



Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы
Математический институт им. С.М. Никольского
Междисциплинарный научный центр
“Математическое моделирование в биомедицине”

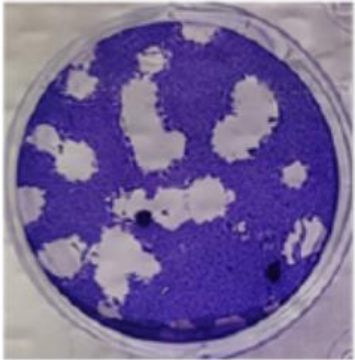
Исследование роли резидентных макрофагов при распространении вирусной инфекции

А. С. Мозохина

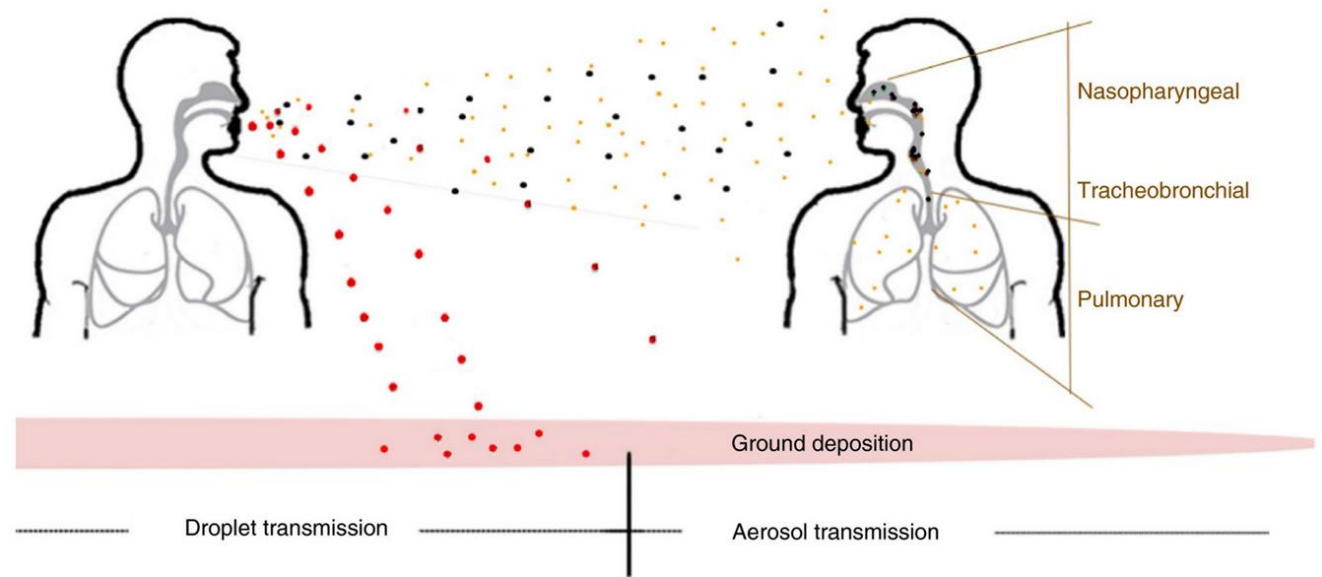
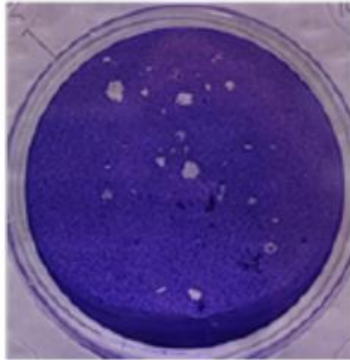
XVII конференция «Математические модели и численные методы в
биологии и медицине»,
ИВМ РАН, Москва, 16-17 октября, 2025 г.

