

Моделирование инфекции COVID-19: анализ кинетической координации звеньев иммунной системы и предсказание потенциальных терапевтических мишеней

Гребенников Д.С.^{1,2}, Бочаров Г.А.^{1,2}

¹ПМГМУ ²ИВМ РАН

V Всероссийская конференция с международным участием «Математика в медицине»
ПМГМУ (Сеченовский университет)
2 декабря 2025

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №23-11-00116.

Содержание

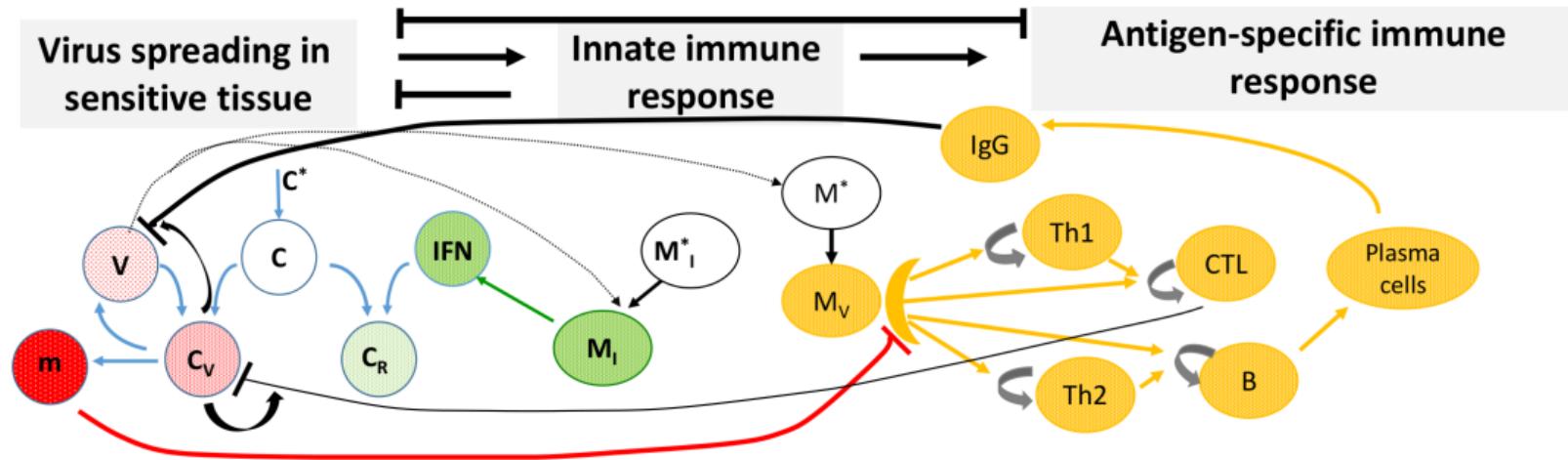
1. Модель системной динамики инфекции COVID-19

- Кинетическая координация реакций врождённого, Т-клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа
- Условия возникновения длительного течения инфекции с низкоуровневой персистенцией вируса (длительного ковида)
- Мультипликативный характер взаимодействия иммунных реакций Т-клеточного и гуморального ответа в защите от инфекции

2. Модель внутриклеточной репликации SARS-CoV-2

- Идентификация молекулярно-биологических мишеней для разработки противовирусных препаратов

Модель системной динамики COVID-19 (модификация модели противовирусного иммунного ответа Марчука-Петрова)



$$\frac{d}{dt} V_f = V \cdot C_V - \left(\gamma_{VF} \cdot F \cdot f_V(l) + \gamma_{YM} + \gamma_{YC} \cdot (C^* - C_V - C_R - m) \right) \cdot V_f$$

$$\frac{d}{dt} C_V = \sigma \cdot (C^* - C_V - C_R - m) \cdot V_f - (b_{CE} \cdot E \cdot f_C(l) + b_m) \cdot C_V$$

$$\frac{d}{dt} C_R = \sigma_R \cdot (C^* - C_V - C_R - m) \cdot I - \alpha_R \cdot C_R$$

$$\frac{d}{dt} m = (b_{CE} \cdot E \cdot f_C(l) + b_m) \cdot C_V - \alpha_m \cdot m,$$

$$\frac{d}{dt} M_V = \gamma_{MV} \cdot M^* \cdot V_f - \alpha_M \cdot M_V$$

$$\frac{d}{dt} M_I = \gamma_{M_I} \cdot (M^* - M_I) \cdot V_f - \alpha_{M_I} \cdot M_I$$

$$\frac{d}{dt} I = \rho_I \cdot M_I - \left(\sigma_I \cdot (C^* - C_V - C_R - m) + \alpha_I \right) \cdot I$$

$$\frac{d}{dt} H_E = b_H^E \cdot \left[\xi(m) \cdot \rho_H^E \cdot M_V (t - \tau_H^E) \cdot H_E (t - \tau_H^E) - M_V \cdot H_E \right] - b_p^{H_E} \cdot M_V \cdot H_E \cdot E + \alpha_H^E \cdot (H_E^* - H_E)$$

$$\frac{d}{dt} H_B = b_B^B \cdot \left[\xi(m) \cdot \rho_B^B \cdot M_V (t - \tau_B^B) \cdot H_B (t - \tau_B^B) - M_V \cdot H_B \right] - b_p^{H_B} \cdot M_V \cdot H_B \cdot B + \alpha_B^B \cdot (H_B^* - H_B)$$

