

# Математическое моделирование иммунного ответа при SARS-COV-2 инфекции

## с учетом клеточного и гуморального звеньев иммунитета

Савинков Р.С.

Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова  
Институт вычислительной математики им. Марчука РАН

5-я конференция «Математика в медицине»  
1-2 декабря 2025, Сеченовский университет

При поддержке:  
Московский центр фундаментальной и прикладной математики при ИВМ РАН  
Грант РНФ 23-11-00116

# Мотивация

## Клиническая проблема

- Коронавирусная пневмония развивается при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 альвеолярных клеток
- Газообмен нарушается из-за инфекции и иммунного ответа
- Необходимо понять динамику развития альвеолярной инфекции

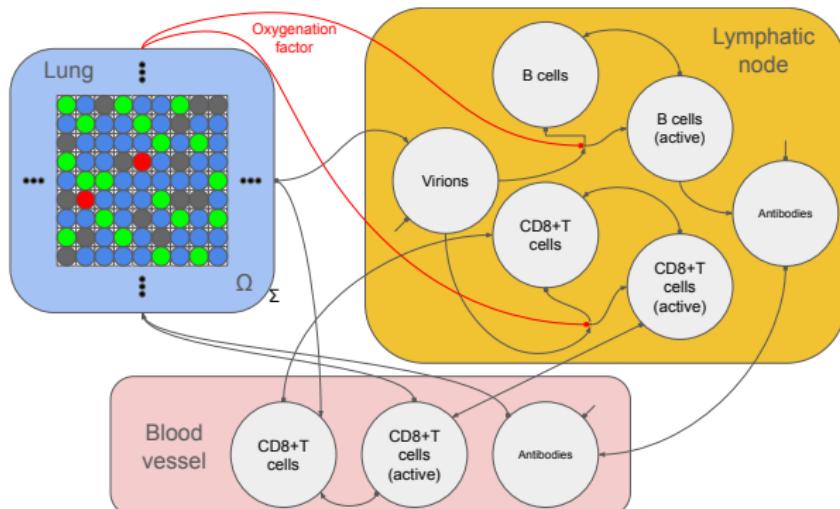
## Задача моделирования

- Ограниченные данные *in vivo* из глубоких отделов лёгких человека
- Сложное взаимодействие между репликацией вируса и иммунным ответом
- Необходимость пространственно неоднородных моделей распространения инфекции

# Гибридная дискретно-континуальная модель

## Континуальная компонента (УЧП): Стохастическая компонента:

- Вирионы: диффузия, источники/стоки
- Интерферон: диффузия, производство
- Антитела: диффузия, нейтрализация
- Переходы состояний (здоровая → инфицированная → мёртвая)
- Вероятность заражения зависит от концентрации вирионов
- Уничтожение инфицированных клеток иммунными клетками



# Уравнения модели

**Динамика вирионов:**

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D \nabla^2 v + \lambda(1 - \xi(u)) - dv - \kappa u v - \nu w v$$

**Динамика интерферона:**

$$\frac{du}{dt} = D_u \nabla^2 u + \lambda_u$$

**Динамика антител:**

$$\frac{dw}{dt} = D_w \nabla^2 w - \mu v w$$

## Ключевые параметры

$D, D_u, D_w$	Коэффициенты диффузии
$\lambda$	Скорость производства вирионов
$\lambda_u$	Скорость производства интерферона
$\kappa$	Скорость элиминации вирионов
$\nu$	Скорость нейтрализации антителами
$\mu$	Коэффициент расхода антител
$\xi(u)$	Фактор подавления интерфероном

**Переходы состояний клеток:**

- Здоровая  $\rightarrow$  Инфицированная: Вероятность  $\beta\Phi(v)$
- Инфицированная  $\rightarrow$  Мёртвая: Вероятность  $\delta\Psi(u)$
- Фазы инфицированной клетки: Эклипс (12ч), Продуктивная (72ч), Смерть

# Наша реализация: Расширенная модель

## Ключевые расширения исходной модели

- **Адаптивный иммунитет:** Динамика Т- и В-клеток с кинетикой активации
- **Системные компартменты:** Связь с лимфатическим узлом и кровеносными сосудами
- **Обратная связь по оксигенации:** Влияние оксигенации ткани на активацию иммунитета
- **Уничтожение, опосредованное Т-клетками:** Прямая элиминация инфицированных клеток

## Структура компартментов

- Лёгочная ткань: Сетка  $500 \times 500$ , шаг 4 мкм
- Лимфатический узел: Обработка вирионов, активация В/Т-клеток
- Кровеносные сосуды: Циркуляция антител и Т-клеток

## Реализация

- C++ с параллелизацией OpenMP
- Конечно-разностный метод для УЧП
- Стохастический метод Монте-Карло для обновления клеток

