

Обобщение одной модели вирусной динамики Covid-19 в клеточных линиях

Галатенко А. В., Галатенко В. В., Староверов В. М.,
Нерсисян С. А., Подольский В.Е.

НИУ ВШЭ, МГУ имени М.В.Ломоносова
Москва, Россия

Математика в медицине 2025

COVID-19: модели вирусной динамики

- Имеется значительное число моделирования COVID-19 на уровне популяции:
 - ▶ Kabanikhin, S.I., Krivorotko, O.I. *Mathematical Modeling of the Wuhan COVID-2019 Epidemic and Inverse Problems*
 - ▶ Beira, M.J., Sebastião, P.J. *A differential equations model-fitting analysis of COVID-19 epidemiological data to explain multi-wave dynamics*
 - ▶ El Koufi A, El Koufi N. *Stochastic differential equation model of Covid-19: Case study of Pakistan*

COVID-19: модели вирусной динамики

- Имеется значительное число моделирования COVID-19 на уровне популяции:
 - ▶ Kabanikhin, S.I., Krivorotko, O.I. *Mathematical Modeling of the Wuhan COVID-2019 Epidemic and Inverse Problems*
 - ▶ Beira, M.J., Sebastião, P.J. *A differential equations model-fitting analysis of COVID-19 epidemiological data to explain multi-wave dynamics*
 - ▶ El Koufi A, El Koufi N. *Stochastic differential equation model of Covid-19: Case study of Pakistan*
- Большой интерес представляют и модели развития заболевания в организме. С помощью таких моделей исследователи решаются практически интересные задачи:
 - ▶ оптимизация лечения (Iwanami S et al. *Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study*);

COVID-19: модели вирусной динамики

- Имеется значительное число моделирования COVID-19 на уровне популяции:
 - ▶ Kabanikhin, S.I., Krivorotko, O.I. *Mathematical Modeling of the Wuhan COVID-2019 Epidemic and Inverse Problems*
 - ▶ Beira, M.J., Sebastião, P.J. *A differential equations model-fitting analysis of COVID-19 epidemiological data to explain multi-wave dynamics*
 - ▶ El Koufi A, El Koufi N. *Stochastic differential equation model of Covid-19: Case study of Pakistan*
- Большой интерес представляют и модели развития заболевания в организме. С помощью таких моделей исследователи решаются практически интересные задачи:
 - ▶ оптимизация лечения (Iwanami S et al. *Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study*);
 - ▶ обоснование срока изоляции (Jeong YD et al. *Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients*);

COVID-19: модели вирусной динамики

- Имеется значительное число моделирования COVID-19 на уровне популяции:
 - ▶ Kabanikhin, S.I., Krivorotko, O.I. *Mathematical Modeling of the Wuhan COVID-2019 Epidemic and Inverse Problems*
 - ▶ Beira, M.J., Sebastião, P.J. *A differential equations model-fitting analysis of COVID-19 epidemiological data to explain multi-wave dynamics*
 - ▶ El Koufi A, El Koufi N. *Stochastic differential equation model of Covid-19: Case study of Pakistan*
- Большой интерес представляют и модели развития заболевания в организме. С помощью таких моделей исследователи решаются практически интересные задачи:
 - ▶ оптимизация лечения (Iwanami S et al. *Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study*);
 - ▶ обоснование срока изоляции (Jeong YD et al. *Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients*);
 - ▶ поиск источника заражения (Ejima K et al. *Estimation of the incubation period of COVID-19 using viral load data*).

COVID-19: модели вирусной динамики

- Каноническая система из трех уравнений:

- ▶ U — число неинфицированных клеток эпителия легких;
- ▶ I — число инфицированных клеток;
- ▶ V — число вирусных частиц вне клеток;

COVID-19: модели вирусной динамики

- Каноническая система из трех уравнений:

- ▶ U — число неинфицированных клеток эпителия легких;
- ▶ I — число инфицированных клеток;
- ▶ V — число вирусных частиц вне клеток;

$$\begin{cases} \dot{U} = -\beta UV \\ \dot{I} = \beta UV - \delta_I I \\ \dot{V} = pI - \delta_V V \end{cases}$$

- ▶ β — константа заражения, p — константа репликации вируса, δ_I — скорость гибели зараженных клеток, δ_V — скорость гибели вирусных частиц (неявно включают в себя иммунный ответ).

Hernandez-Vargas EA, Velasco-Hernandez JX. *In-host Mathematical Modelling of COVID-19 in Humans.*

COVID-19: модели вирусной динамики

- Каноническая система из трех уравнений:

- ▶ U — число неинфицированных клеток эпителия легких;
- ▶ I — число инфицированных клеток;
- ▶ V — число вирусных частиц вне клеток;

$$\begin{cases} \dot{U} = -\beta UV \\ \dot{I} = \beta UV - \delta_I I \\ \dot{V} = pI - \delta_V V \end{cases}$$

- ▶ β — константа заражения, p — константа репликации вируса, δ_I — скорость гибели зараженных клеток, δ_V — скорость гибели вирусных частиц (неявно включают в себя иммунный ответ).

Hernandez-Vargas EA, Velasco-Hernandez JX. *In-host Mathematical Modelling of COVID-19 in Humans.*

- Даже для такой простой модели возникает проблема с подбором параметров по экспериментальным данным.

COVID-19: модели вирусной динамики

- Разработан ряд более сложных моделей:

- ▶ 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*
- ▶ Ait Mahiout L., Bessonov N., Kazmierczak B., Sadaka G., Volpert V. *Infection spreading in cell culture as a reaction-diffusion wave*

COVID-19: модели вирусной динамики

- Разработан ряд более сложных моделей:
 - ▶ 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*
 - ▶ Ait Mahiout L., Bessonov N., Kazmierczak B., Sadaka G., Volpert V. *Infection spreading in cell culture as a reaction-diffusion wave*
- в докладе обсуждается модель из шести уравнений («средней сложности»), описывающая динамику заражения в клеточных линиях.

