

математическое моделирование распространения вирусной инфекции с учетом температуры

РЮМИНА КРИСТИНА АНДРЕЕВНА

РУДН ИМ. ПАТРИСА ЛУМУМБЫ,
НИИ МЕДИЦИНЫ ТРУДА

Treatment of **Viral Fever**

Usually, the infection is self-limiting and to reduce the viral fever symptoms, NSAIDs may be prescribed. Resting and keeping hydrated can help.



Экспериментальные данные

2016г

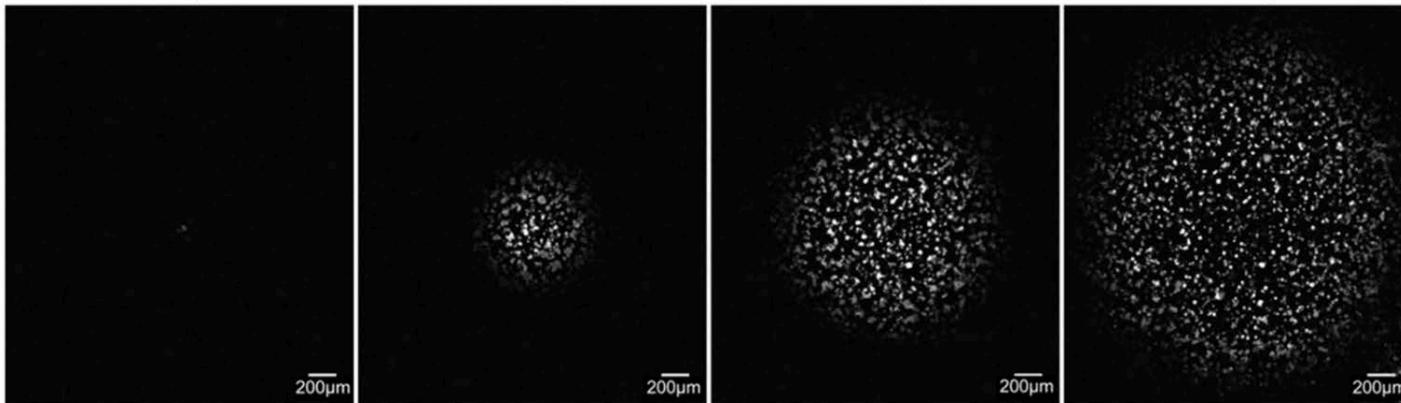
2021г

9 hpi

15 hpi

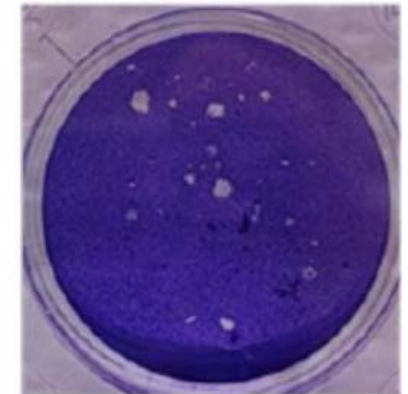
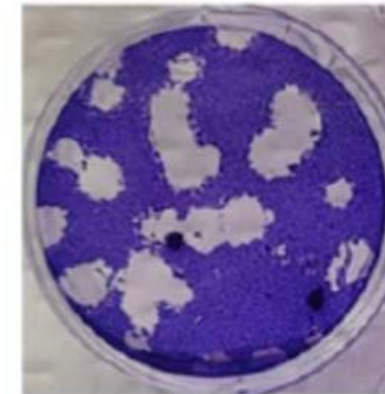
21 hpi

27 hpi



Delta

Omicron



Research Article | 27 July 2016



Spatial-Temporal Patterns of Viral Amplification and Interference Initiated by a Single Infected Cell

Authors: [Fulya Akpinar](#), [Bahar Inankur](#), [John Yin](#) | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.00807-16> • [Check for updates](#)

The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry

[Thomas P. Peacock](#), [Jonathan C. Brown](#), [Jie Zhou](#), [Nazia Thakur](#), [Joseph Newman](#), [Ruthiran Kugathasan](#), [Ksenia Sukhova](#), [Myrsini Kaforou](#), [Dalan Bailey](#), [Wendy S. Barclay](#)

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.31.474653>

Эффекты температуры на иммунную систему

Активация иммунных клеток

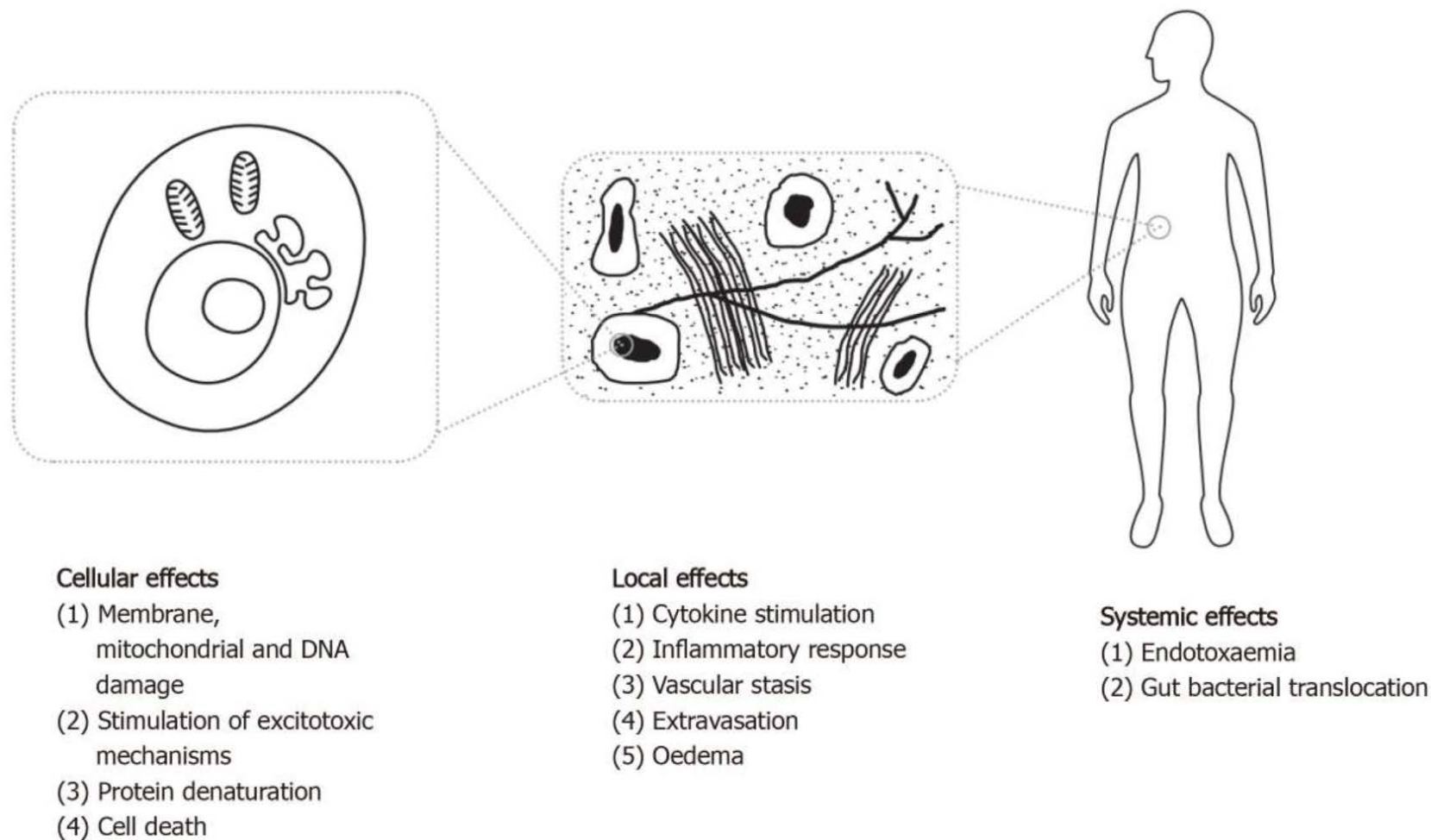
Повышение температуры тела усиливает активность лейкоцитов (нейтрофилов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов).

