

УДК 575.1/2:612.017.1+575.1/2:591.51+612.68

https://doi.org/ 10.33619/10.33619/2414-2948/60/09

ГЕНЕТИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОПУЛЯЦИЙ, НОВАЯ ПСИХОНЕЙРОИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ПСИХОНЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

- ©**Волобуев А. Н.**, ORCID: 0000-0001-8624-6981, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru
- ©**Колсанов А. В.**, ORCID: 0000-0002-4144-7090, Scopus Author ID: 56072676100, SPIN-код: 3811-0466, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, info@samsmu.ru
- ©**Романчук Н. П.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-код: 2469-9414, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru
- ©**Романов Д. В.**, SPIN-код: 2764-9214, канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, romanovdit@mail.ru
- ©**Давыдкин И. Л.**, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, info@samsmu.ru
- ©**Пятин В. Ф.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097, Scopus Author ID: 6507227084, SPIN-код: 3058-9038, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Pyatin_yf@list.ru

GENETIC-MATHEMATICAL MODELING OF POPULATION INTERACTION, NEW PSYCHONEUROIMMUNOENDOCRINOLOGY AND PSYCHONEUROIMMUNOLOGY

- ©**Volobuev A.**, ORCID: 0000-0001-8624-6981, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru
- ©**Kolsanov A.**, ORCID: 0000-0002-4144-7090, Scopus Author ID: 56072676100, SPIN-code: 3811-0466, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, info@samsmu.ru
- ©**Romanchuk N.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-code: 2469-9414, Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru
- ©**Romanov D.**, SPIN-code: 2764-9214, M.D., Samara State Medical University, Samara, Russia, romanovdit@mail.ru
- ©**Davydkin I.**, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, info@samsmu.ru
- ©**Pyatin V.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097, Scopus Author ID: 6507227084, SPIN-code: 3058-9038, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, Pyatin_yf@list.ru

Аннотация. Современное цифровое здравоохранение, биофизика и биология создают новые проблемы, которые стимулируют развитие нового биофизического контура и математических моделей от ядерного синтеза (ядерная медицина) до геномно-клеточного-организменного прогноза в нейрофизиологии, нейроэндокринологии, психонейроиммунологии и психонейроиммуноэндокринологии. При этом эффективно используются: детерминированные, стохастические, гибридные, многомасштабные методы моделирования, а также аналитические и вычислительные методы. Представлено решение генетико-математической задачи взаимодействия клеток человеческой популяции и вирусной популяции применительно к проблеме пандемии COVID-19. Использована математическая модель, основанная на законе Харди-Вайнберга, состоящая из двух взаимозависящих дифференциальных уравнений. Уравнения отражают временную динамику клеток человеческой и вирусной популяций в процессе их взаимодействия. Найдены решения дифференциальных уравнений и проанализированы результаты этих решений. Получена

оценка длительности пандемии при использовании параметров клеток печени человека и вируса гриппа. Показана перспективность дальнейшего развития психонейроиммунологии, как междисциплинарной науки, через алгоритмы и маршрутизацию цифрового здравоохранения, с расширением психонейрокоммуникаций профессиональных интересов в медицине, экономике, социологии, культурологии. Современный нейробыт и нейромаркетинг выстраивают вокруг *Homo sapiens* в рамках «разумной среды» — «здоровое индивидуальное пространство».

Abstract. Modern digital healthcare, biophysics and biology create new problems that stimulate the development of a new biophysical circuit and mathematical models from nuclear fusion (nuclear medicine) to genomic cell-organizational prognosis in neurophysiology, neuroendocrinology, psychoneuroimmunology and psychoneuroimmunoendocrinology. In this case, the following are effectively used: deterministic, stochastic, hybrid, multiscale modeling methods, as well as analytical and computational methods. The solution of a genetical-mathematical problem of interaction of cages of human population and virus population in relation to COVID-19 pandemic problem is submitted. A mathematical model based on the Hardy-Weinberg law is used, consisting of two interdependent differential equations. The equations reflect the temporal dynamics of the cells of human and viral populations during their interaction. Solutions of differential equations were found and the results of these solutions were analyzed. The pandemic duration is estimated using parameters of human liver cells and influenza virus. Perspective of further development of psychoneuroimmunology as interdisciplinary science, through algorithms and routing of digital health care, with expansion of psychoneurocommunications of professional interests in medicine, economics, sociology, cultural studies is shown. Modern neurobes and neuromarketing are built around *Homo sapiens* within a “reasonable environment” — a healthy individual space.

Ключевые слова: долголетие, длительность пандемии, психонейроиммунология, психонейроиммуноэндокринологии, вирусы, время жизни.

Keywords: longevity, pandemic duration, psychoneuroimmunology, psychoneuroimmunoendocrinology, viruses, lifetime.

Целью исследования является решение генетико-математической задачи взаимодействия клеток человеческой популяции и вирусной популяции применительно к проблеме пандемии COVID-19 и новых аспектов психонейроиммунологии, как междисциплинарной науки, через алгоритмы и маршрутизацию цифрового здравоохранения, с расширением психонейрокоммуникаций и биокоммуникаций в медицине, экономике, социологии, культурологии.

Актуальность и перспективность дальнейшего развития психонейроиммунологии, как междисциплинарной науки, входит в сферу профессиональных интересов: современной иммунологии, неврологии, психологии, психоанализа и психоаналитической психотерапии, фармакологии, психиатрии, инфекциологии, эндокринологии, ревматологии, гериатрии, молекулярной биологии, физиологии, биофизики, ядерной медицины.

Возникновение в мире пандемии COVID-19 поставило ряд научно-технических проблем. Это, прежде всего, практическая задача создания вакцины против коронавируса. Не вызывает сомнения, что эта задача будет успешно решена в ближайшее время, т. к. над

созданием вакцины работают многие научные центры в развитых странах, выделяются достаточные средства для исследований.

Однако, возникли и другие вопросы. В частности, представляет интерес прогноз, как долго может длиться пандемия, какие глобальные последствия возникнут вследствие распространения заболевания. Не претендуя на исчерпывающие ответы на данные вопросы, заметим, что проблема определения длительности пандемии может быть частично решена на основе генетико-математического моделирования процесса взаимодействия двух популяций: человеческой и вирусной.

Прежде всего, отметим, что вирусная популяция взаимодействует не с человеческой популяцией, как совокупностью очень сложных организмов, а с популяцией отдельных клеток организма. Смерть человека при вирусной атаке является достаточно эксклюзивным событием, хотя именно по смертности оценивают распространение, например, коронавирусной инфекции, успешность борьбы с ней.

В результате взаимодействия вируса и клетки организма, клетка может погибнуть, что обычно не приводит к гибели организма в целом. В процессе взаимодействия может погибнуть также и вирус вследствие функционирования иммунной системы человека, возникновения антител к вирусному антигену.

При моделировании задачи взаимодействия вируса и клетки какого-либо органа человека возникает две проблемы. Во-первых, нужно генетически обосновано моделировать воздействие первой популяции (человеческой или точнее клеточной) на вторую популяцию (вирусную) и второй популяции на первую. Естественно, эти воздействия могут осуществляться по разным законам. Во-вторых, нужно учесть различный масштаб времени для обеих популяций, т.к. среднее время жизни клеток человеческих особей может существенно отличаться от среднего времени жизни вирусов. Эти факторы делают решение задачи взаимодействия популяций достаточно сложной.