Переход к клеточным линиям

- Модель упрощается:

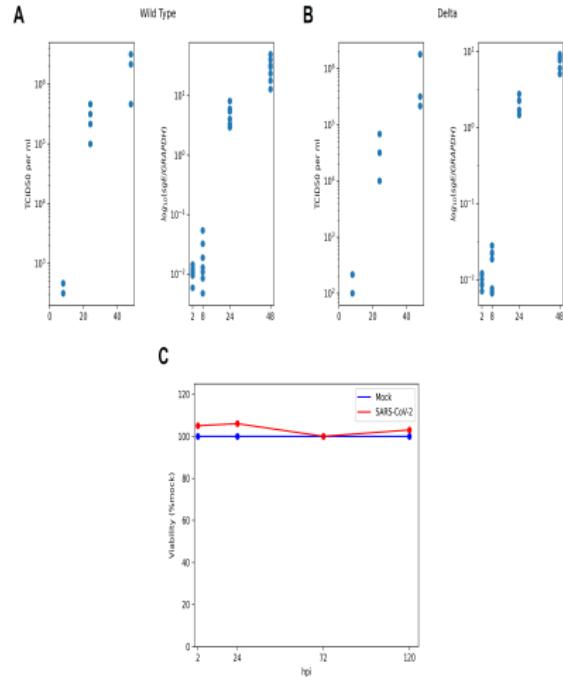
- ▶ клетки однотипные;
- ▶ иммунный ответ может исходить только из зараженных клеток, нет адаптивного иммунного ответа и клеток врожденного иммунитета

Переход к клеточным линиям

- Модель упрощается:
 - ▶ клетки однотипные;
 - ▶ иммунный ответ может исходить только из зараженных клеток, нет адаптивного иммунного ответа и клеток врожденного иммунитета
- появляется возможность измерять большее количество параметров (помимо вирусной нагрузки):
 - ▶ начальное количество клеток и вирусных частиц;
 - ▶ число зараженных клеток в некоторые моменты времени;
 - ▶ число живых клеток;
 - ▶ внутриклеточную вирусную РНК.

Доступные данные

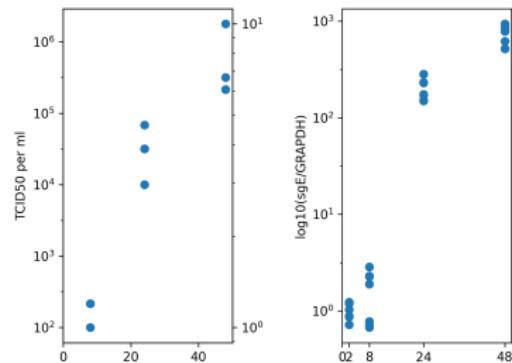
- Shuai H et al, Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2
B.1.1.529 Omicron: число вирусов и внутриклеточная вирусная РНК, нормированная на число живых клеток;
- число живых клеток;
- для некоторых штаммов — доля зараженных клеток при $t = 24$ (она оказывается небольшой, порядка 6%).



Доступные данные

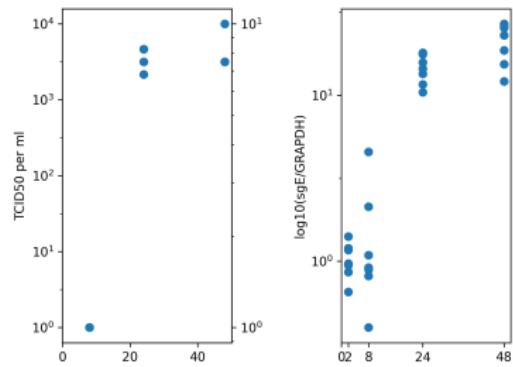
A

Delta (Caco-2)



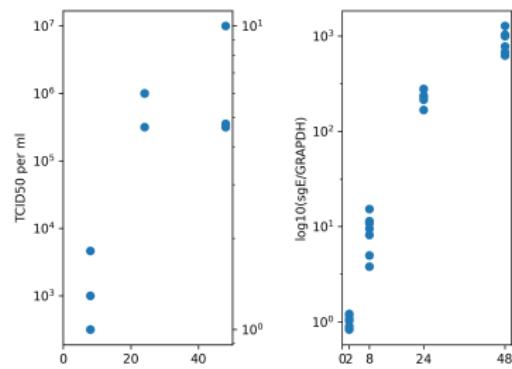
B

Omicron (Caco-2)



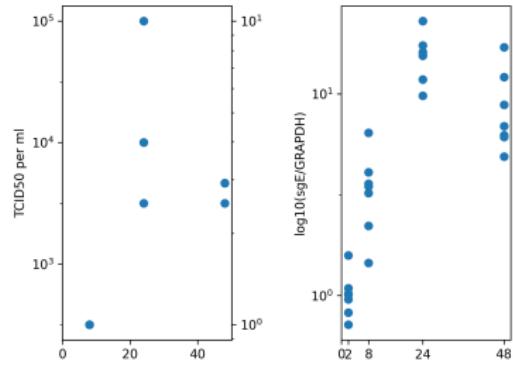
C

Delta (Calu-3)



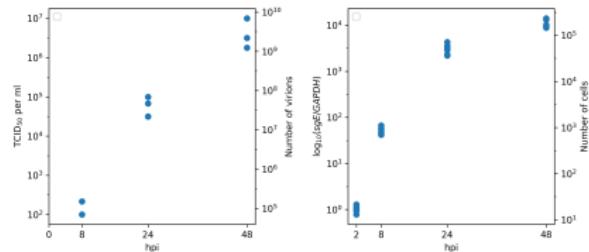
D

Omicron (Calu-3)

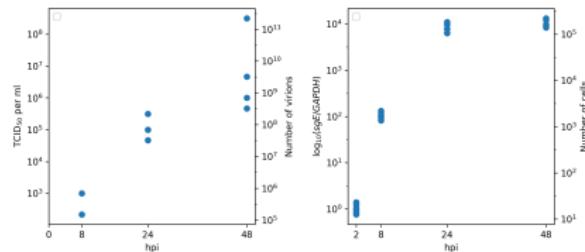


Доступные данные

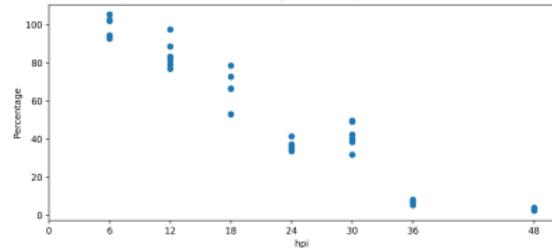
Delta (VeroE6)



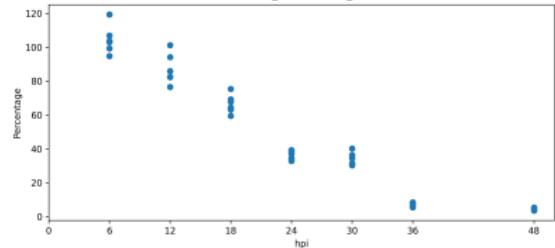
Omicron (VeroE6)