Ускоряется выработка цитокинов (например, интерлейкинов и интерферонов), которые регулируют иммунный ответ.

Ускоряется синтез антител и белков острой фазы воспаления.

Стимуляция адаптивного иммунитета

Дендритные клетки более активно представляют антигены Т-лимфоцитам во время лихорадки, что усиливает специфический иммунный ответ.

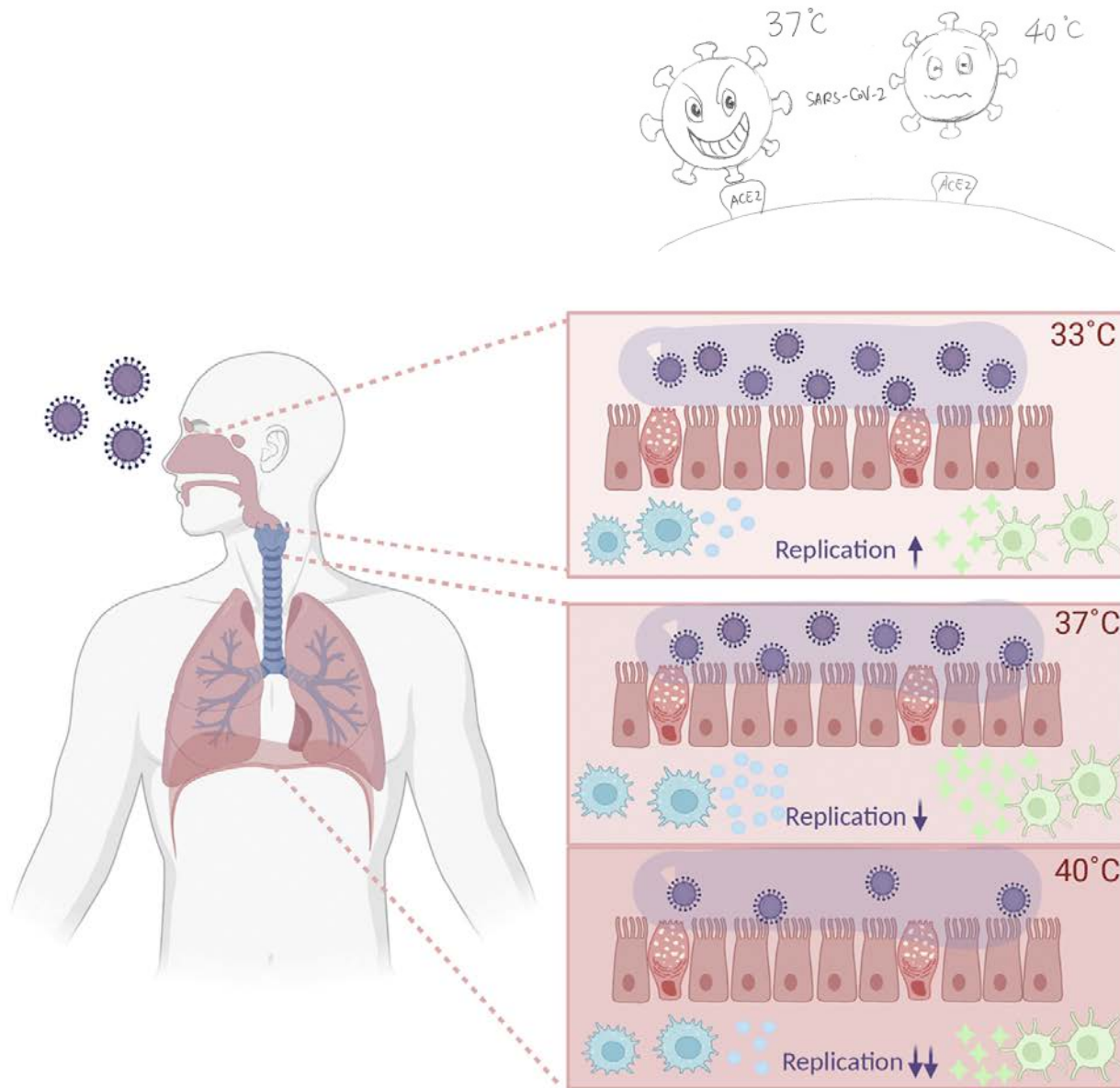


Влияние температуры на вирусную инфекцию

Вirus SARS-CoV-2 связывается с человеческим ACE2 гораздо слабее при температуре 40 °C, чем при 37 °C.

При высокой температуре эффективность заражения SARS-CoV-2 значительно снижается.

Температурная зависимость вирусной инфекции развивается параллельно с воспалительной реакцией.



Модель Гурия Ивановича Марчука

$$\frac{dV}{dt} = (\beta(T) - \gamma F)V, \quad (1)$$

$$\frac{dC}{dt} = \xi(m)\alpha(T)V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_0(C - C^*), \quad (2)$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - (\mu_F + \eta\gamma V)F, \quad (3)$$

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m, \quad (4)$$

$$\frac{dT}{dt} = \alpha_T(VF - (VF)^*). \quad (5)$$

Считаем, что функция отвечающая за скорость размножения антигена задается по формуле:

$$\beta(T) = \frac{\beta_0}{1 + a(T - T^0)}$$

Коэффициент стимуляции плазмоцитов:

$$\alpha(T) = \alpha_0[1 + b(T - T^0)]$$

Математические модели в иммунологии, Марчук (1980)

Математическое моделирование в иммунологии и медицине (том 4) Марчук Г.И. Избранные труды (2018)

Моделирование влияния температуры на распространение инфекции

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \lambda(U_0 - U) - a(T)UV, \quad (1)$$