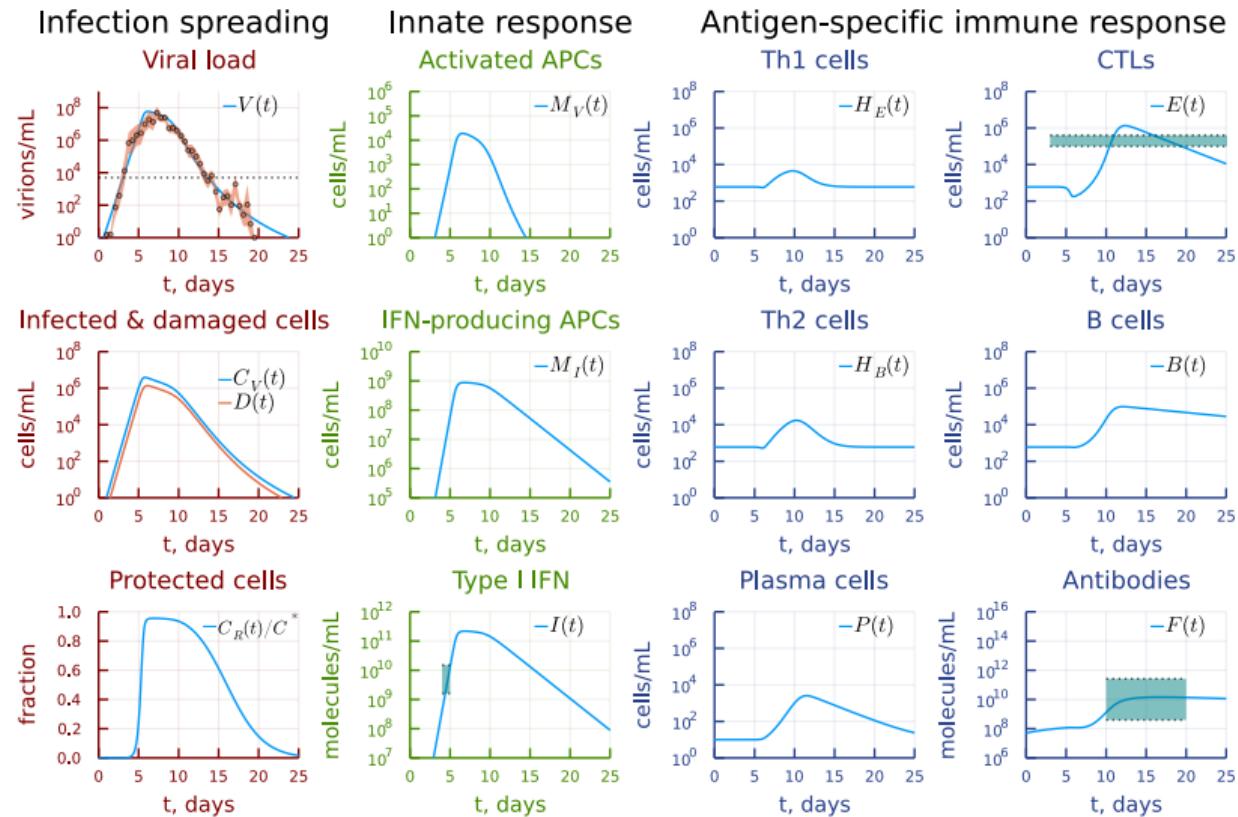
$$\frac{d}{dt} E = b_p^E \cdot \left[\xi(m) \cdot \rho_E \cdot M_V (t - \tau_E) \cdot H_E (t - \tau_E) \cdot E (t - \tau_E) - M_V \cdot H_E \cdot E \right] - b_{EC} \cdot C_V \cdot E + \alpha_E \cdot (E^* - E)$$

$$\frac{d}{dt} B = b_p^B \cdot \left[\xi(m) \cdot \rho_B \cdot M_V (t - \tau_B) \cdot H_B (t - \tau_B) \cdot B (t - \tau_B) - M_V \cdot H_B \cdot B \right] + \alpha_B \cdot (B^* - B)$$

$$\frac{d}{dt} P = b_p^P \cdot \xi(m) \cdot \rho_P \cdot M_V (t - \tau_P) \cdot H_B (t - \tau_P) \cdot B (t - \tau_P) + \alpha_P \cdot (P^* - P)$$

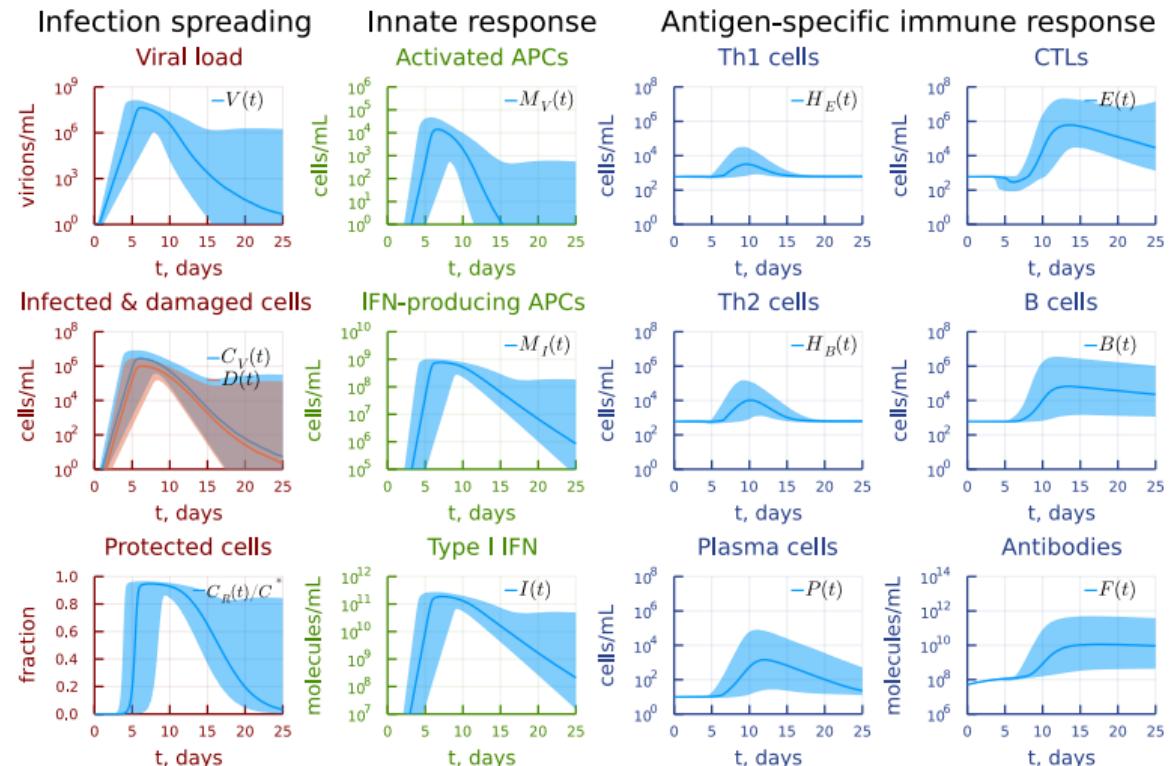
$$\frac{d}{dt} F = \rho_F \cdot P - \gamma_{FV} \cdot V_f \cdot F - \alpha_F \cdot F$$

Калибровка модели по данным кинетики течения COVID-19



Данные по кинетике вирусной нагрузки в верхних дыхательных путях: Killingsley et al. Nat Med 2022. doi:10.1038/s41591-022-01780-9