Percentage of living cells

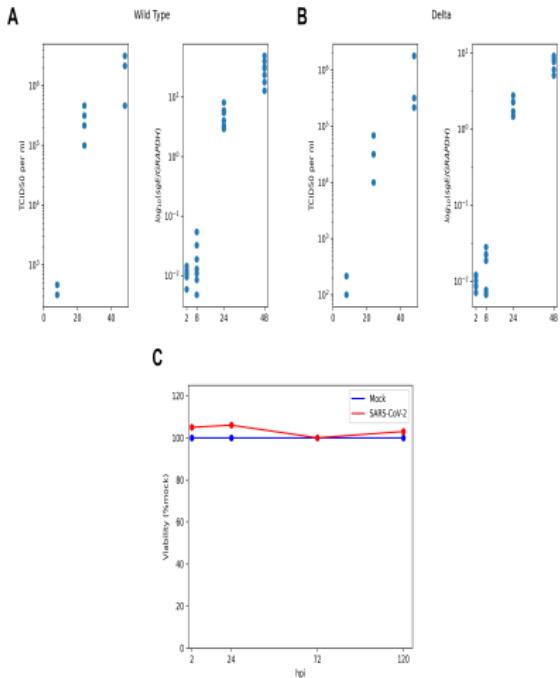


Percentage of living cells



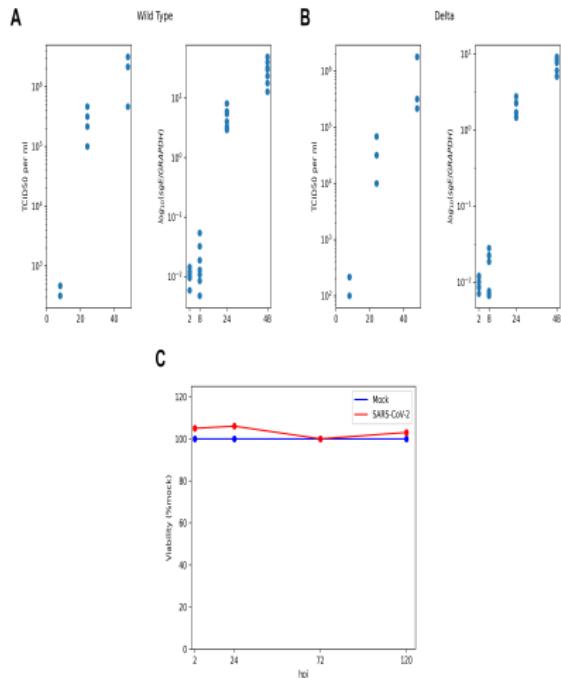
Выводы из данных для Caco-2 и Calu-3

- Все клетки остаются живыми;



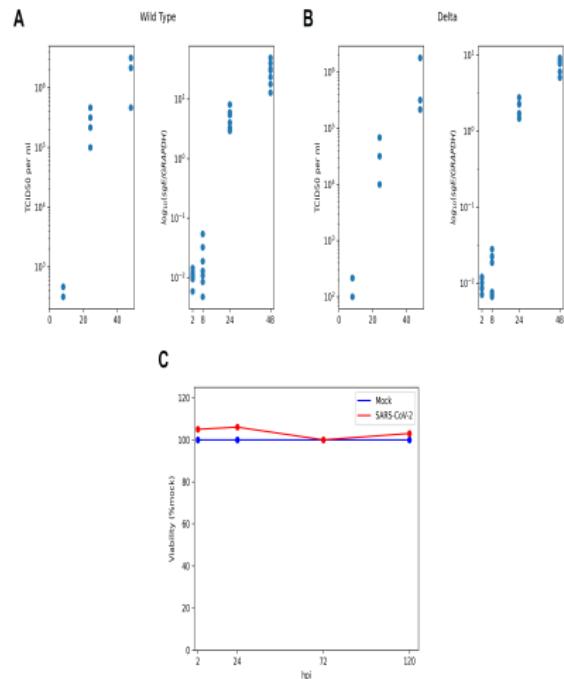
Выводы из данных для Caco-2 и Calu-3

- Все клетки остаются живыми;
- рост числа вирусов и внутриклеточной вирусной РНК существенно замедляется;



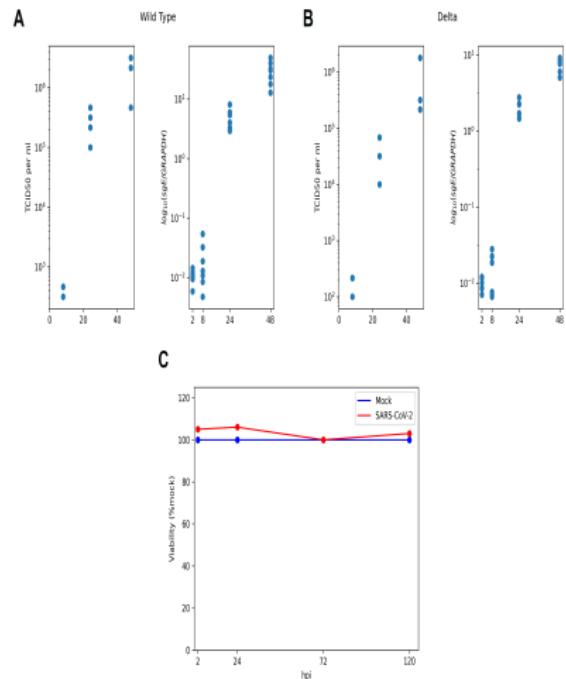
Выводы из данных для Caco-2 и Calu-3

- Все клетки остаются живыми;
- рост числа вирусов и внутриклеточной вирусной РНК существенно замедляется;
- доля зараженных клеток при $t = 24$ невелика (замедление роста не связано с истощением множества незараженных клеток);



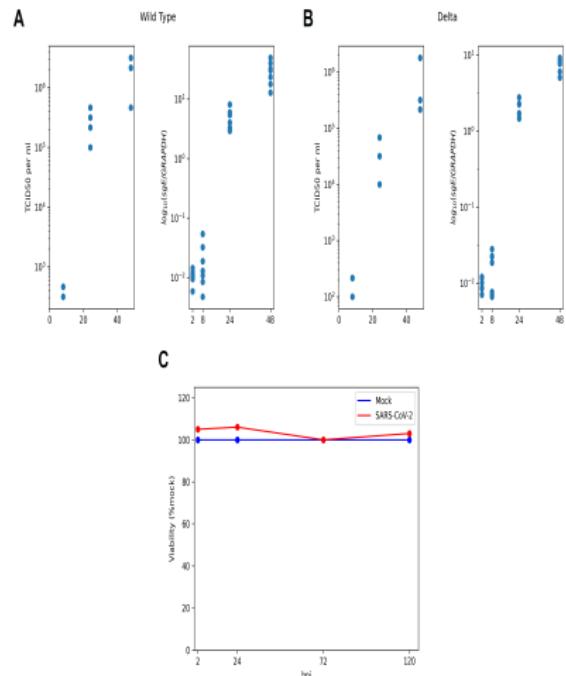
Выводы из данных для Caco-2 и Calu-3

- Все клетки остаются живыми;
- рост числа вирусов и внутриклеточной вирусной РНК существенно замедляется;
- доля зараженных клеток при $t = 24$ невелика (замедление роста не связано с истощением множества незараженных клеток);
- внутриклеточная вирусная РНК может убывать;