Закон Харди-Вайнберга для взаимодействующих популяций

Если имеется некоторый мутагенный фактор $D_{2,1}$, действующий со стороны второй популяции на первую, то закон Харди-Вайнберга для первой популяции можно записать в виде [1]:

$$\frac{d^2 q_{f1}}{dn_1^2} + \ln 2 \frac{dq_{f1}}{dn_1} = D_{2,1} \quad (1)$$

где q_{f1} — частота рецессивного женского аллеля первой популяции, подвергающегося воздействию со стороны второй популяции. В качестве первой популяции мы рассматриваем клетки органа человека, например, клетки печени. Безразмерное время $n_1 = \frac{t}{T_1}$, где T_1 — среднее время жизни клеток органа для особи первой популяции. Для клеток печени по разным источникам $T_1 \approx 140$ суток [2–4].

Закон Харди-Вайнберга для второй популяции запишем аналогично:

$$\frac{d^2 q_2}{dn_2^2} + \ln 2 \frac{dq_2}{dn_2} = D_{1,2} \quad (2)$$

При записи уравнения (2), мы предположили, что во второй популяции отсутствует

разделение на мужские и женские особи, так что q_2 — частота рецессивного аллеля, который подвергается воздействию, в геноме второй популяции. Например, такая ситуация характерна для бактериальной, микробной или вирусной популяций. Безразмерное время $n_2 = \frac{t}{T_2}$, где T_2 — среднее время жизни особи второй популяции. Например, для вируса гриппа $T_2 \approx 7$ суток [2–4]. Мутагенный фактор, действующий со стороны иммунной системы первой популяции на вторую, обозначен $D_{1,2}$.

Введем единое безразмерное время. Из условия $n_1 T_1 = n_2 T_2$ находим $n_2 = \frac{T_1}{T_2} n_1 = \frac{1}{\gamma} n_1$, где постоянная $\gamma = \frac{T_2}{T_1} \approx 0,05$. Следовательно, уравнение (2) можно переписать в виде:

$$\gamma^2 \frac{d^2 q_2}{dn_1^2} + \gamma \ln 2 \frac{dq_2}{dn_1} = D_{1,2} \quad (3)$$

Рассмотрим мутагенные факторы. Предположим, что аллель в геноме второй популяции q_2 при взаимодействии с первой популяцией встраивается в геном первой популяции с катастрофическими для клетки первой популяции последствиями. Следовательно, можно предположить, что мутагенный фактор $D_{2,1} = \alpha_1 q_2$, где $\alpha_1 < 0$ — некоторый постоянный коэффициент.

Воздействие первой популяции на вторую заключается в уничтожении иммунной системой первой популяции особей (вирусов) второй популяции. Следовательно, можно предположить, что $D_{1,2} = \alpha_2$, причем величина $\alpha_2 < 0$.

Таким образом, уравнения (1) и (3) приобретают вид:

$$\frac{d^2 q_{f1}}{dn^2} + \ln 2 \frac{dq_{f1}}{dn} = \alpha_1 q_2 \quad (4)$$

$$\gamma^2 \frac{d^2 q_2}{dn^2} + \gamma \ln 2 \frac{dq_2}{dn} = \alpha_2 \quad (5)$$

В уравнениях (4) и (5) индекс у безразмерного времени опущен, т. к. осуществлен переход к единому безразмерному времени $n = n_1$.

Развитие вирусной популяции во время пандемии

Уравнение (5) для второй (вирусной) популяции при воздействии на нее иммунной системы первой популяции может быть решено безотносительно уравнения (4).

Интегрируем один раз уравнение (5):

$$\gamma^2 \frac{dq_2}{dn} + \gamma \ln 2 q_2 = \alpha_2 n + C_1 \quad (6)$$

где C_1 — постоянная интегрирования.

Для решения уравнения (6) представим функцию q_2 в виде произведения двух функций $q_2 = uv$. Тогда уравнение (6) переписывается в виде:

$$\gamma^2 v \frac{du}{dn} + \gamma^2 u \frac{dv}{dn} + \gamma \ln 2uv = \alpha_2 n + C_1 \quad (7)$$

Группируя слагаемые, найдем:

$$\gamma \left(\gamma \frac{du}{dn} + \ln 2u \right) + \gamma^2 u \frac{dv}{dn} = \alpha_2 n + C_1 \quad (8)$$

Выражение в скобках примем равным нулю $\gamma \frac{du}{dn} + \ln 2u = 0$. Интегрируя это равенство, найдем $\ln u = -\frac{\ln 2n}{\gamma} = -\ln 2^{\frac{n}{\gamma}}$. Следовательно, $u = 2^{-\frac{n}{\gamma}}$. Постоянную интегрирования принимаем равной нулю, т. к. имеется некоторый произвол в выборе функции u . Подставляя эту функцию в (8), получим:

$$\gamma^2 2^{-\frac{n}{\gamma}} \frac{dv}{dn} = \alpha_2 n + C_1 \quad (9)$$

Решаем уравнение (9) относительно функции V , сначала находим:

$$dv = \left(\alpha_2 \frac{n}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} + \frac{C_1}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} \right) d \frac{n}{\gamma} \quad (10)$$

Следовательно:

$$\begin{aligned} v &= \int \left(\alpha_2 \frac{n}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} + \frac{C_1}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} \right) d \frac{n}{\gamma} = \frac{\alpha_2}{\ln 2} \int \left(\frac{n}{\gamma} \right) d 2^{\frac{n}{\gamma}} + \frac{C_1}{\gamma} \frac{2^{\frac{n}{\gamma}}}{\ln 2} + C_2 = \\ &= \frac{\alpha_2}{\ln 2} \left(\frac{n}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} - \frac{2^{\frac{n}{\gamma}}}{\ln 2} \right) + \frac{C_1}{\gamma} \frac{2^{\frac{n}{\gamma}}}{\ln 2} + C_2 = \frac{\alpha_2 2^{\frac{n}{\gamma}}}{\ln 2} \left(\frac{n}{\gamma} - \frac{1}{\ln 2} \right) + \frac{C_1}{\gamma} \frac{2^{\frac{n}{\gamma}}}{\ln 2} + C_2 \end{aligned} \quad (11)$$

Таким образом, для частоты аллеля q_2 , найдем:

$$q_2 = uv = \frac{\alpha_2}{\ln 2} \left(\frac{n}{\gamma} - \frac{1}{\ln 2} \right) + \frac{C_1}{\gamma} \frac{1}{\ln 2} + C_2 2^{-\frac{n}{\gamma}} \quad (12)$$

Используем следующие условия: при $n=0$ частота аллеля $q_2 = q_{20}$, при $\frac{n}{\gamma} = \frac{1}{\ln 2}$ частота аллеля $q_2 = q_{2z}$. Второе условие эквивалентно времени $t = 1.443T_2$, т. е. второе условие принимается для времени, примерно в полтора раза больше среднего времени жизни особи второй популяции.