Анализ неопределенности решений модели COVID-19



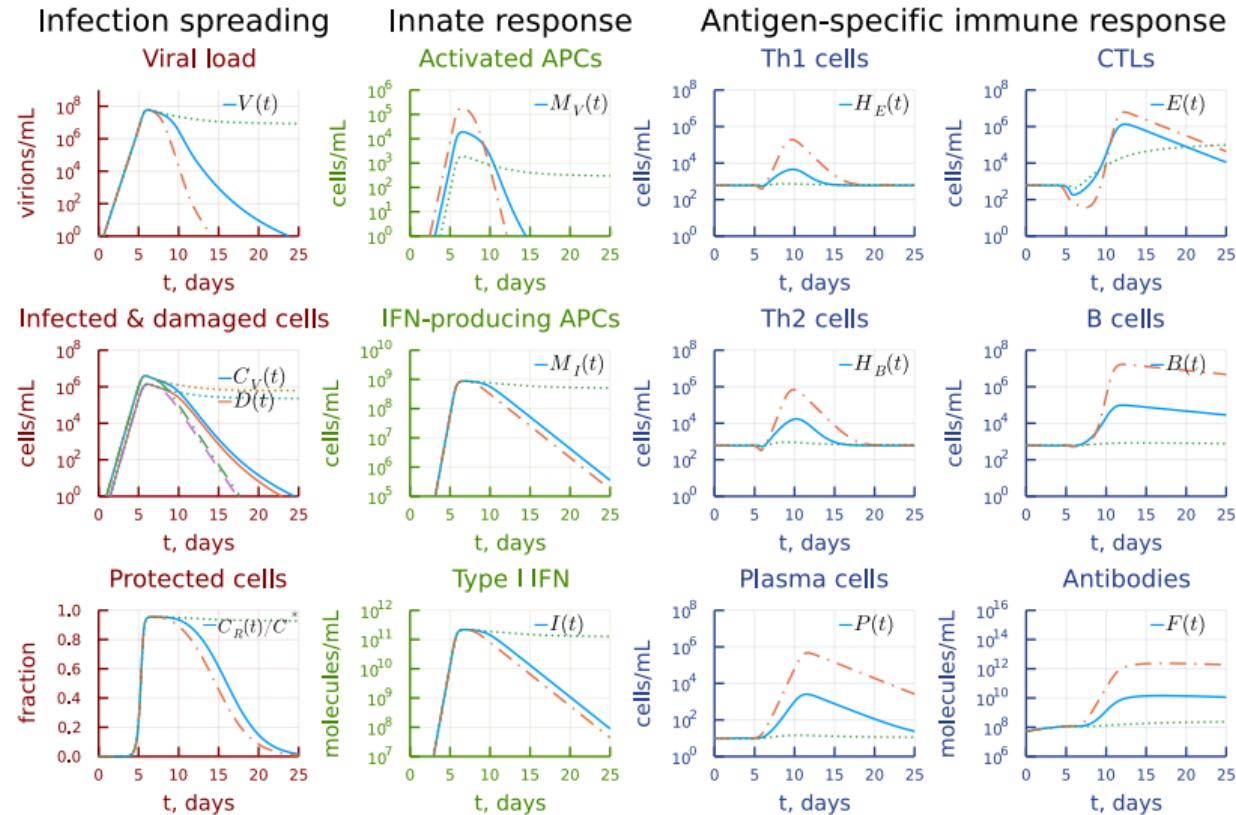
Диапазон варьирования параметров: 20%.

Анализ кинетической координации звеньев иммунного ответа

Сценарии варьирования параметров модели:

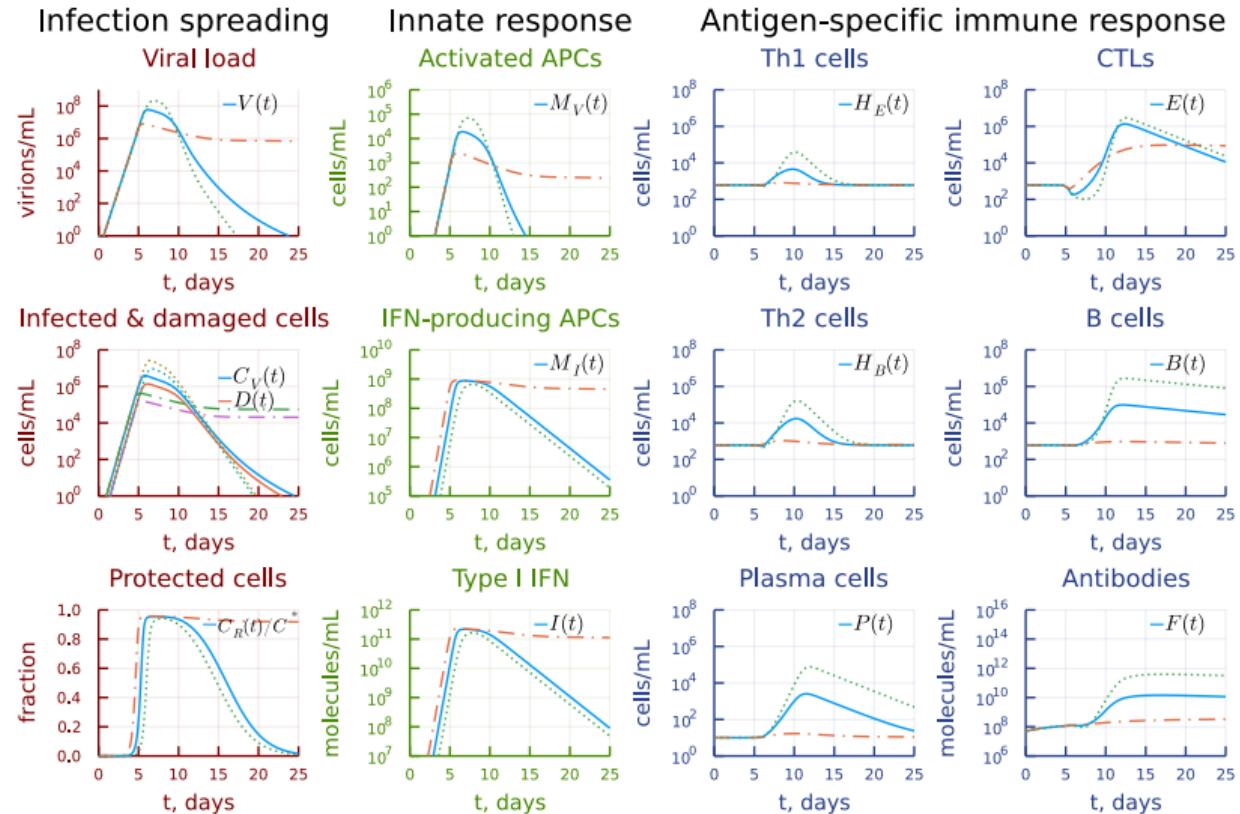
- Врожденный ответ: константы скорости активации АПК (γ_{MV}) и ИФН-продуцирующих АПК (γ_{M_I})
- Дисрегуляция гуморального и Т-клеточного иммунного ответа: скорости пролиферации В-клеток (b_p^B) и Т-клеток (b_p^E).
- Поляризация ответа Т-хелперов в сторону Th2-клеток: параметры скорости активации (b_H^B) и гомеостатичной концентрации (H_B^*) Th2-клеток.