Выводы из данных для Caco-2 и Calu-3

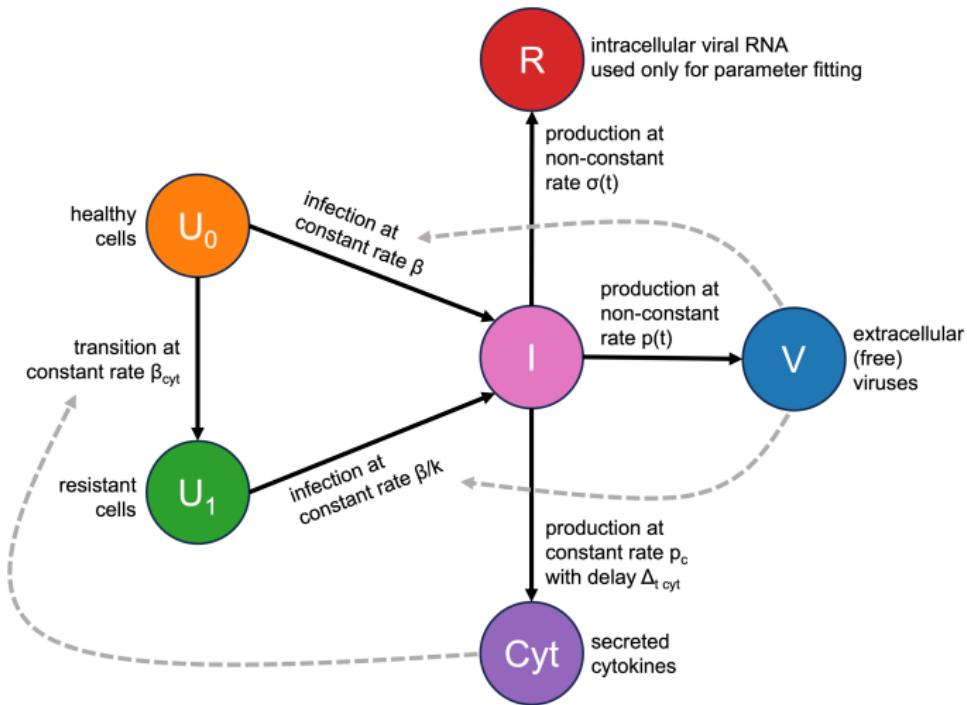
- Все клетки остаются живыми;
- рост числа вирусов и внутриклеточной вирусной РНК существенно замедляется;
- доля зараженных клеток при $t = 24$ невелика (замедление роста не связано с истощением множества незараженных клеток);
- внутриклеточная вирусная РНК может убывать;
- в простых моделях воспроизвести такое поведение затруднительно.



Наши гипотезы для Caco-2 и Calu-3

- Зараженные клетки и вирусы в этих клеточных линиях не умирают;
- скорость роста числа вирусов уменьшается из-за исчерпания внутриклеточных ресурсов (например, липидов);
- скорость роста внутриклеточной вирусной РНК замедляется из-за уменьшения интенсивности заражения, вызванного иммунным ответом (например, за счет цитокинов).

Наша модель



Система интегро-дифференциальных уравнений

$$\left\{ \begin{array}{lcl} U_0(t)' & = & -\beta U_0(t)V(t) - \beta_{cyt} Cyt(t)U_0(t) \\ U_1(t)' & = & -\frac{\beta}{k}U_1(t)V(t) + \beta_{cyt} Cyt(t)U_0(t) \\ Cyt(t)' & = & p_c I(t - \Delta_{t cyt}) - \beta_{cyt} Cyt(t)U_0(t) \\ I(t)' & = & \beta(U_0(t) + U_1(t)/k)V(t) \\ V(t)' & = & \int_0^t (\beta(U_0(t-x) + (U_1(t-x))/k)V(t-x))p(x)dx - \\ & & - \frac{\beta}{k}(I(t) + U_1(t))V(t) - \beta U_0(t)V(t) \\ R(t) & = & \int_0^t (\beta(U_0(t-x) + U_1(t-x)/k)V(t-x))\sigma(x)dx \end{array} \right.$$

U_0 — число «обычных» клеток, U_1 — число «информированных» клеток, Cyt — число цитокинов, I — число зараженных клеток, V — число вирусов, R — количество внутриклеточной вирусной РНК, p — интенсивность производства вирусов, σ — интенсивность производства внутриклеточной вирусной РНК.

Интенсивность производства вирусов

- В первой версии модели (Staroverov V., Nersisyan S., Galatenko A., Alekseev D., Lukashevich S., Polyakov F., Anisimov N., Tonevitsky A. *Development of a novel mathematical model that explains SARS-CoV-2 infection dynamics in Caco-2 cells*) функция p сперва моделировалась на дискретной сетке, затем линейно интерполировалась;
- такой способ оказался ресурсозатратным;

Интенсивность производства вирусов

- В первой версии модели (Staroverov V., Nersisyan S., Galatenko A., Alekseev D., Lukashevich S., Polyakov F., Anisimov N., Tonevitsky A. *Development of a novel mathematical model that explains SARS-CoV-2 infection dynamics in Caco-2 cells*) функция p сперва моделировалась на дискретной сетке, затем линейно интерполировалась;
- такой способ оказался ресурсозатратным;
- аналогично работе Ghosh S., Volpert V., Banerjee M *An age-dependent immuno-epidemiological model with distributed recovery and death rates*, точная модель была заменена дельта-функцией (единомоментным выходом вирусов);
- такое огрубление не оказало существенного воздействия на точность и позволило ускорить вычисления в 7 раз;

Интенсивность производства вирусов

- В первой версии модели (Staroverov V., Nersisyan S., Galatenko A., Alekseev D., Lukashevich S., Polyakov F., Anisimov N., Tonevitsky A. *Development of a novel mathematical model that explains SARS-CoV-2 infection dynamics in Caco-2 cells*) функция p сперва моделировалась на дискретной сетке, затем линейно интерполировалась;
- такой способ оказался ресурсозатратным;
- аналогично работе Ghosh S., Volpert V., Banerjee M *An age-dependent immuno-epidemiological model with distributed recovery and death rates*, точная модель была заменена дельта-функцией (единомоментным выходом вирусов);
- такое огрубление не оказало существенного воздействия на точность и позволило ускорить вычисления в 7 раз;
- пятое уравнение приняло вид

$$V(t)' = (\beta (U_0(t - \Delta_{t \text{ latent}}) + U_1(t - \Delta_{t \text{ latent}})/k) \cdot V(t - \Delta_{t \text{ latent}})) \cdot \\ \cdot L_0/n_{12V} - \frac{\beta}{k} (I(t) + U_1(t)) V(t) - \beta U_0(t) V(t).$$