Следовательно, по первому условию:

$$q_{20} = -\frac{\alpha_2}{\ln^2 2} + \frac{C_1}{\gamma} \frac{1}{\ln 2} + C_2 \quad (13)$$

по второму условию:

$$q_{2z} = \frac{C_1}{\gamma} \frac{1}{\ln 2} + C_2 2^{-\frac{1}{\ln 2}} \quad (14)$$

Решая систему (13), (14), находим:

$$C_2 = \frac{q_{20} - q_{2z} + \frac{\alpha_2}{\ln^2 2}}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} \quad (15)$$

$$\frac{C_1}{\gamma} \frac{1}{\ln 2} = \frac{q_{2z} - q_{20} 2^{-\frac{1}{\ln 2}} - \frac{\alpha_2}{\ln^2 2} 2^{-\frac{1}{\ln 2}}}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} \quad (16)$$

Подставляя (15) и (16) в (12), получим:

$$q_2 = \frac{\alpha_2}{\ln 2} \frac{n}{\gamma} + \frac{\left(q_{2z} - \frac{\alpha_2}{\ln^2 2} \right) \left(1 - 2^{-\frac{n}{\gamma}} \right) + q_{20} \left(2^{-\frac{n}{\gamma}} - 2^{-\frac{1}{\ln 2}} \right)}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} \quad (17)$$

Формулу (17) можно записать в виде суммы, отражающей размножение во второй (вирусной) популяции и воздействие на нее первой популяции:

$$q_2 = \frac{q_{2z} \left(1 - 2^{-\frac{n}{\gamma}} \right) + q_{20} \left(2^{-\frac{n}{\gamma}} - 2^{-\frac{1}{\ln 2}} \right)}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} + \frac{\alpha_2}{\ln^2 2} \left(\frac{n}{\gamma} \ln 2 - \frac{1 - 2^{-\frac{n}{\gamma}}}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} \right) \quad (18)$$

Отметим, что размножение вирусной популяции происходит не самостоятельно, а только при взаимодействии с клетками, например, человеческой популяции. Поэтому, в первом слагаемом (18) присутствует величина $\gamma = \frac{T_2}{T_1}$, зависящая от среднего времени жизни

клеток первой (человеческой) популяции. Второе слагаемое (18) отражает действие иммунной системы человека на вторую (вирусную) популяцию.

На Рисунке 1 показано изменение частоты аллеля q_2 второй (вирусной) популяции со временем при отсутствии воздействия иммунной системы человека, кривая 1 и при наличии воздействия, кривая 2, со стороны иммунной системы первой популяции.

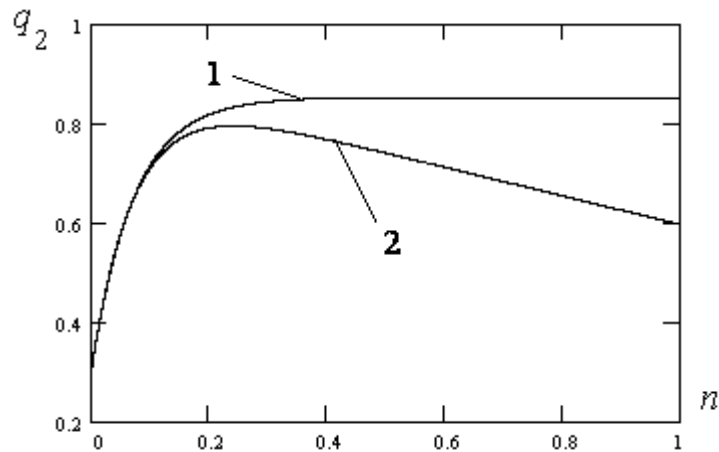


Рисунок 1. Изменение частоты аллеля q_2 со временем для второй (вирусной) популяции при отсутствии воздействия иммунной системы первой (человеческой) популяции, кривая 1 и при наличии воздействия, кривая 2. Параметры расчета $q_0 = 0,3$; $q_{2z} = 0,65$; $\gamma = 0,05$; $\alpha_2 = -0,01$.

Из анализа графиков видно, что при отсутствии воздействия иммунной системы человеческой популяции на вирусную популяцию происходит постепенный рост частоты аллеля q_2 со временем, приближение частоты аллеля q_2 к равновесному значению. При наличии воздействия иммунной системы первой (человеческой) популяции рост q_2 сменяется падением за счет гибели вирусов при действии иммунной системы первой популяции.

Развитие человеческой популяции во время пандемии

Наиболее интересный вопрос, это функционирование клеток органов человеческой популяции при взаимодействии их с вирусами. Некоторые результаты такого взаимодействия можно получить при решении уравнения (4).

Решение уравнения (4) принципиально можно получить, подставляя решение (18) в уравнение (4). Однако, такой путь затруднен появлением сложной функции в правой части уравнения (4). Поэтому мы увеличим порядок уравнения, подставив функцию q_2 из уравнения (4) в уравнение (5). В результате получим линейное дифференциальное уравнение четвертого порядка:

$$\gamma^2 \frac{d^4 q_{f1}}{dn^4} + \gamma(\gamma+1) \ln 2 \frac{d^3 q_{f1}}{dn^3} + \gamma \ln^2 2 \frac{d^2 q_{f1}}{dn^2} = \alpha_1 \alpha_2 \quad (19)$$

Интегрируя уравнение (19) дважды находим:

$$\frac{d^2 q_{f1}}{dn^2} + \frac{(\gamma+1)}{\gamma} \ln 2 \frac{dq_{f1}}{dn} + \frac{1}{\gamma} \ln^2 2 q_{f1} = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma^2} \left(\frac{n^2}{2} + C_3 n + C_4 \right) \quad (20)$$

где C_3 и C_4 — постоянные интегрирования. Для решения уравнения (20) сначала найдем общее решение однородного уравнения. Запишем характеристическое уравнение:

$$k^2 + \frac{(\gamma+1)}{\gamma} \ln 2 k + \frac{1}{\gamma} \ln^2 2 = 0 \quad (21)$$

Решения квадратного уравнения (21) имеют вид:

$$k_1 = -\ln 2, \quad k_2 = -\frac{\ln 2}{\gamma}. \quad (22)$$

Следовательно, общее решение однородного уравнения имеет вид:

$$q_{f1} = C_5 e^{k_1 n} + C_6 e^{k_2 n} = C_5 e^{-\ln 2 n} + C_6 e^{-\frac{\ln 2}{\gamma} n} = C_5 2^{-n} + C_6 2^{-\frac{n}{\gamma}} \quad (23)$$

где C_5 и C_6 — постоянные интегрирования.

Частное решение уравнения (20) будем искать в виде полинома:

$q_{f1} = An^2 + Bn + D$	(24)
--------------------------	------

где A , B и D — постоянные коэффициенты.

