

Математическая модель взаимодействия вирусов в эпителии дыхательных путей

Червяков Никита
Михайлович

аспирант МГУ им. М.В.Ломоносова

Москва

17.10.2025

- В пандемию COVID-19 в период 2020-2021 годов наблюдалось снижение заболеваемости, вызванной вирусами гриппа и другими респираторными вирусами [1].
- В 2021 году наблюдалось снижение заболеваемости гриппом до 5-10% от уровня 2019 года [2].
- В указанный период существенно снизилась заболеваемость респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом и парагриппом [1].

[1] -Соминина, А.А. и др., Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 20(4), pp.28-39.

[2] - Bender, R.G. et. al., The Lancet Infectious Diseases, 24(9), pp.974-1002.

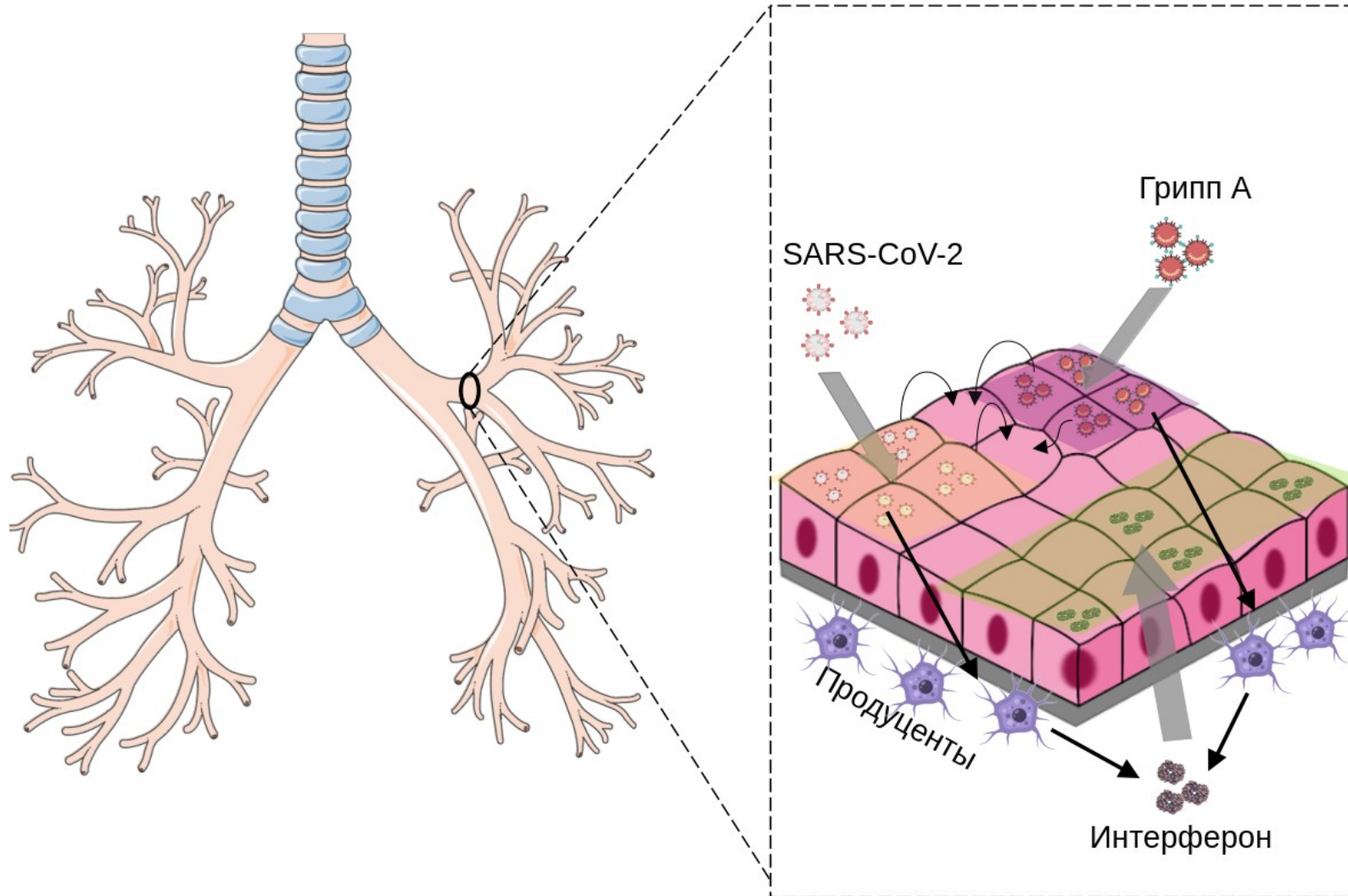
Механизмы снижения заболеваемости гриппом в ходе пандемии COVID-19

- В [1,2] снижение заболеваемости гриппом объясняется следующими механизмами:
 - Противозэпидемические меры, снижающие скорость передачи инфекции в популяции (локдауны, ношение масок);
 - Взаимодействие вирусов в эпителии, снижающее инфекционность вирусов;
- Вирусная интерференция — явление, при котором инфекция одним вирусом влияет на инфекции другими вирусами [3];
- Рассматривается 2 механизма взаимодействия вирусов - действие системы интерферона и конкуренция вирусов за клетки-мишени [3].
- Механизмы интерференции ведут к возникновению периода невосприимчивости к инфицированию вторым вирусом во время инфекции первым.

Цели работы

- Построить модель взаимодействия двух вирусов в эпителии дыхательных путей человека;
- Оценить период полной или частичной невосприимчивости к инфицированию вторым вирусом во время протекания инфекции первым вирусом.

Механизм действия интерферона



Математическая модель взаимодействия вирусов в эпителии дыхательных путей

- Математическая модель состоит из трех блоков:
 - Двух блоков, описывающих динамику инфекции и действие интерферона при вирусных инфекциях SARS-CoV-2 и гриппа;
 - Блок адаптивного противовирусного иммунного ответа на SARS-CoV-2.
- Используется модель противовирусного иммунного ответа Марчука [4];
- Модель была модифицирована для учета взаимодействия двух вирусов и продукции интерферона плазмацитоидными дендритными клетками.

Модель вирусной инфекции в эпителии

$$\frac{dV}{dt} = \nu C_V - \gamma_{VM}V - \gamma_{VC}V(C^* - C_V - C_R - m) \quad (1)$$

$$\frac{dC_V}{dt} = \sigma V(C^* - C_V - C_R - m) - b_m C_V \quad (2)$$

$$\frac{dm}{dt} = b_m C_V + \alpha_C(C^* - C_V - C_R - m) - \alpha_m m \quad (3)$$

$$\frac{dM}{dt} = \chi(M^* - M)V - \alpha_M M \quad (4)$$

$$\frac{dI}{dt} = \rho_I M - \alpha_I I - \sigma_I I(C^* - C_V - C_R - m) \quad (5)$$

$$\frac{dC_R}{dt} = \sigma_R I(C^* - C_V - C_R - m) - \alpha_R C_R \quad (6)$$

V	концентрация вирусов в эпителии дыхательных путей
C_V	концентрация инфицированных клеток реснитчатого эпителия
m	концентрация пораженных клеток реснитчатого эпителия
M	концентрация клеток-продуцентов интерферона
I	концентрация интерферона
C_R	концентрация защищенных клеток реснитчатого эпителия

Модель взаимодействия вирусов

SARS-CoV-2

$$\frac{dV_1}{dt} = \nu_1 C_{V1} + nb_{CE} C_{V1} E - \gamma_{VF} V_1 F - \gamma_{VM1} V_1 - \gamma_{VC1} V_1 (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) \quad (1)$$

$$\frac{dC_{V1}}{dt} = \sigma_1 V_1 (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) - b_{CE} C_{V1} E - b_{m1} C_{V1} \quad (2)$$

$$\frac{dM_{I1}}{dt} = \chi_{M_I1} (M_I^* - M_{I1} - M_{I2}) V - \alpha_{M_I1} M_{I1} \quad (3)$$

Грипп А

$$\frac{dV_2}{dt} = \nu_2 C_{V2} - \gamma_{V2M} V_2 - \gamma_{V2C} V_2 (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) \quad (4)$$

$$\frac{dC_{V2}}{dt} = \sigma_2 V_2 (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) - b_{m2} C_{V2} \quad (5)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \chi_2 (M^* - M_1 - M_2) V_2 - \alpha_M M_2 \quad (6)$$

$$\frac{dm}{dt} = b_{m1} C_{V1} + b_{m2} C_{V2} + \alpha_C (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) - \alpha_m m \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = \rho_I (M_1 + M_2) - \alpha_I I - \sigma_I I (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) \quad (8)$$

$$\frac{dC_R}{dt} = \sigma_R I (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) - \alpha_R C_R \quad (9)$$

Модель адаптивного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 [4]

$$\frac{dM_{AP}}{dt} = \chi_{M_{AP}}(M_{AP}^* - M_{AP})V - \alpha_{M_{AP}}M_{AP} \quad (10)$$

$$\frac{dH_E}{dt} = b_H^E[\rho_H^E M_{AP}(t - \tau_H^E)H_E(t - \tau_H^E) - M_{AP}H_E] - b_p^{H_E}M_{AP}H_EE + \alpha_H^E(H_E^* - H_E) \quad (11)$$

$$\frac{dH_B}{dt} = b_H^B[\rho_H^B M_{AP}(t - \tau_H^B)H_B(t - \tau_H^B) - M_{AP}H_B] - b_p^{H_B}M_{AP}H_BB + \alpha_H^B(H_B^* - H_B) \quad (12)$$

$$\frac{dE}{dt} = b_p^E[\rho_E M_{AP}(t - \tau_E)H_E(t - \tau_E)E(t - \tau_E) - M_{AP}H_EE] - b_{EC}C_VE + \alpha_E(E^* - E) \quad (13)$$

$$\frac{dB}{dt} = b_p^B[\rho_B M_{AP}(t - \tau_B)H_B(t - \tau_B)B(t - \tau_B) - M_{AP}H_BB] + \alpha_B(B^* - B) \quad (14)$$

$$\frac{dP}{dt} = b_p^P\rho_P M_{AP}(t - \tau_P)H_B(t - \tau_P)B(t - \tau_P) + \alpha_P(P^* - P) \quad (15)$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho_F P - \alpha_F F - \gamma_{FV} FV \quad (16)$$