U Концентрация
незараженных
клеток

$$\frac{\partial I}{\partial t} = a(T)UV - \beta I, \quad (2)$$

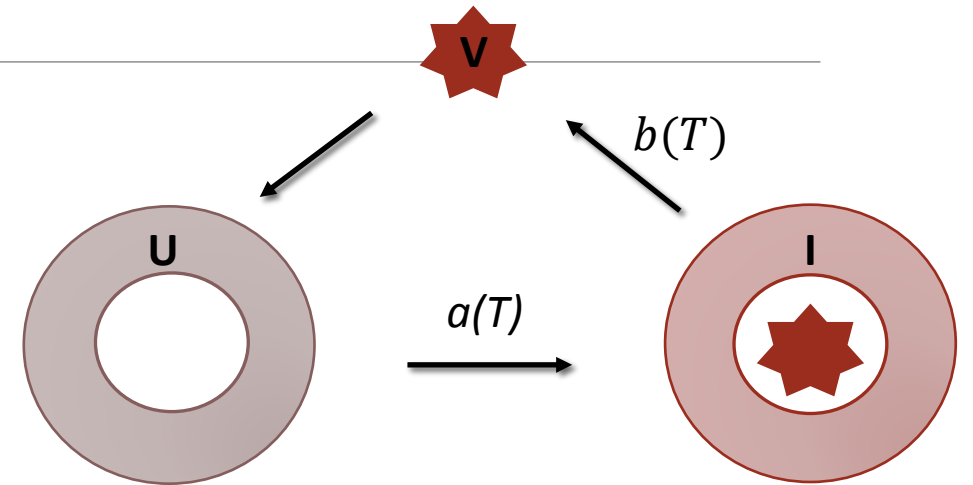
I Концентрация
зараженных
клеток

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + b(T)I(t - \tau) - \sigma(T)V, \quad (3)$$

V Концентрация
вирусных
частиц

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \alpha_T(T_s(V) - T). \quad (4)$$

T Температура
тела



**Системная
характеристика**

**Биологическая
интерпретация**

Скорость волны

Вирулентность

Вирусная нагрузка

Инфекционность

$$T_s = T_{norm} + \frac{\Delta_T J(V)}{k + J(V)}, J(V) = \int_{-\infty}^{\infty} V dx, \quad a(T) = \frac{a_0}{1 + k_1(T - T_{norm})}, \quad b(T) = \frac{b_0}{1 + k_2(T - T_{norm})}, \quad \sigma(T) = \sigma_0 + k_3 T$$

Моделирование влияния температуры на распространение инфекции

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \lambda(U_0 - U) - a(T)UV, \quad (1)$$

U Концентрация незараженных клеток

$$\frac{\partial I}{\partial t} = a(T)UV - \beta I, \quad (2)$$

I Концентрация зараженных клеток

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + b(T)I_\tau - \sigma(T)V, \quad (3)$$

V Концентрация вирусных частиц

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \alpha_T(T_s(V) - T). \quad (4)$$

T Температура тела

1. Исследование гомогенного случая:

1.1. Стационарные состояния

1.2. Устойчивость стационарных состояний

2. Исследование волнового решения:

2.1. Переход к волновой переменной

2.2. Нахождение полной вирусной нагрузки

2.3. Оценка скорости волны

$$T_s = T_{norm} + \frac{\Delta_T J(V)}{k + J(V)}, J(V) = \int_{-\infty}^{\infty} V dx, \quad a(T) = \frac{a_0}{1 + k_1(T - T_{norm})}, b(T) = \frac{b_0}{1 + k_2(T - T_{norm})}, \sigma(T) = \sigma_0 + k_3 T$$

Исследование гомогенный случай: состояние равновесия

$$\lambda(U_0 - u) - a(\theta)uv = 0,$$

$$a(\theta)uv - \beta w,$$

$$b(\theta)w - \sigma(\theta)v = 0,$$

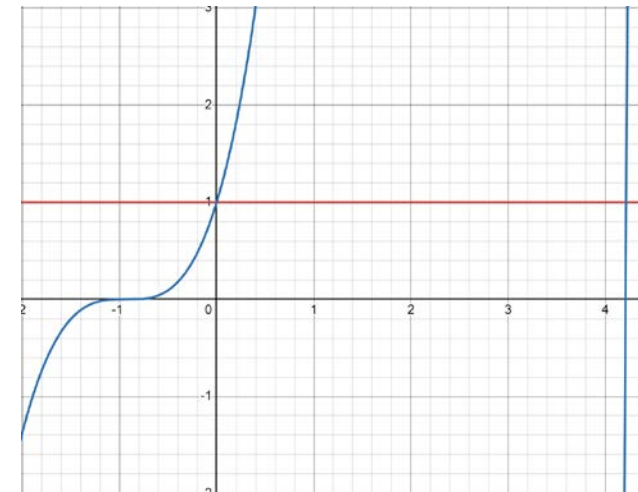
$$\alpha_T(T_s(v) - T) = 0$$

$$(1 + \frac{k_3}{\sigma_0} \theta)(\frac{a_0 k}{\lambda(\Delta_T - \theta)} \theta + (1 + \theta)) = \frac{a_0 b_0 U_0}{\beta \sigma_0} \quad (1)$$

$$R = \frac{a_0 b_0 U_0}{\beta \sigma_0}$$

Утверждение 1:

Уравнение [1] имеет положительное решение, которое соответствует нашим ограничениям на температуру $\Leftrightarrow R > 1$ это решение единственное



$$\Theta = (T - T_{norm}), T_s = T_{norm} + \frac{\Delta T v}{k + v}, \quad a(T) = \frac{a_0}{1 + k_1 \Theta}, \quad b(T) = \frac{b_0}{1 + k_2 \Theta}, \quad \sigma(T) = \sigma_0 + k_3 \theta$$

Исследование гомогенный случай: состояние равновесия

В системе (1)– (4) :

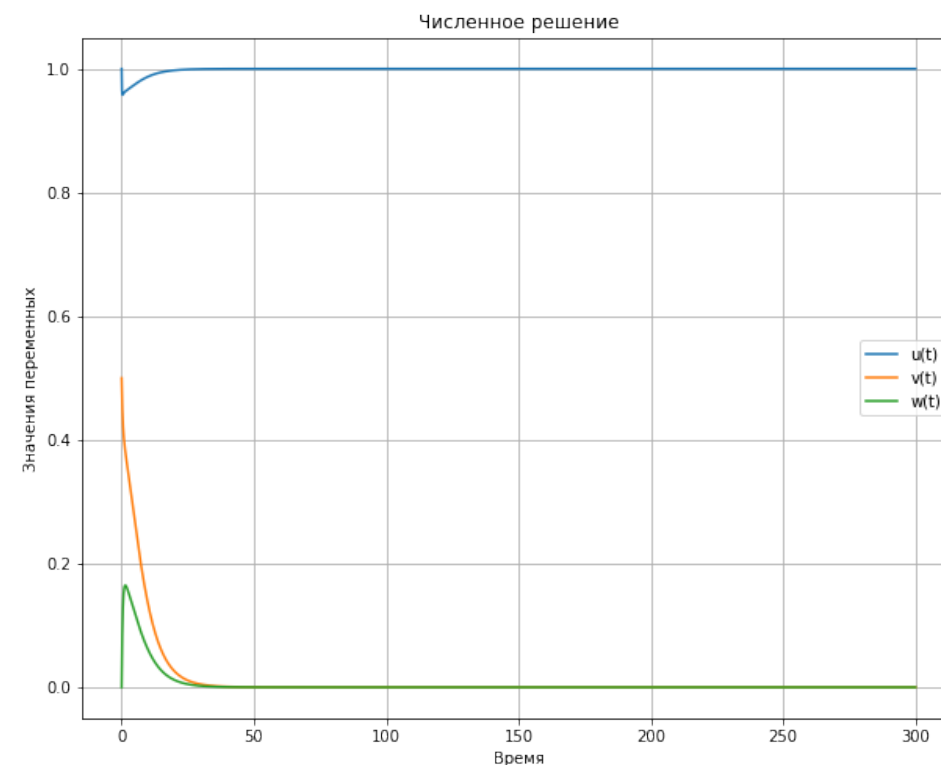
Стационарная точка $(U_0, 0, 0, T_{norm})$ стабильная

