

УДК 575+616+51

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСОВ В ЭКОСИСТЕМЕ ЭПИТЕЛИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Н.М. Червяков

Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН
Россия, 119333, Москва, Губкина ул., 8
E-mail: nm.chervyakov@yandex.ru

А.А. Романюха

Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН
Россия, 119333, Москва, Губкина ул., 8
E-mail: eburg101@mail.ru

Ключевые слова: математическое моделирование, вирус гриппа А, SARS-CoV-2, интерференция вирусов.

Аннотация: В работе предложена модель интерференции двух респираторных вирусов. Модель из 10 ОДУ описывает динамику концентрации двух вирусов, интерферона и клеток эпителия дыхательной системы. По данным экспериментов *in vivo* получено количественное описание динамики переменных модели инфекции вирусом SARS-CoV-2 и вирусом гриппа А. Эти данные будут использованы для идентификации параметров модели и проверке гипотез о механизмах взаимодействия в экосистеме респираторных вирусов.

1. Введение

Эпителий респираторной системы человека является средой для нескольких десятков респираторных вирусов, образующих экосистему [1, 2]. Инфицирование одним вирусом может усиливать или ослаблять репликацию второго [3]. Такие взаимодействия называются интерференцией между вирусами. Например, отмечается, что инфекция вирусом SARS-CoV-2 подавляет инфекцию вирусом гриппа А. В период пандемии COVID-19 о феномене резкого угнетения циркуляции вирусов гриппа А в популяции сообщалось в работах [4, 5]. Среди механизмов, обеспечивающих интерференцию между вирусами, выделяют конкуренцию за неинфицированные клетки-мишени и действие системы интерферона [1-3]. Явление вирусной интерференции хорошо исследовано в опытах *in vitro* [6].

В работах [7,8] описана модель ко-циркуляции респираторных вирусов в популяции. Результаты моделирования показывают, что при ко-циркуляции вирусов гриппа, риновируса и SARS-CoV-2 снижается заболеваемость первыми двумя вирусами. Отметим, эпидемиологические модели [7, 8] учитывают это явление в неявной форме, не описывая механизмы действия системы интерферона и конкуренцию вирусов за незащищенные клетки-мишени.

Целью работы является построение математической модели, описывающей динамику взаимодействия вирусов в экосистеме эпителия респираторного тракта *in vivo*

и составление набора данных, количественно описывающего динамику рассматриваемых процессов, для настройки параметров модели.

2. Математическая модель взаимодействия вирусов

Математическая модель интерференции описывает динамику концентрации двух вирусов и интерферона в клетках эпителия дыхательной системы. Для воспроизведения динамики процесса интерференции между вирусом SARS-CoV-2 и вирусом гриппа А предлагается моделировать динамику концентраций вирусов при последовательном инфицировании вирусами. Динамику интерференции двух вирусов предлагается рассматривать на промежутке времени действия врожденного иммунного ответа, до проявления специфических механизмов иммунологической защиты против первого вируса (SARS-CoV-2). Модель описывает динамику взаимодействия двух вирусов в слизистом эпителии первых шести делений бронхов. Такая локализация выбрана исходя из соображений о перекрестном тропизме этих двух вирусов.

Уравнение (1) описывает динамику концентрации вирусов SARS-CoV-2 в эпителии дыхательных путей:

$$(1) \quad \frac{dV_1}{dt} = \nu_1 C_{V1}(t - \tau_{V1}) - \gamma_{V1M} V_1 - \gamma_{V1C}(C^* - C_{V1} - C_S - m).$$

Уравнение (2) описывает динамику концентрации вирусов гриппа А в эпителии дыхательных путей:

$$(2) \quad \frac{dV_2}{dt} = \nu_2 C_{V2}(t - \tau_{V2}) - \gamma_{V2M} V_2 - \gamma_{V2C}(C^* - C_{V2} - C_S - m).$$

Первый член уравнений (1), (2) описывает продукцию вируса инфицированными клетками с учетом запаздывания между инфицированием клетки и началом выделения вируса. Второй член описывает элиминацию вирусов за счет неспецифических механизмов, третий – расход вирусов на инфицирование чувствительных клеток.

Уравнение (3) описывает динамику концентрации вирусов гриппа А в эпителии дыхательных путей:

$$(3) \quad \frac{dC_{V1}}{dt} = \sigma_1 V_1(C^* - C_{V1} - C_S - m) - b_{m1} C_{V1}(t - \tau_{C1}).$$

Уравнение (4) описывает динамику концентрации инфицированных вирусом гриппа А клеток в эпителии дыхательных путей:

$$(4) \quad \frac{dC_{V2}}{dt} = \sigma_2 V_2(C^* - C_{V2} - C_S - m) - b_{m2} C_{V2}(t - \tau_{C2}).$$

Первый член уравнений (3), (4) описывает инфицирование чувствительных клеток. Гибель инфицированных клеток описывается вторым членом с учетом запаздывания между моментом инфицирования до вызванной вирусом гибели клетки.