Подставляя (24) в (20), найдем:

$$2A + \frac{(\gamma+1)}{\gamma} \ln 2 (2An + B) + \frac{1}{\gamma} \ln^2 2 (An^2 + Bn + D) = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma^2} \left(\frac{n^2}{2} + C_3 n + C_4 \right) \quad (25)$$

Приравнивая коэффициенты при одинаковых степенях n , находим:

$$A = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{2\gamma \ln^2 2}, \quad B = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} C_3 - \alpha_1 \alpha_2 \frac{(\gamma+1)}{\gamma \ln^3 2}. \quad (26)$$

Постоянную D в (24) находить нет необходимости. Таким образом, частное решение (24) уравнения (20) имеет вид:

$$q_{f1} = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left(\frac{n^2}{2} + \left(C_3 - \frac{(\gamma+1)}{\ln 2} \right) n \right) + D \quad (27)$$

Следовательно, решение уравнения (20) запишется как сумма (23) и (27):

$$q_{f1} = C_5 2^{-n} + C_6 2^{-\frac{n}{\gamma}} + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left(\frac{n^2}{2} + \left(C_3 - \frac{(\gamma+1)}{\ln 2} \right) n \right) + D \quad (28)$$

Примем начальное условие: при $n=0$ величина $q_{f1} = q_{f0}$.

Следовательно:

$$q_{f0} = C_5 + C_6 + D \quad (29)$$

Таким образом:

$$q_{f1} = q_{f0} + C_5 (2^{-n} - 1) + C_6 \left(2^{-\frac{n}{\gamma}} - 1 \right) + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left(\frac{n^2}{2} + \left(C_3 - \frac{(\gamma+1)}{\ln 2} \right) n \right) \quad (30)$$

Полученное решение (30) характеризует сумму двух процессов: размножение особей первой популяции — первые три слагаемых и воздействие на популяцию — четвертое слагаемое.

Отсутствие воздействия на первую популяцию возможно в двух случаях. Во-первых, при $\alpha_1 = 0$, т. е. вторая популяция не действует на первую, во-вторых, при $\alpha_2 = \alpha_1 = 0$ — популяции развиваются независимо друг от друга и в-третьих, нулевого значения выражения в скобках четвертого слагаемого (30).

Последний случай наиболее интересен. Он связан с вариантом, когда на первую популяцию, например, человеческую, воздействие второй популяции, например, вирусной, было, но затем оно прекратилось, т. к. человеческая популяция выработала иммунитет к воздействию вирусной популяции.

Приравняем последнюю скобку (30) к нулю:

$$\frac{n}{2} + \left(C_3 - \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} \right) = 0 \quad (31)$$

Уравнение (31) позволяет найти безразмерное время выработки иммунитета у первой популяции к воздействию второй популяции:

$$n_{имм} = 2 \left(\frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} - C_3 \right) \quad (32)$$

Размерное время равно:

$$t_{имм} = 2T_1 \left(\frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} - C_3 \right) \quad (33)$$

К сожалению, формула (33) содержит неопределенную постоянную величину C_3 .

Постоянная C_3 определяется, согласно (19), суммой начальных значений первых трех производных по времени от частоты аллеля q_{f1} . Интегрируя (19) один раз, при $n = 0$ найдем:

$\gamma^2 \left(\frac{d^3 q_{f1}}{dn^3} \right)_0 + \gamma(\gamma + 1) \ln 2 \left(\frac{d^2 q_{f1}}{dn^2} \right)_0 + \gamma \ln^2 2 \left(\frac{dq_{f1}}{dn} \right)_0 = \alpha_1 \alpha_2 C_3 \quad (34)$	
---	--

Будем считать $\gamma = \frac{T_2}{T_1}$ очень маленькой величиной. Это возможно, т. к. среднее время

жизни клеток человека обычно много больше среднего времени жизни вируса. В этом случае, согласно (34), постоянная $C_3 \approx 0$.

Формула (30) при $C_3 \approx 0$ и $\gamma \ll 1$ приобретает вид:

$$q_{f1} = q_{f0} + C_5 (2^{-n} - 1) + C_6 \left(2^{-\frac{n}{\gamma}} - 1 \right) + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left(\frac{n^2}{2} - \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} n \right) \quad (35)$$

При $C_3 \approx 0$ безразмерное время затухания воздействия второй популяции на первую (32) равно $n_{имм} = \frac{2}{\ln 2} \approx 2,9$, размерное время (33) равно $t_{имм} = \frac{2}{\ln 2} T_1 \approx 2,9 T_1 \approx 400$ суток.

Получившееся время возникновения коллективного иммунитета – почти 3 средних времени жизни клетки особи. После окончания воздействия второй популяции на первую, последнее слагаемое в (35) становится равным нулю. Происходит свободное размножение первой

популяции. Учитывая также $\gamma \ll 1$, можно записать:

$$q_{f1} = q_{f0} + C_5(2^{-n} - 1) - C_6 \quad (36)$$

Закон свободного размножения популяции имеет вид [1]:

$$q_{f1} = \frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} + \left(\frac{q_{f0} - q_{m0}}{3} \right) 2^{-n} \quad (37)$$

где q_{f0} — начальная частота рассматриваемого рецессивного аллеля у женщины, q_{m0} — у мужчины.

Сравнивая (36) и (37) находим $C_5 = \frac{q_{f0} - q_{m0}}{3}$. Как и следовало ожидать, получилось

$C_6 = 0$, т. к. q_{f1} при свободном размножении особей не должно зависеть от величины γ . Поэтому формулу (35) можно переписать в виде:

$$q_{f1} = q_{f0} + \left(\frac{q_{f0} - q_{m0}}{3} \right) (2^{-n} - 1) + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left(\frac{n^2}{2} - \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} n \right) \quad (38)$$

На Рисунке 2 показано изменение частоты аллеля q_{f1} первой (человеческой) популяции со временем при отсутствии воздействия, кривая 1, и при наличии воздействия, кривая 2, со стороны второй (вирусной) популяции.

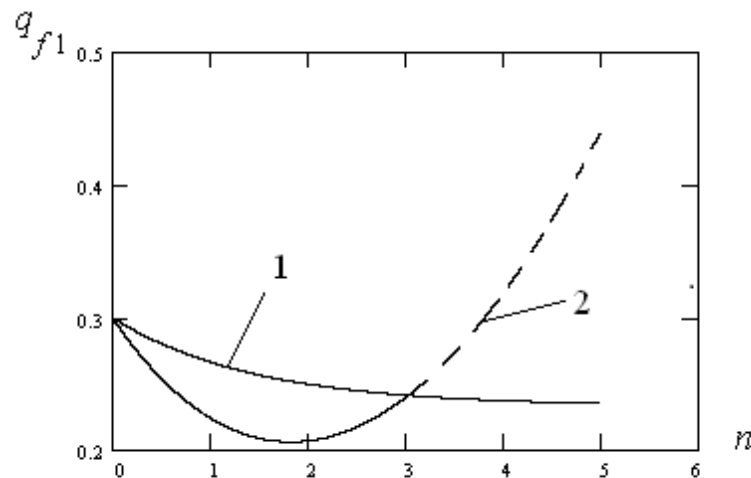


Рисунок 2. Изменение частоты аллеля q_{f1} со временем у первой (человеческой) популяции при отсутствии воздействия второй (вирусной) популяции, кривая 1 и при наличии воздействия, кривая 2. Параметры расчета $q_{f0} = 0,3$; $q_{m0} = 0,1$; $\gamma = 0,05$; $\alpha_1 = -0,1$; $\alpha_2 = -0,01$.