$$R = \frac{a_0 b_0 U_0}{\beta \sigma_0} < 1 ,$$

И не стабильная в других случаях

R — Число репликаций вируса

- $R < 1$, нет инфекции
- $R > 1$, хроническая инфекция



Стабильная точка

Исследование волнового решения: Переход к волновой переменной

В системе (1)–(4), мы переходим к волновой переменной $\xi = cx - t$, и получаем следующую систему:

$$cu' - a(\theta)uv = 0, \quad (5)$$

$$cw' + a(\theta)uv - \beta w = 0, \quad (6)$$

$$Dv'' + cv' + b(\theta)w(\xi + c\tau) - \sigma(\theta)V = 0, \quad (7)$$

$$\alpha_T(T_S(v) - \theta) = 0. \quad (8)$$

Мы ищем ее решение по всей вещественной оси с учетом ограничений:

$$u(-\infty) = u_f, u(\infty) = u_0, v(\pm\infty) = w(\pm\infty) = 0$$

где u_f - неизвестная концентрация неинфицированных клеток в конце инфицирования.

Исследование волнового решения: Зависимость основных переменных от температуры

Утверждение 2:

Систему (5)--(9) можно свести к одному уравнению зависящему от θ (при фиксированной $c > 0$)

$$c b_0 u_0 (\Delta_T - \theta)(1 - e^{-\varphi(\theta)}) = k\beta\theta(\sigma_0 + k_3\theta)(1 + k_2\theta),$$

при

$$\varphi(\theta) = \frac{a_0 k \theta}{c(1 + k_1\theta)(\Delta_T - \theta)}$$

это уравнение относительно $\theta > 0$ имеет решение тогда и только тогда, когда

$$R = \frac{a_0 b_0 U_0}{\beta \sigma_0} > 1.$$

Вирусная нагрузка находится по формуле:

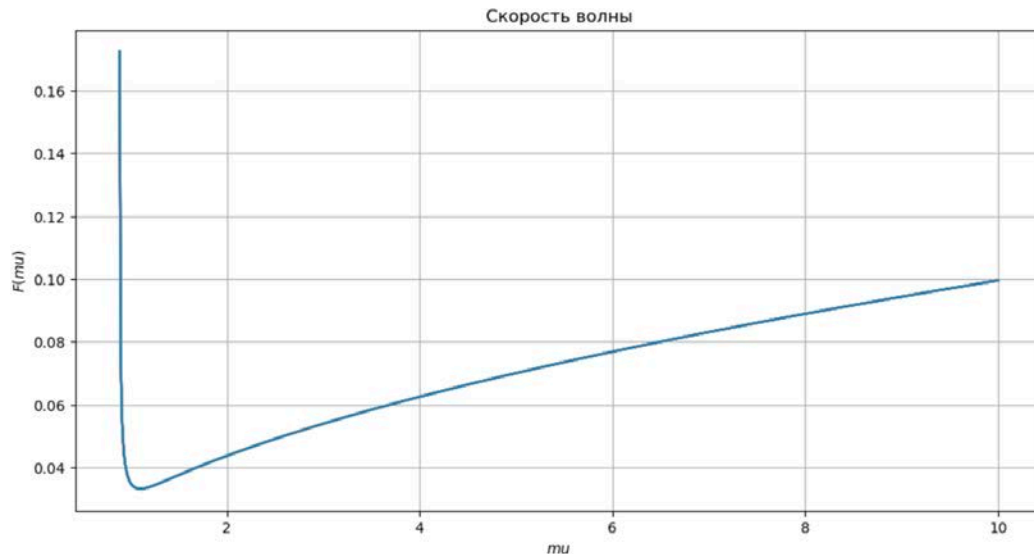
$$J(V) = \frac{k\theta}{(\Delta_T - \theta)}$$

Исследование волнового решения: вывод формулы для скорости волны

Утверждение 3:

Если система (5)-(9) имеет ограниченное волновое решение, зависящее от комбинации переменных $\xi = x - ct$, распространяющееся в виде бегущей волны вправо со скоростью c , то скорость волны удовлетворяет неравенству $c \geq c_0$, где минимальная скорость волны c_0 удовлетворяет формуле

$$c = \min_{\mu > \mu_0} F(\mu) = \frac{\sqrt{D(\mu + \beta)}\mu}{\sqrt{(\mu + \sigma(\theta))(\mu + \beta) - a(\theta)b(\theta)u_0e^{-\mu\tau}}}$$



μ_0 - это положительное решение уравнения $(\mu + \sigma(\theta))(\mu + \beta) - a(\theta)b(\theta)u_0e^{-\mu\tau} = 0$

При фиксированном θ получаем условие при котором существует положительное решение c

$$\Phi(\theta) = \frac{a_0b_0u_0}{\beta\sigma_0(1 + k_1\theta)(1 + k_2\theta)(1 + k_3\theta/\sigma_0)} > 1$$

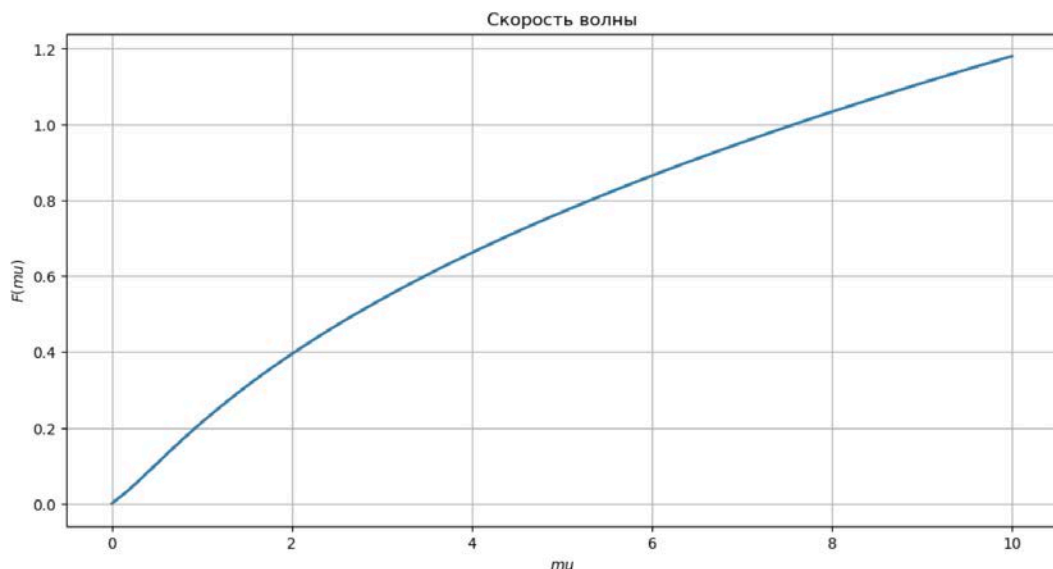
при $\theta < \theta^*$ - условие выполняется инфекция распространяется