Уравнение (5) описывает динамику доли пораженных клеток эпителия:

$$(5) \quad \frac{dm}{dt} = b_{m1} V_1(t - \tau_{C1}) + b_{m2} V_2(t - \tau_{C2}) + \alpha_C(C^* - C_{V1} - C_{V2} - C_S - C_R) - \alpha_C m - \alpha_m m.$$

Первый и второй члены уравнения (5) описывают разрушение инфицированных вирусами клеток эпителия, Третий член описывает естественную гибель неинфицированных клеток. Последний член описывает регенерацию эпителия ДП.

Уравнение (6) описывает динамику концентрации миелоидных клеток, продуцирующих интерферон и активированных вирусом SARS-CoV-2:

$$(6) \quad \frac{dM_{pDC1}}{dt} = \gamma_{M1}(M_{pDC}^* - M_{pDC1} - M_{pDC2})V_1 - \alpha_{M1} M_{pDC1}.$$

Уравнение (7) описывает динамику концентрации миелоидных клеток, продуцирующих интерферон и активированных вирусом гриппа А:

$$(7) \quad \frac{dM_{pDC2}}{dt} = \gamma_{M2}(M_{pDC}^* - M_{pDC1} - M_{pDC2})V_2 - \alpha_{M2}M_{pDC2}.$$

Первый член уравнений (6), (7) описывает приток активированных миелоидных к области инфицирования, второй – их выход из состояния продукции интерферона.

Уравнение (8) описывает динамику концентрации интерферона в эпителии дыхательных путей:

$$(8) \quad \frac{dI}{dt} = \rho_I(M_{pDC1} + M_{pDC2}) - \alpha_{I1}I - \sigma_{I1}(C^* - C_S - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m).$$

Первый член уравнения (8) описывает продукцию интерферона активированными моноцитами. Второй член описывает элиминацию интерферона, третий член – расход интерферона на взаимодействие с клетками-мишенями.

Уравнение (9) описывает динамику концентрации клеток эпителия, резистентных к инфицированию любым из вирусов вследствие действия интерферона:

$$(9) \quad \frac{dC_R}{dt} = \sigma_R I_1 (C^* - C_S - C_{V1} - C_{V2} - C_R - m) - \alpha_R C_R.$$

Первый член уравнения (9) описывает переход клеток в резистентное состояние после взаимодействия с интерфероном, второй – переход из резистентного состояния в рефрактерное.

Уравнение (10) описывает динамику концентрации клеток эпителия, рефрактерных к действию интерферона. Такое состояние клеток эпителия следует за состоянием резистентности и характеризуется невосприимчивостью к действию интерферона:

$$(10) \quad \frac{dC_S}{dt} = \alpha_R C_R (t - \tau_I) - \alpha_S C_S.$$

Первый член уравнения (10) описывает переход резистентных клеток в рефрактерное состояние с запаздыванием, равным длительности рефрактерного состояния, второй – выход из рефрактерного состояния.

3. Обобщенная картина интерференции между вирусом SARS-CoV-2 и вирусом гриппа А

Обобщенная картина процесса составлена по данным, полученным в экспериментах с животными, клинических наблюдений за пациентами и лабораторных тестов пациентов. Рассматривались следующие типы измерений:

- вирусологические измерения вирусной нагрузки в различных сегментах дыхательных путей;
- цитологические измерения состава клеток в образцах эндобронхиальных биопсий;
- цитологические измерения состава протеинов (цитокинов) и клеток в образцах бронхоальвеолярного лаважа;
- измерения транскрипционного состава клеток эндобронхиальных биопсий и бронхоальвеолярного лаважа;
- радиологические измерения доли пораженной ткани легких.

Данные о размерности слоя эпителия в рассматриваемом сегменте дыхательных путей приведены в таблице 1. Обобщенная картина процесса интерференции вируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа А представлена в таблице 2. На рис. 1 изображена схема динамики зараженной и защищенной ткани в рассматриваемом сегменте дыхательных путей.

Таблица 1. Характеристики моделируемого участка дыхательной системы человека.

	Размерность	Значение
Общее число клеток C^*	$\frac{\text{КЛ}}{\text{мл}}$	10^{10}
Объем эпителия 1-6 делений бронхов	мл	0.798

Таблица 2. Обобщенная картина динамики интерференции вируса SARS_CoV-2 и вируса гриппа А.