Модель распространения инфекции

Delta



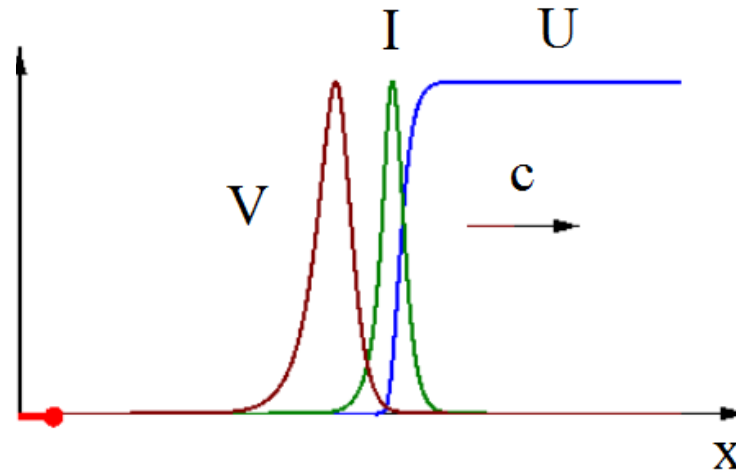
Omicron



$$\frac{\partial U}{\partial t} = -aUV,$$

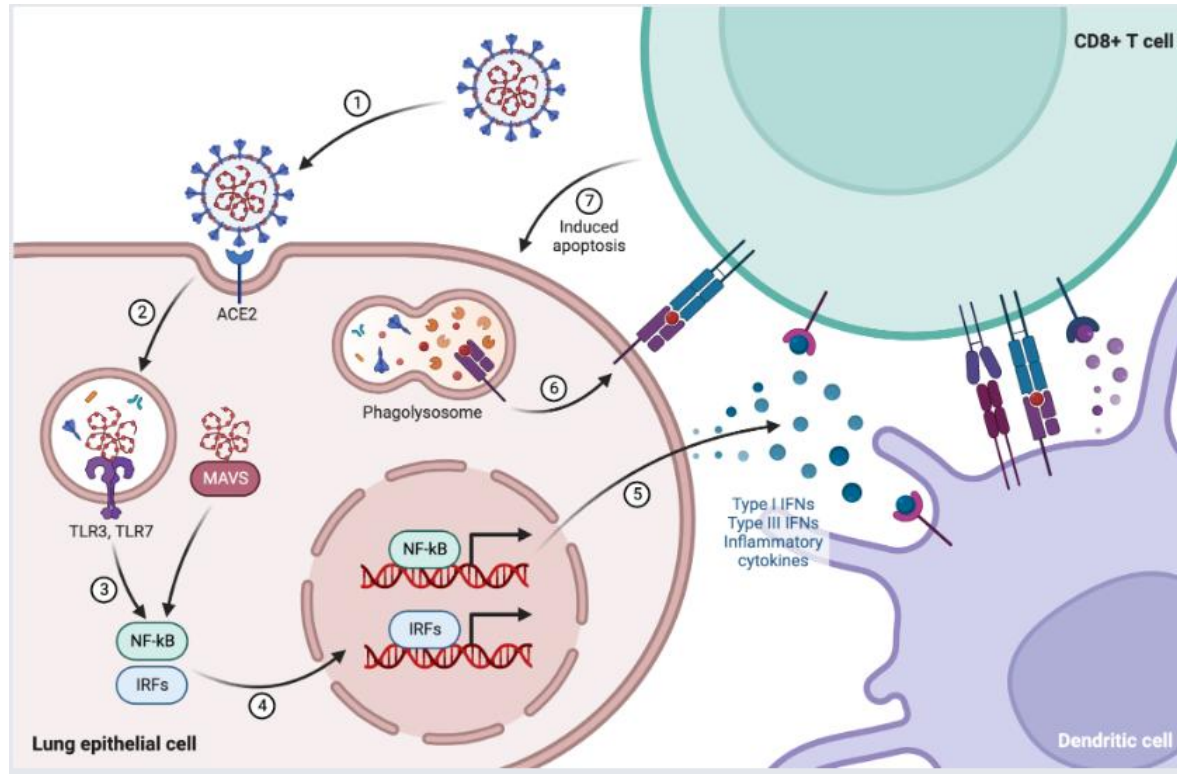
$$\frac{\partial I}{\partial t} = aUV - \beta I,$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + bI_\tau - \sigma V$$



Характеристика	Биологический смысл
Скорость волны c	Вирулентность вируса (тяжесть заболевания)
Вирусная нагрузка $\int V dx$	Инфекционность

Вирусная инфекция и воспаление



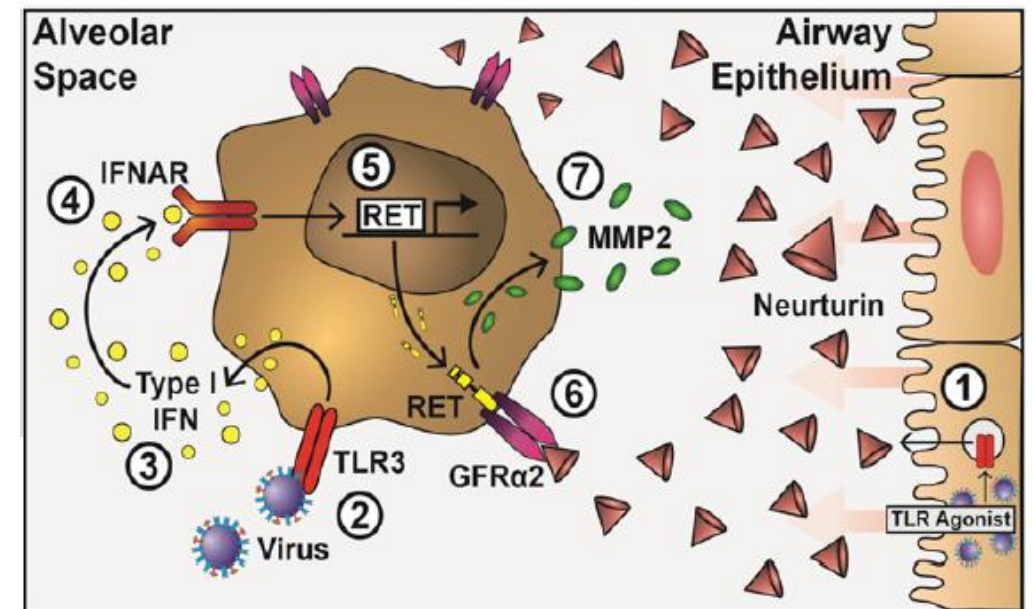
Acute Immune Responses to Coronaviruses

Gillian Dunphy

<https://app.biorender.com/bi>

Neurturin regulates the lung-resident macrophage inflammatory response to viral infection

Emma Connolly^{1,2}, David J Morgan^{1,2}, Miriam Franklin^{1,2}, Angela Simpson³, Rajesh Shah⁴, Oliver J Brand^{1,2}, Christopher P Jagger^{1,2}, Joshua Casulli^{1,2}, Karishma Mohamed^{1,2}, Aleksander M Grabiec³, Tracy Hussell^{1,2}