Исследование волнового решения: вывод формулы для скорости волны

Утверждение 3:

Если система (5)-(9) имеет ограниченное волновое решение, зависящее от комбинации переменных $\xi = x - ct$, распространяющееся в виде бегущей волны вправо со скоростью c , то скорость волны удовлетворяет неравенству $c \geq c_0$, где минимальная скорость волны c_0 удовлетворяет формуле

$$c = \min_{\mu > \mu_0} F(\mu) = \frac{\sqrt{D(\mu + \beta)}\mu}{\sqrt{(\mu + \sigma(\theta))(\mu + \beta) - a(\theta)b(\theta)u_0e^{-\mu\tau}}}$$



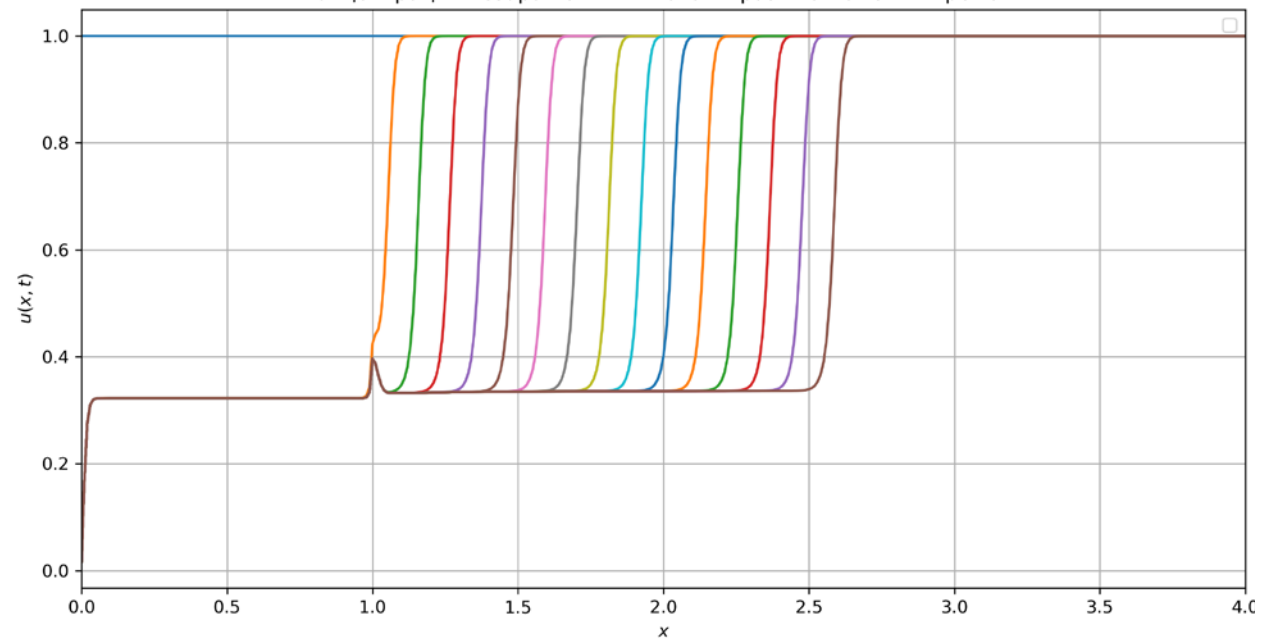
μ_0 - это положительное решение уравнения $(\mu + \sigma(\theta))(\mu + \beta) - a(\theta)b(\theta)u_0e^{-\mu\tau} = 0$

При фиксированном θ получаем условие при котором существует положительное решение c

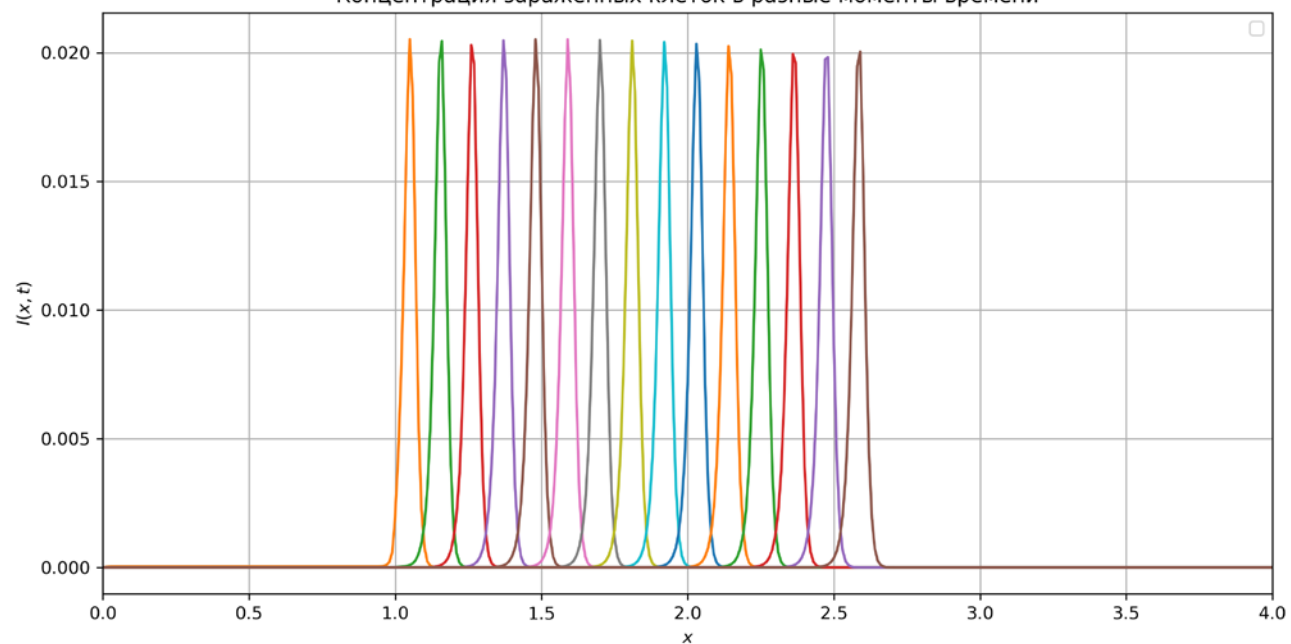
$$\Phi(\theta) = \frac{a_0b_0u_0}{\beta\sigma_0(1 + k_1\theta)(1 + k_2\theta)(1 + k_3\theta/\sigma_0)} > 1$$

