

**Санкт–Петербургский государственный университет**

**МОЖАЙСКИЙ Илья Вадимович**

**Выпускная квалификационная работа**

**Исследование модели инфекционного заболевания Марчука**

Уровень образования: магистратура

Направление: 01.04.02 Прикладная математика и информатика

Основная образовательная программа: Математическое и информационное  
обеспечение экономической деятельности

Научный руководитель:

Кандидат физико-математических наук, кафедра  
теории управления, Чижова Ольга Николаевна

Санкт-Петербург

2021 г.

# Содержание

Содержание .....	2
Введение .....	3
Постановка задачи .....	5
Обзор литературы .....	6
Глава 1. Модель инфекционного заболевания Марчука.....	10
Глава 2.1 Математическая модель противовирусного иммунного ответа против COVID-19 с запаздыванием на основе модели инфекционного заболевания Марчука. ....	13
Глава 2.2 Численные результаты .....	22
Глава 2.3 Выводы относительно математической модели противовирусного иммунного ответа против COVID-19 с запаздыванием на основе модели инфекционного заболевания Марчука.....	55
Глава 3. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на фармацевтический сектор экономики.....	58
Заключение.....	66
Список литературы.....	67

## Введение

В данной работе будут рассматриваться результаты исследований по количественному моделированию инфекционных заболеваний человека на примере вирусного гепатита В, гриппа А, бактериальной пневмонии и коронавирусной инфекции COVID-19 на примере модели иммунного заболевания Марчука.

К настоящему времени в клинической иммунологии получены фундаментальные результаты, касающиеся закономерностей реакции иммунной системы организма при инфекционных заболеваниях. Важным открытием явилось установление того факта, что механизмы иммунной реакции — распознавания, активации, пролиферации, дифференцировки и регуляции — не зависят от специфичности патологических процессов в организме, инициируемых вирусами или бактериями. Это значит, что иммунный ответ связан с универсальным характером защиты организма от вирусных или бактериальных вторжений.

Применяемые математические модели являются многопараметрическими, причем число параметров при усложнении моделей резко увеличивается. Для чего могут использоваться такие сложные модели, если при настоящем состоянии медицины эти параметры пока еще невозможно определить как для группы пациентов, так и для конкретного больного? На мой взгляд, подобные модели позволяют более глубоко проникать в динамику сложнейших процессов защиты организма от чужеродных антигенов и исследовать общие закономерности в динамике заболевания. Кроме того, они стимулируют медиков и математиков к поиску способов оценок параметров моделей, необходимых для решения многих теоретических и прикладных задач.

Идея подхода, использованного при построении оценок параметров моделей вирусного гепатита В и гриппа А, состоит в построении на основе экспериментальных данных и теоретических представлений «идеального образа» изучаемого заболевания. Данные, характеризующие течение вирусных и бактериальных инфекций, как правило, представляют собой результаты разнообразных по целям и методикам измерений отдельных

могут быть непосредственно использованы для идентификации параметров моделей. В этой связи предлагается подход к построению обобщенной, количественной картины для каждого заболевания, в которой процессы иммунного ответа и развития инфекционного возбудителя тщательно проанализированы и количественно согласованы.

## Постановка задачи

Целью данной работы является прогнозирование влияния распространения коронавирусной инфекции COVID-19 на различные сферы экономики и рассмотрение ее влияния на фармацевтический сектор экономики.

Поставленная цель определила следующие задачи:

1. Изучить Модель инфекционного заболевания Марчука
2. Построить динамическую модель заболевания Марчука для коронавирусной инфекции COVID-19
3. Произвести необходимые расчеты для различных вариантов развития инфекции COVID-19
4. Выявить как влияет распространения коронавирусной инфекции COVID-19 на фармацевтический сектор экономики

## Обзор литературы

В монографии [4] рассматриваются различные модели иммунологических и эпидемиологических процессов при инфекционных заболеваниях, затрагиваются процессы обучения, адаптации и старения иммунной системы, описывается метод оценки качества работы иммунитета и связи эпидемиологических и демографических процессов, все модели построены на основе таких заболеваний как грипп, пневмония, туберкулез.

В статье [5] рассматривают моделирование распространения коронавирусной инфекции COVID-19 во многих странах мира, используют различные модели: модели логистического роста Ферхюльста и его модификации, компланарные модели типа SIR и другие более сложные модели, которые учитывают различные факторы и особенности болезни

В работе [6] на основе базовой модели инфекционного заболевания построена математическая модель с помощью расширения пространства фазовых переменных и модификации уравнений для описания влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа, также был сформулирован критерий управления заболеванием, который обеспечивает «идеальный» иммунный ответ, который соответствует минимальному расходу энергии на взаимодействие с антигеном

В работе [1] были рассмотрены различные модели динамических систем с запаздыванием, также были изучены и построены модели для различных видов заболеваний, в том числе для гепатитов А и Б, к тому же были затронуты случаи хронических заболеваний, или их отсутствия

В данной работе [2] рассматриваются различные методы построения решений дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Кроме того, приводятся методы исследования решений таких уравнений на устойчивость по Ляпунову и возможность построения стабилизирующих управлений при наличии запаздывания.