Из Рисунка 2. видно, что частота аллеля при отсутствии воздействия вирусной популяции постепенно падает, приближаясь к равновесному значению $q_{f1} = \frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} = 0,23$.

При воздействии вирусной популяции частота аллеля, на который осуществляется воздействие, кривая 2, сначала падает очень быстро за счет гибели клеток и, соответственно,

аллелей, но затем, по мере выработки иммунитета при $n_{имм} = \frac{2}{\ln 2} \approx 2,9$ и размножения клеток, частота возрастает, достигая нормального уровня, соответствующего кривой 1. Дальнейший рост кривой 2, показанный пунктиром, по-видимому, биологического смысла не имеет.

Таким образом, использованная генетико-математическая модель взаимодействия популяций, основанная на законе Харди-Вайнберга, позволяет рассчитать некоторые характерные особенности процесса взаимодействия популяций. Ее можно использовать при оценке длительности пандемии COVID-19.

Отмечено, что вирусная популяция взаимодействует не с человеческой популяцией, как совокупностью очень сложных организмов, а с популяцией отдельных клеток органов человека. В качестве примера использованы клетки печени. Показано, что длительность процесса пандемии в этом случае составляет примерно 400 суток.

С помощью уравнений развития популяции показано, что клетки человеческой популяции сначала интенсивно гибнут под воздействием вирусов, но затем, при выработке иммунного ответа, за счет размножения клеток, орган человека восстанавливается до нормального уровня. Гибель особи (человека) при вирусной атаке является достаточно эксклюзивным событием, связанным с полным поражением уже заранее ослабленного по сопутствующим причинам органа.

Показана динамика развития вирусной популяции при взаимодействии ее с человеческой популяцией. Рассчитана интенсивность гибели вирусов, в частности гриппа, как хорошо изученного заболевания, при действии иммунной системы человека.

Многомасштабные методы моделирования

Новые математические и вычислительные методы имеют решающее значение для проведения исследований во многих областях медицины, биофизики и биологии, таких как геномика, молекулярная биология, клеточная биология, биология развития, нейробиология, экология и эволюция. Современное цифровое здравоохранение, ядерная медицина, биофизика, биология, медицинская иммунология создают новые проблемы, которые стимулируют развитие нового биофизического контура и математических моделей геномно-клеточного - организменного ядерного синтеза. При этом эффективно используются: детерминированные, стохастические, гибридные, многомасштабные методы моделирования, а также аналитические и вычислительные методы.

Ключом к использованию метода глубокого обучения является установление такого отображения посредством обучения в обход генерации временных курсов, что приводит к массовому ускорению прогнозируемых результатов (Рисунок 3). Используется небольшая часть данных, генерируемых моделью на основе механизма, для обучения нейронной сети. Данные, генерируемые механистической моделью, должны быть достаточно большими, чтобы обеспечить надежное обучение, но достаточно малыми, чтобы генерация данных была вычислительно осуществима [5].

Показана гипотетическая биологическая сеть и соответствующая механистическая модель. Механистическая модель используется для генерации обучающего набора данных, который используется для обучения нейронной сети. В зависимости от конкретной механистической модели обученная нейронная сеть может работать на порядок быстрее, позволяя исследовать гораздо большее параметрическое пространство системы (Рисунок 3).

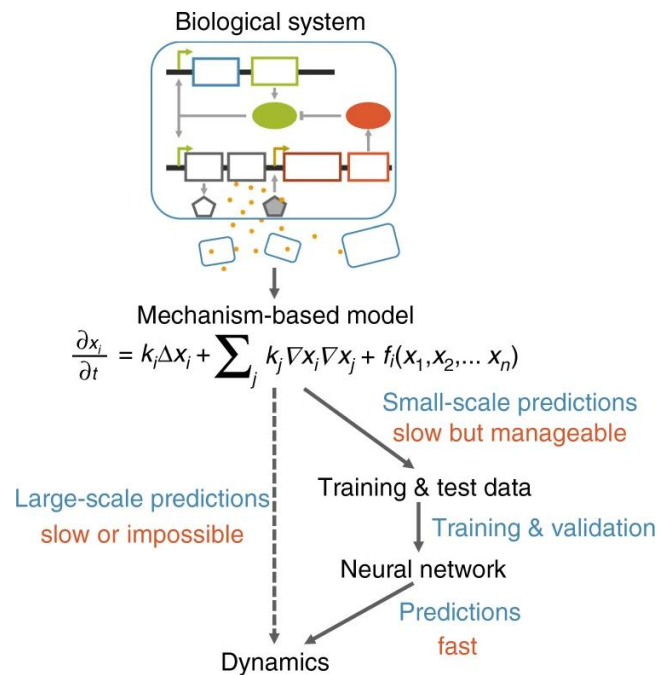


Рисунок 3. Использование искусственной нейронной сети для сложной биологической модели, основанной на механизмах многомасштабных методов моделирования [5].

Психонейроиммунология и психонейроиммуоэндокринология

Психонейроиммуоэндокринология, впервые описанная в 1936 году, представляет собой изучение взаимодействий между психикой, нервными и эндокринными функциями и иммунными реакциями. Психонейроиммуоэндокринологи — это применение медицинских знаний для лечения различных аллергических, иммунных, аутоиммунных, ревматических, неопластических, эндокринных, сердечно-сосудистых и стоматологических патологий, а также других заболеваний. Эпигенетические факторы и основные стрессы от различных типов стимулов, действующих через различные пути и нейротрансмиттеры, в значительной степени участвуют в изменении психонейроиммуоэндокринной оси, что приводит к возникновению заболевания (Рисунок 4) [6].

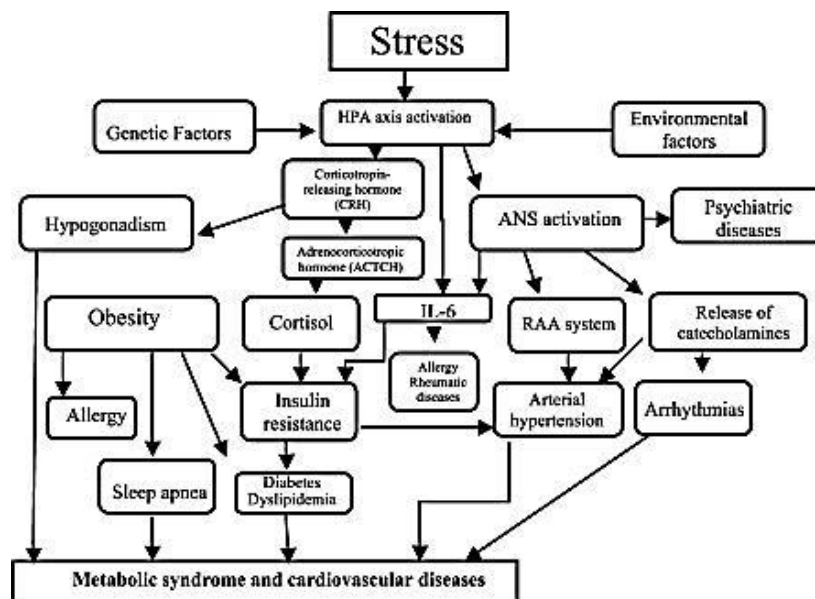


Рисунок 4. Ось стресса и психонейроиммуоэндокринология [6].