при $\theta > \theta^*$ - условие не выполняется инфекция не распространяется

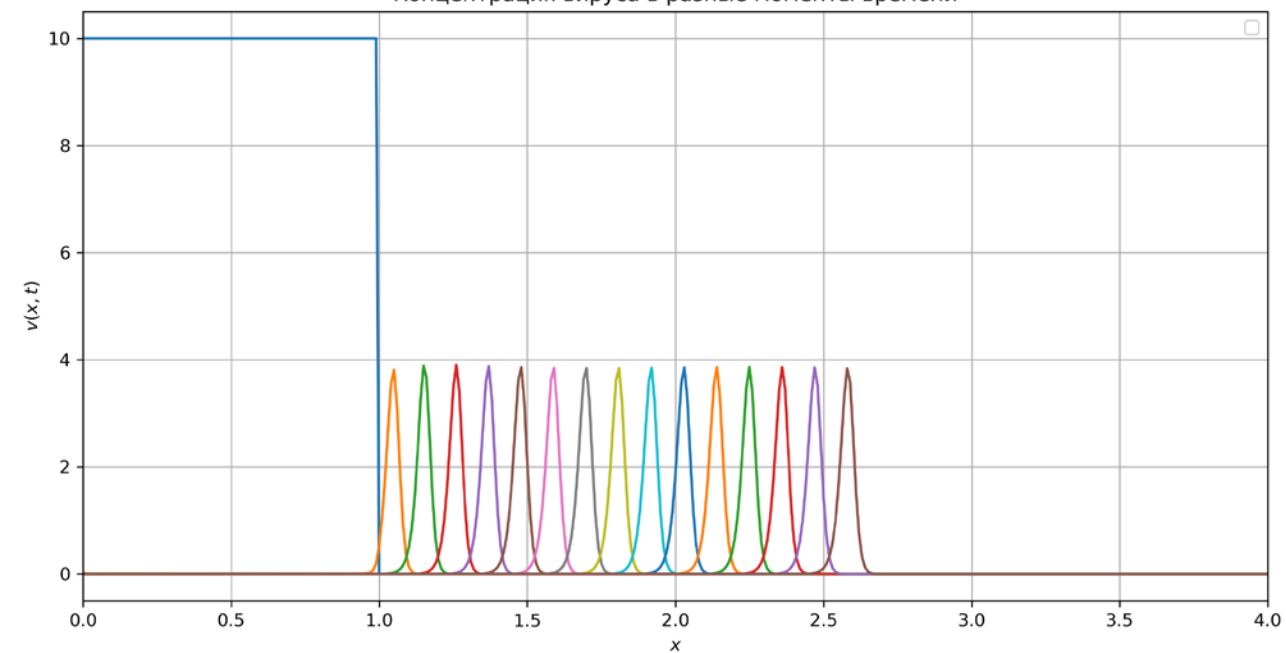
Концентрация незараженных клеток в разные моменты времени



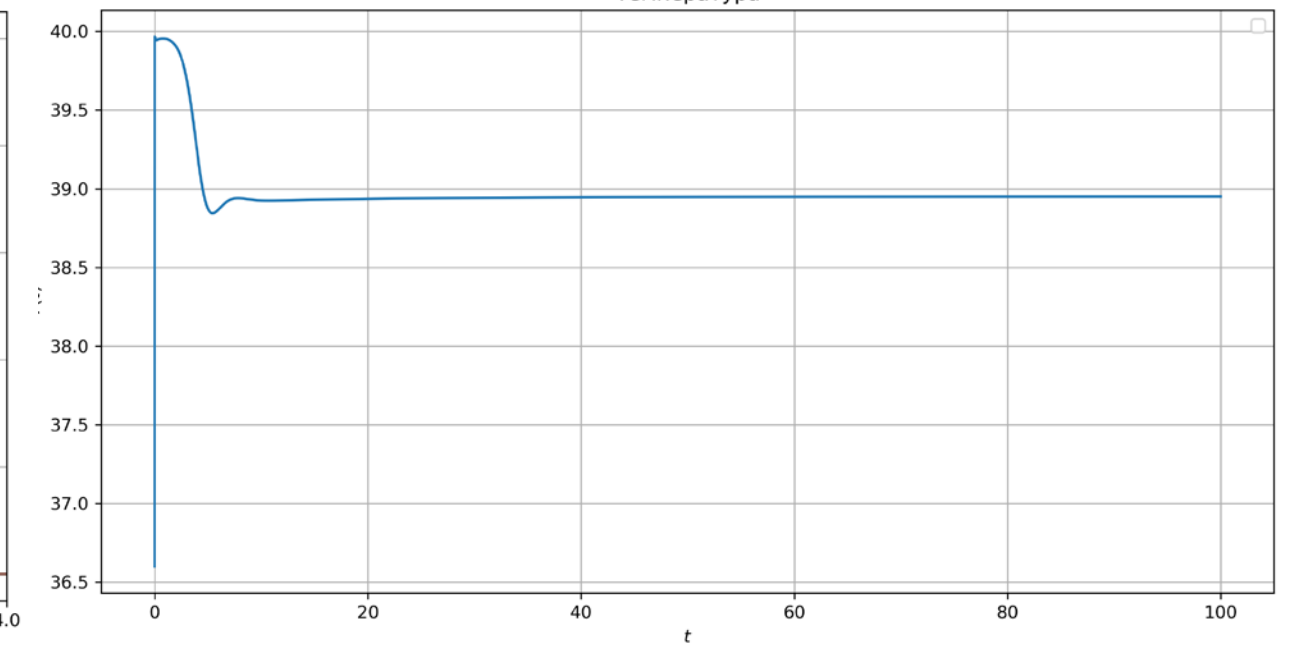
Концентрация зараженных клеток в разные моменты времени