Математическая модель

$$\frac{\partial U}{\partial t} = -a_1 UV,$$

$$\frac{\partial F}{\partial t} = a_1 UV - k_1 FS - \sigma_1 F,$$

$$\frac{\partial M}{\partial t} = -a_2 MV,$$

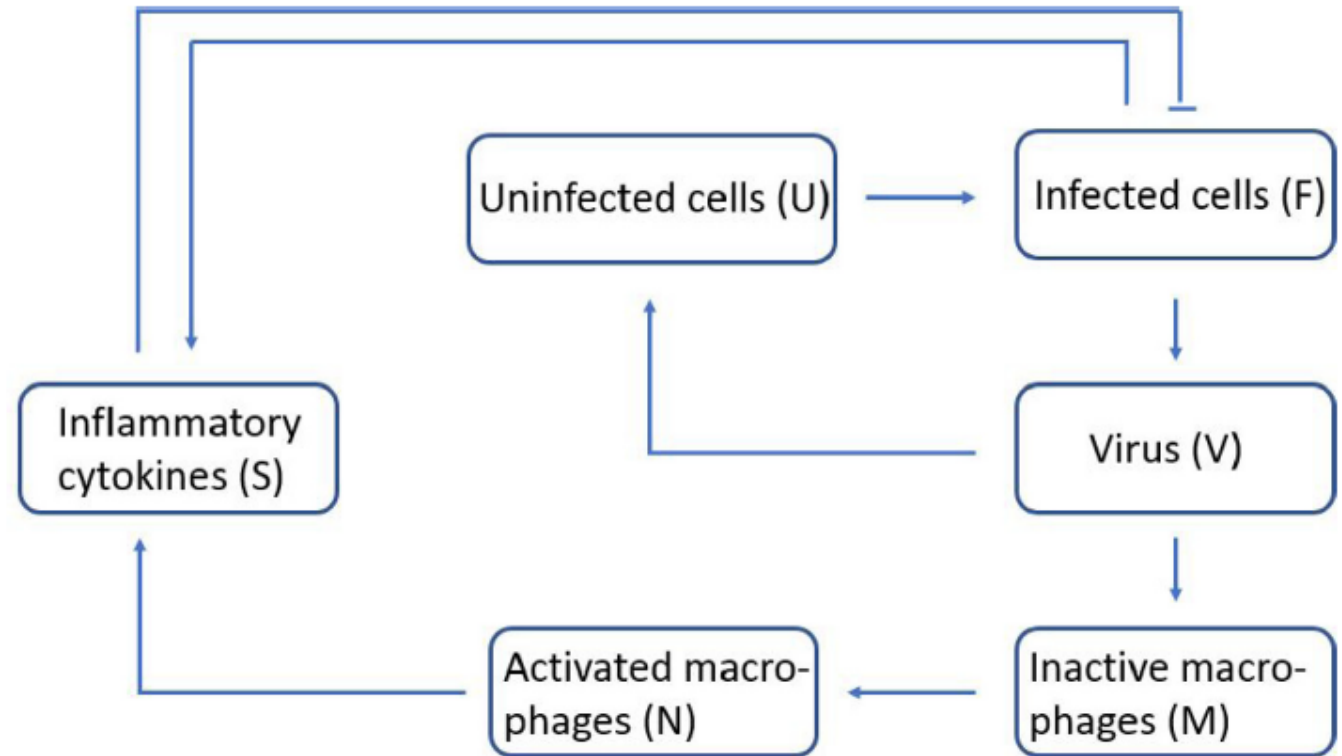
$$\frac{\partial N}{\partial t} = a_2 MV - \sigma_2 N,$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + bF - \sigma_3 V,$$

$$\frac{dS}{dt} = a_3 J(F) + dJ(N) - k_2 J(F)S - \sigma_4 S$$

on the real axis, where

$$J(F) = \int_{-\infty}^{+\infty} F(x, t) dx, \quad J(N) = \int_{-\infty}^{+\infty} N(x, t) dx.$$



Модель без диффузии

- $D = 0, J(f) = Lf$
- Стационарные точки: $(U, F, M, N, V, S) = (U_0, 0, M_0, 0, 0, 0)$
- Линейный анализ устойчивости:

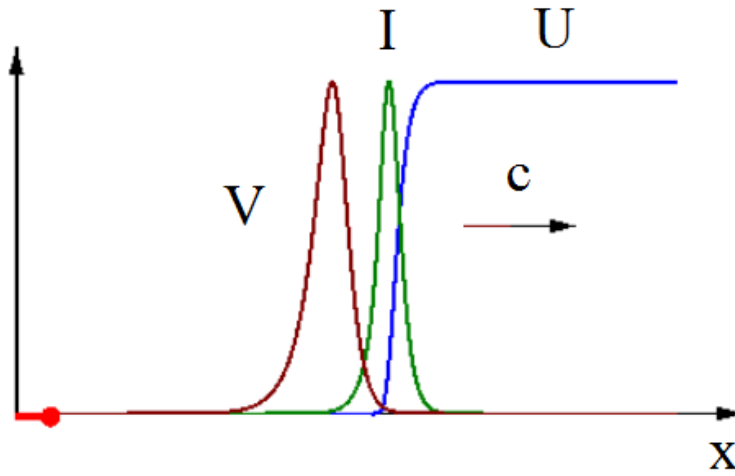
$$J = \begin{pmatrix} -\sigma_1 & 0 & a_1 U_0 \\ 0 & -\sigma_2 & a_2 M_0 \\ b & 0 & -\sigma_3 \end{pmatrix}. \quad \text{устойчиво при} \quad R_v = \frac{a_1 b U_0}{\sigma_1 \sigma_3} < 1.$$

иначе - неустойчиво.

- R_v - число репликации вируса
 - не зависит от воспаления и наличия резидентных макрофагов

Модель с диффузией. Волновое решение

- $\xi = x - ct$



$$\frac{\partial U}{\partial t} = -a_1 UV,$$

$$\frac{\partial F}{\partial t} = a_1 UV - k_1 FS - \sigma_1 F,$$

$$\frac{\partial M}{\partial t} = -a_2 MV,$$

$$\frac{\partial N}{\partial t} = a_2 MV - \sigma_2 N,$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + bF - \sigma_3 V,$$

$$\frac{dS}{dt} = a_3 J(F) + dJ(N) - k_2 J(F)S - \sigma_4 S$$



$$-cu' = -a_1 uv,$$

$$-cf' = a_1 uv - k_1 fS - \sigma_1 f,$$

$$-cm' = -a_2 mv,$$

$$-cn' = a_2 mv - \sigma_2 n,$$

$$-cv' = Dv'' + bf - \sigma_3 v,$$

$$S = \frac{a_3 J(f) + dJ(n)}{k_2 J(f) + \sigma_4}.$$

Финальная концентрация неинфицированных клеток

$$-cu' = -a_1uv,$$

$$-cf' = a_1uv - k_1fS - \sigma_1f,$$

$$-cm' = -a_2mv,$$

$$-cn' = a_2mv - \sigma_2n,$$

$$-cv' = Dv'' + bf - \sigma_3v,$$

$$S = \frac{a_3J(f) + dJ(n)}{k_2J(f) + \sigma_4}.$$

$$u(-\infty) = u_f, u(+\infty) = u_0, m(-\infty) = m_f, m(+\infty) = m_0,$$

$$f(\pm\infty) = n(\pm\infty) = v(\pm\infty) = 0.$$

variables $\eta = \frac{u_f}{u_0}$, $X = \frac{m_f}{m_0}$, $J(f)$, $J(v)$ and $J(n)$:

$$-c \ln(\eta) = a_1J(v),$$

$$cu_0(1 - \eta) = (k_1S + \sigma_1)J(f),$$

$$-c \ln(X) = a_2J(v),$$

$$cm_0(1 - X) = \sigma_2J(n),$$

$$bJ(f) = \sigma_3J(v),$$

$$(1 - \eta) \left(\frac{a_1 b \sigma_4 u_0}{\sigma_3} - k_2 c u_0 \ln \eta \right) = \ln \eta \left(\frac{c \sigma_3 (k_1 a_3 + k_2 \sigma_1)}{a_1 b} \ln \eta - \frac{k_1 d c m_0}{\sigma_2} (1 - \eta^{a_2/a_1}) - \sigma_1 \sigma_4 \right).$$