M_{AP}	концентрация антиген-презентирующих клеток
H_E	концентрация Т хэлперов, стимулирующих цитотоксические Т киллеры
H_B	концентрация Т хэлперов, стимулирующих В клетки
E	концентрация цитотоксических Т киллеров
B	концентрация В клеток
P	концентрация плазматических клеток, секретирующих антитела
F	концентрация антител

Оценка параметров модели

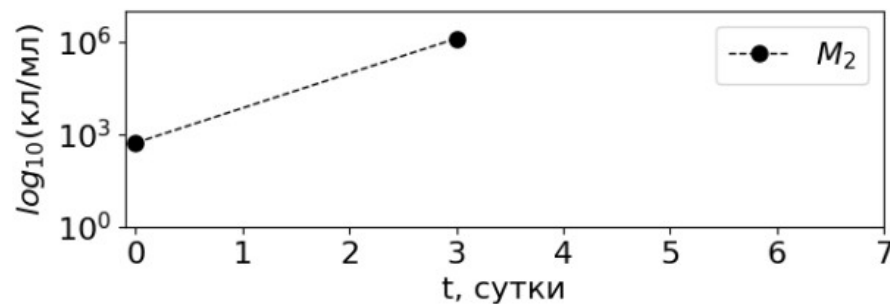
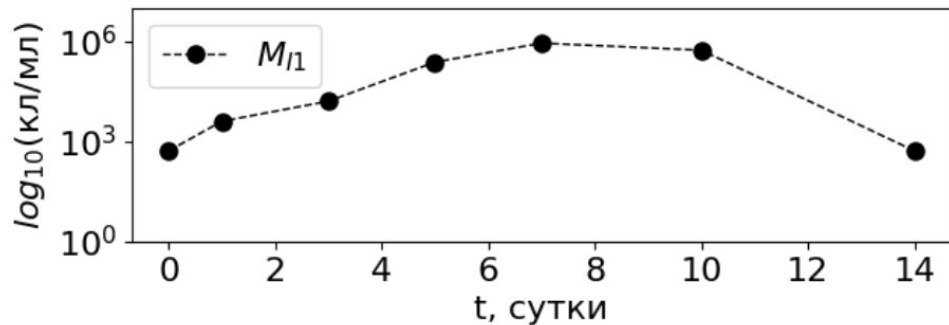
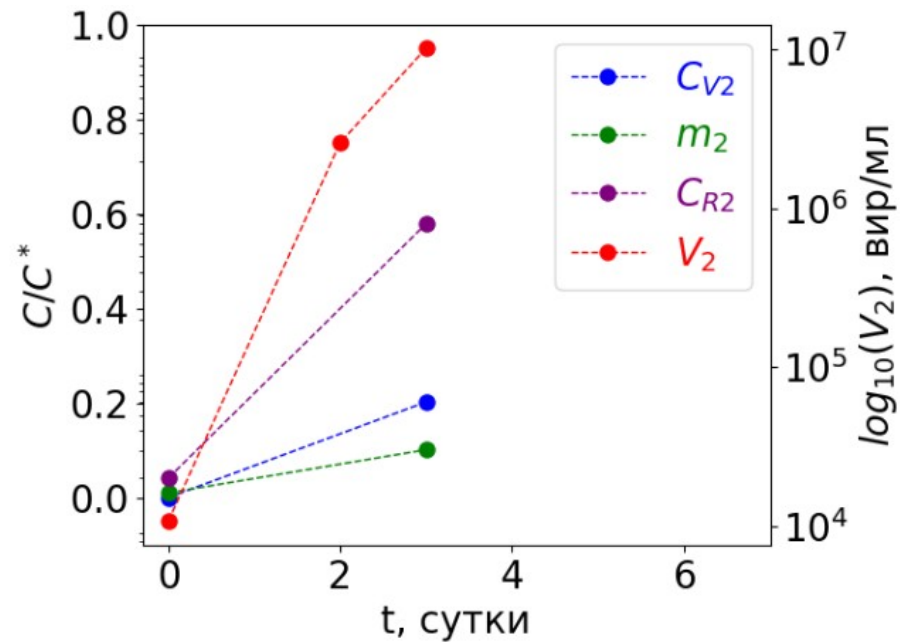
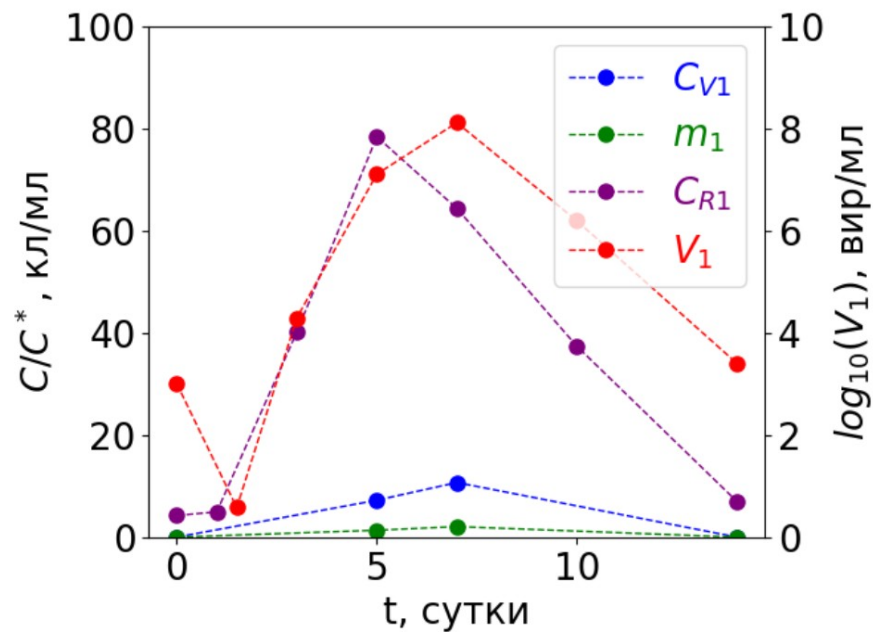
- Динамика переменных оценена по данным [5 - 7] для двух изолированных инфекций;
- Модель настроена на данные изолированного течения каждой инфекции

[5] - Lindeboom, R.G. et.al., Human SARS-CoV-2 challenge uncovers local and systemic response dynamics. Nature, 631(8019), pp.189-198.

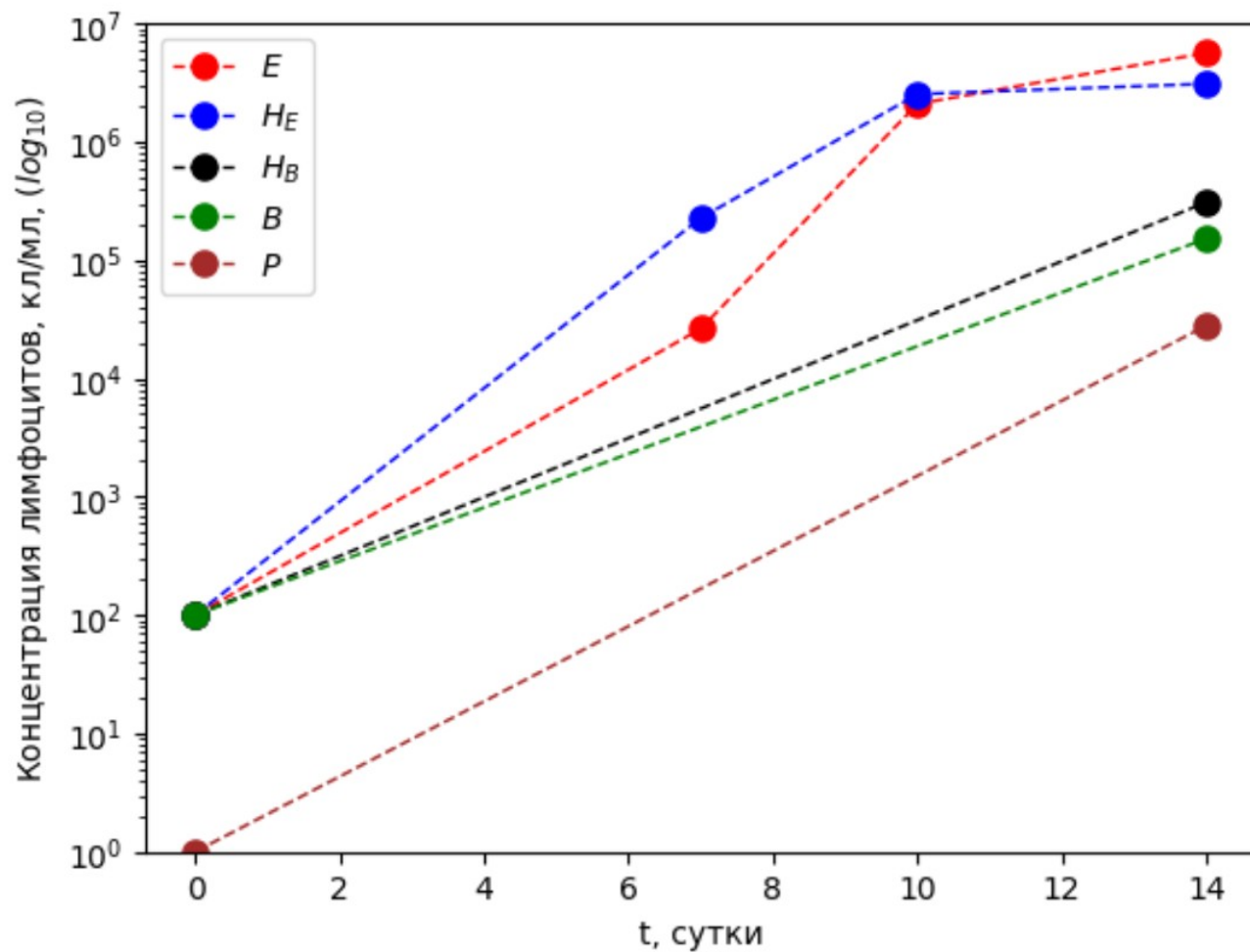
[6] - Gao, K.M., 2021. JCI insight, 6(22), p.e152288.