Интенсивность производства внутриклеточной вирусной РНК

- Значения $R(t)$ не влияют на другие компоненты модели и используются только для уточнения значений параметров, поэтому достаточно вычислять значения только в моменты времени, для которых есть результаты измерений;

Интенсивность производства внутриклеточной вирусной РНК

- Значения $R(t)$ не влияют на другие компоненты модели и используются только для уточнения значений параметров, поэтому достаточно вычислять значения только в моменты времени, для которых есть результаты измерений;
- в модели используются следующие соображения:
 - ▶ производство идет экспоненциально до некоторого порога насыщения, затем прекращается;
 - ▶ внутриклеточная вирусная РНК используется для производства вирусов;

Интенсивность производства внутриклеточной вирусной РНК

- Значения $R(t)$ не влияют на другие компоненты модели и используются только для уточнения значений параметров, поэтому достаточно вычислять значения только в моменты времени, для которых есть результаты измерений;
- в модели используются следующие соображения:
 - ▶ производство идет экспоненциально до некоторого порога насыщения, затем прекращается;
 - ▶ внутриклеточная вирусная РНК используется для производства вирусов;
- формально зададим функцию на дискретной сетке и восстановим в остальных точках с помощью линейной интерполяции.

Интенсивность производства внутриклеточной вирусной РНК

- Рассмотрим равномерную сетку с постоянным шагом Δ_h ;
- в начальный момент (то есть в момент заражения клетки) $\sigma = 1$;

Интенсивность производства внутриклеточной вирусной РНК

- Рассмотрим равномерную сетку с постоянным шагом Δ_h ;
- в начальный момент (то есть в момент заражения клетки) $\sigma = 1$;
- в следующие моменты

$$\sigma(i) = \min \left(\sigma_{\max}, \max \left(0, \sigma(i-1) \cdot 2^{\Delta_h/\Delta_{t\ RNA2V}} - \delta(\Delta_{t\ latent}) \cdot n_{RNA2V} \cdot L_0 / n_{I2V} \right) \right);$$

- так как все вирусы в модели производятся единомоментно, соответствующее значение вычитается только в точке $\Delta_{t\ latent}$.

Клеточная линия VeroE6

- Для корректного моделирования динамики для случая VeroE6 необходимо учесть смерть зараженных клеток;
- в результате возникает следующая система:

$$\left\{ \begin{array}{lcl} U_0(t)' & = & -\beta U_0(t)V(t) - \beta_{cyt} Cyt(t)U_0(t) \\ U_1(t)' & = & -\frac{\beta}{k} U_1(t)V(t) + \beta_{cyt} Cyt(t)U_0(t) \\ Cyt(t)' & = & p_c I(t)(t - \Delta_{t cyt}) - \beta_{cyt} Cyt(t)U_0(t) \\ I'(t) & = & \beta(U_0(t) + U_1(t)/k)V - \mu I(t) \\ V(t)' & = & \left(\beta(U_0(t - \Delta_{t latent}) + (U_1(t - \Delta_{t latent}))/k) \times \right. \\ & & \left. \times V(t - \Delta_{t latent}) - \mu I(t - \Delta_{t latent}) \right) e^{-\mu(\Delta_{t latent})} L_0/n_{I2V} - \\ & & - \frac{\beta}{k}(I(t) + U_1(t))V(t) - \beta U_0(t)V(t) \\ R(t) & = & \int_0^t (\beta(U_0(t-x) + U_1(t-x)/k)V(t-x)) e^{-\mu x} \sigma(x) dx \end{array} \right.$$

- старая модель получается при $\mu = 0$.

Параметры модели

- Параметры модели можно разделить на четыре группы:
 - ▶ фиксированные, значение которых определяется либо структурой данных (например, начальное число клеток и вирусов), либо восстанавливается по литературным источникам (например, время удвоения вирусной РНК);

Параметры модели

- Параметры модели можно разделить на четыре группы:
 - ▶ фиксированные, значение которых определяется либо структурой данных (например, начальное число клеток и вирусов), либо восстанавливается по литературным источникам (например, время удвоения вирусной РНК);
 - ▶ локальные, значение которых подбирается по данным, причем при вариации штамма или клеточной линии это значение может меняться (например, интенсивность заражения); для выделения ключевых отличий между штаммами число локальных параметров хочется сделать маленьким;

Параметры модели

- Параметры модели можно разделить на четыре группы:
 - ▶ фиксированные, значение которых определяется либо структурой данных (например, начальное число клеток и вирусов), либо восстанавливается по литературным источникам (например, время удвоения вирусной РНК);
 - ▶ локальные, значение которых подбирается по данным, причем при вариации штамма или клеточной линии это значение может меняться (например, интенсивность заражения); для выделения ключевых отличий между штаммами число локальных параметров хочется сделать маленьким;
 - ▶ глобальные, значение которых подбирается по данным, причем при вариации штамма или клеточной линии это значение не меняется (например, количество внутриклеточных ресурсов для производства одного вируса);

Параметры модели

- Параметры модели можно разделить на четыре группы:
 - ▶ фиксированные, значение которых определяется либо структурой данных (например, начальное число клеток и вирусов), либо восстанавливается по литературным источникам (например, время удвоения вирусной РНК);
 - ▶ локальные, значение которых подбирается по данным, причем при вариации штамма или клеточной линии это значение может меняться (например, интенсивность заражения); для выделения ключевых отличий между штаммами число локальных параметров хочется сделать маленьким;
 - ▶ глобальные, значение которых подбирается по данным, причем при вариации штамма или клеточной линии это значение не меняется (например, количество внутриклеточных ресурсов для производства одного вируса);
 - ▶ внутренние, значение которых определяется схемой вычислений (например, шаг сетки);

Параметры модели

- Параметры модели можно разделить на четыре группы:
 - ▶ фиксированные, значение которых определяется либо структурой данных (например, начальное число клеток и вирусов), либо восстанавливается по литературным источникам (например, время удвоения вирусной РНК);
 - ▶ локальные, значение которых подбирается по данным, причем при вариации штамма или клеточной линии это значение может меняться (например, интенсивность заражения); для выделения ключевых отличий между штаммами число локальных параметров хочется сделать маленьким;
 - ▶ глобальные, значение которых подбирается по данным, причем при вариации штамма или клеточной линии это значение не меняется (например, количество внутриклеточных ресурсов для производства одного вируса);
 - ▶ внутренние, значение которых определяется схемой вычислений (например, шаг сетки);
- значения параметров выбирались методом покомпонентного спуска.