Работа [3] направлена на освоение основной техники использования дифференциальных уравнений с последствием в задачах построения

решений, а также исследования решений на устойчивость, поиска периодических решений и анализа управляемой динамики. В качестве прикладных моделей были рассмотрены управление техническими объектами, биологические и экономические системы

[10] предлагаются и обосновываются новые быстрые алгоритмы вычисления максимальной амплификации нормы решения и оптимальных возмущений для систем с запаздыванием. Предложенные алгоритмы были опробованы на системе четырех нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим временем, которые представляют собой модель экспериментальной инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита

В статье [7] рассматривалась роль гамма-интерферона (ИФН- $\gamma$ ) в постоянном контроле инфекции нецитопатическим вирусом изучали путем сравнения иммунных ответов у мышей дикого типа и с дефицитом ИФН- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$  -/-), инфицированных медленно инвазивным вирусом. штамм вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV Armstrong)

[8] работе рассматривается спекты защиты организма от вирусных и бактериальных инфекций и реакции иммунной системы на инфекцию являющейся основной проблемой практической иммунологии. Помимо противовирусной и антибактериальной защиты, иммунная система играет решающую роль в реакциях тканевой несовместимости, противоопухолевом иммунитете, аутоиммунных заболеваниях, аллергии.

В [9] исследовали иммунные реакции и патологии, инфицированных SARS-CoV, которые были иммунизированы внутрикожно рекомбинантным вирусом корьей оспы (VV), который экспрессировал либо шиповидный (S) белок SARS-CoV (LC16m8rVV-S), либо одновременно все структурные белки, включая нуклеокапсид (N), мембрану (M), оболочку (E) и белки S (LC16m8rVV-NMES) за 7–8 недель до интраназального заражения SARS-CoV.

В [11] представляют многоступенчатую стохастическую модель для объяснения данных о кинетике лизиса клеток-мишеней цитотоксическими Т-лимфоцитами в многоклеточных конъюгатах. Новая особенность модели

заключается в том, что явно рассматривается как стадию летального поражения, так и стадию дезинтеграции клетки-мишени цитолитического процесса. Кроме того, допускается возможность того, что распад клетки-мишени сам по себе является сложным процессом, состоящим из многих событий. Сравнение модели с данными других исследователей свидетельствует о том, что цитотоксические Т-клетки случайным образом наносят летальные удары неповрежденным клеткам-мишеням.

В исследовании [\[13\]](#) извлекли данные о 1099 пациентах с лабораторно подтвержденным Covid-19 из 552 больниц в 30 провинциях, автономных районах и муниципалитетах материкового Китая до 29 января 2020 года. Первичной комбинированной конечной точкой была госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), применение искусственной вентиляции легких или летальный исход.

В статье [\[14\]](#) описывается взаимодействие SARS-CoV-2 с иммунной системой и последующий вклад дисфункциональных иммунных реакций в прогрессирование заболевания. Из отчетов, описывающих SARS-CoV-2, делаются выводы на основе параллельных патофизиологических и иммунологических особенностей других коронавирусных инфекций, поражающих нижние дыхательные пути — коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Подчеркивается значение этих подходов для потенциальных терапевтических вмешательств, направленных на вирусную инфекцию и/или иммунорегуляцию.

В [\[12\]](#) исследовании сообщается о кинетике иммунных ответов в зависимости от клинических и вирусологических особенностей пациента с коронавирусной болезнью легкой и средней степени тяжести 2019 (COVID-19), потребовавшей госпитализации .

Целью [\[16\]](#) работы было оценить вирусную нагрузку на разных стадиях прогрессирования заболевания у пациентов, инфицированных коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) 2019 г. в течение первых четырех месяцев эпидемии в провинции Чжэцзян, Китай.



Статья [\[15\]](#) повествует об исследовании способности ВИО-специфических клонов CTLs (эффекторов), immortalized путем трансдукции теломеразной обратной транскриптазой человека (hTERT), для подавления репликации SIV в аутологичных hTERT immortalized CD4(+) T-клеточных клонах (мишенях). Анализы ингибирования репликации вируса *in vitro* с использованием клонов T-клеток в качестве эффекторов и мишеней обеспечивают четко определенный подход для оценки возможных механизмов опосредованного CTLs контроля продукции вируса, которые могут включать прямое уничтожение инфицированных клеток-мишеней и/или высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IFN-гамма и TNF-альфа.