Концентрация вируса в разные моменты времени



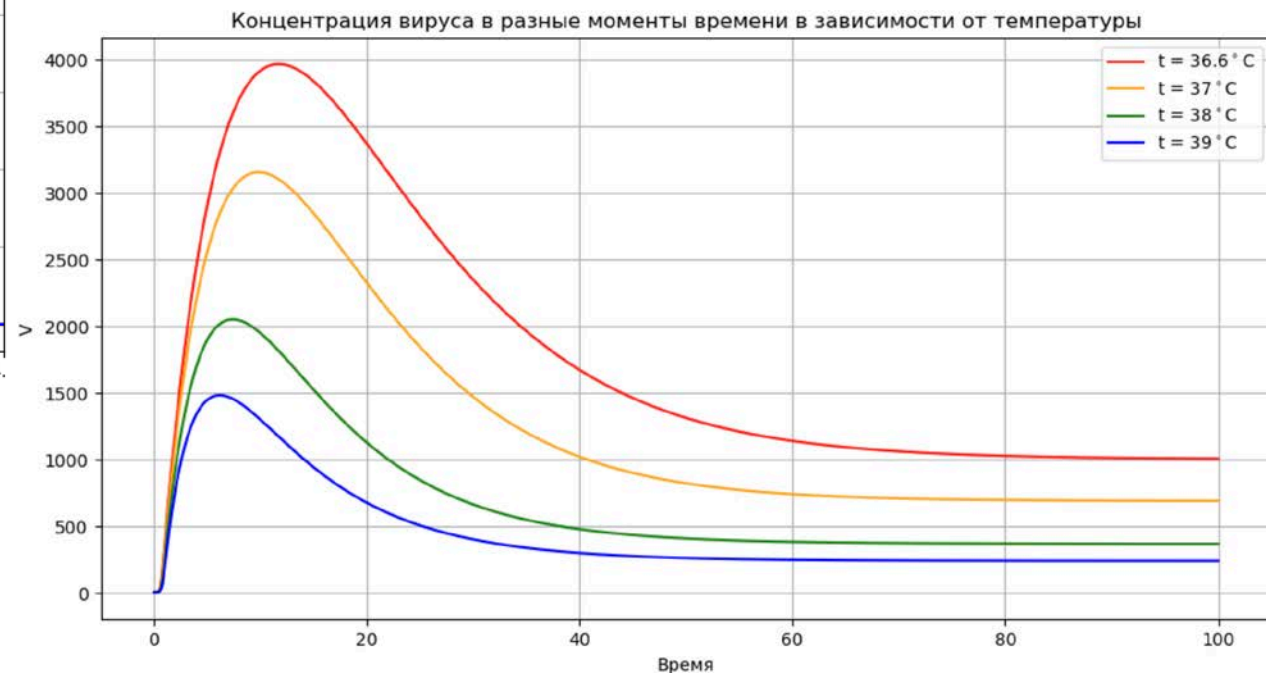
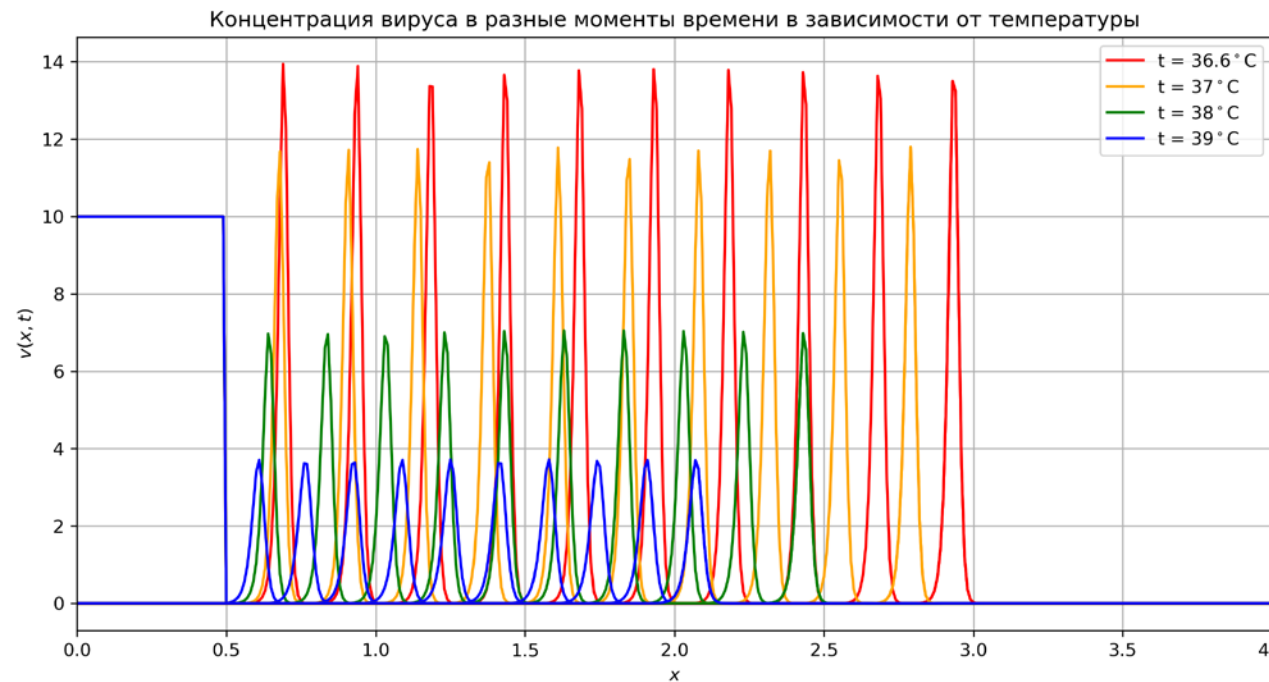
Температура