Варьирование константы скорости активации АПК



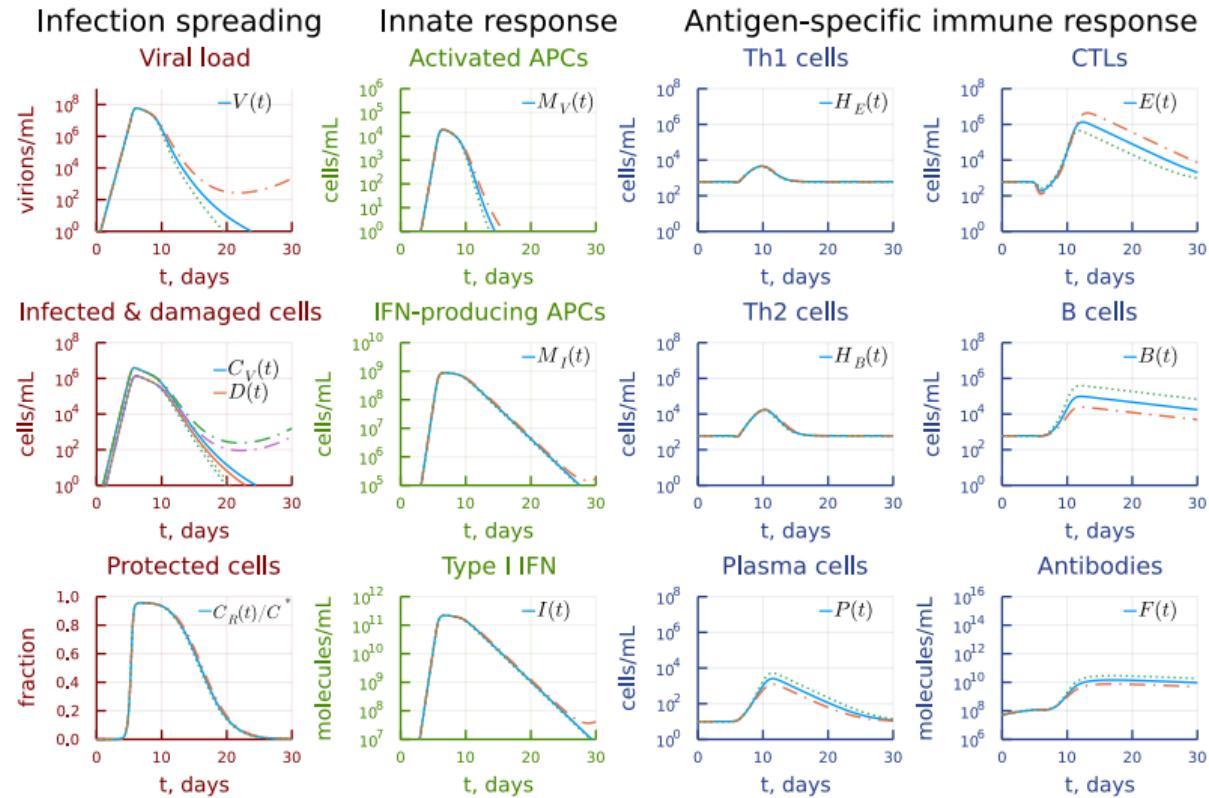
Увеличение (--) и уменьшение (...) в 10 раз скорости активации АПК γ_{MV} .

Варьирование константы скорости активации ИФН-прод. АПК



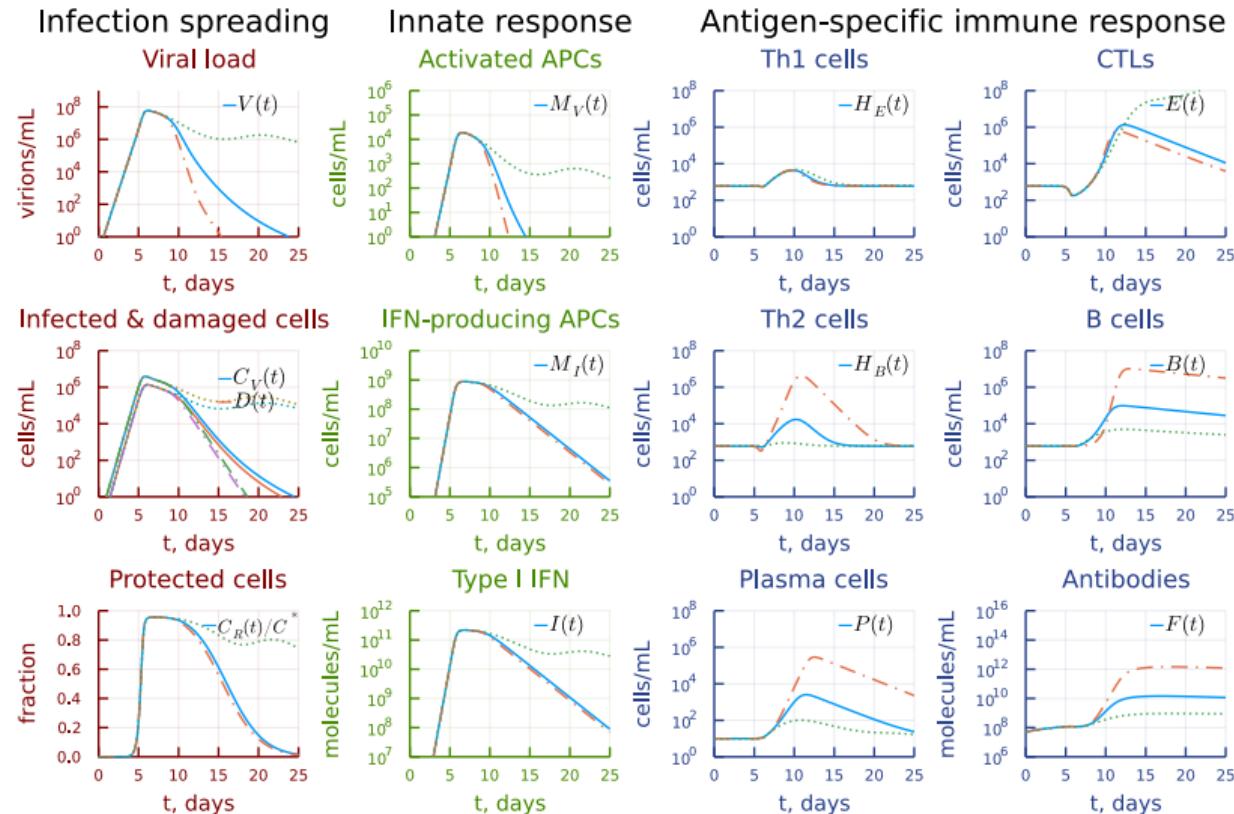
Увеличение (--) и уменьшение (...) в 10 раз скорости активации ИФН-продуцирующих γ_{M_I} .

Дисрегуляция гуморального и Т-клеточного иммунного ответа



Увеличение (--) и уменьшение (...) в 2 раза скорости пролиферации Т-клеток b_p^E , одновременно с изменением в противоположную сторону скорости пролиферации В-клеток b_p^B .