Переменная	Размерность	Момент времени от заражения, сутки				
		0	2	4	5	7
V_1	$\frac{\text{В}}{\text{мл}}$	10^0-10^1	10^2	10^6	10^7	10^8
V_2	$\frac{\text{В}}{\text{мл}}$	10^0-10^1	10^6	10^5	10^4	10^3-10^4
C_{V1}	$\frac{\text{КЛ}}{\text{мл}}$	1	-	-	-	10^6-10^7
C_{V2}	$\frac{\text{КЛ}}{\text{мл}}$	1	-	-	-	$10^8-2 \times 10^8$
m	$\frac{\text{КЛ}}{\text{мл}}$	0	-	-	-	5×10^6
M_{pDC1}	$\frac{\text{КЛ}}{\text{мл}}$	10^1	-	-	-	43×10^3
M_{pDC2}	$\frac{\text{КЛ}}{\text{мл}}$	10^1	-	10^3	-	-
I	$\frac{\text{ПКГ}}{\text{мл}}$	10^0-10^1	10^3		1.6×10^5	9×10^4
C_R	$\frac{\text{КЛ}}{\text{мл}}$	10^5-10^6	-	-	5×10^9	-

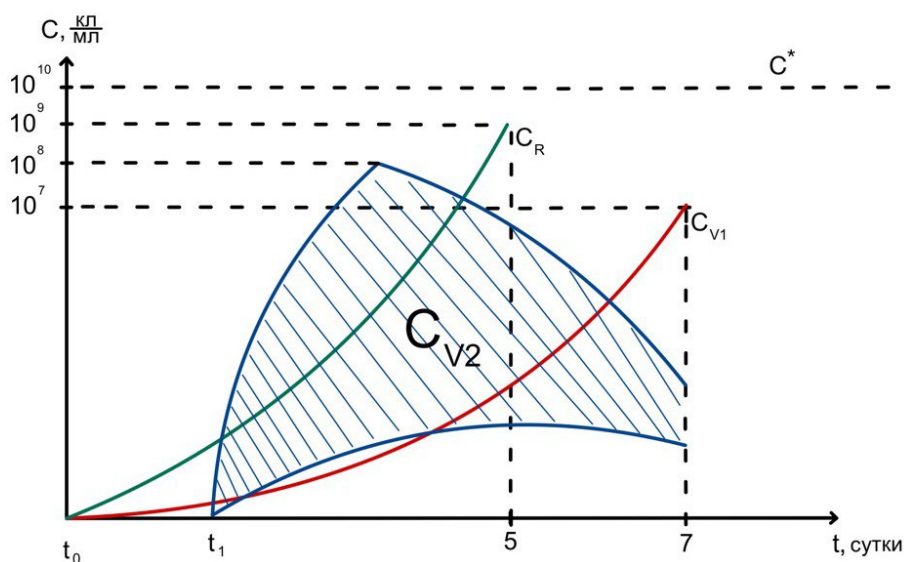


Рис. 1. схема динамики переменных, описывающих концентрацию инфицированных двумя вирусами (C_{V1} — концентрация эпителия, зараженного SARS-CoV-2, C_{V2} — концентрация эпителия, зараженного вирусом гриппа А) и защищенные (C_R) клетки эпителия в рассматриваемом сегменте эпителия дыхательных путей.

4. Заключение

Наличие составленной обобщенной картины динамики интерференции позволит оценить параметры математической модели взаимодействия вирусов в экосистеме клеток эпителия дыхательных путей.

Список литературы

1. Stephens C. R., González-Salazar C., Romero-Martínez P. Does a respiratory virus have an ecological niche, and if so, can it be mapped? Yes and yes // *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2023. Vol. 8, No. 3. P. 178.
2. Piret J., Boivin G. Viral interference between respiratory viruses // *Emerging Infectious Diseases*. 2022. Vol. 28, No. 2. P. 273.
3. Nickbakhsh S., et al. Virus–virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019. Vol. 116, No. 52. P. 27142-27150.
4. Chow E.J., Uyeki T.M., Chu H.Y. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity // *Nature Reviews Microbiology*. 2023. Vol. 21, No. 3. P. 195-210.
5. Соминина А.А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021. Т. 20, №. 4. С. 28-39.
6. Escobedo-Bonilla C. M. Mini review: virus interference: history, types and occurrence in crustaceans // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 674216.
7. Pinky L., Dobrovolny H. M. Epidemiological consequences of viral interference: a mathematical modeling study of two interacting viruses // *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13. P. 830423.
8. Влад А.И., Санникова Т.Е., Романюха А.А. Моделирование распространения респираторных вирусных инфекций в городе: мультиагентный подход // *Математическая биология и биоинформатика*. 2020. Т. 15, №. 2. С. 338-356.