# Глава 1. Модель инфекционного заболевания

## Марчука

Описание математической модели: будем считать, что основными действующими факторами заболевания в момент времени  $t$  будут являться следующие величины:

Концентрация патогенных размножающихся антигенов  $V(t)$ ;

Концентрация антител  $F(t)$ . Под антителами понимаются субстраты иммунной системы, нейтрализующие антигены (иммуноглобулины, рецепторы клеток)

Концентрация плазматических клеток  $C(t)$ . Это популяция носителей и продуцентов антител (иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулинопродуценты)

Относительная характеристика пораженного организма  $m(t)$

Первое (1.1) уравнение описывает изменение числа антигенов (вирусов) в организме

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta V(t) - \gamma F(t)V(t) \quad (1.1)$$

Второе (1.2) уравнение описывает рост плазматических клеток:

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha F(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_C(C(t) - C^*) \quad (1.2)$$

Третье (1.3) уравнение описывает изменение числа антител:

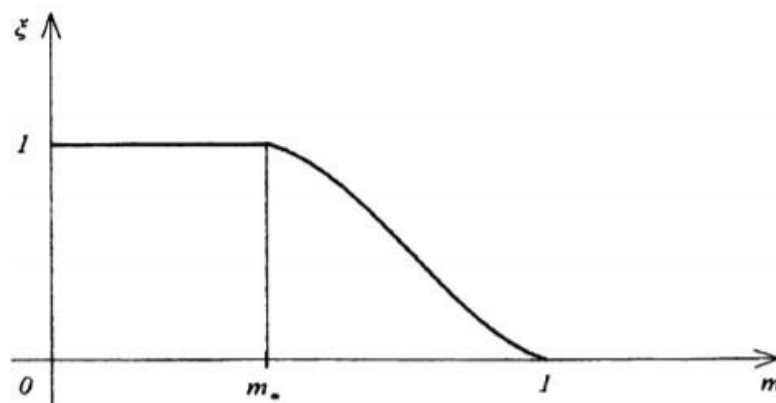
$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho C(t) - \mu_f F(t) - \eta \gamma V(t)F(t) \quad (1.3)$$

Построенные уравнения не учитывают ослабление жизнедеятельности

организма в ходе заболевания, связанного с ослаблением органов, обеспечивающих поставку лимфоцитов, антител и т. д., необходимых для борьбы с размножающимися антигенами. Примем гипотезу, что производительность органов связана с размерами поражения органа-мишени. Пусть  $M$  — характеристика здорового органа (масса или площадь), а  $M'(t)$  — соответствующая характеристика здоровой части пораженного органа,  $m(t)$  —  $1 - M'(t)/M$  — характеристика (относительная) поражения органа-мишени. Для здорового органа она равна нулю, а для полностью пораженного — 1. Четвертое уравнение:

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t) \quad (1.4)$$

В модели Марчука фактор поражения жизненно важных органов можно учесть в уравнении (2), заменяя коэффициент  $\alpha$  на  $\xi(m(t))$ . Типичная зависимость  $\xi$  представлена на рисунке который приведён ниже. Для различных болезней функции  $\xi(m)$  будут различными.



В итоге для описания модели инфекционного заболевания Марчука получим следующую систему уравнений:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta V(t) - \gamma F(t)V(t)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha F(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_c(C(t) - C^*)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = pC(t) - \mu_f F(t) - \eta\gamma V(t)F(t)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t)$$

## Глава 2.1 Математическая модель противовирусного иммунного ответа против COVID-19 с запаздыванием на основе модели инфекционного заболевания Марчука.

Изучаемая модель дает упрощенный взгляд на взаимодействие между вирусом COVID-19 и иммунной системой, где предположу, что болезнь можно лечить с помощью иммунотерапии. Важно отметить, что предлагаемая система уравнений **будет строиться на математической модели инфекционного заболевания Марчука**, но она была модифицирована для изучения инфекции COVID-19. Рассмотрим биологическое значение переменных модели в контексте **некоторых процессов, которые происходят внутри организма**.