[7] - Ip, D.K., Clinical Infectious Diseases, 62(4), pp.431-437.

Данные для оценки параметров



Данные для оценки параметров



Оценка параметров модели

- Задача идентификации параметров сводится к задаче минимизации функционала

$$\Phi(\alpha) = \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N \left[\left(\frac{y^{(i)}(t_j, \alpha) - y_{obsj}^{(i)}}{y_{obsj}^{(i)}} \right)^2 + \left(\frac{y^{(i)}(t_j, \alpha) - y_{obsj}^{(i)}}{y^{(i)}(t_j, \alpha)} \right)^2 \right] \rightarrow \min$$

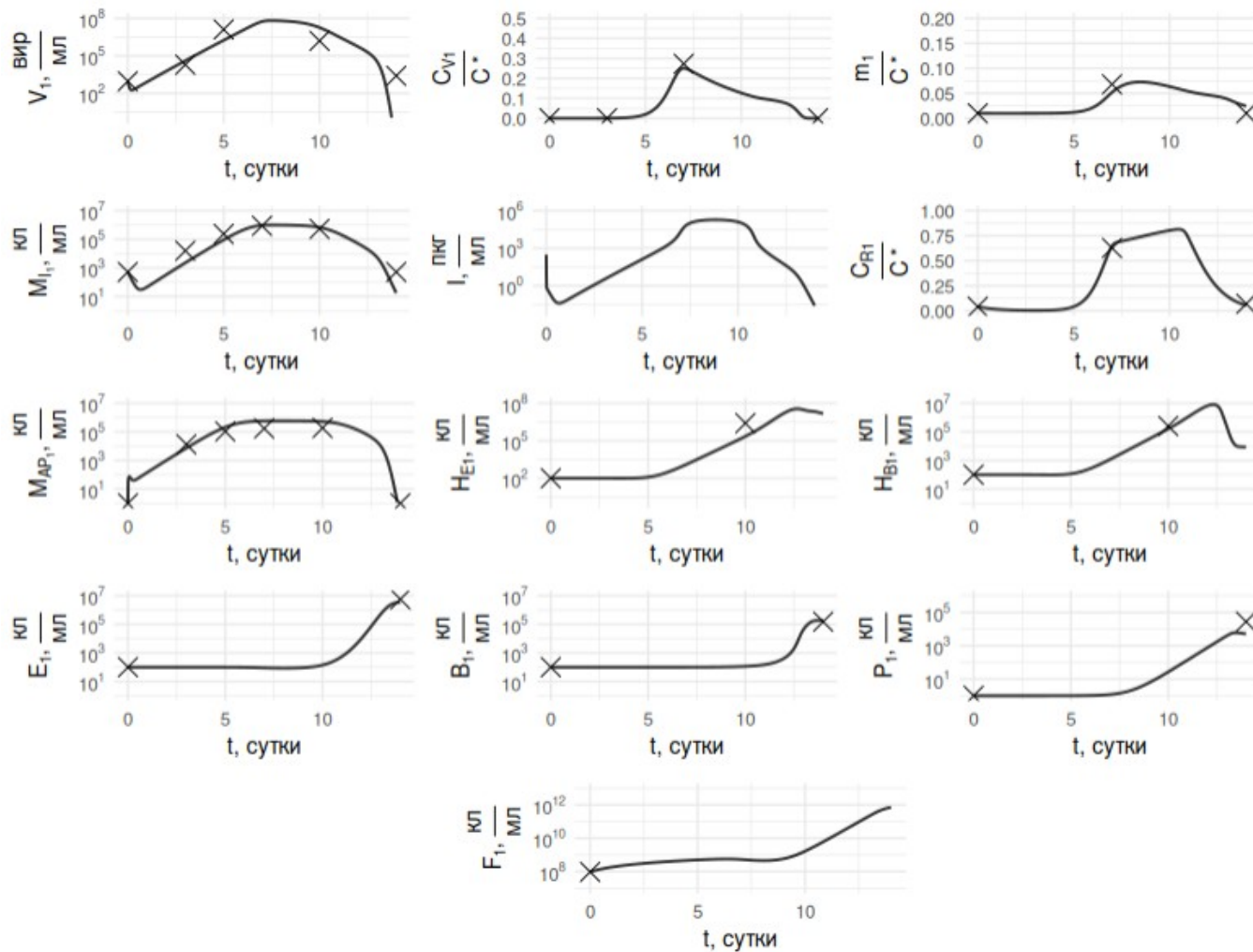
- M - размер вектора экспериментальных данных
- N - размер вектора решений модели
- $y_{obsj}^{(i)}$ - вектор экспериментальных данных
- $y^{(i)}(t_j, \alpha)$ - вектор решений модели
- Задача Коши решалась неявным многошаговым методом Адамса;
- Задача поиска минимума функционала $\Phi(\alpha)$ решалась симплекс-методом Нелдера-Мида и квазиьютоновским методом BFGS.

Схема последовательной оценки параметров модели

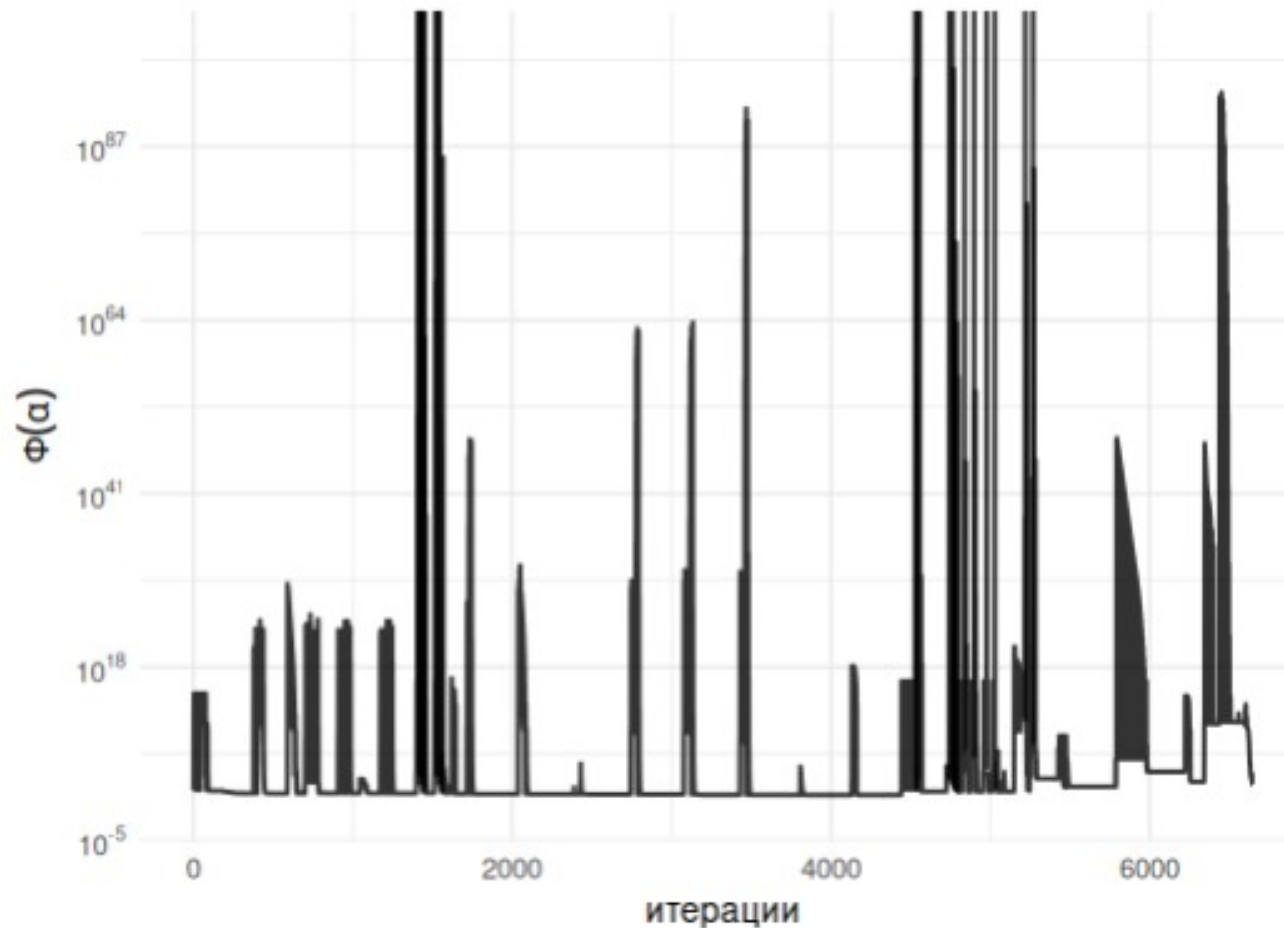


[8] Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний / А.А. Романюха. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 293 с.