Наличие решений в (0,1)

Теорема. Пусть $c > 0$ тогда отношение $\eta = \frac{u_f}{u_0}$ финальной концентрации неинфицированных клеток к их начальной концентрации удовлетворяет уравнению

$$(1 - \eta) \left(\frac{a_1 b \sigma_4 u_0}{\sigma_3} - k_2 c u_0 \ln \eta \right) = \ln \eta \left(\frac{\sigma_3 c (a_3 k_1 + k_2 \sigma_1)}{a_1 b} \ln \eta - \frac{k_1 d c m_0}{\sigma_2} (1 - \eta^{a_2/a_1}) - \sigma_1 \sigma_4 \right).$$

Если $R_v = \frac{a_1 b U_0}{\sigma_1 \sigma_3} > 1$, то уравнение имеет по крайней мере

одно решение в (0, 1). Если $R_v < 1$ решений в (0,1) нет

Замечание: связь с моделью без резидентных макрофагов

$$\ln \eta \left(\ln \eta - q - p(1 - \eta^{a_2/a_1}) \right) = R_v(\eta - 1)(\ln \eta - r),$$

$$q = \frac{a_1 b \sigma_1 \sigma_4}{c \sigma_3 k_2 (\alpha + \sigma_1)}, \quad r = \frac{a_1 b \sigma_4}{c k_2 \sigma_3}, \quad p = \frac{a_1 b