Инфекционные процессы, размножение и аннигиляция поврежденных эпителиальных клеток локализуются в верхних и средних отделах дыхательных путей. Процессы иммунной реакции происходят в компартменте лимфоидной ткани. Нейтрализация вирусов антителами и уничтожение инфицированных клеток Т-лимфоцитами происходит в средней части дыхательных путей. Принимая во внимание последнее, переменные модели для противовирусного иммунного ответа на COVID-19 можно определить следующим образом:

- $V(t)$  – Концентрация свободных вирусов
- $Mv(t)$  - концентрация макрофагов (клетки в организме животных и в том числе человека, способные к активному захвату и перевариванию бактерий), которые были стимулированы и локализованы в лимфоидной ткани
- $T_{H1}(t)$  – концентрация хелперных Т-лимфоцитов класса 1, которые были и опосредуют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов в лимфоидной ткани
- $T_{H2}(t)$  – концентрация хелперных Т-лимфоцитов класса 2, которые были активированы и опосредуют пролиферацию В-лимфоцитов
- $T_e(t)$  - концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов, которые были

активированы в лимфоидной ткани

- $B(t)$  - концентрация В-лимфоцитов в лимфоидной ткани (клетка/мл);
- $P(t)$  - концентрация плазматических клеток (клетка/мл);
- $A(t)$  - концентрация молекул антител IgG, специфичных для вирусов COVID-19 (молекула/мл);
- $C_v(t)$  - концентрационные клетки, инфицированные вирусами (в частности, эпителиальными)
- $m(t)$  - концентрация поврежденных клеток

После этого сформулируем набор математических дифференциальных уравнений с запаздыванием с целью исследования свойств иммунной системы и ее динамического поведения в отношении вируса COVID-19. Также будет рассмотрена математическая модель на основе математической модели инфекционного заболевания Марчука.

Уравнение для вирусов, которые свободно циркулируют в организме  $V(t)$ :

$$\frac{dV(t)}{dt} = \nu C_v \left(1 - \frac{C_v}{C_T}\right) + nb_{ce} C_v(t) T_e(t) - g_{va} A(t) * V(t) * \left(1 + \mu_v \left(\frac{C_v(t)}{C_T}\right)\right) - g_{vm} M_{sv}(t) V(t) - g_{vc} C_{hiv} \quad (2.1)$$

В левой части уравнения (2.1) представлена скорость изменения популяции вируса  $V(t)$ , а первый член в правой части указывает на рост популяции вируса; также был рассмотрен закон логистического роста, когда вирусы воспроизводятся в инфицированные клетки  $C_v$ . Константа  $\nu$  зависит от скорости репликации вирусов. Параметром  $C_T$  является несущая способность (предел максимальной популяции клеток, которые могут быть инфицированы). Важно отметить, что Батлоди, Водарз и др. [ссылка] обнаружили, что оборот свободных вирусов происходит гораздо быстрее, чем у инфицированных

клеток, что позволило им сделать квазиустойчивое предположение, что есть количество свободного вируса просто пропорционально количеству зараженных клеток. Исходя из последнего, мы считаем, что свободные вирусы следуют той же популяционной динамике, что и клетки-хозяева. Доподлинно известно, что вирус COVID-19 характеризуется высокой скоростью репликации в эпителиальных клетках (от 1 до 3 дней) после заражения; их концентрация увеличивается к 9–10 дню до  $10^{14}$  (частица/мл) и сохраняется в пределах этого диапазона. Также важно отметить, что новые вирусы, продуцируемые в инфицированных клетках, возвращаются в плазму как «свободные вирусы». Этот раздражитель превращает антигенпрезентирующие клетки  $M$  в активированные макрофаги  $M_v$ , а они в свою очередь, производят уничтожение вирусов антителами. Следующий член уравнения объясняет вирусы, которые покидают инфицированные клетки  $C_v$  как только цитотоксические лимфоциты уничтожают их. Третьи и четвертые члены представляют собой элиминацию свободных вирусов путем взаимодействия с цитотоксическими Т-лимфоцитами  $T_e(t)$  и антителами соответственно. Также стоит упомянуть, что переменная  $C_v(t)/C_T$  служит характеристикой отека (накопление жидкости в тканях организма, увеличивающей частоту пульса и повышающей температуру тела, считается, что это защитная реакция на заражение вирусами), и функции  $(1 + \mu_v(C_v(t)/C_T))$  описывает усиление двух процессов: нейтрализации и разрушения  $V(t)$ , и  $C_v(t)$ , соответственно. Эта переменная претендует на то, чтобы быть связанной с увеличением артериального напряжения для данной модели. Кроме того, два последних члена сообщают о снижении количества вирусов, вызванных взаимодействием с макрофагами  $M_v$  и влиянием инвазии свободных вирусов в здоровые клетки, которые заразились  $Chiv = C_T - C_v(t) - m(t)$ , соответственно.

Уравнение для стимулированных (антигенпрезентирующих клеток) макрофагов  $MS_v$ :

$$\frac{dM_{sv}(t)}{dt} = g_{vm}M_TV(t) - a_mM_{sv}(t) \quad (2.2)$$

Уравнение (2.2) описывает популяционную динамику антигенпрезентирующих клеток, т. е. динамику числа макрофагов, связанных с вирусами (стимулированными макрофагами)  $M_{sv}(t)$ . Первый член представляет собой увеличение числа макрофагов вследствие интеграции с антигенами (вирусами). Второй член учитывает естественное снижение количества макрофагов.