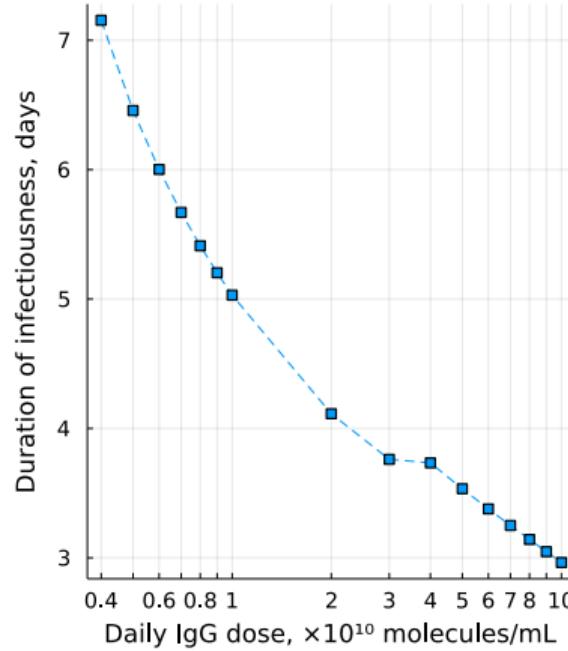
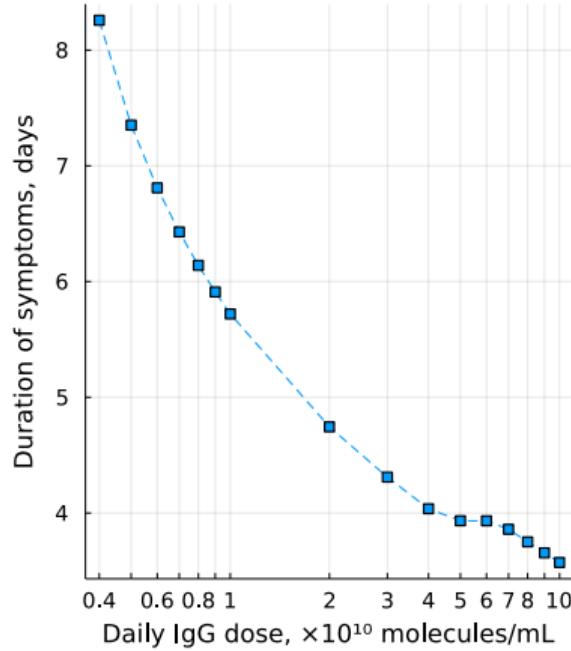
Поляризация ответа Т-хелперов в сторону Th2-клеток



Увеличение (--) и уменьшение (...) в 10 раз скорости активации Th2-клеток b_H^B .

Предсказание эффекта лечения моноклональными антителами

Effect of passive immunotherapy with virus-specific antibodies



Ежедневное введение препарата, начиная со 2 дня после начала симптомов.

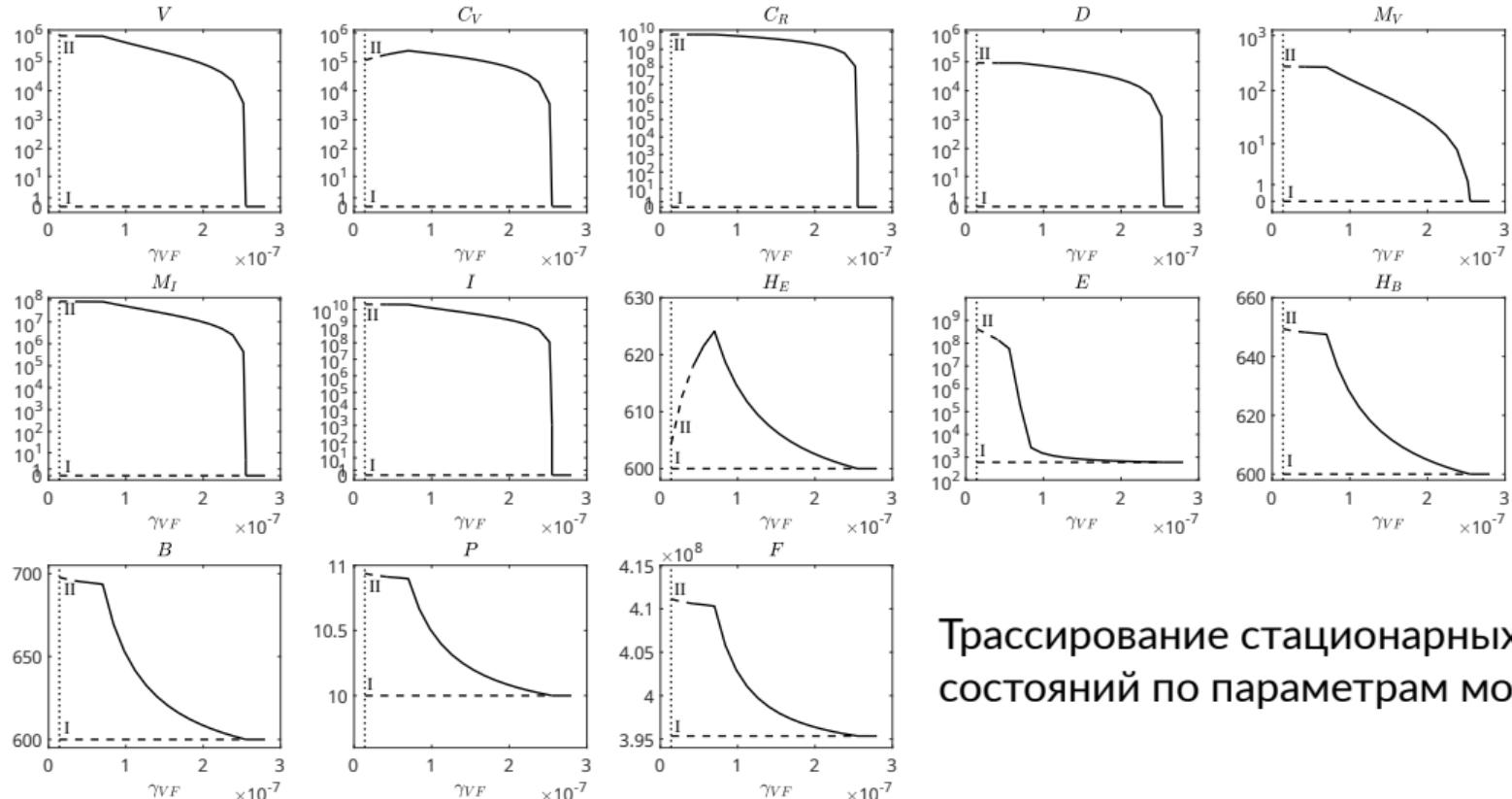
При уменьшении и увеличении дозы теряется кинетич. координация звеньев иммунитета!