k_1 d m_0}{k_2 \sigma_2 \sigma_3 (\alpha + \sigma_1)}, \quad R_v = \frac{a_1 b u_0}{\sigma_3 (\alpha + \sigma_1)}, \quad \alpha = \frac{k_1 a_3}{k_2}$$

- при $p = 0$ - то же уравнение, что и для модели без макрофагов, для которой аналогичные результаты при том же коэффициенте R :

$$R_v = \frac{a_1 b U_0}{\sigma_1 \sigma_3}$$

- => резидентные макрофаги (РМ) не влияют на то, будет ли распространяться инфекция
- => РМ влияют на значение полной вирусной нагрузки (т.к. меняется положение корня $\eta \in (0,1)$)

Влияние РМ на полную вирусную нагрузку

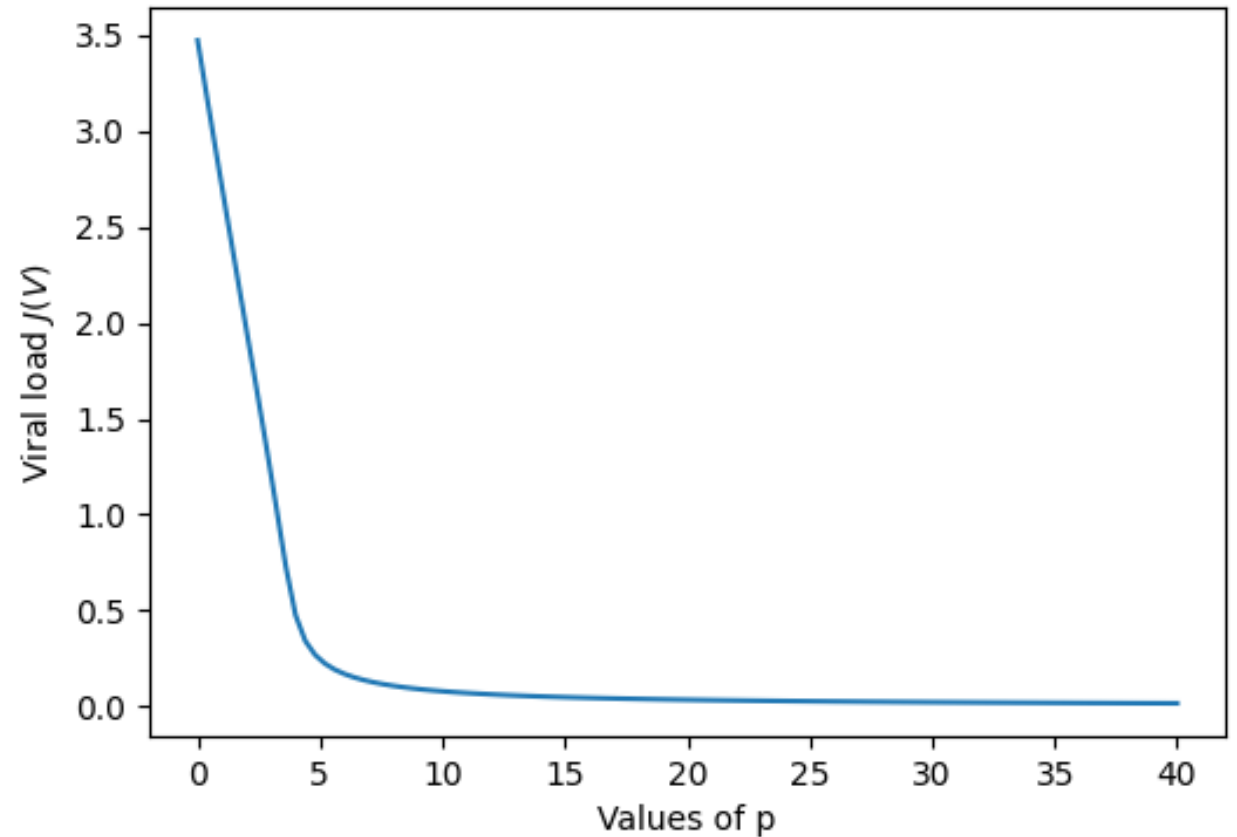
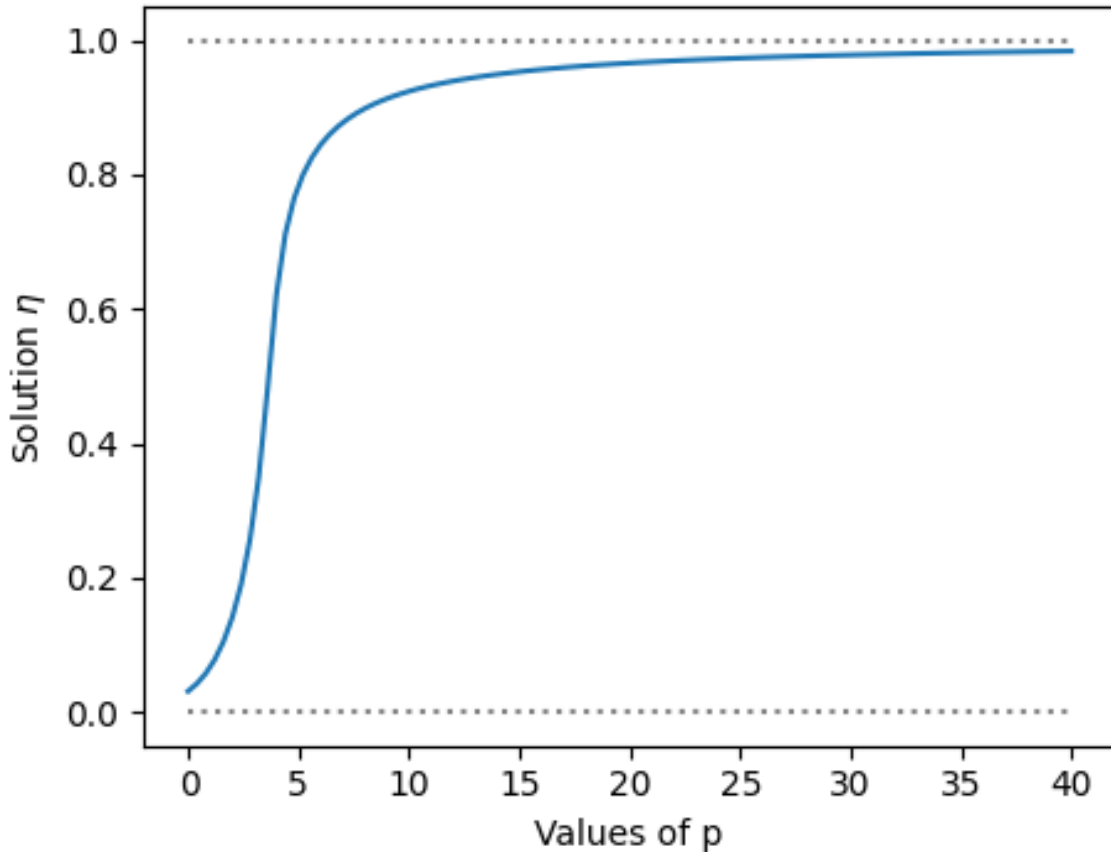
- коэффициенты, выражающие влияние резидентных макрофагов:
 - a_2 - скорость активации - есть в показателе степени множителя при p
 - σ_2 - скорость смерти $\downarrow p$
 - d - скорость производства цитокинов активированными РМ $\uparrow p$