Уравнение для хелперных  $T_{H1}$  лимфоцитов врожденного иммунитета:

$$\frac{dT_{H1}(t)}{dt} = b_{hM_v}(\rho_{hM_v}M_{sv}(t - \tau_{H1})T_{H1}(t - \tau_{H1}) - M_{sv}(t)T_{H1}(t)) + a_h(T_{H1T} - T_{H1}(t)) \quad (2.3)$$

Уравнение (2.3) является сбалансированным уравнением для хелперных лимфоцитов класса 1  $T_{H1}$ ; Эта особенность тип лимфоцитов обеспечивает пролиферацию цитотоксических Т-клеток. Первый член в этом уравнении представляет прирост хелперных Т-лимфоцитов за счет их взаимодействия с представляемыми клетками, в этом случае стимулированные макрофаги являются единственными представленными клетками, которые рассматриваются. Контакт между антигенпрезентирующими клетками  $M_v$  и хелперными Т-лимфоцитами  $T_{H1}$  класса 1 увеличивает популяцию клеток  $T_{H1}$  со скоростью  $\rho_h$ . Это увеличение получается после взаимодействия со стимулированными макрофагами  $M_{sv}$ , которое происходит в промежуток времени  $t - \tau_{H1}$  между макрофагами и активированными цитотоксическими лимфоцитами. Второй член выражает гибель активированных хелперных Т-лимфоцитов  $T_{H1}$  после запуска цикла деления контакта со стимулированными макрофагами, это происходит со скоростью  $b_h$ . Наконец, третий член, равном  $T_{H1T}$ , описывается поддержание гомеостаза клеток  $T_{H1}$ , когда организм не реагирует на антигены, это происходит с постоянной скоростью, заданной  $a_h$ .

Уравнение для хелперных  $T_{H2}$ -лимфоцитов врожденного иммунитета  $T_{H2}(T)$ :

$$\frac{dT_{H2}(t)}{dt} = b_{hB}(\rho_{hB}M_{sv}(t - \tau_{H2})T_{H2}(t - \tau_{H2}) - M_{sv}(t)T_{H2}(t)) + a_{hB}(T_{H2T} -$$



$$T_{H2}(t)) \quad (2.4)$$

Уравнение (2.4) является сбалансированным уравнением для хелперных лимфоцитов 2 класса  $T_{H2}$ , именно этот тип лимфоцитов обеспечивает пролиферацию В-лимфоцитов врожденного иммунитета  $V(t)$ . Первый член в этом уравнения показывает прирост хелперных Т-лимфоцитов за счет их взаимодействия с макрофагами, стимулированными вирусом. Степень роста показывает скорость  $\rho_{hB}$ , указанный для контакта между макрофагами и клетками хелперных лимфоцитов  $T_{H2}$ . Рост начинается после взаимодействия со стимулированными макрофагами  $M_{sv}$  и происходит в промежуток времени  $t - T_{H2}$ . Второй член показывает гибель активированных хелперных Т-лимфоцитов  $T_{H2}$  при запуске цикла деления после контакта со стимулированными макрофагами; все это происходит со скоростью  $b_{hB}$ . Наконец, в третьем члене, равном  $T_{H2T}$ , описывается поддержание гомеостаза клеток  $T_{H2}$ , когда организм не реагирует на антигены; это происходит с постоянной скоростью, заданной  $a_{hB}$ .

Уравнение для цитотоксических Т-клеток адаптивного иммунитета  $T_e(t)$ :

$$\frac{dT_e(t)}{dt} = b_p(\rho_e M_{sv}(t - \tau_c) T_{H1}(t - \tau_c) T_e(t - \tau_c)) - b_{ec} C_v(t) T_e(t) + a_e (T_{eT} - T_e(t)) \quad (2.5)$$

Динамика активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLs) описана уравнением (2.5). Первый член учитывает рост CTLs и его активацию. Считается, что двойное взаимодействие стимулированных вирусом антигенпрезентирующих клеток и хелперных  $T_{H1}$ -лимфоцитов с неактивными цитотоксическими лимфоцитами начинает их активацию. Предполагается, что это увеличение происходит со скоростью  $b_p$ . Кроме того, считается, что встреча инактивированных цитотоксических клеток с макрофагами и клетками  $T_{H1}$  происходит в промежуток времени  $T_{eT}$ . Второй член в уравнении (2.5) представляет уменьшение популяции CTLs за счет элиминации клеток,