Результаты оценки параметров модели инфекции SARS-CoV-2



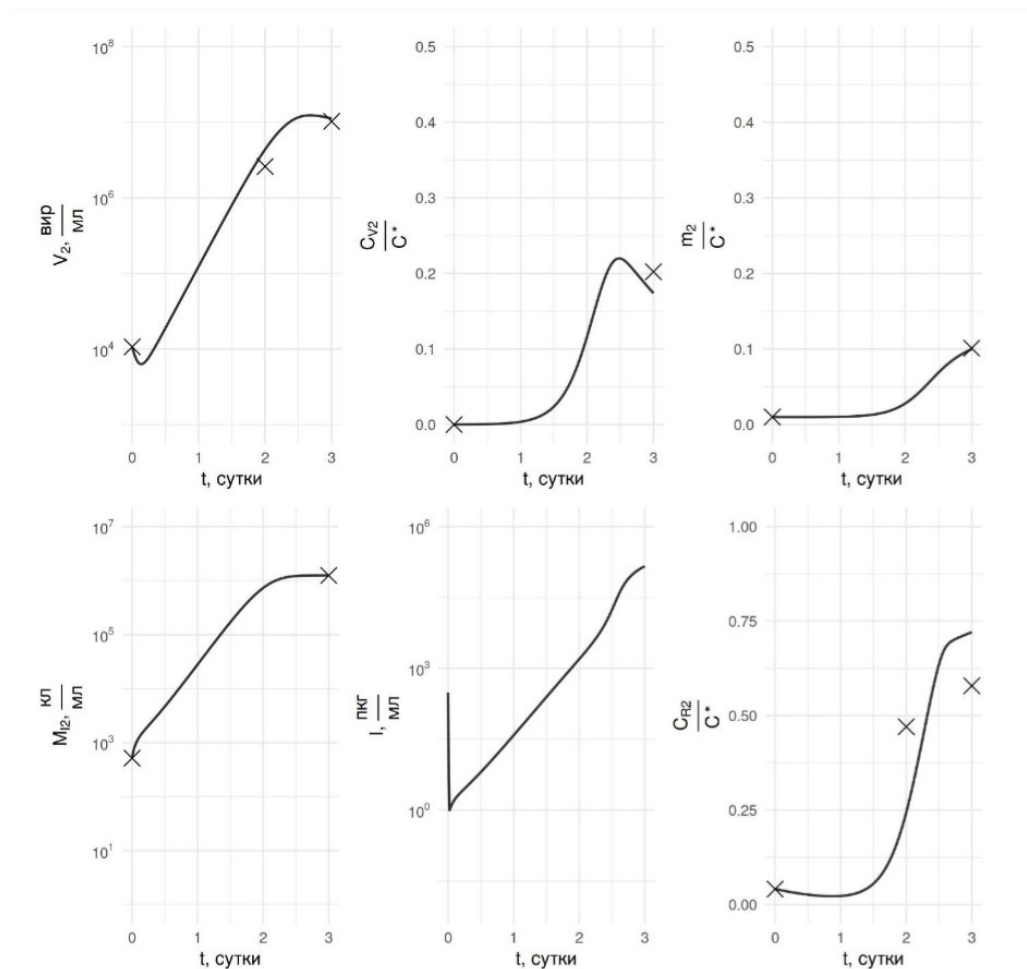
Результаты оценки параметров модели инфекции



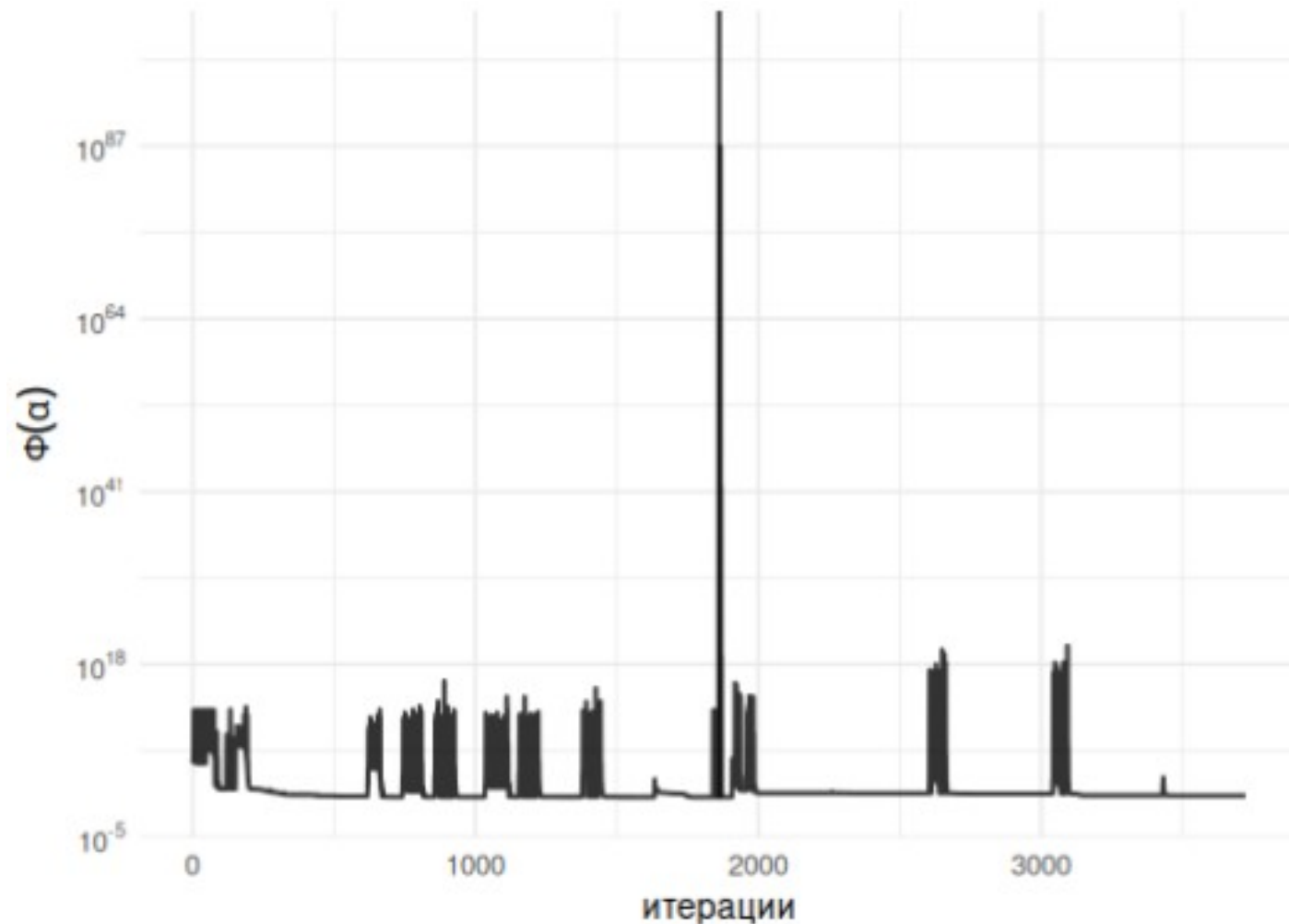
Условием остановки являлось отсутствие дальнейших улучшений при минимизации функционала для различных пар параметров

$$\Phi(\alpha)_f = 105$$

Результаты оценки параметров модели инфекции гриппа



Результаты оценки параметров модели инфекции гриппа



Условием остановки
являлось отсутствие
дальнейших
улучшений при
минимизации
функционала для
различных пар
параметров

$$\Phi(\alpha)_f = 3.53$$

Оценки параметров модели, блоки взаимодействия вирусов в эпителии

Параметр	Допустимый диапазон	Оценка	Единица
ν_1	$10^1 - 10^2$	3.8	$сут^{-1}$
γ_{vm1}	2 – 4	2.95	$сут^{-1}$
γ_{vc1}	$2.29 \times 10^{-8} - 3.57 \times 10^{-10}$	2.87×10^{-8}	$\frac{мл}{кл \times сут}$
σ_1	$2.29 \times 10^{-8} - 3.57 \times 10^{-10}$	2.58×10^{-8}	$\frac{мл}{кл \times сут}$
b_{m1}	0.1 – 1	0.29	$сут^{-1}$
α_{c1}	$3 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-3}$	7×10^{-3}	$\frac{мл}{кл \times сут}$
α_{m1}	0.5 – 1	0.69	$сут^{-1}$
χ_1	$1.59 \times 10^{-6} - 3 \times 10^{-7}$	2.64×10^{-7}	$\frac{мл}{кл \times сут}$
α_{M1}	0.33 – 1	0.78	$сут^{-1}$
$V_1(t = 0)$	$10^3 - 10^4$	9.24×10^2	вир
$C_{V1}(t = 0)$	$1 - 10^3$	1.65	кл

Параметр	Допустимый диапазон	Оценка	Единица
ν_2	$10^1 - 10^2$	1.207	$сут^{-1}$
γ_{vm2}	2 – 4	3.95	$сут^{-1}$
γ_{vc2}	$1.53 \times 10^{-8} - 3.57 \times 10^{-10}$	3.18×10^{-9}	$\frac{мл}{кл \times сут}$
σ_2	$1.53 \times 10^{-8} - 3.57 \times 10^{-10}$	9.36×10^{-8}	$\frac{мл}{кл \times сут}$
b_{m2}	0.1 – 1	1.09	$сут^{-1}$
α_{c2}	$3 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-3}$	7×10^{-3}	$\frac{мл}{кл \times сут}$
α_{m2}	0.5 – 1	0.69	$сут^{-1}$
χ_2	$1.59 \times 10^{-6} - 3 \times 10^{-7}$	6.92×10^{-7}	$\frac{мл}{кл \times сут}$
α_{M2}	0.33 – 1.5	1.48	$сут^{-1}$
$V_2(t = 0)$	$10^4 - 10^5$	1.06×10^4	вир
$C_{V2}(t = 0)$	$1 - 10^3$	1.03×10^2	кл

ρ_I	0.2 – 1	0.6	пкг
σ_I	$4 \times 10^{-5} - 7 \times 10^{-6}$	2.46×10^{-6}	$\frac{мл}{пкг \times сут}$
σ_R	$1.79 \times 10^{-4} - 8.35 \times 10^{-6}$	9.42×10^{-4}	$\frac{мл}{пкг \times сут}$
α_I	0.2 – 1	0.98	$сут^{-1}$
α_R	0.1 – 1	0.117	$сут^{-1}$
C^*	$3.56 \times 10^8 - 8.3 \times 10^8$	4.56×10^8	кл