Вычислительный эксперимент

- Сравнивались результаты для исходного штамма и штаммов Дельта и Омикрон на клеточных линиях Caco-2, Calu-3 и VeroE6;
- разницу удалось описать с помощью четырех локальных параметров: интенсивности заражения, интенсивности производства цитокинов, снижения интенсивности заражения для «информированных» клеток и интенсивности гибели зараженных клеток (не ноль только для VeroE6);

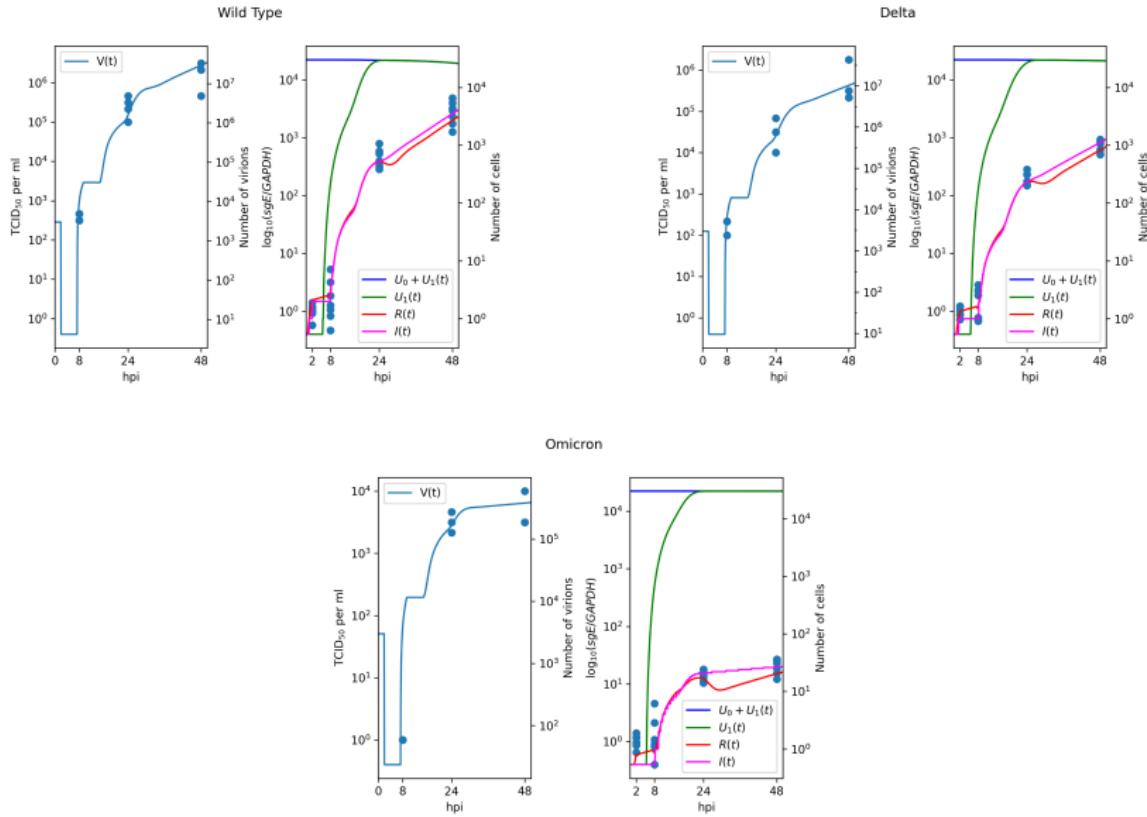
Вычислительный эксперимент

- Сравнивались результаты для исходного штамма и штаммов Дельта и Омикрон на клеточных линиях Caco-2, Calu-3 и VeroE6;
- разницу удалось описать с помощью четырех локальных параметров: интенсивности заражения, интенсивности производства цитокинов, снижения интенсивности заражения для «информированных» клеток и интенсивности гибели зараженных клеток (не ноль только для VeroE6);
- из литературы известно, что первые три параметра действительно отличаются для штаммов Дельта и Омикрон;
- с другой стороны, изменение типов других параметров с глобального на локальный не приводило к существенному повышению качества приближения;