инфицированных вирусом  $C_v$ , все это происходит со скоростью  $b_{ec}$ . Этот термин обозначает хорошо изученный феномен разрушения инфицированных вирусом клеток с помощью цитотоксических CD8-лимфоцитов, включающий их прилипание к этим клеткам вплоть до их лизиса. Более конкретно, это взаимодействие между лимфоцитами и инфицированными клетками можно разделить на три четко идентифицированные фазы: соединение лимфоцита с клеткой, создание летального удара (подготовка к его лизису) и аннигиляция клетки. В лаборатории первый шаг сложен, потому что лимфоцит должен идентифицировать зараженную вирусом клетку, за которой следует процесс распознавания, чтобы, наконец, лимфоцит прикрепился к инфицированной клетке. Основываясь на предыдущее исследование (цитотоксичность CTLs), Перельсон и Маккин разработали количественную модель, в которой изучалась цитотоксичность опосредованная лимфоцитами. В своем исследовании они обнаружили, что цитотоксические лимфоциты уничтожают инфицированные клетки, передавая летальные удары неповрежденным клеткам, а также что время, используемое в этом программировании для лизиса, составляет от 4 до 30 минут, и что один цитотоксический лимфоцит может аннигилировать до десяти поврежденных клеток. Авторы обнаружили также очень интересный факт: среднее время между обнаружением лимфоцитом инфицированной клетки и ее уничтожением составляет примерно 55 мин. Более того, если измерять среднее время для больших конъюгатов (одна инфицированная клетка и три цитотоксических лимфоцита), оно составляет всего около 30 минут. Следовательно, этот термин характеризует сокращение продолжительности жизни CTLs из-за их цитолитической активности против инфицированных вирусом клеток-мишеней, демонстрирующих молекулы МНС класса I. Наконец, последний член выражает поддержание гомеостаза клеток  $T_e$ , равного  $T_{eT}$ , когда организм не реагирует на антигены, это происходит с постоянной скоростью  $a_e$ .

Уравнение для В-лимфоцитов врожденного иммунитета  $V(t)$ :

$$\frac{dB(t)}{dt} = b_{pB}(\rho_b T_{H2}(t) M_{sv}(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - b_{pB}(T_{H2}(t) M_{sv}(t) B(t))) + a_b(B_T - B(t)) \quad (2.6)$$

Динамика В-лимфоцитов отсека лимфоидной ткани дренирующей легкие  $B(t)$ ;, описывается уравнением (2.6). Первый член учитывает пролиферацию В-клеток. Считается, что эта пролиферация обусловлена двойным взаимодействием макрофагов, стимулированных вирусом, и  $T_{H2}$ -лимфоцитов с неактивными В-клетками, вызывающими их активацию. Предполагается, что этот рост происходит со скоростью  $b_{pB}$ . Кроме того, считается, что встреча между инактивированными цитотоксическими клетками, макрофагами и клетками  $T_{H2}$  происходит в момент времени  $t - \tau_B$ . Второй член описывает уменьшение В-клеток в результате двойного взаимодействия со стимулированными макрофагами и клетками  $T_{H2}$ , где  $b_{pB}$  — скорость уменьшения. Наконец, поддержание гомеостаза В-клеток описывается в третьем члене, равном  $B_T$ , когда организм не реагирует на антигены, это происходит с постоянной скоростью, заданной  $a_b$ .

Уравнение для плазматических клеток  $P(t)$ :

$$\frac{dP(t)}{dt} = b_{pP}(\rho_b T_{H2}(t - \tau_p) M_{sv}(t - \tau_p) B(t - \tau_p)) - a_{dP}(P_T - P(t)) \quad (2.7)$$

Уравнение (2.7) представляет собой сбалансированное уравнение для концентрации плазматических клеток  $P(t)$  в лимфоидной ткани, дренирующей легкие. Первый член учитывает скорость создания плазматических клеток при взаимодействии со стимулированными В-клетками и макрофагами, стимулированными вирусом  $M_v$ . Последний член в уравнении (2.6) объясняет естественную гибель этих плазматических клеток со скоростью  $a_{dP}$ .

Уравнение для антител  $A(t)$ :

$$\frac{dA(t)}{dt} = b_A A(t - \tau_A) \left(1 - \frac{A(t - \tau_A)}{A_T}\right) - g_{av} V(t) A(t) \quad (2.8)$$

Уравнение (2.8) выражает сбалансированное уравнение для антител  $A(t)$ .

Первый член в правой части учитывает распространение антител, регулируемое уравнением логистической задержки. Коэффициент  $b_A$  зависит от скорости размножения антител, а параметр  $A_T$  - его пропускная способность (предел максимальной популяции антител, которые могут быть получены). Второй член выражает снижение антител за счет нейтрализации вирусов со скоростью  $g_{av}$ .