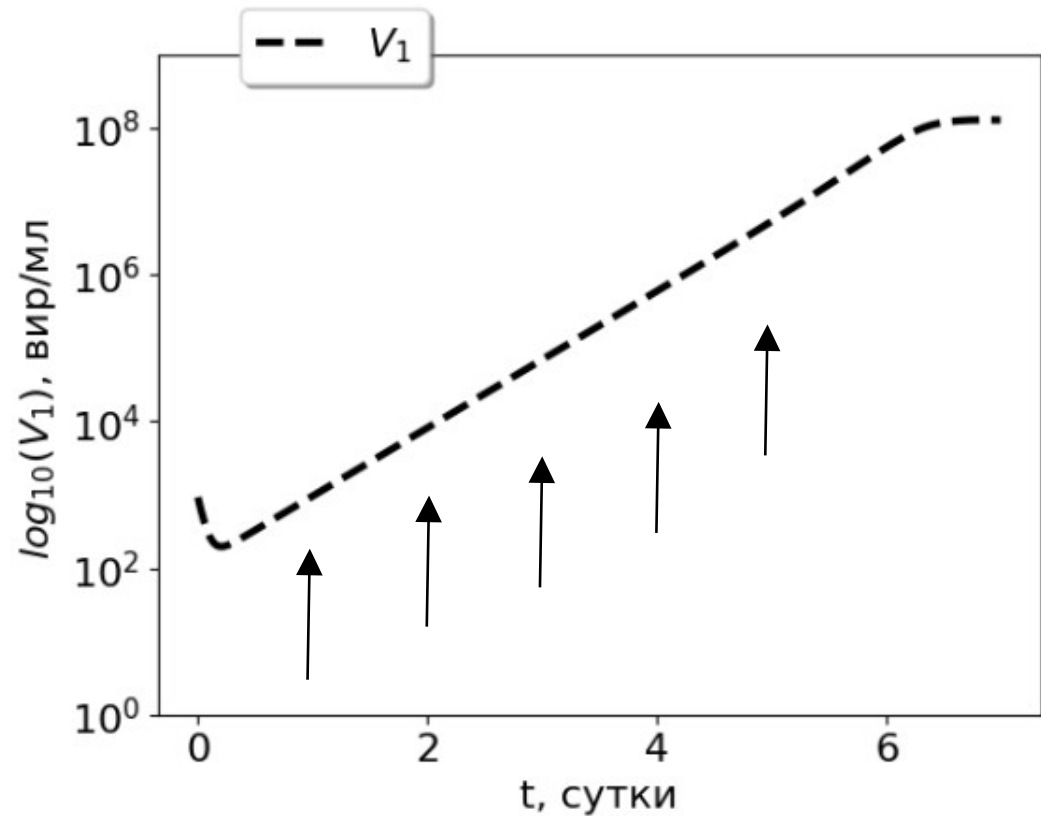
Оценки параметров модели, блок адаптивной иммунной защиты при инфекции SARS-CoV-2

χ_{MAP}	$1.31 \times 10^{-7} - 1.8 \times 10^{-10}$	5.36×10^{-6}	мл $\times$ кл $^{-1} \times$ сут $^{-1}$
α_{MAP}	0.33 - 1.5	1.5	сут $^{-1}$
b_H^E	$3.6 \times 10^{-6} - 1.8 \times 10^{-7}$	8.04×10^{-5}	мл $\times$ кл $^{-1} \times$ сут $^{-1}$
H_E^*	$10^2 - 10^3$	10^2	кл
ρ_H^E	2-4	2	
b_p^{HE}	$3.6 \times 10^{-10} - 1.8 \times 10^{-12}$	1.09×10^{-9}	мл $^2 \times$ кл $^{-2} \times$ сут $^{-1}$
α_H^E	0.4 - 0.8	1	сут $^{-1}$
τ_H^E	0.8 - 1.2	0.37	сут
b_H^B	$3.6 \times 10^{-6} - 1.8 \times 10^{-7}$	6.55×10^{-5}	мл $\times$ кл $^{-1} \times$ сут $^{-1}$
H_B^*	$10^2 - 10^3$	10^2	кл
ρ_H^B	2-4	2	
b_p^{HB}	$3.6 \times 10^{-7} - 1.8 \times 10^{-10}$	1.15×10^{-7}	мл $^2 \times$ кл $^{-2} \times$ сут $^{-1}$
α_H^B	0.4 - 0.8	0.1	сут $^{-1}$
τ_H^B	0.8 - 1.2	0.3	сут
b_p^E	$4.43 \times 10^{-8} - 4.8 \times 10^{-9}$	1.55×10^{-11}	мл $\times$ кл $^{-1} \times$ сут $^{-1}$
E^*	$10^2 - 10^3$	10^2	кл
ρ_E	2-4	2	
b_{EC}	$9.02 \times 10^{-9} - 1.8 \times 10^{-10}$	1.22×10^{-9}	мл $^2 \times$ кл $^{-2} \times$ сут $^{-1}$
α_E	0.33 - 0.5	0.4	сут $^{-1}$

τ_E	0.5 - 1	0.61	сут
b_p^B	$5.48 \times 10^{-8} - 4.3 \times 10^{-9}$	1.6×10^{-10}	мл $\times$ кл $^{-1} \times$ сут $^{-1}$
B^*	$10^1 - 10^2$	10^1	кл
ρ_B	1.5 - 2	3	
α_B	0.05 - 1	0.1	сут $^{-1}$
τ_B	0.5 - 1	0.64	сут
b_p^P	$5.48 \times 10^{-8} - 4.3 \times 10^{-9}$	1.33×10^{-11}	мл $\times$ кл $^{-1} \times$ сут $^{-1}$
P^*	0-1	1	кл
ρ_P	0.5 - 1	1	
α_P	0.33 - 0.5	0.4	сут $^{-1}$
τ_P	0.5 - 1	0.52	сут
ρ_F	$8.64 \times 10^7 - 8.64 \times 10^9$	9.5×10^7	молекул $\times$ кл $^{-1} \times$ сут $^{-1}$
α_F	0.043	0.043	сут $^{-1}$
γ_{VF}	$1.8 \times 10^{-9} - 3.09 \times 10^{-10}$	6.35×10^{-9}	молекул $\times$ кл $^{-1} \times$ сут $^{-1}$

Исследование динамики взаимодействия двух вирусных инфекций в эпителии дыхательных путей человека

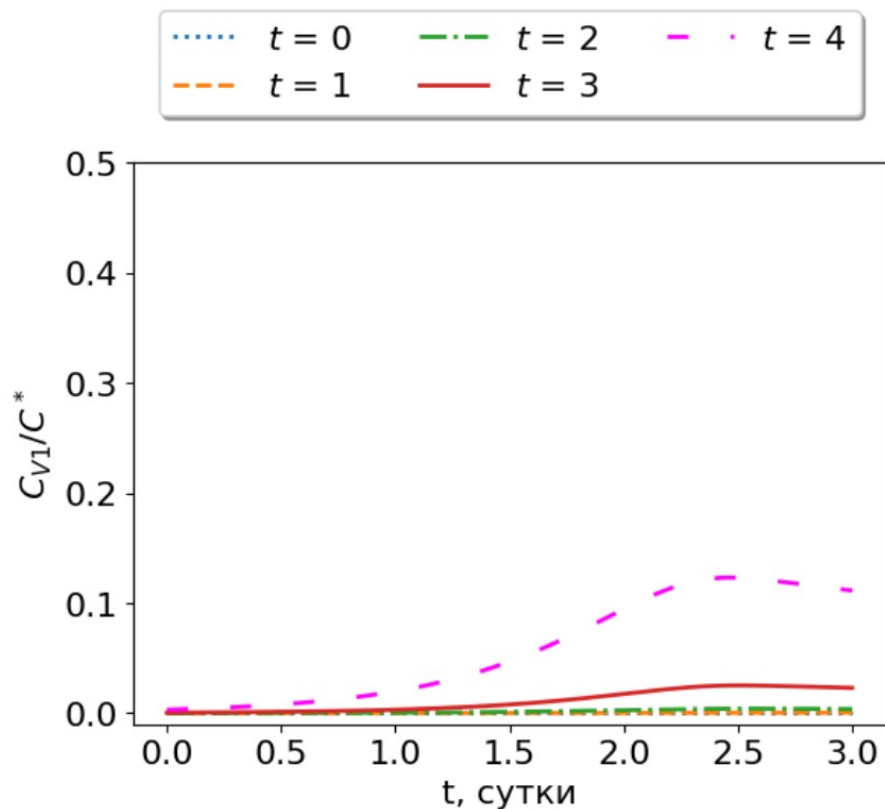
- В вычислительном эксперименте введение «инфекции» вирусом гриппа в модель происходило в разные моменты времени $t[\text{сутки}]$ после инфицирования вирусом SARS-CoV-2;
- Цель вычислительного эксперимента — исследовать, как динамика инфекции гриппа А зависит от динамики инфекции SARS-CoV-2