$$\ln \eta \left(\ln \eta - q - p(1 - \eta^{a_2/a_1}) \right) = R_v(\eta - 1)(\ln \eta - r),$$

$$q = \frac{a_1 b \sigma_1 \sigma_4}{c \sigma_3 k_2 (\alpha + \sigma_1)}, \quad r = \frac{a_1 b \sigma_4}{c k_2 \sigma_3}, \quad p = \frac{a_1 b k_1 d m_0}{k_2 \sigma_2 \sigma_3 (\alpha + \sigma_1)}, \quad R_v = \frac{a_1 b u_0}{\sigma_3 (\alpha + \sigma_1)},$$

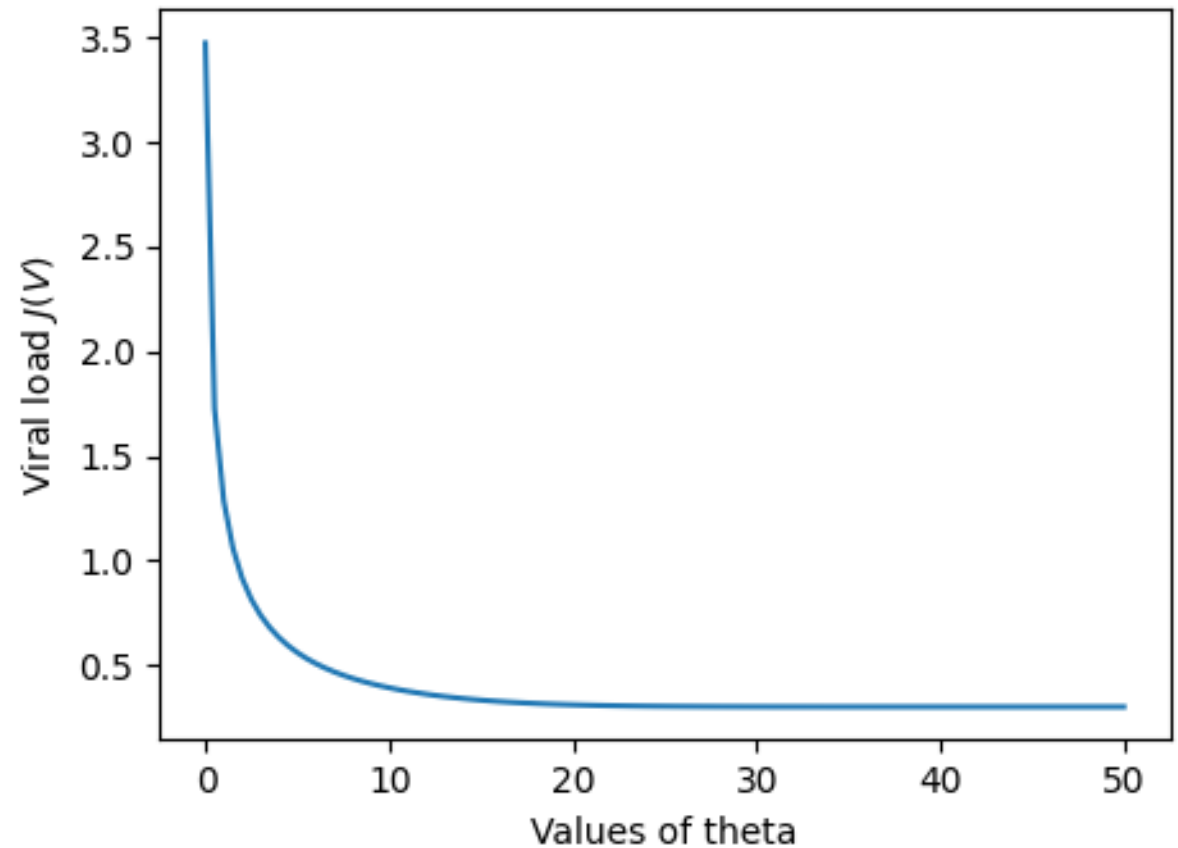
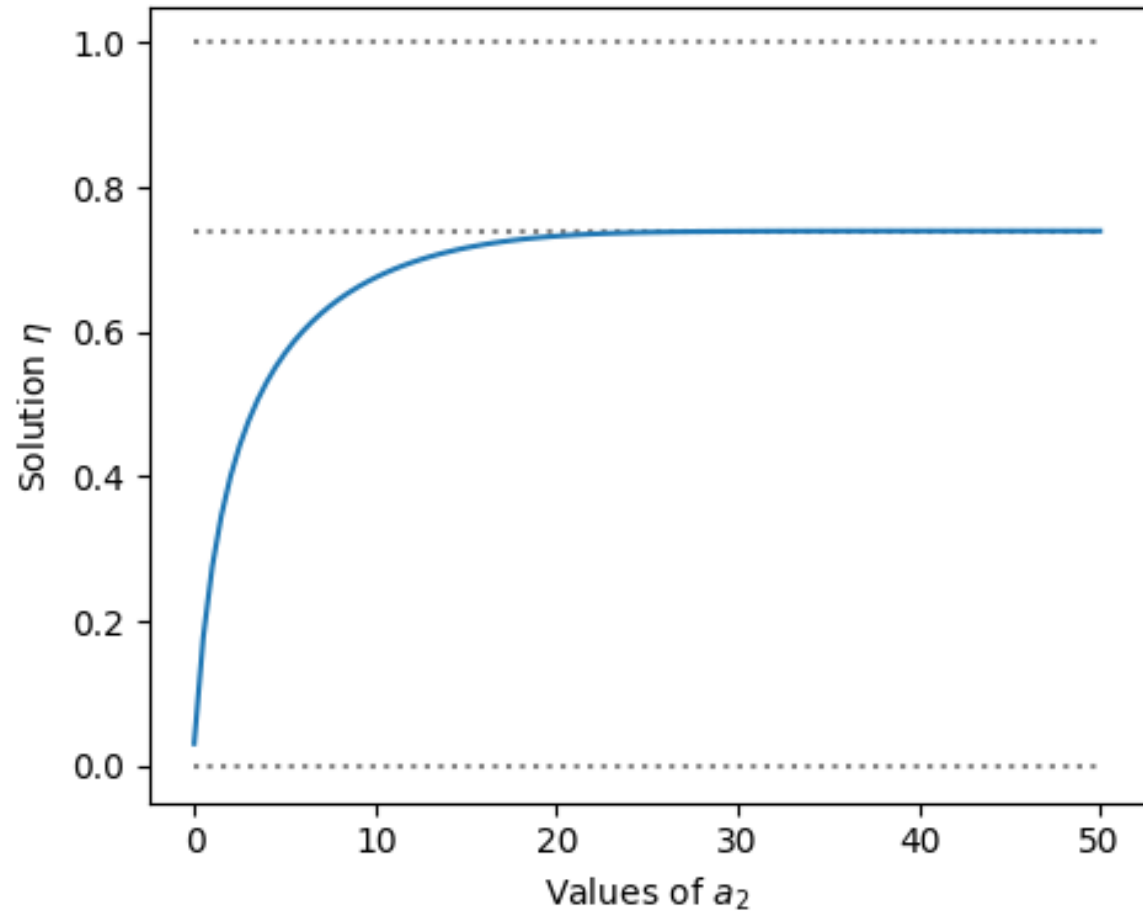
- (Здесь: $R = \frac{R_v r}{q} = \frac{a b u_0}{\sigma_1 \sigma_3}$)
- Полная вирусная нагрузка $J(V) = \int_{-\infty}^{+\infty} v(\xi) d\xi = -\frac{c}{a_1} \ln \eta$

Зависимость решения η и $J(V)$ от параметров РМ



- => влияние РМ уменьшает вирусную нагрузку (инфекционность)

Зависимость решения η и $J(V)$ от параметров РМ (a_2)



- => Увеличение скорости активации РМ уменьшает вирусную нагрузку

Скорость волны

$$-cu' = -a_1uv,$$

$$-cf' = a_1uv - k_1fS - \sigma_1f,$$

$$-cm' = -a_2mv,$$

$$-cn' = a_2mv - \sigma_2n,$$

$$-cv' = Dv'' + bf - \sigma_3v,$$

$$S = \frac{a_3J(f) + dJ(n)}{k_2J(f) + \sigma_4}.$$

$$u(-\infty) = u_f, u(+\infty) = u_0, m(-\infty) = m_f, m(+\infty) = m_0,$$

$$f(\pm\infty) = n(\pm\infty) = v(\pm\infty) = 0.$$

$$\longrightarrow cf' + a_1u_0v - \left(\frac{k_1a_3}{k_2J(f) + \sigma_4}J(f) + \frac{k_1d}{k_2J(f) + \sigma_4}J(n) + \sigma_1 \right) f = 0,$$