У людей с психотическими расстройствами, помимо центральной нервной системы (ЦНС), наблюдаются нарушения в работе нескольких систем органов, что способствует избыточной смертности. Исследованы [7] изменения в не-ЦНС системах в начале психоза, как изменения в не-ЦНС системах сравниваются с изменениями в ЦНС, или как они связаны с симптомами. Многомасштабные методы моделирования и систематический мета-обзор, суммируют размеры эффектов как для ЦНС (фокусируясь на структурных, нейрофизиологических и нейрохимических параметрах мозга), так и для дисфункции без ЦНС (фокусируясь на иммунной, кардиометаболической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системах) при первом эпизоде психоза.

Соответствующие метаанализы были выявлены в ходе систематического поиска Pubmed, и методологическое качество этих исследований было оценено с использованием контрольного списка AMSTAR (измерительный инструмент для оценки систематических обзоров). Результаты показывают, что при психозе существуют устойчивые изменения в системах, не связанных с ЦНС, и что они в целом сходны по величине с целым рядом изменений в ЦНС [7].

Психотические расстройства во всем мире являются крайне инвалидирующими условиями с экономическими затратами. Эпидемиологические исследования показали, что люди с психотическими расстройствами умирают на 15–20 лет раньше, чем население в целом, и что 60% или более этой преждевременной смертности связано с не-ЦНС, преимущественно сердечно-сосудистыми причинами. Плохое физическое здоровье традиционно возлагается на вторичные последствия болезни, будь то последствия самой болезни (например, негативные симптомы, ведущие к малоподвижному образу жизни и плохому питанию), или следствие лечения (например, применение антипсихотических препаратов второго поколения). Однако в последние годы исследования у пациентов с первым эпизодом заболевания показали дисфункцию кардиометаболической системы, иммунной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Рисунок 5) [7].

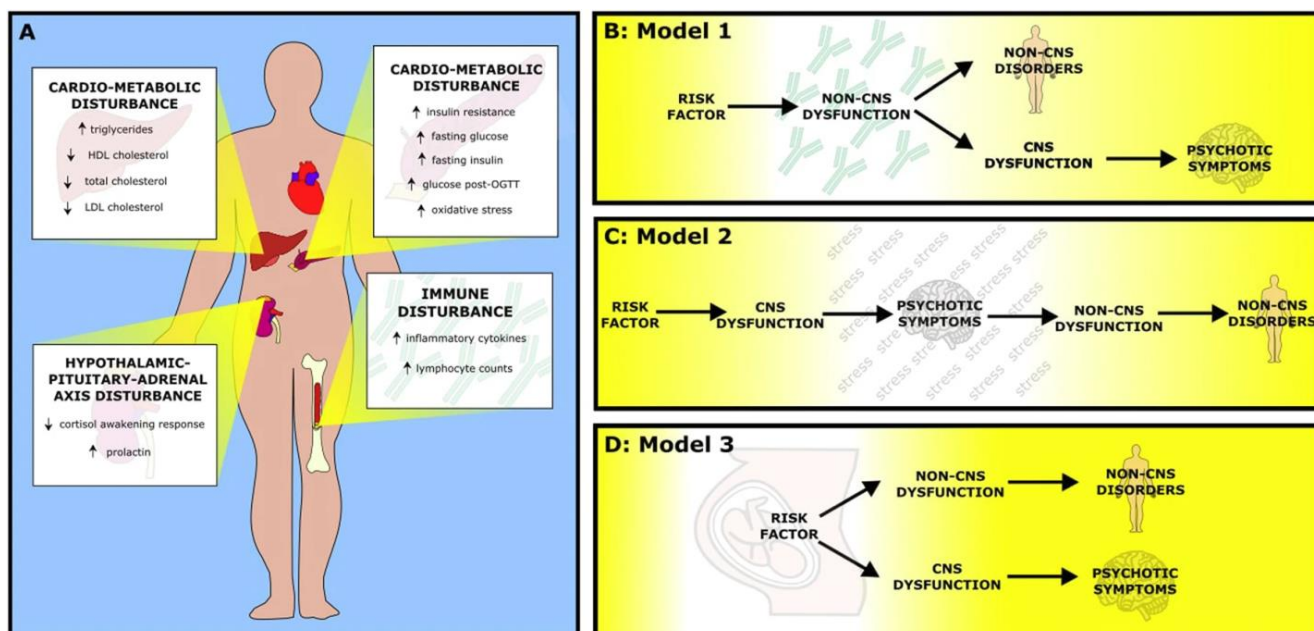


Рисунок 5. Психотические расстройства включают в себя сразу несколько систем [7].

Аномалии в полиорганных системах в дополнение к ЦНС наблюдаются в начале психотических расстройств с аналогичными величинами, наблюдаемыми в ЦНС. Хотя

причинно-следственная связь между не-ЦНС и изменениями ЦНС еще предстоит установить, эти данные указывают на то, что психоз включает в себя несколько систем с самого начала заболевания, хотя и недостаточны для определения его как мультисистемного расстройства (Рисунок 5) [7].

Индивидуум или группа индивидуумов, выделенных из популяции клеток, могут быть охарактеризованы с точки зрения их биофизических свойств, экспрессии генов, белковых и метаболических характеристик. Данные, собранные в ходе экспериментов, затем включаются в математические модели, которые помогут интерпретировать их и в дальнейшем информировать дизайн биопроцесса. С другой стороны, экспериментальные данные помогут подтвердить правильность предложенных математических моделей (Рисунок 6) [8].

Individual based models (IBM) обладает потенциалом для интеграции измерений белка с геномикой, транскриптомикой и метаболомикой, а также для прогнозирования динамики системы в различных масштабах и в различных средах, давая лучшую оценку общей производительности системы (Рисунок 6) [9].