Уравнение для клеток органа-мишени, инфицированных вирусами  $C_v(t)$ :

$$\frac{dC_v(t)}{dt} = sV(t)C_{hiv} - b_{ce}C_v * T_e(t) - b_m C_v(t) \quad (2.9)$$

Динамика клеток, инфицированных вирусом, описана уравнением (2.9).

Первый член учитывает количество здоровых клеток ( $C_{hiv}$ ), которые трансформируются в инфицированные под действием «свободных» вирусов со скоростью  $s$ , второй член представляет элиминацию зараженных вирусом клеток, вызванную взаимодействием с активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, а естественная гибель инфицированных вирусом клеток включена в последний член уравнения (2.9).

Уравнение для пораженной части органа-мишени, пораженной вирусами  $m(t)$ :

$$\frac{dm(t)}{dt} = b_{ce}C_v * T_e(t) + b_m C_v(t) - a_m m(t) \quad (2.10)$$

Динамика массы поврежденной ткани, чувствительной к вирусу  $m(t)$ , представлена уравнением (2.10). Первые два слагаемых в правой части описывают пролиферацию клеток, элиминированных цитотоксическими Т-лимфоцитами, и пролиферацию неисправных клеток, пораженных вирусами,

со скоростью  $b_{ce}$ , а в третьем представлена естественная гибель  $m(t)$ -клеток.

Уравнение для температуры тела  $\theta(t)$ :

Было замечено, что вирусемия сильно коррелирует с температурой, частный случай наблюдается у больных Лихорадкой Денге. Результаты соответствовали сообщениям о высокой корреляции температуры тела с вирусной нагрузкой в образцах, взятых у пациентов с COVID-19. Обычно кинетика вирусемии характеризуется нисходящей тенденцией с пиком уровня вирусной RNA в плазме. На основании последнего предположим следующую гипотезу о механизме изменения температуры (моделируя эти изменения в виде ОДУ) в течении инфекционного заболевания: неделю, во время вирусной фазы болезни, является проявлением иммунного ответа организма на репликацию вируса. Тогда мы предполагаем, что повышение температуры связано с увеличением вирусной нагрузки. Однако после такого повышения температуры наблюдается снижение температуры, когда действует иммунная система и снижается вирусная нагрузка. Это говорит о том, что зависимость не является линейной. Тогда мы предполагаем, что температура тела зависит от концентрации вирусов в организме. Тогда температура не повышается, если концентрация вирусов ниже некоторого порога  $V^*$ . Если концентрация этих вирусов растет выше постоянной  $V^*$ , то считаем, что температура пропорциональна  $V(t)$ . Уравнение, описывающее такое поведение во время болезни, можно записать следующим образом:

$$\frac{d\theta(t)}{dt} = -r_1 V(t) \ln\left(\frac{V(t)}{r_2}\right) - r_3(\theta(t) - \theta^*) \quad (2.11)$$

$$\text{где } \begin{cases} 0, & \text{if } V(t) < V^* \\ \text{const} > 0, & \text{if } V(t) \geq V^* \end{cases}$$

Считается, что температура тела является нормальной, когда  $\theta = \theta^* = 36,6 \text{ }^\circ\text{C}$

## Глава 2.2 Численные результаты

### Иммунофизиологический ответ на инфекцию COVID-19 в ее «нормальной» форме.

Для моделирования динамики COVID-19, обуславливающей иммунофизиологическую реакцию при коронавирусной инфекции SARS COV-2, рассмотрим систему уравнений (2.1) - (2.12) с начальными условиями и набором коэффициентов из табл. 1 в качестве основы для математического моделирования инфекции COVID-19. Сначала можно увидеть поведение концентрации вируса  $V(t)$ ; см. рис. 1а, на котором представлена динамика заболевания в его «неострой» форме, для которой характерна незначительная симптоматика. Он характеризуется быстрым ростом с 7-го по 10-й день, а из-за иммунной реакции отек может проявляться вызывая падение вирусной нагрузки ниже определенного уровня. Важно отметить, что все параметры, рассматриваемые в модели, от уравнений (2.1) до (2.11) имеют свои значения, указанные в таблицах 2–4 соответственно. Иммунный ответ на проникновение в организм вирусных антигенов определяется двумя реакциями: гуморальной реакцией, которая активируется В-лимфоцитами, которые, в свою очередь, продуцируют антитела, и адаптационной реакцией, активирующей цитотоксические лимфоциты. Из рис. 1б в видно, что только после выработки определенного количества антител и цитотоксических Т-лимфоцитов  $T_e(t)$  до 5-14 дней начинается устойчивое снижение  $V(t)$  вплоть до нулевых концентраций вируса. нагрузка. Развитие болезни приводит к значительному повышению температуры, которая достигает максимума через 10 дней после начала инфекции; см. рис. 1г. Наконец, на рис. 1г представлен  $m(t)$ , процент поврежденных клеток в компартаментах эпителия верхних дыхательных путей (кл/мл). Патологический процесс поражает отдельные сегменты легких, что составляет 60–65% объема легких, а после 30-х суток процент снижается, пока не достигает нуля.