Анализ условий хронизации инфекции

Пороги индивидуальной вариации параметров модели, при которых происходит хронизация инфекции:

- Высокая чувствительность к снижению констант скорости активации врожденного иммунного ответа γ_{MV} (скорость активации АПК), γ_{M_I} (скорость активации системы молекул ИФН в АПК) и σ_R (скорость индукции интерфероновой защиты в эпителиальных клетках): на 11%, 15% и 6%, соответственно.
- Пороги изменения констант, связанных с реакциями гуморального ответа, более робастны: увеличение b_p^P (скорость стимуляции плазматических клеток) в 3 раза, снижение b_p^B (скорость активации В-клеток) на 29%, снижение b_H^B (скорость стимуляции Th2-клеток) на 13%.
- Параметры, связанные с усилением адаптивного ответа за счет воспалительных процессов, допускают следующие изменения: увеличение μ_V (усиление эффективности гуморального ответа) на 30%, μ_C (усиление эффективности Т-клеточного ответа) в $8 \cdot 10^4$ раз.
- Изменение констант активации ЦТЛ и Th1-клеток (Т-клеточный ответ), не приводит к хронизации инфекции.

Условия возникновения длительного течения инфекции с низкоуровневой персистенцией вируса (длительного ковида)

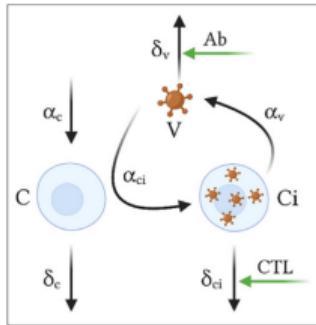


Трассирование стационарных состояний по параметрам модели

Режим длительного ковида: влияние параметров на стационарное значение вирусной нагрузки



Кооперация гуморального и Т-клеточного иммунного ответа



$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= \alpha_v \cdot C_i - \delta_v \cdot V \\
 \frac{dC}{dt} &= \alpha_c - \delta_c \cdot C - \alpha_{ci} \cdot C \cdot V \\
 \frac{dC_i}{dt} &= \alpha_{ci} \cdot C \cdot V - \delta_{ci} \cdot C_i \\
 \delta_v &= \delta_0 + \delta_{Ab} \cdot [Ab] + \delta_B \\
 \delta_{ci} &= \delta_{ci0} + \delta_{CTL} \cdot [CTL] \\
 R_0 &= \frac{\alpha_{ci} \cdot C \cdot V}{\delta_{ci} \cdot C_i} \approx \frac{\alpha_v \cdot \alpha_c \cdot \alpha_{ci}}{\delta_v \cdot \delta_c \cdot \delta_{ci}}
 \end{aligned}$$

Распространение вируса в организме в модели:

$$\frac{dV}{dt}(t) = \nu C_V(t) + nb_{CE}(t)E(t) - \gamma_{VF}F(t)V(t) - \gamma_{VM}M(t)V(t) - \gamma_{VC}V(t)(C^* - C_V(t) - m(t))$$

$$\frac{dC_V}{dt}(t) = \sigma V(t)(C^* - C_V(t) - m(t)) - b_{CE}E(t)C_V(t) - b_m C_V(t)$$

$$\frac{dm}{dt}(t) = b_{CE}E(t)C_V(t) + b_m C_V(t) - \alpha_m m(t).$$

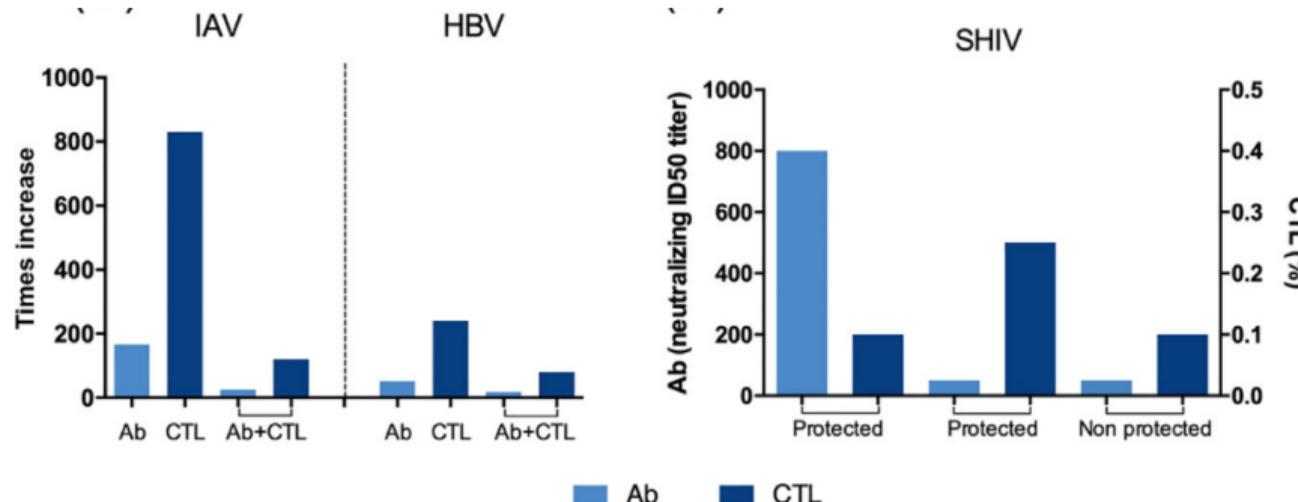
Условие асимпт. устойчивости стац. состояния без вирусной нагрузки:

$$(\gamma_{VF}F^* + \gamma_{VM}M^* + \gamma_{VC}C^*)(b_{CE}E^* + b_m) > \sigma C^*(\nu + nb_{CE}E^*)$$

Кооперация гуморального и Т-клеточного иммунного ответа

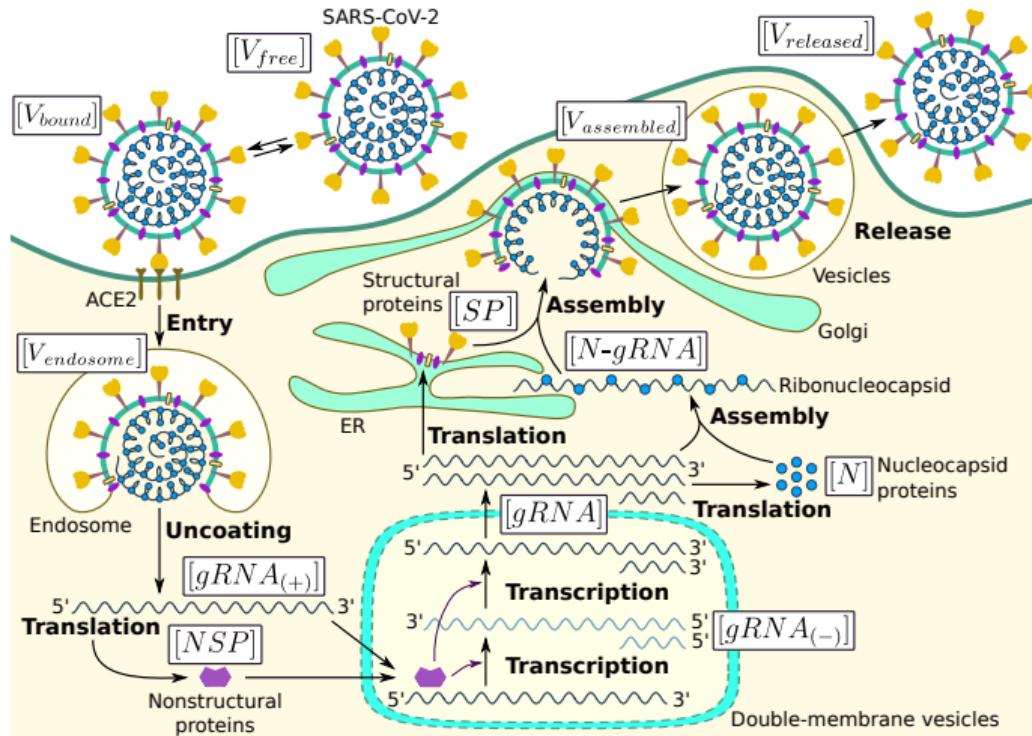
Иллюстрация мультипликативного эффекта в модели Марчука-Петрова, настроенной для описания инфекции гриппа (IAV, $R_0 \approx 32$) и гепатита (HBV, $R_0 \approx 4$).