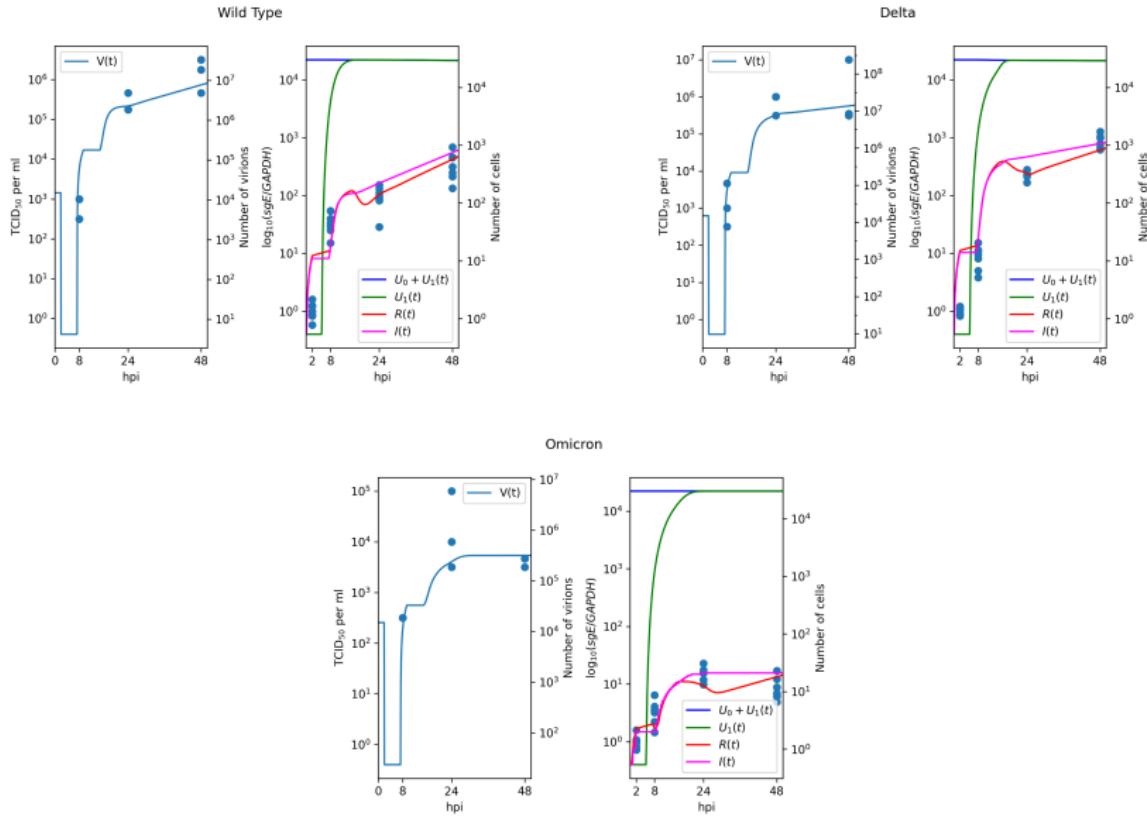
Вычислительный эксперимент

- Сравнивались результаты для исходного штамма и штаммов Дельта и Омикрон на клеточных линиях Caco-2, Calu-3 и VeroE6;
- разницу удалось описать с помощью четырех локальных параметров: интенсивности заражения, интенсивности производства цитокинов, снижения интенсивности заражения для «информированных» клеток и интенсивности гибели зараженных клеток (не ноль только для VeroE6);
- из литературы известно, что первые три параметра действительно отличаются для штаммов Дельта и Омикрон;
- с другой стороны, изменение типов других параметров с глобального на локальный не приводило к существенному повышению качества приближения;
- если оставить только один локальный параметр, качество приближения ощутимо падает.

Результаты для Saco2

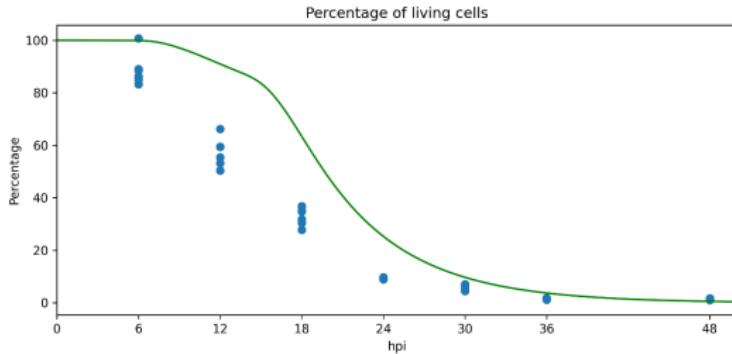
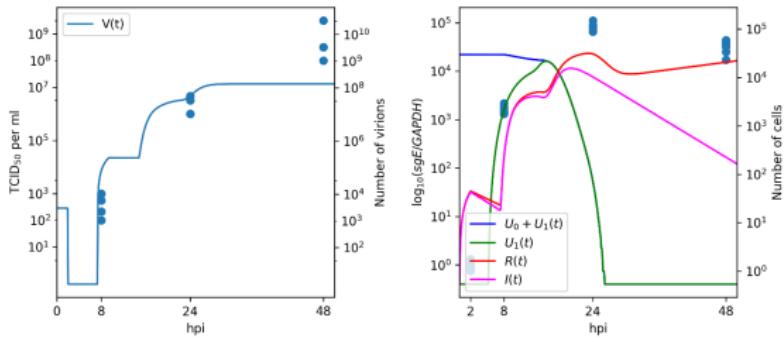


Результаты для Calu3



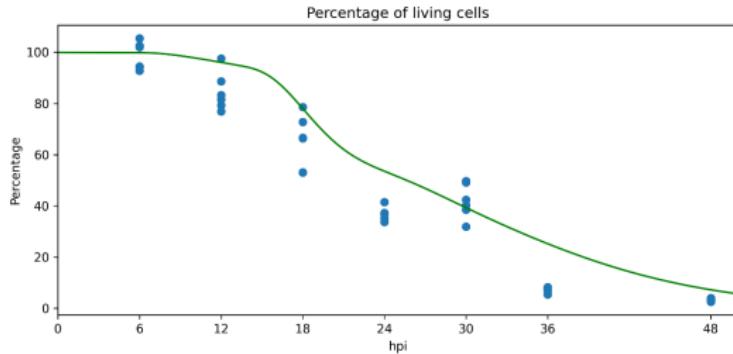
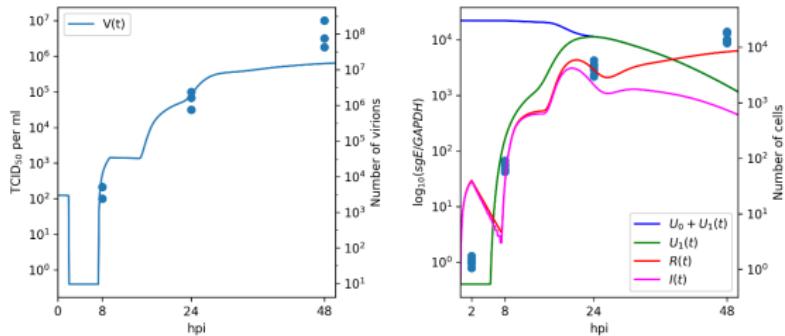
Результаты для VeroE6

Wild Type



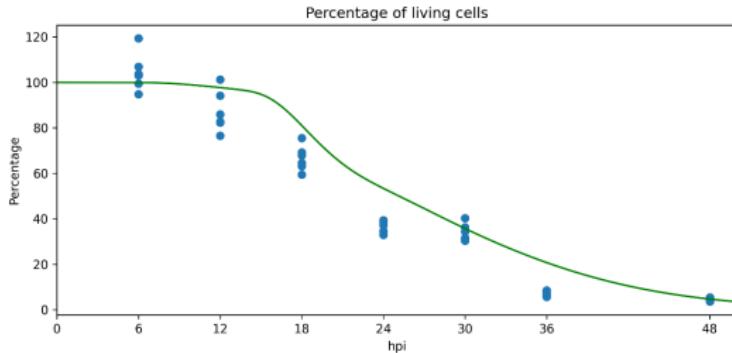
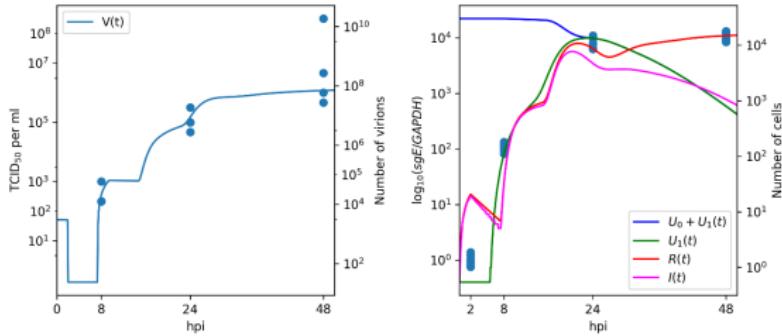
Результаты для VeroE6

Delta



Результаты для VeroE6

Omicron



Выводы из экспериментов

- Вариации только одного параметра — интенсивности заражения — недостаточно для объяснения разницы между штаммами Дельта и Омикрон;
- этому есть биологическое обоснование — мутация в белке nsp6, влияющем на производство цитокинов (см., например, Sun, X. et al. SARS-CoV-2 non-structural protein 6 triggers NLRP3-dependent pyroptosis by targeting ATP6AP1);

Выводы из экспериментов

- Вариации только одного параметра — интенсивности заражения — недостаточно для объяснения разницы между штаммами Дельта и Омикрон;
- этому есть биологическое обоснование — мутация в белке nsp6, влияющем на производство цитокинов (см., например, Sun, X. et al. SARS-CoV-2 non-structural protein 6 triggers NLRP3-dependent pyroptosis by targeting ATP6AP1);
- для штамма Омикрон интенсивность заражения получилась ниже, чем для Дельта, и это тоже биологично (в силу мутации в S-белке; см., например, Meng, B. et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity).