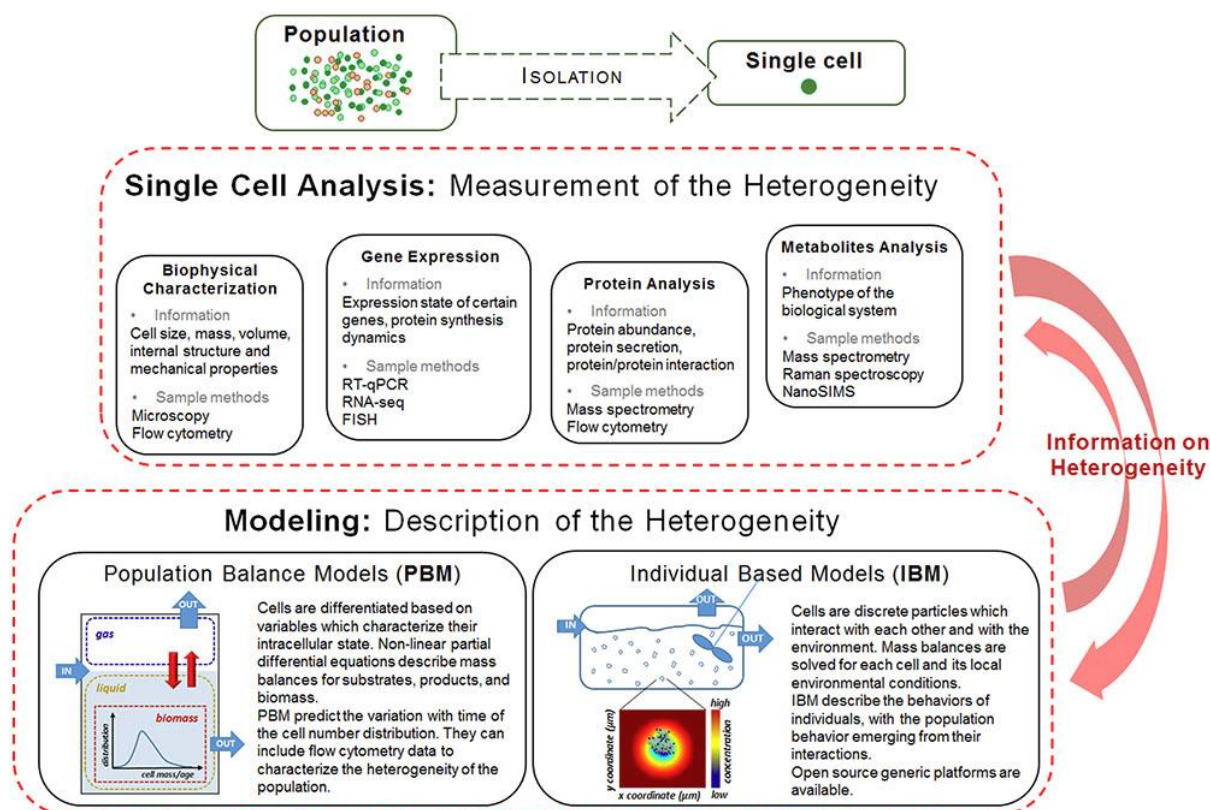


Рисунок 6. Методы одноклеточного анализа и подходы к моделированию для характеристики гетерогенности популяции [8].

Искусственный интеллект и цифровое здравоохранение: пациентоориентированная парадигма перехода на новый этап комплаенса «Врач-пациент»

Одним, из примеров является гериатрическая система доступности качественной медицинской помощи посредством внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения, которая ставит задачу внедрения межведомственной и мультидисциплинарной пациентоориентированной парадигмы — как стратегии увеличения продолжительности жизни в регионе [10].

Внедрение гериатрической системы доступности качественной медицинской помощи посредством внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и

принципов цифрового здравоохранения, включает в себя [10]:

- синхронизацию работы региональных телемедицинских консультаций (ТМК) и федеральных ТМК по профилю «гериатрия»;
- внедрение умных микророботов;
- использование миниатюрных девайсов для анализа крови (в т. ч. на сахар) и ЭКГ на дому;
- оценку эффективности мобильных гаджетов здоровья;
- тиражирование электронных когнитивных тест-тренингов в амбулаторных условиях, с биологически обратной связью.

Внедрение «Гериатрической системы доступности качественной медицинской помощи посредством внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения» позволит решить целый ряд проблем в области здравоохранения [11]:

- существенно повысить доступность специализированной медицинской помощи, для граждан пожилого и старческого возраста,
- расширить спектр сервисных и медицинских услуг населению,
- реально внедрить использование медицинской документации в электронном виде,
- повысить качество оказания медицинской помощи на всех ее этапах за счет потенциально быстрого и регламентированного вовлечения в процесс оказания медицинской помощи медицинских работников и самого пациента,
- реализуется мотивация пациента, как на выполнение врачебных рекомендаций, так и на ведение здорового образа жизни, употребление функционально-сбалансированного питания, дозированной физической активности.

Новые компетенции психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология

Новые компетенции психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология играют современную роль в междисциплинарной науке и межведомственном планировании и принятии решений [11]. Наличие инновационных технологий, таких как секвенирование следующего поколения и коррелированные инструменты биоинформатики, позволяют глубже исследовать перекрестные нейросетевые взаимосвязи между микробиотой и иммунными реакциями человека [11].

Иммунный гомеостаз — это баланс между иммунологической толерантностью и воспалительными иммунными реакциями — является ключевой особенностью в исходе здоровья или болезни. Здоровая микробиота — это качественное и количественное соотношение разнообразных микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека.

Микробиота кишечника оказывает сильное влияние на форму и качество иммунной системы, соответственно, иммунная система определяет состав и локализацию микробиоты.

Таким образом, здоровая микробиота непосредственно модулирует кишечный и системный иммунный гомеостаз.

Тиражирование функциональных продуктов питания для внедрения инноваций функционально-сбалансированного питания: стратегия формирования иммунитета и здоровой микробиоты – от здоровья матери и ребенка до активного долголетия 80+, 90 лет и старше.

Авторские разработки [12], позволяют установить эффективность инновационных генетических и эпигенетических технологий, коррелированные инструменты

биоинформатики и искусственного интеллекта, для нейросетевого взаимодействия между микробиотой и иммунными реакциями человека.

Тиражирование функциональных продуктов питания для внедрения инноваций функционально-сбалансированного питания: стратегия формирования иммунитета и здоровой микробиоты — от здоровья матери и ребенка до активного долголетия 80+, 90 лет и старше, позволит решить целый ряд проблем в области здравоохранения [12]:

–создание новой современной эпигенетической, микробиотической и диетической защиты *Homo sapiens* и мозга *H. sapiens*, с помощью создания (культивирования) персонафицированной здоровой биомикробиоты,

–повысить эффективность инновационных генетических и эпигенетических технологий, коррелированные инструменты биоинформатики и искусственного интеллекта, для нейросетевого взаимодействия между здоровой микробиотой и иммунными реакциями человека.

Внедрение новых компетенций психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология, позволила:

–созданию коммуникационного информационного пространства — новая управляемая здоровая биомикробиота и персонализированное функциональное и сбалансированное питание «мозга и микробиоты» — как долговременная медицинская программа пациента, которая позволяет комбинированному применению питательной эпигенетики и фармэпигенетики, а главное проведению профилактики полипрагмазии,

–актуализации общественного кластера: функциональные продукты питания, здоровая биомикробиота, здоровый образ жизни и управляемое защитное воздействия окружающей среды, искусственный интеллект и электромагнитная информационная нагрузка/перегрузка — ответственны за работу иммунной системы и ее способности своевременного иммунного ответа на пандемические атаки,

–тиражированию основных современных инструментов и методик эпигенетической защиты здорового старения и долголетия человека разумного,

–актуализации новой современной роли иммунного гомеостаза, с использованием микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты, для своевременного иммунного ответа организма человека на инфекционные «вызовы»,

–тиражированию авторских разработок [12], которые позволяют управлять острым и хроническим стрессом, снижают аллостатическую перегрузку, повышают нейропластичность мозга, включают гибридные и комбинированные инструменты и методики нейрореабилитации и психонейроиммунореабилитации.

Таким образом, нейродегенеративные и возраст — ассоциированные хронические заболевания, при которых имеют место такие патофизиологические проявления как нестабильность генома и эпигенома, окислительный стресс, хроническое воспаление, укорочение теломер, утрата протеостазиса, митохондриальные дисфункции, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации преимущественно инициируются несбалансированным питанием и дисбалансом симбиотической кишечной микробиоты.