# Ключевые параметры модели

## Диффузия и пространственные параметры

Параметр	Значение
$D$ (вироны)	$1.27 \mu\text{м}^2/\text{с}$
$D_u$ (IFN)	$95 \mu\text{м}^2/\text{с}$
$D_w$ (антитела)	$40 \mu\text{м}^2/\text{с}$
Сетка	$500 \times 500$ ячеек
Шаг	$4 \mu\text{м}$
Плотность клеток II типа	30%

## Вирусная динамика

Параметр	Значение
$\beta$ (заражение)	$0.06 \text{ клетка}^{-1}\text{с}^{-1}$
$\lambda$ (высвобождение)	$1000 \text{ день}^{-1}$
$t_1$ (фаза эклипса)	12 ч
$t_2$ (фаза продукции)	84 ч
$d$ (распад)	$0.0227 \text{ мин}^{-1}$

## Врождённый иммунитет

Параметр	Диапазон
$\delta$ (уничтожение клеток)	0.01-50
$\kappa$ (элиминация вирононв)	10-100
$u_c$ (подавление IFN)	0.001-0.1
$J$ (иммунизация)	$0.01 \text{ мин}^{-1}$

## Адаптивный иммунитет

Параметр	Значение
$k_B,act$	$2.06 \times 10^{-3} \text{ ч}^{-1}$
$k_T,act$	$0.05 \text{ ч}^{-1}$
$p_{T,kill}$	1.39%
$B_{prod}$	$5000 \text{ Ат}\cdot\text{ч}^{-1}$

# Результаты моделирования: Исходная модель

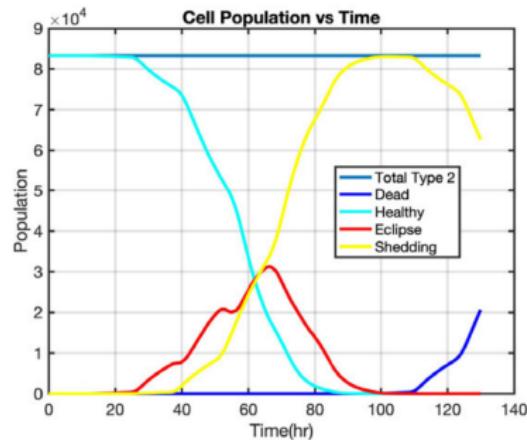


Рис.: Динамика популяций клеток (исходная модель)

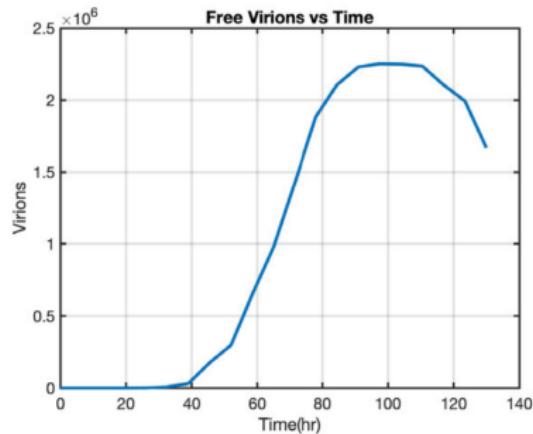


Рис.: Динамика концентрации вирионов (исходная модель)

## Ключевые наблюдения

- Быстрое распространение инфекции при отсутствии иммунного ответа
- Интерферон лишь замедляет инфекцию

# РМ: Расширенная модель (В-клетки, антитела)

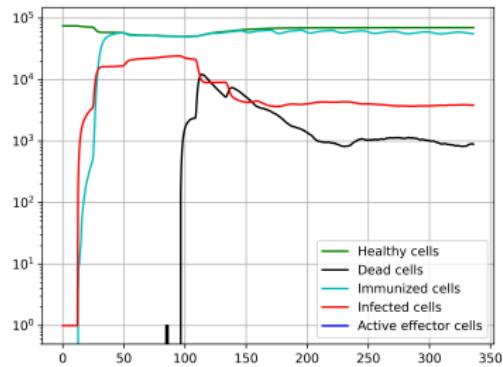


Рис.: Динамика популяций клеток

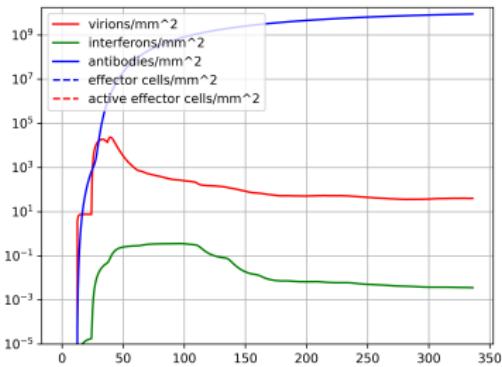


Рис.: Динамика концентрации вирионов

## Ключевые наблюдения

- Быстрое распространение инфекции
- антитела эффективно контролируют инфекцию, удерживая уровень заражения порядка 3-5% от всей популяции
- Выход на режим хронической инфекции