Во сколько раз необходимо увеличить уровень антител (Ab, переменная F) и Т-киллеров (CTL, переменная E), чтобы был контроль над инфекцией ($R_0 < 1$)?



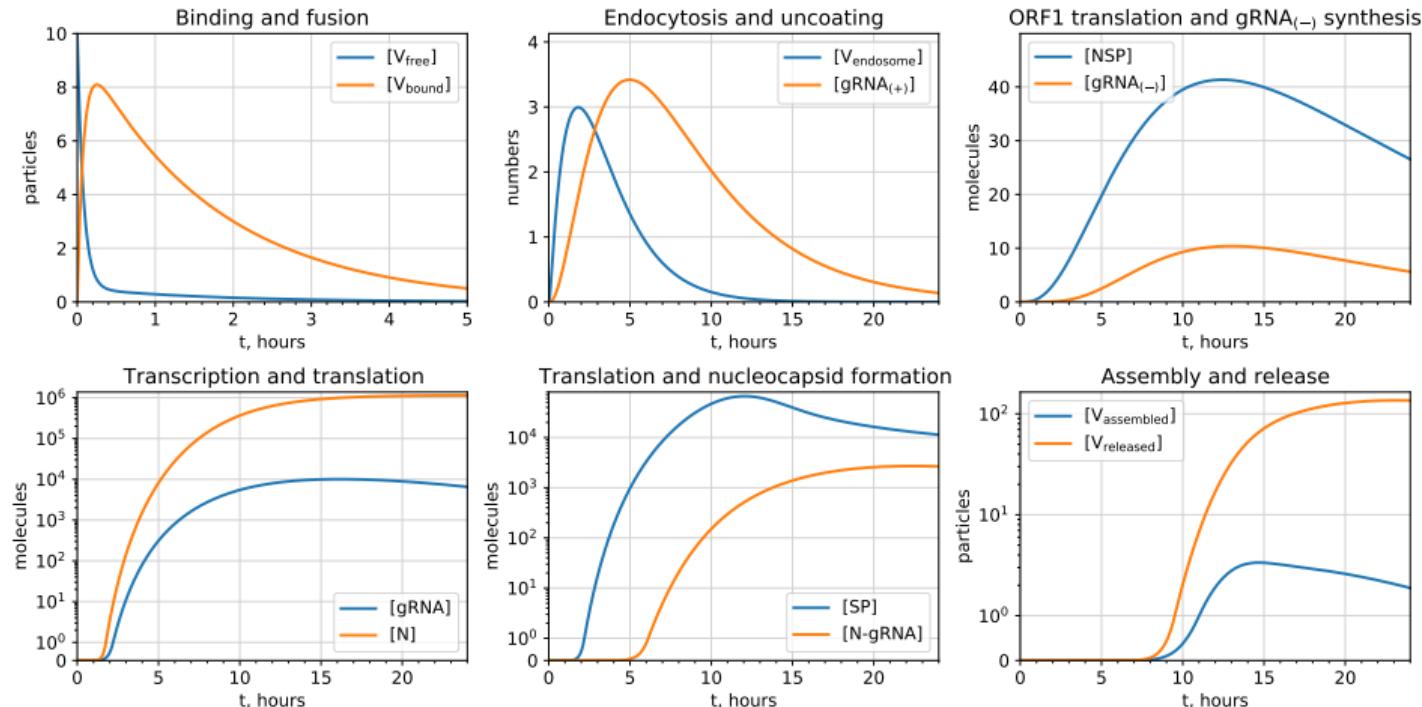
Справа: данные по уровням В- и Т-клеточного иммунного ответа, индуцируемого разрабатываемой вакциной против SHIV.

Жизненный цикл внутриклеточной репликации SARS-CoV-2



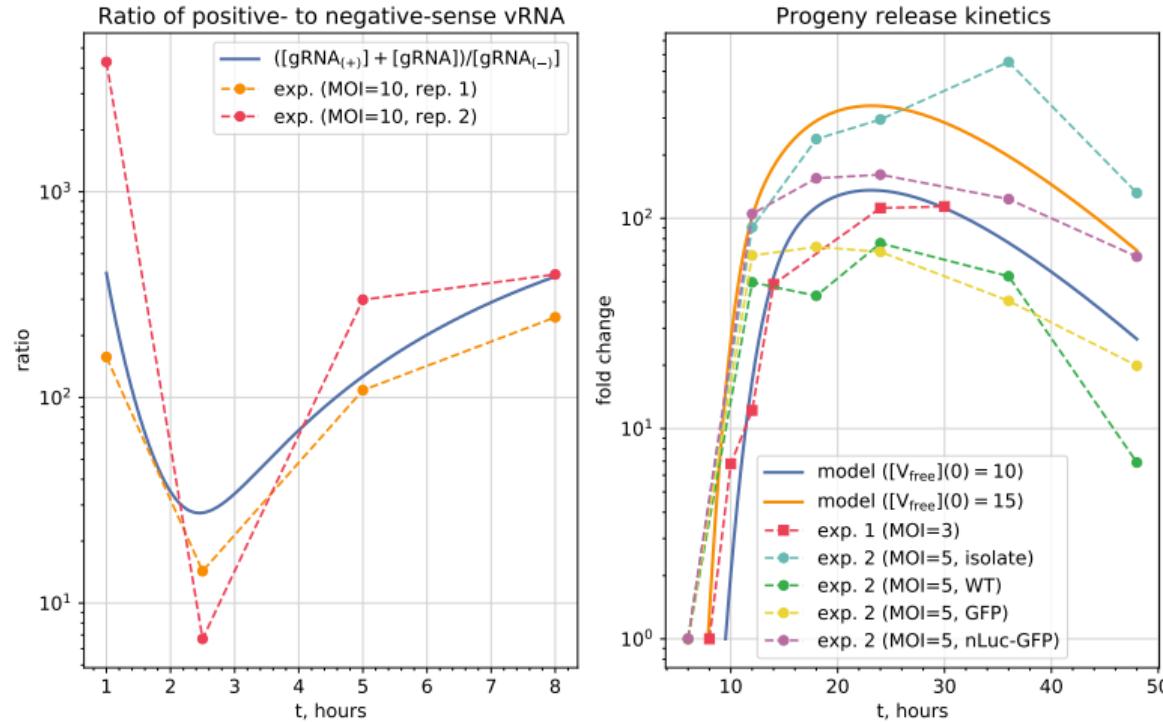
Биохимическая схема внутриклеточной репликации SARS-CoV-2.