Суммарный геном нормальной микробиоты содержит в 100 раз больше генов, чем геном человека. В микробных сообществах, относящихся к нормальной микрофлоре человека, эволюционно сформировались межклеточные сети, представляющие систему трофических и энергетических взаимосвязей внутри кишечного микробиоценоза. Учитывая, что 90% энергии для клеток пищеварительного тракта производится кишечными бактериями

и именно микроорганизмы являются ключевым звеном, стартерами возникновения, а затем эволюции и эпигенетики биологической жизни, включая человека, на нашей планете — необходимо соответствующее управление биоэнергией.

Молекулярными, клеточными и средовыми основами здоровья и долголетия являются метагеном и эпигеном человека, а полноценность их реализации в конкретных условиях жизнедеятельности *H. sapiens* — являются многомасштабные методы моделирования и прогнозирования.

Иммунная система человека и микробиота совместно эволюционируют, и их сбалансированное системное взаимодействие происходит в течение всей жизни. Эта тесная ассоциация и общий состав, и богатство микробиоты играют важную роль в модуляции иммунитета хозяина и могут влиять на иммунный ответ при вакцинации.

Выводы

—Новые компетенции психонейроиммуноэндокринологии и психонейроиммунология играют современную роль в междисциплинарной науке и межведомственном планировании и принятии решений.

—Внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения, будут способствовать развитию современного нейробыта и нейромаркетинга.

—Современный нейробыт и нейромаркетинг выстраивают вокруг *H. sapiens* в рамках «разумной среды» — «здоровое индивидуальное пространство».

—Искусственный интеллект во взаимодействии с цифровым здравоохранением, является пациентоориентированной парадигмой в решении проблем современного здравоохранения.

—Стандартизация новых компетенций многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения — это переход на новый этап комплаенса «Врач–пациент».

—Алгоритмы и маршрутизация цифрового здравоохранения, с расширением психонейрокоммуникаций профессиональных интересов в медицине, экономике, социологии, культурологии, позволяет достичь поставленных стратегических целевых показателей в национальном проекте «Демография».

—Внедрение «Гериатрической системы доступности качественной медицинской помощи посредством внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения» — стратегия увеличения продолжительности жизни в регионе.

—Надежность системы цифрового здравоохранения актуализирует развитие новых математических моделей и прогнозов развития современной медицины.

Список литературы:

1. Волобуев А. Н., Давыдкин И. Л., Колсанов А. В., Кудлай Д. А. Математическая генетика. Самара, 2020.
2. Либберт Э. Основы общей биологии. М.: Мир, 1982.
3. Фогель Ф, Мотульски М. Генетика человека. Т. 1-3. М.: Мир, 1990.
4. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М.: Мир, 1978.
5. Wang S., Fan K., Luo N., Cao Y., Wu F., Zhang C., ... You L. Massive computational acceleration by using neural networks to emulate mechanism-based biological models // Nature communications. 2019. V. 10. №1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12342-y>

6. González-Díaz S. N., Arias-Cruz A., Elizondo-Villarreal B., Monge-Ortega O. P. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications // *World Allergy Organization Journal*. 2017. V. 10. №1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>
7. Pillinger T., D'Ambrosio E., McCutcheon R., Howes O. D. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models // *Molecular psychiatry*. 2019. V. 24. №6. P. 776-794. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9>
8. González-Cabaleiro R. et al. Heterogeneity in pure microbial systems: experimental measurements and modeling // *Frontiers in microbiology*. 2017. V. 8. P. 1813. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01813>
9. Hellweger F. L., Clegg R. J., Clark J. R., Plugge C. M., Kreft J. U. Advancing microbial sciences by individual-based modelling // *Nature Reviews Microbiology*. 2016. V. 14. №7. P. 461-471. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.62>
10. Романчук П. И., Волобуев А. Н. Современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия *Homo sapiens* // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №1. С. 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
11. Романчук П. И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №2. С. 67-110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>
12. Романчук Н. П. Здоровая микробиота и натуральное функциональное питание: гуморальный и клеточный иммунитет// Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №9. С. 127-166. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>

References:

1. Volobuev, A. N., Davydkin, I. L., Kolsanov, A. V., & Kudlai, D. A. (2020). *Matematicheskaya genetika*. Samara. (in Russian).
2. Libbert, E. (1982). *Osnovy obshchei biologii*. Moscow. (in Russian).
3. Fogel, F., & Motulski, M. (1990). *Genetika cheloveka*, (1-3). Moscow. (in Russian).
4. Li, Ch. (1978). *Vvedenie v populyatsionnyu genetiku*. Moscow.
5. Wang, S., Fan, K., Luo, N., Cao, Y., Wu, F., Zhang, C., ... & You, L. (2019). Massive computational acceleration by using neural networks to emulate mechanism-based biological models. *Nature communications*, 10(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12342-y>
6. González-Díaz, S. N., Arias-Cruz, A., Elizondo-Villarreal, B., & Monge-Ortega, O. P. (2017). Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organization Journal*, 10(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>
7. Pillinger, T., D'Ambrosio, E., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2019). Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Molecular psychiatry*, 24(6), 776-794. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9>
8. González-Cabaleiro, R., Mitchell, A. M., Smith, W., Wipat, A., & Ofițeru, I. D. (2017). Heterogeneity in pure microbial systems: experimental measurements and modeling. *Frontiers in microbiology*, 8, 1813. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01813>
9. Hellweger, F. L., Clegg, R. J., Clark, J. R., Plugge, C. M., & Kreft, J. U. (2016). Advancing microbial sciences by individual-based modelling. *Nature Reviews Microbiology*, 14(7), 461-471. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.62>

10. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2020). Modern Tools and Methods of Epigenetic Protection of Healthy Aging and Longevity of the *Homo sapiens*. *Bulletin of Science and Practice*, 6(1), 43-70. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>

11. Romanchuk, P. (2020). Age and Microbiota: Epigenetic and Dietary Protection, Endothelial and Vascular Rehabilitation, the New Operated Healthy Biomicrobiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(2), 67-110. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>

12. Romanchuk, N. (2020). Healthy microbiota and natural functional nutrition: humoral and cellular immunity. *Bulletin of Science and Practice*, 6(9). 127-166. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>

*Работа поступила
в редакцию 15.10.2020 г.*

*Принята к публикации
19.10.2020 г.*

Ссылка для цитирования:

Волобуев А. Н., Колсанов А. В., Романчук Н. П., Романов Д. В., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф. Генетико-математическое моделирование взаимодействия популяций, новая психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №11. С. 85-103. <https://doi.org/10.33619/10.33619/2414-2948/60/09>

Cite as (APA):

Volobuev, A., Kolsanov, A., Romanchuk, N., Romanov, D., Davydkin, I., & Pyatin, V. (2020). Genetic-Mathematical Modeling of Population Interaction, New Psychoneuroimmunoendocrinology and Psychoneuroimmunology. *Bulletin of Science and Practice*, 6(11), 85-103. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/10.33619/2414-2948/60/09>