$$Dv'' + cv' + bf - \sigma_3v = 0,$$



$$c = \min_{\mu > \mu_0} \Phi(\mu), \quad (2.26)$$

where

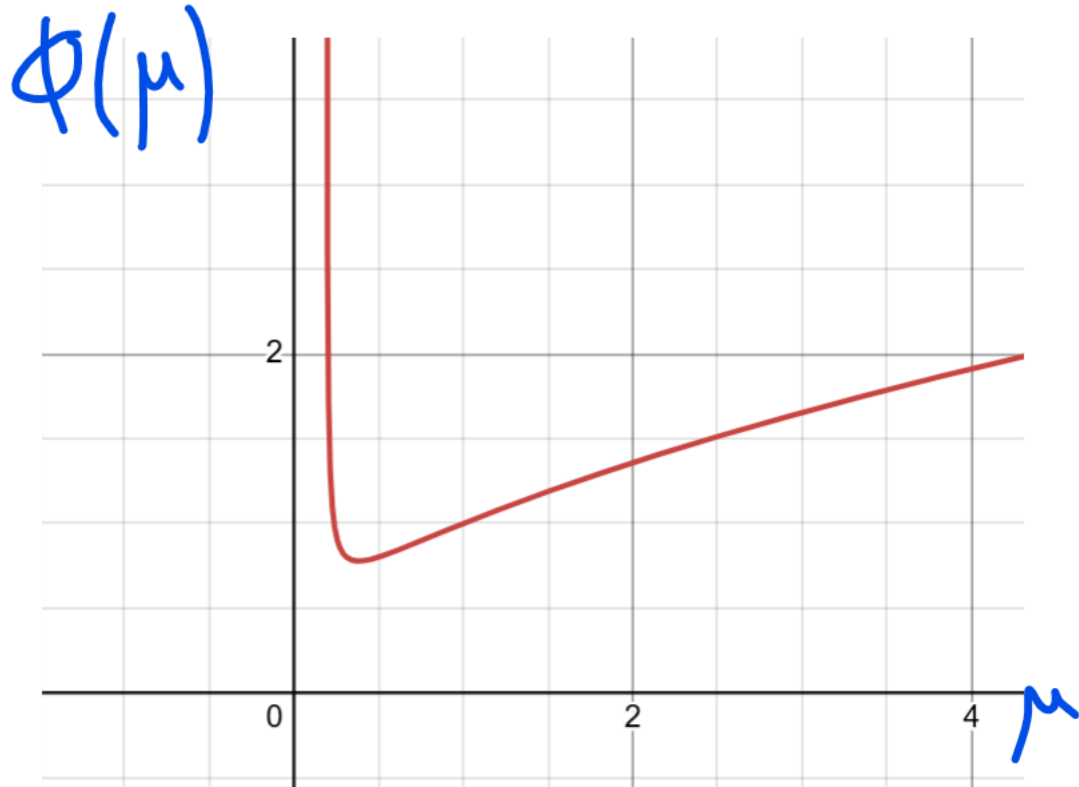
$$\Phi(\mu) = \frac{\sqrt{D}\mu\sqrt{\mu + \sigma_1 + H}}{\sqrt{(\mu + \sigma_3)(\mu + \sigma_1 + H) - ba_1u_0}} = \frac{\sqrt{D}\mu\sqrt{\mu/\sigma_1 + 1 + P}}{\sqrt{\sigma_3}\sqrt{(\mu/\sigma_3 + 1)(\mu/\sigma_1 + 1 + P) - R_v}},$$

with

$$H = \frac{k_1a_3J(f) + k_1dJ(n)}{k_2J(f) + \sigma_4}, \quad P = H/\sigma_1,$$

График $\Phi(\mu)$

$$\Phi(\mu) = \frac{\sqrt{D}\mu\sqrt{\mu + \sigma_1 + H}}{\sqrt{(\mu + \sigma_3)(\mu + \sigma_1 + H) - ba_1u_0}} = \frac{\sqrt{D}\mu\sqrt{\mu/\sigma_1 + 1 + P}}{\sqrt{\sigma_3}\sqrt{(\mu/\sigma_3 + 1)(\mu/\sigma_1 + 1 + P) - R_v}},$$



- есть распространение волны при $R_v > 1 + P$
- число P - показатель эффективности иммунитета

$$P = \frac{k_1 a_3 J(f) + k_1 d J(n)}{\sigma_1 k_2 J(f) + \sigma_4 \sigma_1}$$

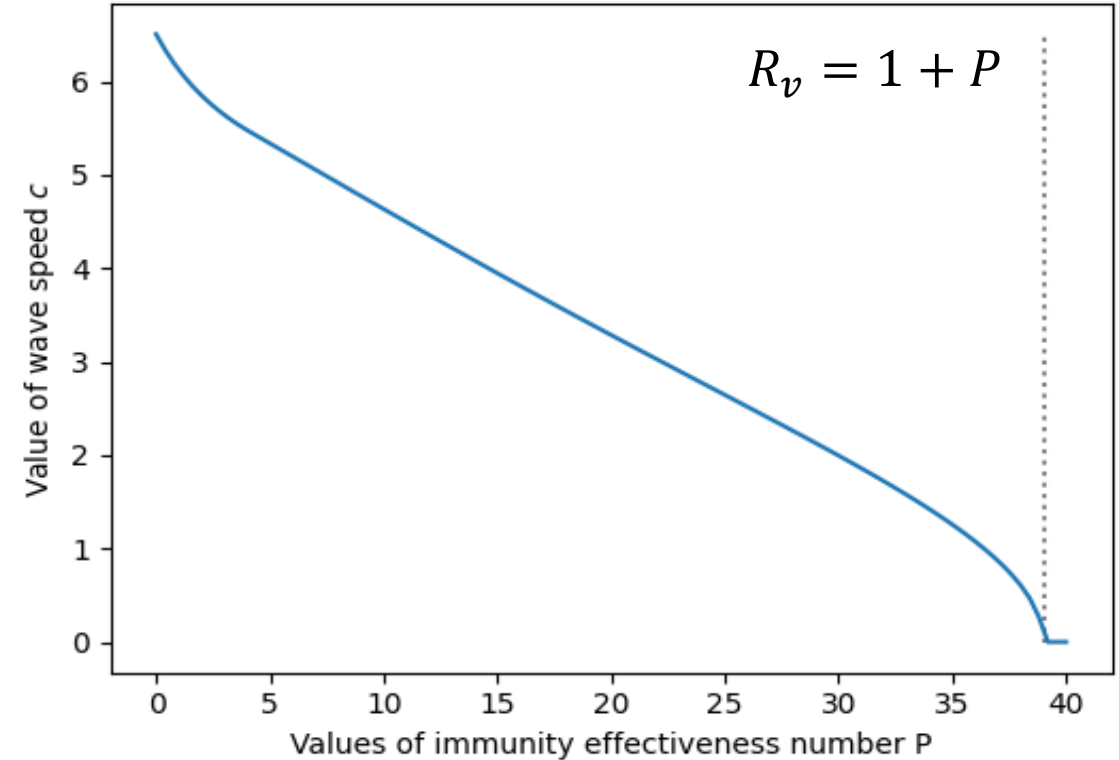
$$J(f) = \frac{\sigma_3}{b} J(V), \quad J(n) = cm_0(1 - \eta^\theta)$$