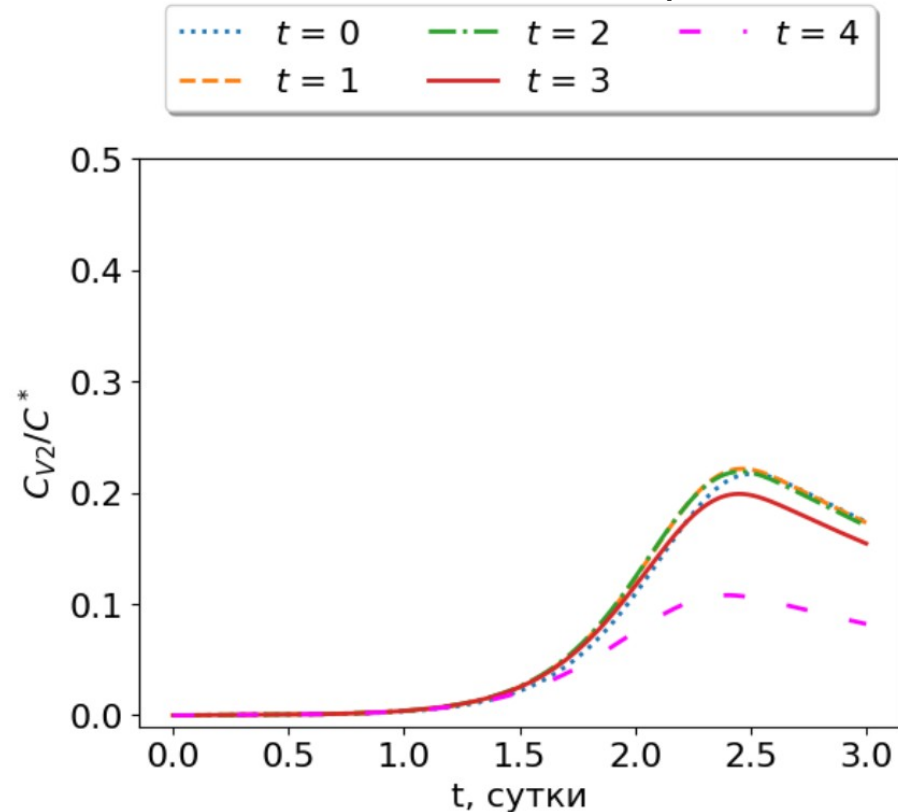
Стрелками обозначены моменты введения «инфекции» вирусом гриппа в модель

Динамика взаимодействия вирусов

SARS-CoV-2



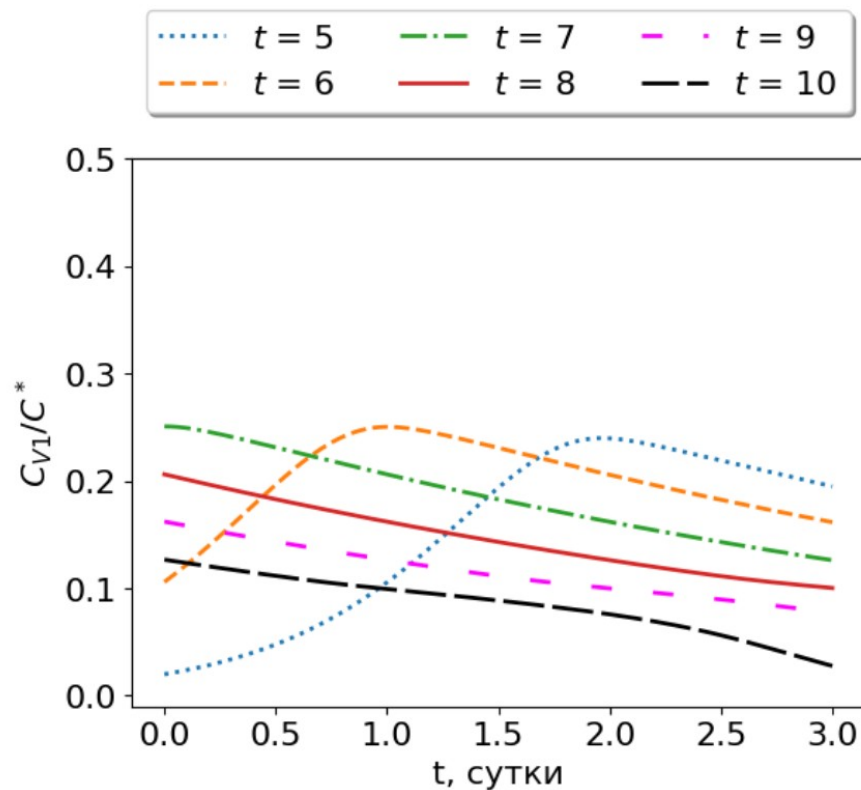
Грипп



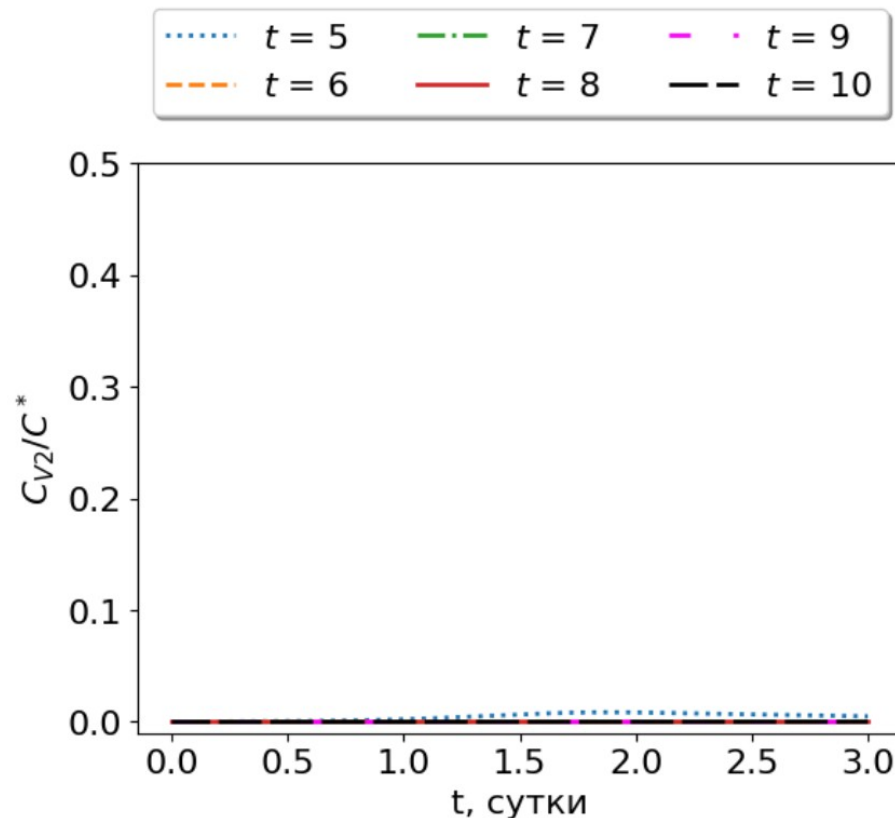
Изменение доли инфицированных клеток двумя вирусами при их взаимодействии

Динамика взаимодействия вирусов

SARS-CoV-2



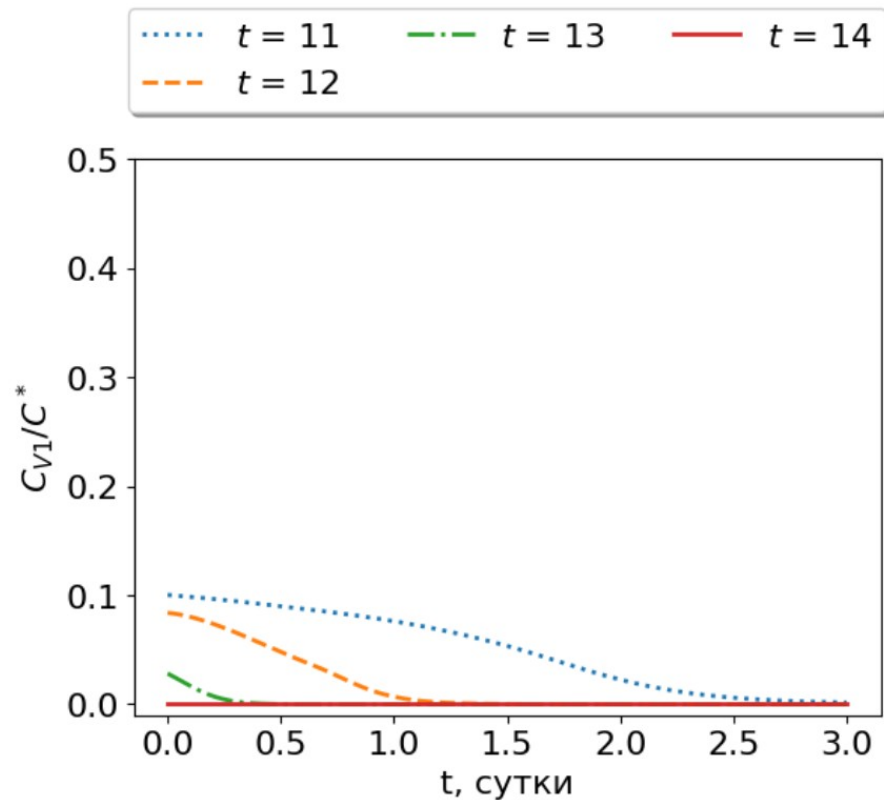
Грипп



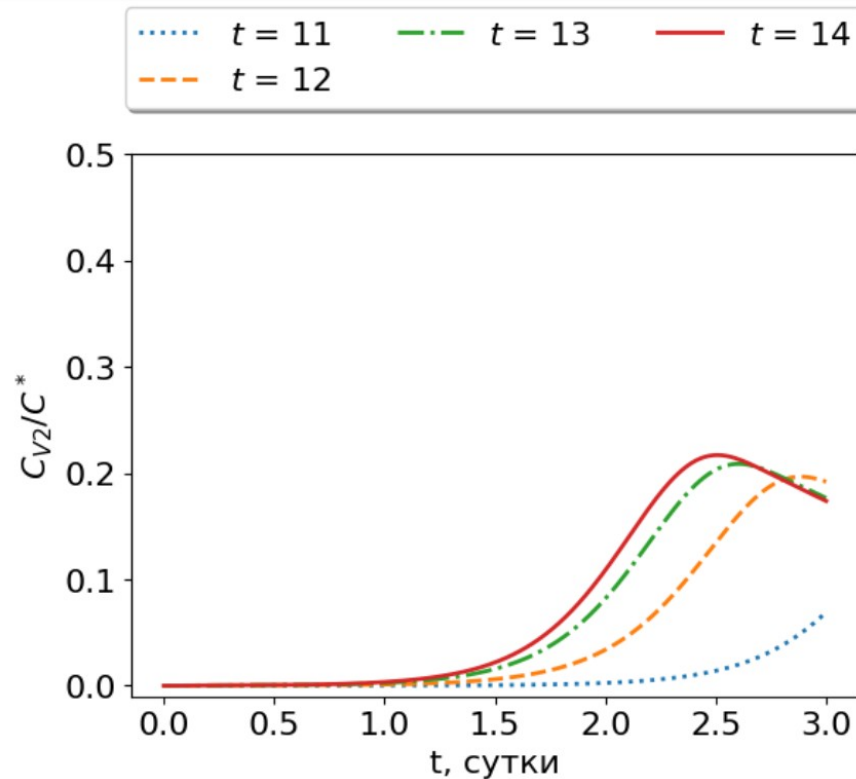
Изменение доли инфицированных клеток двумя вирусами при их взаимодействии