# РМ: Расширенная модель (В+Т-клетки, без влияния оксигенации)

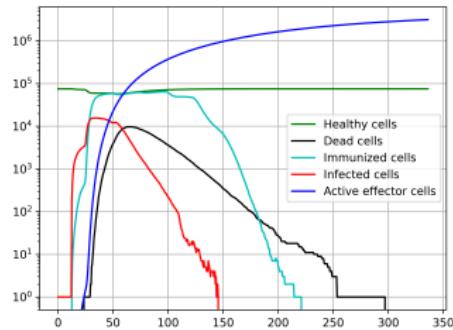


Рис.: Динамика клеток с В/Т-клетками (без оксигенации)

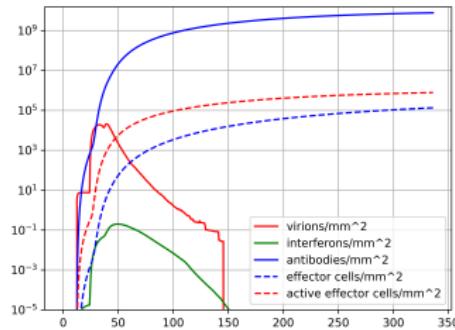


Рис.: Динамика вирионов с В/Т-клетками (без оксигенации)

## Ключевые наблюдения

- Адаптивный иммунитет эффективно борется с инфекцией
- Опосредованное Т-клетками уничтожение быстро снижает количество инфицированных клеток

# Результаты моделирования: Расширенная модель (с влиянием оксигенации)

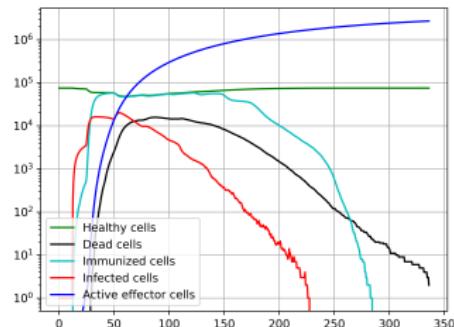


Рис.: Динамика клеток с В/Т-клетками и оксигенацией

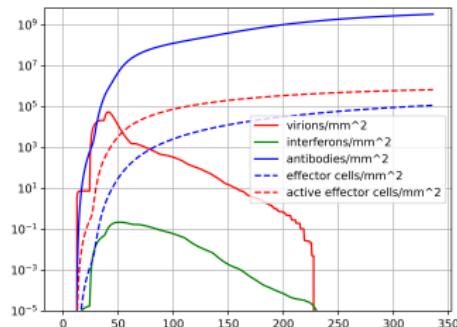


Рис.: Динамика вирионов с В/Т-клетками и оксигенацией

## Ключевые наблюдения

- Обратная связь по оксигенации замедляет иммунный ответ
- В 1.5-2 раза дольше восстановление до здорового состояния

# Обратная связь по оксигенации в иммунном ответе

## Функция оксигенации:

$$O(t) = \frac{\tanh\left(10\left(\frac{H}{H_0} - 0.8\right)\right) + 1}{2}$$

## Биологическая интерпретация:

- Нормальная ткань  
 $(H/H_0 > 0.9)$ :  $O \approx 1.0$
- Лёгкое повреждение  
 $(H/H_0 = 0.8)$ :  $O = 0.5$
- Тяжёлое повреждение  
 $(H/H_0 < 0.7)$ :  $O \approx 0.0$

## Эффекты модуляции:

- Скорости активации иммунных клеток  $\times O(t)$
- Продукция антител  $\times O(t)$

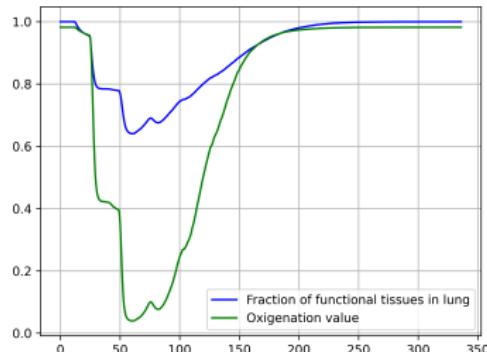


Рис.: Динамика фактора оксигенации во время инфекции

# Выводы

## Основные результаты

- Адаптивный иммунитет (B/T-клетки) критически важен для элиминации вируса
- Обратная связь по оксигенации снижает эффективность иммунного ответа

## Будущая работа

- Явное моделирование миграции иммунных клеток
- Моделирование механизмов ускользания от иммунитета у вариантов вируса
- Изучение комбинированных терапий (противовирусные + иммуномодуляторы)
- Применение к другим респираторным патогенам (грипп, RSV)

# Благодарности

**Спасибо за внимание!**

Основано на: Aristotelous, A. C., Chen, A., & Forest, M. G. (2022).  
A hybrid discrete-continuum model of immune responses to SARS-CoV-2 infection  
in the lung alveolar region. *Journal of Theoretical Biology*, 555, 111293.