Влияние РМ на число эффективности иммунитета

$$P = \frac{k_1 a_3 J(f) + k_1 d J(n)}{\sigma_1 k_2 J(f) + \sigma_4 \sigma_1}$$

$$J(f) = \frac{\sigma_3}{b} J(V), \quad J(n) = c m_0 (1 - \eta^\theta)$$

$$J(V) \sim -\ln(\eta)$$

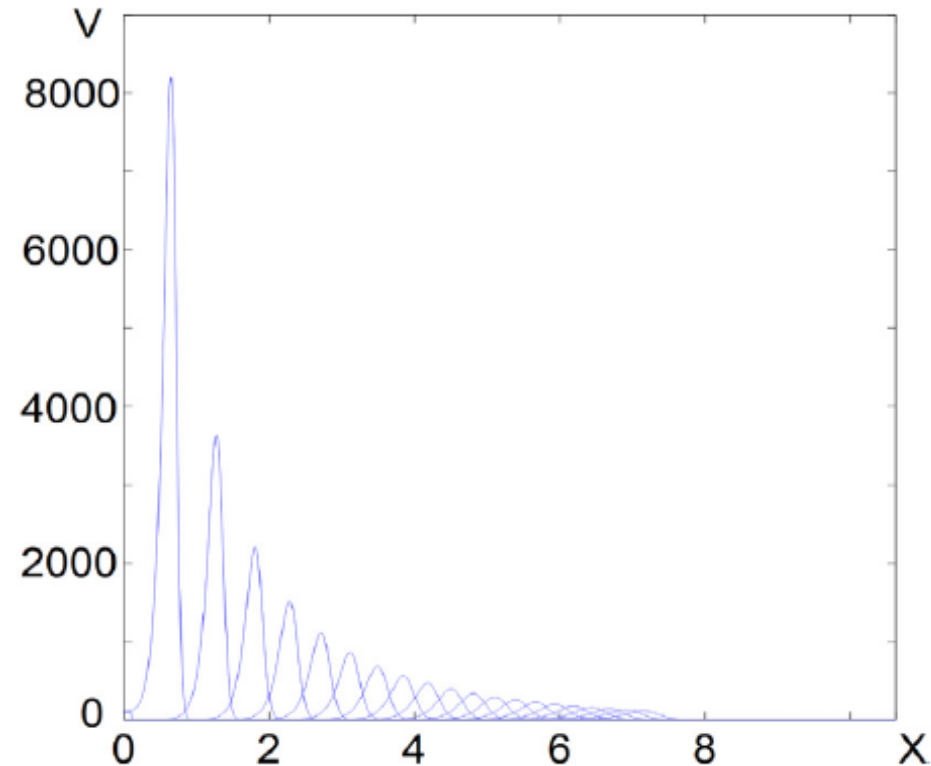
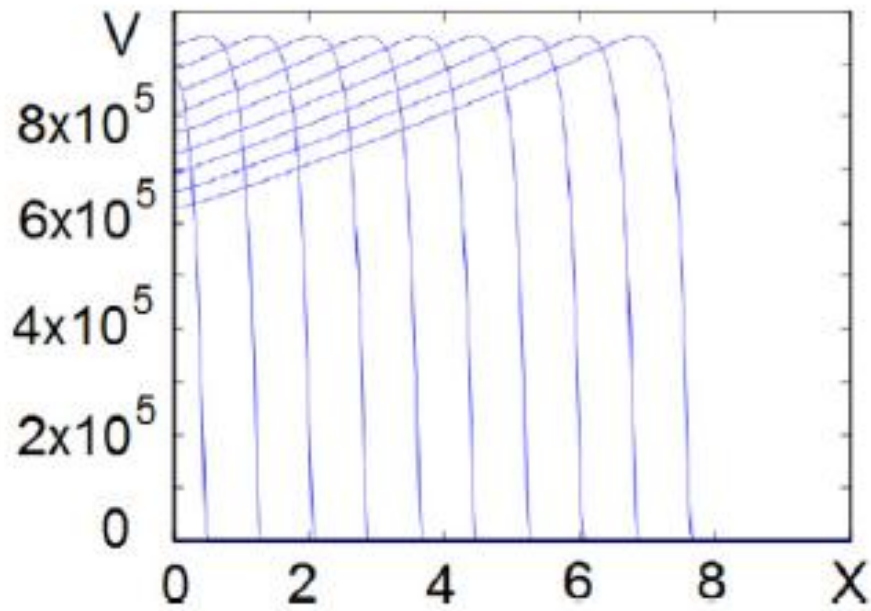


- скорость смерти σ_2 и скорость активации a_2 влияют опосредованно
- скорость производства цитокинов d влияет непосредственно и опосредованно

Число эффективности иммунного ответа

$$P = \frac{k_1 a_3 J(f) + k_1 d J(n)}{\sigma_1 k_2 J(f) + \sigma_4 \sigma_1}$$

- при $R_v < 1$ - нет волны
- при $1 < R_v < 1 + P$ - затухающая волна
- при $R_v > 1 + P$ - волна



Заключение

- Резидентные макрофаги (РМ) не влияют на то, будет ли распространяться инфекция
- РМ влияют на значение полной вирусной нагрузки (т.к. меняется положение корня $\eta \in (0,1)$).
- Вирусная нагрузка (инфекционность) уменьшается в результате
 - увеличения скорости активации макрофагов
 - увеличения скорости производства цитокинов
 - уменьшения коэффициента смертности активированных РМ
- Для развития инфекции при иммунном ответе требуется более сильное условие $R_v > P + 1$
- Получена числовая характеристика эффективности иммунного ответа через параметры модели - число эффективности иммунного ответа P

Список литературы

- M. Bouzari, L. Ait Mahiout, A. Mozokhina, V. Volpert “Infection propagation in a tissue with resident macrophages”. In: Mathematical Biosciences 381 (Mar. 2025), p. 109399. issn: 0025-5564. doi: 10.1016/j.mbs.2025.109399.url: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs.2025.109399>.
- Anastasia Mozokhina, Latifa Ait Mahiout, and Vitaly Volpert. “Modeling of Viral Infection with Inflammation”. In: Mathematics 11.19 (Sept. 2023), p. 4095. issn: 2227-7390. doi: 10.3390/math11194095. url: <http://dx.doi.org/10.3390/math11194095>.
- L. Ait Mahiout, A. Mozokhina, A. Tokarev, V. Volpert, Virus replication and competition in a cell culture: Application to the SARS-CoV-2 variants, Appl.Math. Lett. 133 (2022) 108217, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aml.2022.108217>.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-11-00073, <https://rscf.ru/project/24-11-00073/>

Спасибо за внимание!