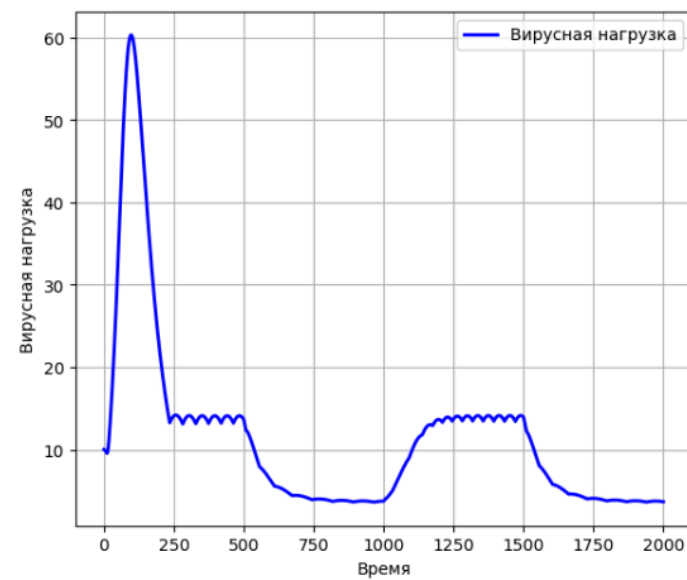
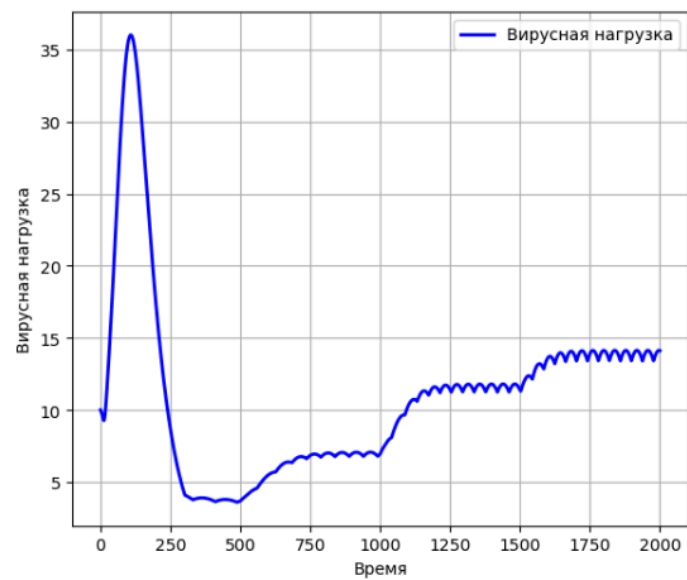
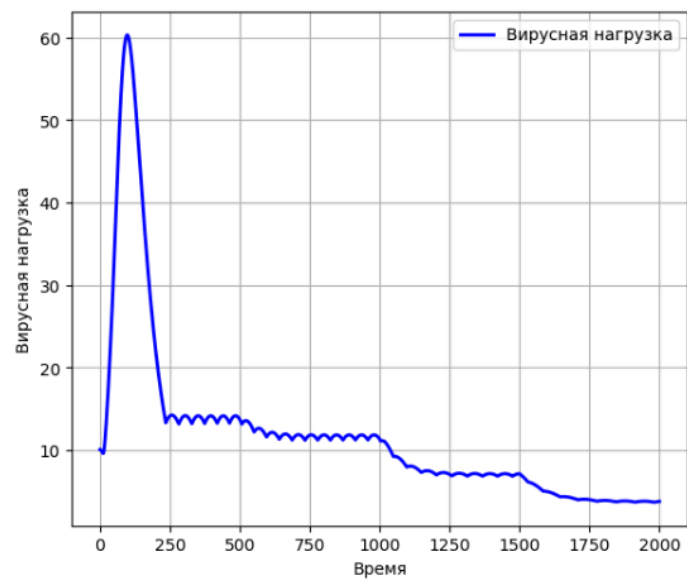
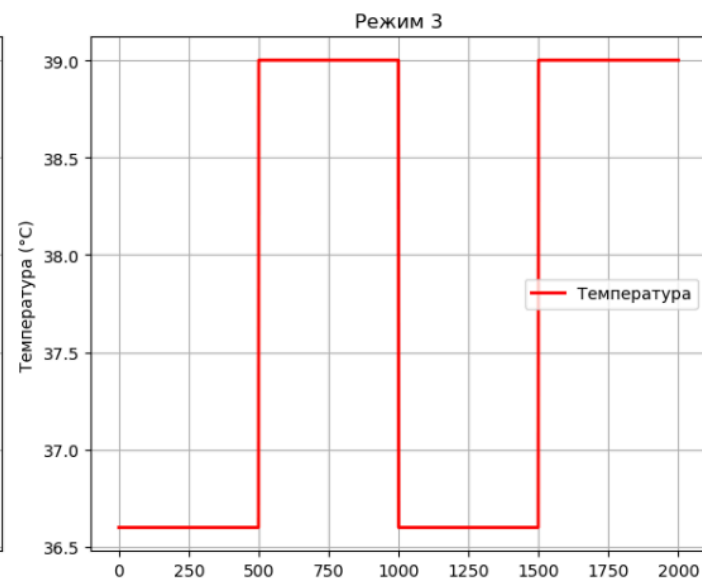
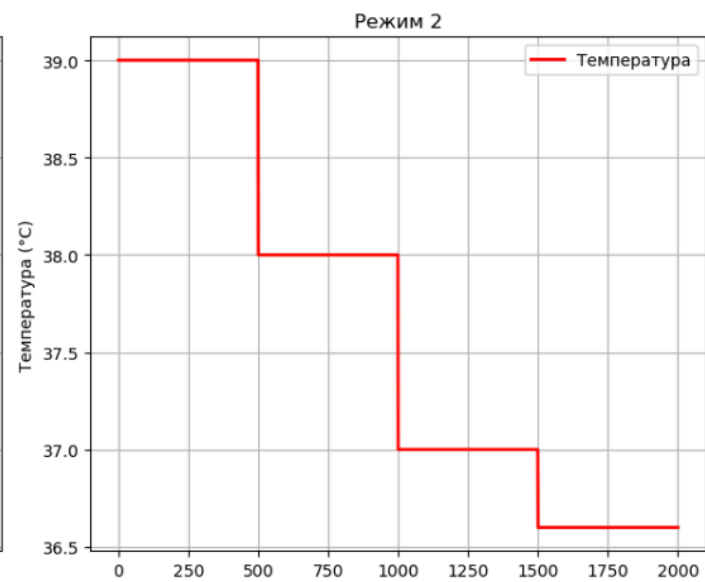
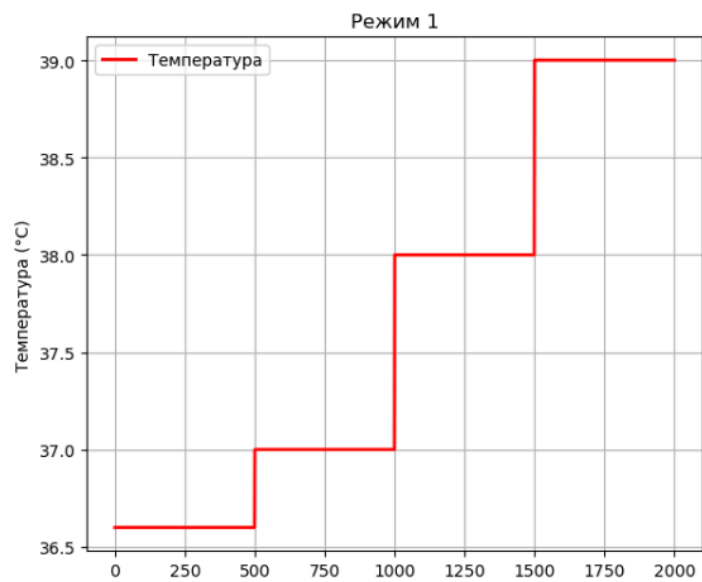


Исследование при фиксированной температуре

$$c b_0 u_0 (\Delta_T - \theta)(1 - e^{-\varphi(\theta)}) = k\beta\theta(\sigma_0 + k_3\theta)(1 + k_2\theta),$$

$$c = \min_{\mu > \mu_0} F(\mu) = \frac{\sqrt{D(\mu + \beta)}\mu}{\sqrt{(\mu + \sigma(\theta))(\mu + \beta) - a(\theta)b(\theta)u_0 e^{-\mu\tau}}}$$





Результаты и обсуждение

- Установлены аналитические зависимости между ключевыми параметрами, характеризующими вирусную инфекцию, и температурой организма. Выведено условие на температуру, которое ведет к не развитию вирусной инфекции.
- Показано прямое влияние температуры на динамику инфекции, выражающееся в её снижении при повышении температурного уровня.

Модель подтверждает, что температурная реакция организма является естественным и важным механизмом защиты при инфекционных заболеваниях. Лихорадка выполняет не только симптоматическую, но и функционально защитную роль. При этом необоснованное применение жаропонижающих средств может нарушить этот баланс, ослабить иммунную реакцию и создать условия для персистенции микроорганизмов. В результате повышается риск перехода болезни в затяжную или хроническую форму, что делает учет температурного фактора важным элементом как моделирования, так и выбора терапевтической стратегии.

Список литературы

L. Ait Mahiout, N. Bessonov, B. Kazmierczak, G. Sadaka, V. Volpert, Infection spreading in cell culture as a reaction–diffusion wave, Math. Modell. Numer. Anal. 56 (2022) 791–814.

L. Ait Mahiout, B. Kazmierczak, G.V. Volpert, Viral infection spreading and mutation in cell culture, Mathematics 10 (2022) 256

Ait Mahiout L., Mozokhina A., Tokarev A., Volpert V. Virus replication and competition in a cell culture: Application to the SARS-CoV-2 variants Applied Mathematics Letters, 133 (2022).

Ait Mahiout L., Mozokhina A., Tokarev A., Volpert V. The Influence of Immune Response on Spreading of Viral Infection Lobachevskii Journal of Mathematics, 43(10), 2699-2713 (2022).

А. С. Мозохина, К. А. Рюмина, “Многомасштабная математическая модель распространения респираторной инфекции с учётом иммунного ответа”, СМФН, 70:4 (2024), 654–668



Спасибо за внимание!

И БУДЬТЕ ЗДОРОВЫ

Всегда рада сотрудничеству, со мной можно связаться:

[Почта: ryumkira@gmail.com](mailto:ryumkira@gmail.com)

tg: @kira_383