Выводы из экспериментов

- Для штамма Омикрон интенсивность производства цитокинов выше, чем для Дельта (возможная причина — более медленный вход в клетку вируса Омикрон; см., например, Meng, B. et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity);

Выводы из экспериментов

- Для штамма Омикрон интенсивность производства цитокинов выше, чем для Дельта (возможная причина — более медленный вход в клетку вируса Омикрон; см., например, Meng, B. et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity);
- защищенность «информированных» клеток для Омикрон выше, чем для Дельта;

Выводы из экспериментов

- Для штамма Омикрон интенсивность производства цитокинов выше, чем для Дельта (возможная причина — более медленный вход в клетку вируса Омикрон; см., например, Meng, B. et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity);
- защищенность «информированных» клеток для Омикрон выше, чем для Дельта;
- клеточная линия VeroE6 отличается существенно пониженным значением параметра k (силой защищенности); это биологично, так как у VeroE6 нет ряда генов, кодирующих цитокины (см., например, Prescott, J. et al. New World Hantaviruses Activate IFN λ Production in Type I IFN-Deficient Vero E6 Cells).

Направления дальнейших исследований

- Применение модели к данным, полученным другими группами экспериментаторов;
- исследование теоретических свойств модели;
- дальнейшее совершенствование модели:
 - ▶ упрощение уравнений;
 - ▶ перенос на более длинные временные промежутки (здесь влияние смерти клеток и вирусов может оказаться существенным).

Благодарности

- Мы благодарим Юрия Викторовича Василевского, Геннадия Алексеевича Бочарова, Виталия Айзиковича Вольперта, Анну Павловну Топтыгину и Анастасию Сергеевну Мозохину за ценные советы и идеи, почерпнутые при чтении статей и прослушивании докладов.

Благодарности

- Мы благодарим Юрия Викторовича Василевского, Геннадия Алексеевича Бочарова, Виталия Айзиковича Вольперта, Анну Павловну Топтыгину и Анастасию Сергеевну Мозохину за ценные советы и идеи, почерпнутые при чтении статей и прослушивании докладов.
- Мы благодарим Евгения Николаевича Князева, Александра Григорьевича Тоневицкого и Максима Юрьевича Шкурникова за неоценимый вклад в создание модели и объяснение биологических эффектов.

Благодарности

- Мы благодарим Юрия Викторовича Василевского, Геннадия Алексеевича Бочарова, Виталия Айзиковича Вольперта, Анну Павловну Топтыгину и Анастасию Сергеевну Мозохину за ценные советы и идеи, почерпнутые при чтении статей и прослушивании докладов.
- Мы благодарим Евгения Николаевича Князева, Александра Григорьевича Тоневицкого и Максима Юрьевича Шкурникова за неоценимый вклад в создание модели и объяснение биологических эффектов.
- Мы благодарим организаторов конференции за возможность сделать этот доклад.

Библиография I

-  Kabanikhin, S.I., Krivorotko, O.I. Mathematical Modeling of the Wuhan COVID-2019 Epidemic and Inverse Problems. *Comput. Math. and Math. Phys.* 60, 1889–1899 (2 020).
-  Beira, M.J., Sebastião, P.J. A differential equations model-fitting analysis of COVID-19 epidemiological data to explain multi-wave dynamics. *Sci Rep* 11, 16312 (2021)
-  El Koufi A, El Koufi N. Stochastic differential equation model of Covid-19: Case study of Pakistan. *Results Phys.* 2022 Mar;34:105218.
-  Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020 Apr 30:23–31.
-  Iwanami S et al. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. *PLoS Med.* 2021 Jul 6;18(7):e1003660.
-  Jeong YD et al. Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients. *Elife*. 2021 Jul 27;10:e69340.
-  Ejima K et al. Estimation of the incubation period of COVID-19 using viral load data. *Epidemics*. 2021 Jun;35:100454.
-  Hernandez-Vargas EA, Velasco-Hernandez JX. In-host Mathematical Modelling of COVID-19 in Humans. *Annu Rev Control*. 2020;50:448–456.

Библиография II



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.



Ait Mahiout L., Bessonov N., Kazmierczak B., Sadaka G., Volpert V. Infection spreading in cell culture as a reaction-diffusion wave. *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*. 2022, 56.



Shuai H, Chan JF, Hu B, Chai Y, Yuen TT, Yin F, Huang X, Yoon C, Hu JC, Liu H, Shi J, Liu Y, Zhu T, Zhang J, Hou Y, Wang Y, Lu L, Cai JP, Zhang AJ, Zhou J, Yuan S, Brindley MA, Zhang BZ, Huang JD, To KK, Yuen KY, Chu H. Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. *Nature*. 2022 Mar;603(7902):693–699.



Staroverov V., Nersisyan S., Galatenko A., Alekseev D., Lukashevich S., Polyakov F., Anisimov N., Tonevitsky A. Development of a novel mathematical model that explains SARS-CoV-2 infection dynamics in Caco-2 cells. *PeerJ*. 2023, 11, 14828.



Ghosh S., Volpert V., Banerjee M. An age-dependent immuno-epidemiological model with distributed recovery and death rates. *Journal of Mathematical Biology*. 2023, 86.



Staroverov V., Galatenko A., Knyazev E., Tonevitsky A. Mathematical model explains differences in omicron and delta sars-cov-2 dynamics in caco-2 and calu-3 cells. *PeerJ*. 2024, 12:e16964.

Библиография III

-  Sun, X., Liu, Y., Huang, Z. et al. SARS-CoV-2 non-structural protein 6 triggers NLRP3-dependent pyroptosis by targeting ATP6AP1. *Cell Death & Differentiation*. 2022, 29, 1240–1254.
-  Meng, B., Abdullahi, A., Ferreira, I.A.T.M. et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*. 2022, 603, 706–714.
-  Prescott J, Hall P, Acuna-Retamar M, Ye C, Wathelet MG, et al. New World Hantaviruses Activate IFN λ Production in Type I IFN-Deficient Vero E6 Cells. *PLOS ONE*. 2010, 5(6): e11159.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!