, S. R., Shishkin, V. I. (2015). Mathematical model of systemic lupus erythematosus (SLE) development: focusing on the dynamics of immune complex formation and Th17 immune response. *Autoantibody Research to Standardized Diagnostic Assays in the Management of Human Diseases.*, 46, AUTOANTIGENS, AUTOANTIBODIES, AUTOIMMUNITY; September 23–26; 10. Leipzig: Pabst Science Publ.; 140–141.

49. Coulibaly, A., Bettendorf, A., Kostina, E. et al. (2019). Interleukin-15 Signaling in HIF-1 α Regulation in Natural Killer Cells, Insights Through Mathematical Models. *Front. Immunol.*, 10, 2401. doi: 10.3389/fimmu.2019.02401.

50. Louzoun, Y. (2007). The evolution of mathematical immunology. *Immunol Rev.*, 216 (1), 9–20. doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00495.x.

51. Low, D. H. P., Motakis, E. (2013). deltaGseg: Macrostate estimation via molecular dynamics simulations and multiscale time series analysis. *Bioinformatics*, 29 (19), 2501–2502.

52. Kuznetsov, S. R., Shishkin, V. I. (2013). A consolidated view of proliferation and differentiation processes of CD4+ T-lymphocytes: a mathematical model. *Rus. Journal of Immunology*, 7 (2–3), 176–177.

53. Grossman, Z. (2019). Immunological Paradigms, Mechanisms, and Models: Conceptual Understanding Is a Prerequisite to Effective Modeling. *Front. Immunol.*, 10, 2522. doi: 10.3389/fimmu.2019.02522/.

54. Mark, T. W., Sandens, M. E. (2010). *Primer to the Immune Response*; 1st Edition. N.–Y.: Academic Cell. ISBN 0123847435.

55. Molina-Paris, C., Lithe, G. (2021). *Mathematical, Computational and Experimental T Cell Immunology*. N.–Y.: Springer Cham. doi: 10.1007/978-3-030-57204-4.

56. Ghosh S. (2020). *Computational Immunology: Applications* (1st ed.). London: CRC Press. doi: 10.1201/9781351023504.

57. Sharma, A. K. (2019). *Immunology* (1st ed.). Singapore: Pan Stanford Puble.

ORCID:

Ozar P. Mintser: 0000–0002–7224–4886.

Larysa Yu. Babintseva: 0000–0003–2753–5489