Численное решение модели внутриклеточной репликации SARS-CoV-2



Численное решение модели с начальным условием $[V_{\text{free}}](0) = 10$.

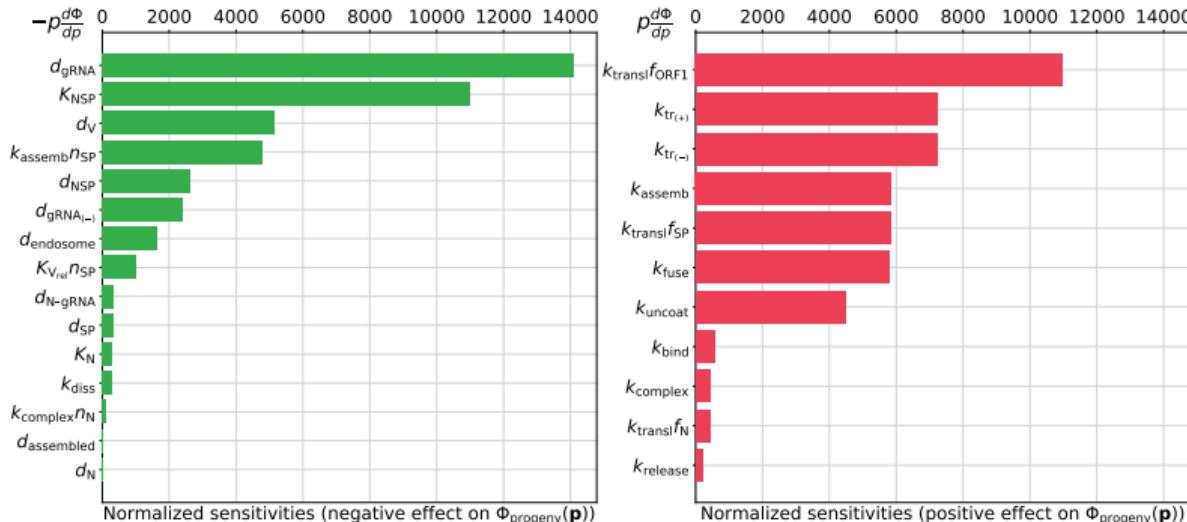
Валидация калиброванной модели внутриклеточной репликации SARS-CoV-2



(Слева): Отношение плюс-цепей к минус-цепям вРНК в MHV-инфицированных клетках. (Справа): Кинетика выхода вирионов SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero E6, выраженная в кратности изменения титров.

Идентификация мишеней для антивирусной терапии

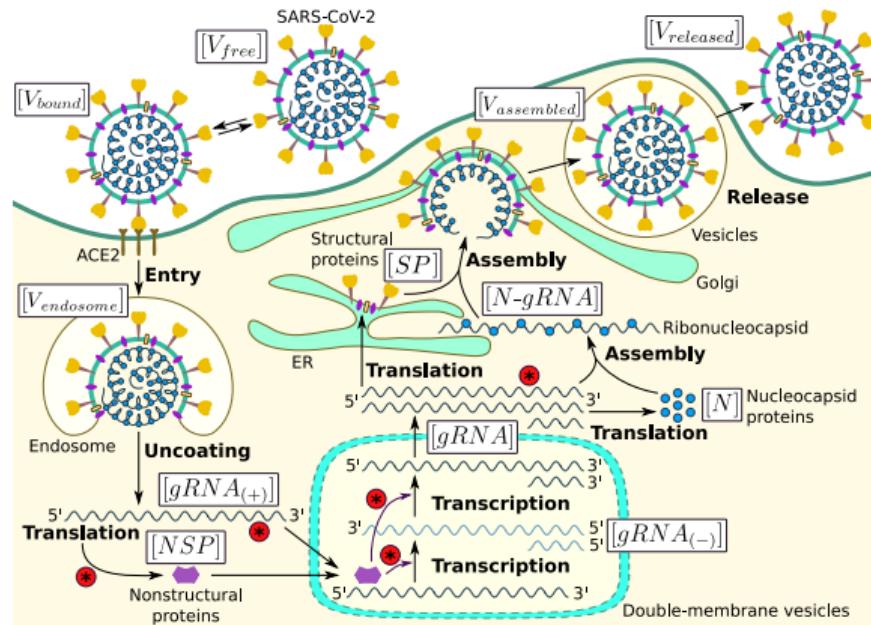
Анализ чувствительности модели к функционалу суммарного числа секретированных вирионов:



Идентификация мишеней для антивирусной терапии

Идентифицированные молекулярно-биологические процессы:

- деградация плюс-цепей вРНК в цитоплазме,
- толерантность активации транскрипции вРНК посредством неструктурных белков NSP,
- трансляция неструктурных белков (NSPs).



Спасибо за внимание!

- Grebennikov, D.; Karsonova, A.; Loguinova, M.; Casella, V.; Meyerhans, A.; Bocharov, G. Predicting the Kinetic Coordination of Immune Response Dynamics in SARS-CoV-2 Infection: Implications for Disease Pathogenesis. *Mathematics* 2022, 10, 3154, doi:10.3390/math10173154
- Grebennikov, D.; Kholodareva, E.; Sazonov, I.; Karsonova, A.; Meyerhans, A.; Bocharov, G. Intracellular Life Cycle Kinetics of SARS-CoV-2 Predicted Using Mathematical Modelling. *Viruses* 2021, 13, 1735, doi:10.3390/v13091735.
- Sazonov, I.; Grebennikov, D.; Meyerhans, A.; Bocharov, G. Sensitivity of SARS-CoV-2 Life Cycle to IFN Effects and ACE2 Binding Unveiled with a Stochastic Model. *Viruses* 2022, 14, 403, doi:10.3390/v14020403.
- Bocharov, G.; Grebennikov, D.; Argilaguet, J.; Meyerhans, A. Examining the Cooperativity Mode of Antibody and CD8+ T Cell Immune Responses for Vaccinology. *Trends in Immunology* 2021, 42, 852–855, doi:10.1016/j.it.2021.08.003.
- Khristichenko, M.; Nechepurenko, Y.; Grebennikov, D.; Bocharov, G. Computation and Analysis of Stationary and Periodic Solutions of the COVID-19 Infection Dynamics Model. *J Bioinform Comput Biol* 2025, 23, 2540001, doi:10.1142/S0219720025400013.
- Благодарности: А.В. Карсонова, А.В. Караполов, И.А. Сазонов, М.Ю. Христиченко, А. Майерханс.
- Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №23-11-00116.