Динамика взаимодействия вирусов

SARS-CoV-2



Грипп



Изменение доли инфицированных клеток двумя вирусами при их взаимодействии

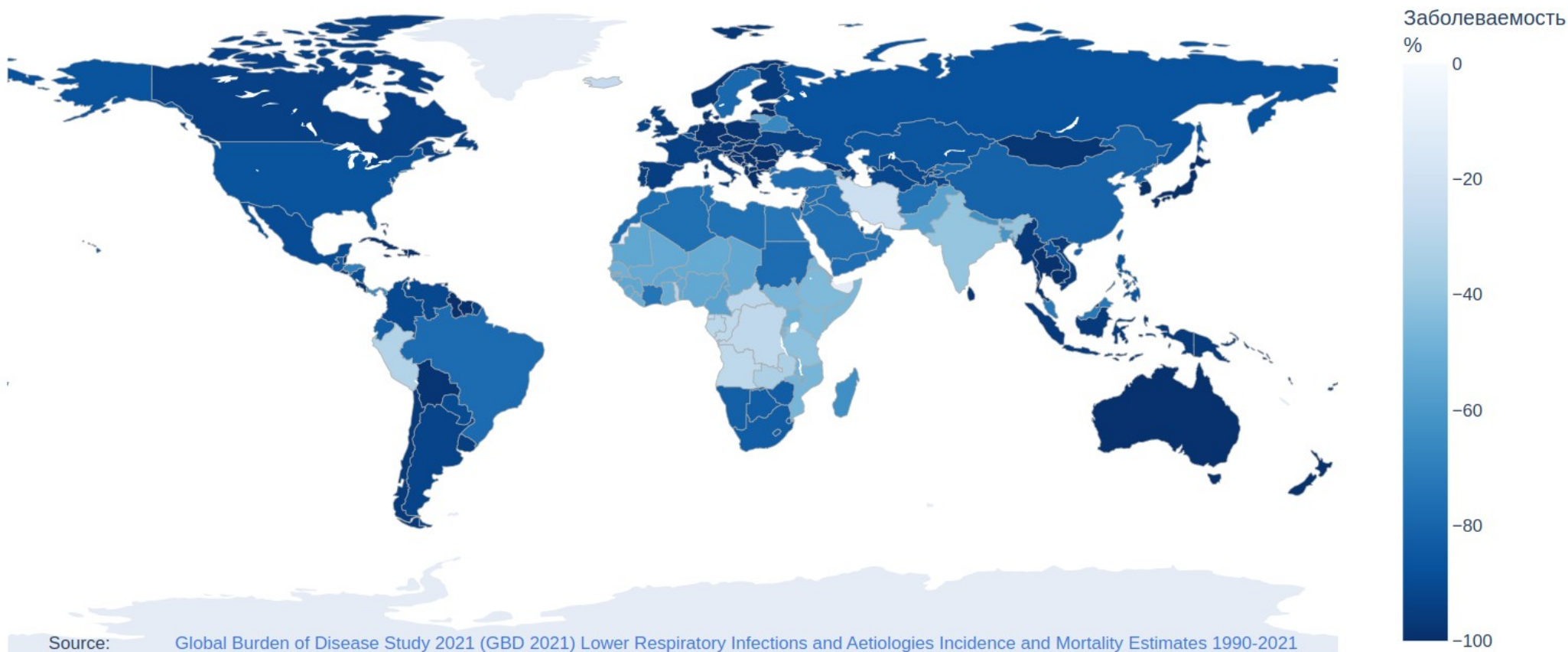
Заключение

- Построена математическая модель взаимодействия вирусов в эпителии дыхательных путей. Параметры модели оценены по экспериментальным данным, описывающим динамику изолированной инфекции для каждого вируса в эпителии дыхательных путей человека в локализации инфекции.
- Результаты моделирования взаимодействия вирусов демонстрируют период полной или частичной невосприимчивости человека к вирусу гриппа при инфекции SARS-CoV-2 в интервале до 11 суток.

Литература

- 1) Соминина А. А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021 – Т. 20 – №. 4 – С. 28-39.
- 2) Bender R. G. et al. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021 // The Lancet Infectious Diseases. – 2024 – Т. 24 – №. 9 – С. 974-1002.
- 3) Nickbakhsh, S., et. al., Virus–virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. Proceedings of the National Academy of Sciences, 116(52), 2019, pp. 27142-27150.
- 4) Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты/ Марчук Г. И. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Наука. Гл. ред. физ-мат. Лит., 1991 – 304.
- 5) Lindeboom R. G. H. et al. Human SARS-CoV-2 challenge uncovers local and systemic response dynamics // Nature. – 2024 – Т. 631 – №. 8019 – С. 189-198.
- 6) Gao K. M. et al. Human nasal wash RNA-Seq reveals distinct cell-specific innate immune responses in influenza versus SARS-CoV-2 // JCI insight. – 2021 – Т. 6 – №. 22 – С. E152288.
- 7) Ip D. K. M. et al. The dynamic relationship between clinical symptomatology and viral shedding in naturally acquired seasonal and pandemic influenza virus infections

Снижение заболеваемости гриппом в 2021 относительно 2019



[2] - Bender, R.G., Sirota, S.B., Swetschinski, L.R., Dominguez, R.M.V., Novotney, A., Wool, E.E., Ikuta, K.S., Vongpradith, A., Rogowski, E.L.B., Doxey, M. and Troeger, C.E., 2024. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Infectious Diseases, 24(9), pp.974-1002.

Приложения

$$\frac{dV_1}{dt} = \nu_1 C_{V1} + nb_{CE} C_{V1} E - \gamma_{VF} V_1 F - \gamma_{VM1} V_1 - \gamma_{VC1} V_1 (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) \quad (F1)$$

$$\frac{dV_2}{dt} = \nu_2 C_{V2} - \gamma_{VM2} V_2 - \gamma_{VC2} V_2 (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) \quad (F2)$$

$$\frac{dC_{V1}}{dt} = \sigma_1 V_1 (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) - b_{CE} C_{V1} E - b_{m1} C_{V1} \quad (F3)$$

$$\frac{dC_{V2}}{dt} = \sigma_2 V_2 (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) - b_{m2} C_{V2} \quad (F4)$$

$$\frac{dm}{dt} = b_{m1} C_{V1} + b_{m2} C_{V2} + \alpha_C (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) - \alpha_m m \quad (F5)$$

$$\frac{dM_{I1}}{dt} = \chi_{M_{I1}} (M_I^* - M_{I1} - M_{I2}) V_1 - \alpha_{M_{I1}} M_{I1} \quad (F6)$$

$$\frac{dM_{I2}}{dt} = \chi_{M_{I2}} (M_I^* - M_{I1} - M_{I2}) V_1 - \alpha_{M_{I2}} M_{I2} \quad (F7)$$

$$\frac{dM_{AP}}{dt} = \chi_{M_{AP}} (M_{AP}^* - M_{AP}) V - \alpha_{M_{AP}} M_{AP} \quad (F8)$$

Приложения

$$\frac{dI}{dt} = \rho_I M - \alpha_I I - \sigma_I I (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) \quad (F9)$$

$$\frac{dC_R}{dt} = \sigma_R I (C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) - \alpha_R C_R \quad (F10)$$

$$\frac{dH_E}{dt} = b_H^E [\rho_H^E M_{AP}(t - \tau_H^E) H_E(t - \tau_H^E) - M_{AP} H_E] - b_p^{H_E} M_{AP} H_E E + \alpha_H^E (H_E^* - H_E) \quad (F11)$$

$$\frac{dH_B}{dt} = b_H^B [\rho_H^B M_{AP}(t - \tau_H^B) H_B(t - \tau_H^B) - M_{AP} H_B] - b_p^{H_B} M_{AP} H_B B + \alpha_H^B (H_B^* - H_B) \quad (F12)$$

$$\frac{dE}{dt} = b_p^E [\rho_E M_{AP}(t - \tau_E) H_E(t - \tau_E) E(t - \tau_E) - M_{AP} H_E E] - b_{EC} C_V E + \alpha_E (E^* - E) \quad (F13)$$

$$\frac{dB}{dt} = b_p^B [\rho_B M_{AP}(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - M_{AP} H_B B] + \alpha_B (B^* - B) \quad (F14)$$

$$\frac{dP}{dt} = b_p^P \rho_P M_{AP}(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \alpha_P (P^* - P) \quad (F15)$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho_F P - \alpha_F F - \gamma_{FV} FV \quad (F16)$$

Приложения

$$V_1(t_0) = V_{10}, \quad V_2(t_0) = V_{20}, \quad C_{V1}(t_0) = 0, \quad C_2(t_0) = 0, \quad m(t_0) = 0, \quad M_{I1}(t_0) = M_{I1}^{**},$$

$$M_{I2}(t_0) = M_{I2}^{**}, \quad I(t_0) = I^*, \quad M_{AP}(t_0) = M_{AP}^{**}, \quad C_R(t_0) = C_R^*,$$

$$H_E(t_0) = H_E^*, \quad H_B(t_0) = H_B^*, \quad E(t_0) = E^*, \quad B(t_0) = B^*, \quad P(t_0) = P^*, \quad F(t_0) = F^*$$

$$M_{AP}(s) = 0, \quad t_0 - \tau \leq s < t_0, \quad \tau = \max(\tau_H^E, \tau_H^B, \tau_E, \tau_B, \tau_P)$$

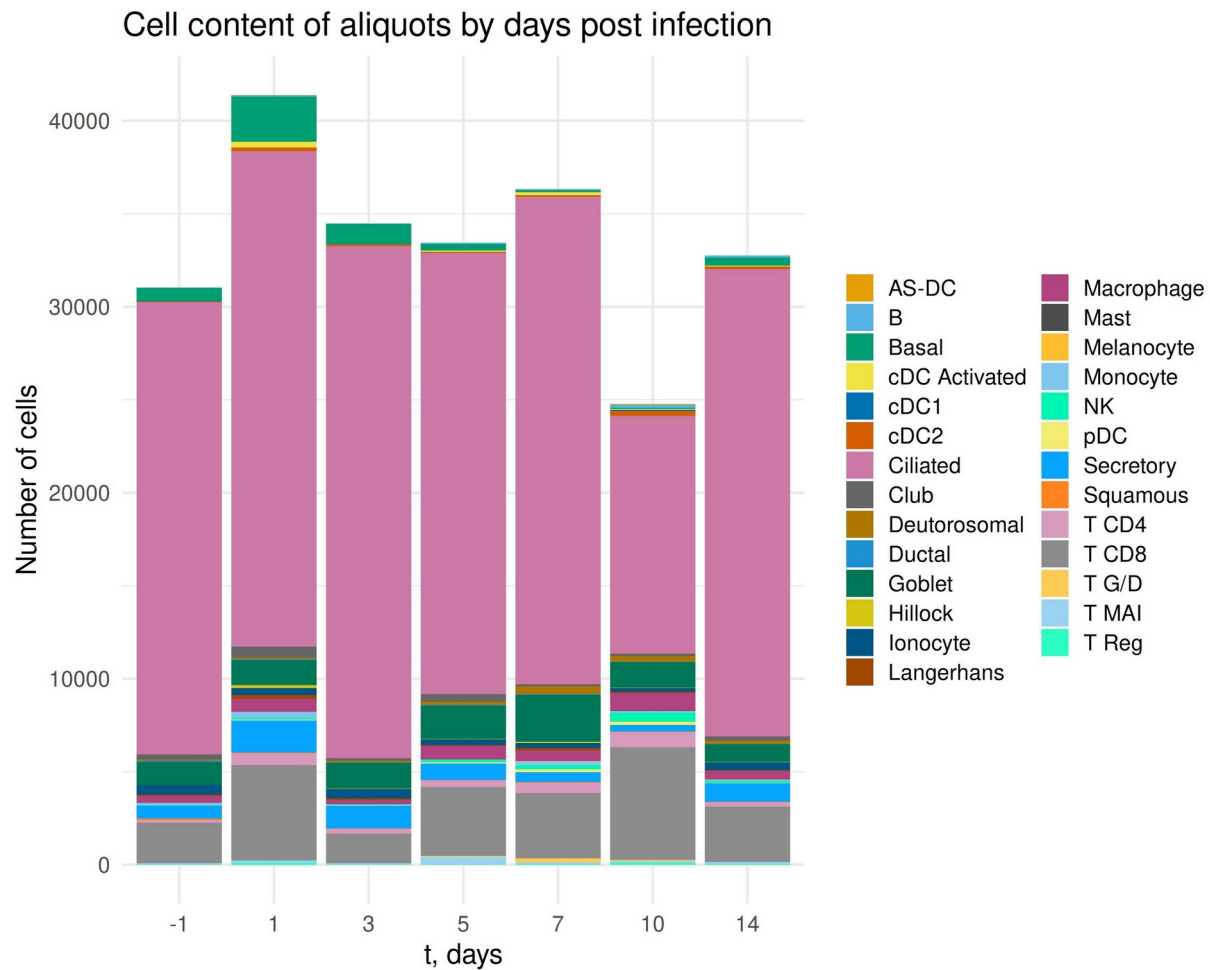
$$H_E(s) = H_E^*, \quad t_0 - \tau_1 \leq s < t_0, \quad \tau_1 = \max(\tau_H^E, \tau_E) \tag{F17}$$

$$H_B(s) = H_B^*, \quad t_0 - \tau_2 \leq s < t_0, \quad \tau_2 = \max(\tau_H^B, \tau_B, \tau_P)$$

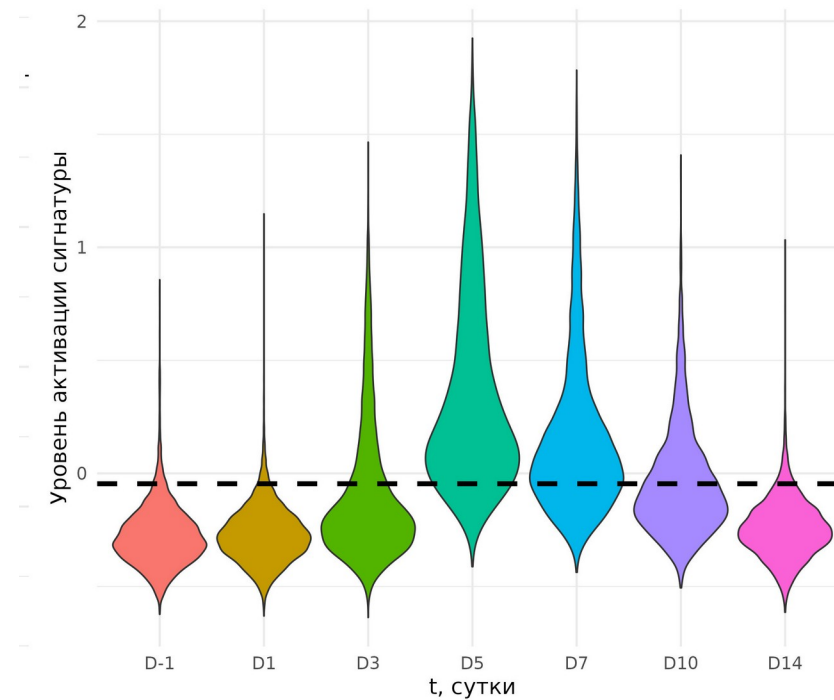
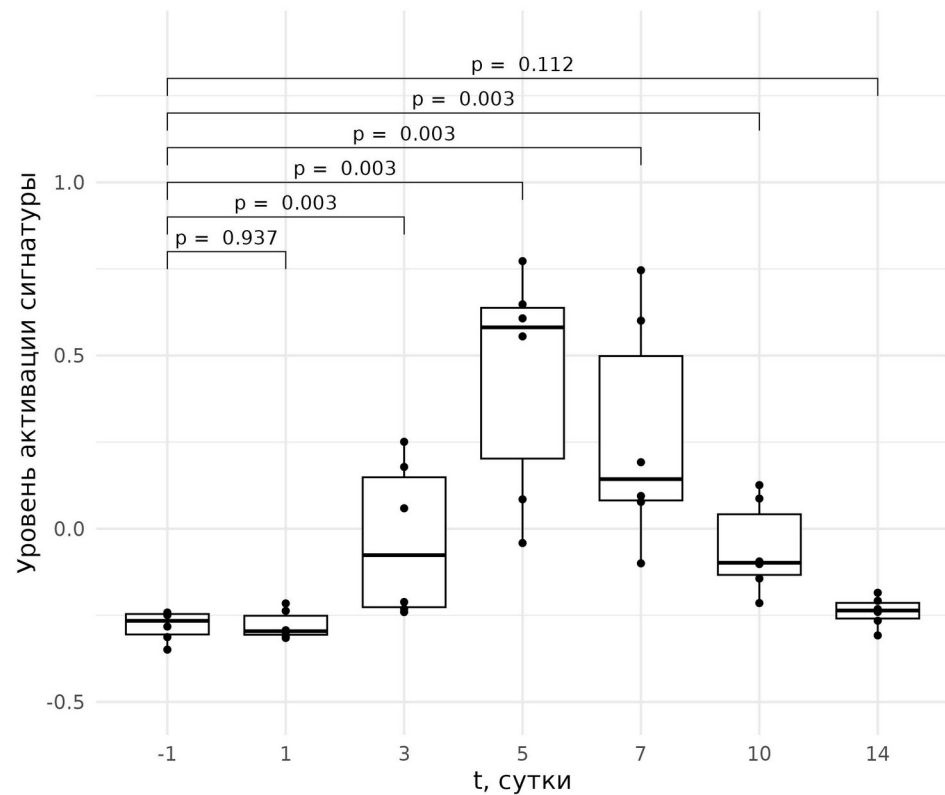
$$E(s) = E^*, \quad t_0 - \tau_E \leq s < t_0$$

$$B(s) = B^*, P(s) = P^*, \quad t_0 - \tau_3 \leq s < t_0, \quad \tau_3 = \max(\tau_B, \tau_P)$$

Приложения



Идентификация статистически значимого уровня активации генной сигнатуры, связанной с защитой эпителиальных клеток интерфероном
Сравнение по выборке пациентов. Значение p оценено по критерию Манна-Уитни с поправкой FDR на множественные сравнения



Динамика доли защищенных интерфероном клеток реснитчатого эпителия у пациентов с COVID-19

В образцах назальных мазков по данным одноклеточного РНК-секвенирования; Группа пациентов - устойчивый COVID-19