Таблица 1. Начальные условия.

Начальное состояние	Имя	Значение параметра
$V(0)$	Начальная вирусная нагрузка в момент времени $t = 0$	$1 \cdot 10^{-15}$ мл/моль*дней
$M_v(0)$	Начальная концентрация макрофагов в момент времени $t = 0$	0
$T_{H1}(0)$	Начальная концентрация хелперных Т-лимфоцитов С1 в момент времени $t=0$	$T_{H1T}$
$T_{H2}(0)$	Начальная концентрация хелперных Т-лимфоцитов С2 в момент времени $t=0$	$T_{H2T}$
$T_e(0)$	Начальная концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов в момент времени $t=0$	$T_{eT}$
$B(0)$	Начальные В-клетки в момент времени $t=0$	$B_t$
$P(0)$	Начальные плазматические клетки в момент времени $t=0$	$P_t$
$A(0)$	Исходные антитела в	$A_t$

	момент времени $t=0$	
$C_v(0)$	Ячейки начального повреждения в момент времени $t=0$	0
$m(0)$	Повреждение в органе $t=0$	0
$\theta(0)$	Начальная температура в момент времени $t=0$	36.6 °C

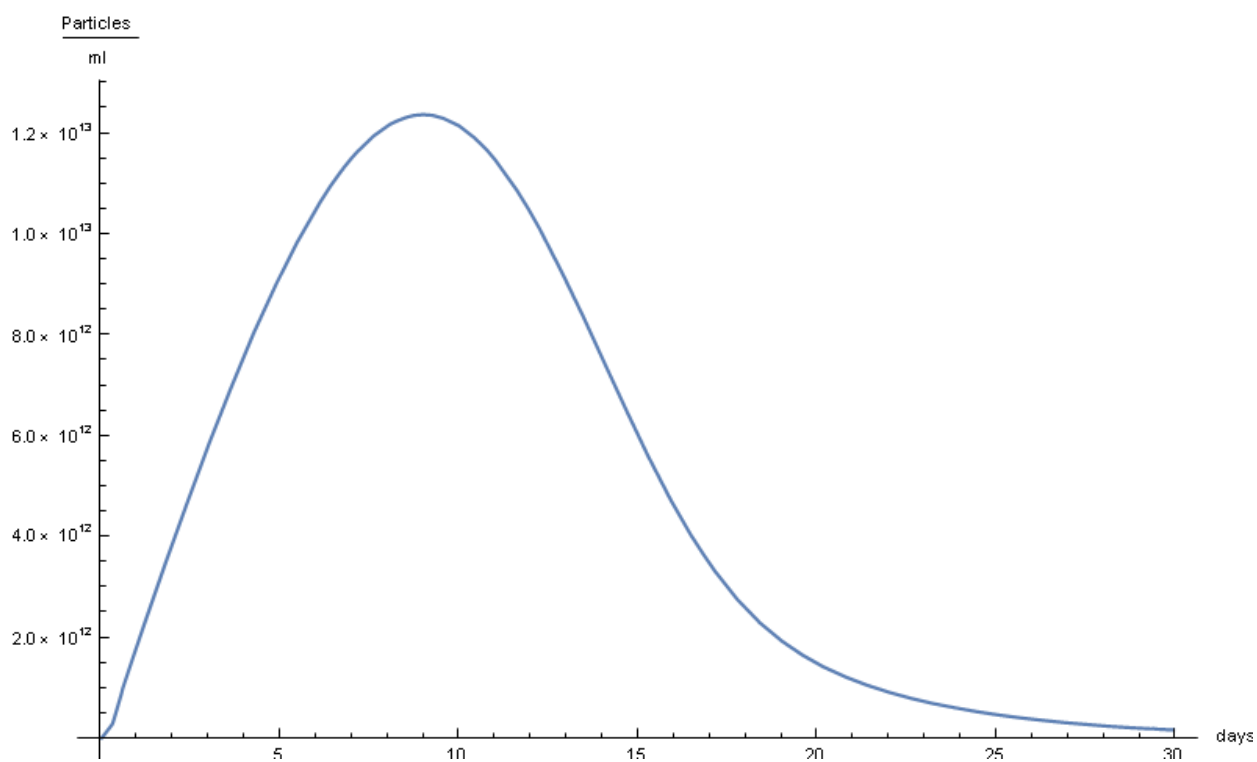


Рис.1 Вирусная нагрузка (1а)



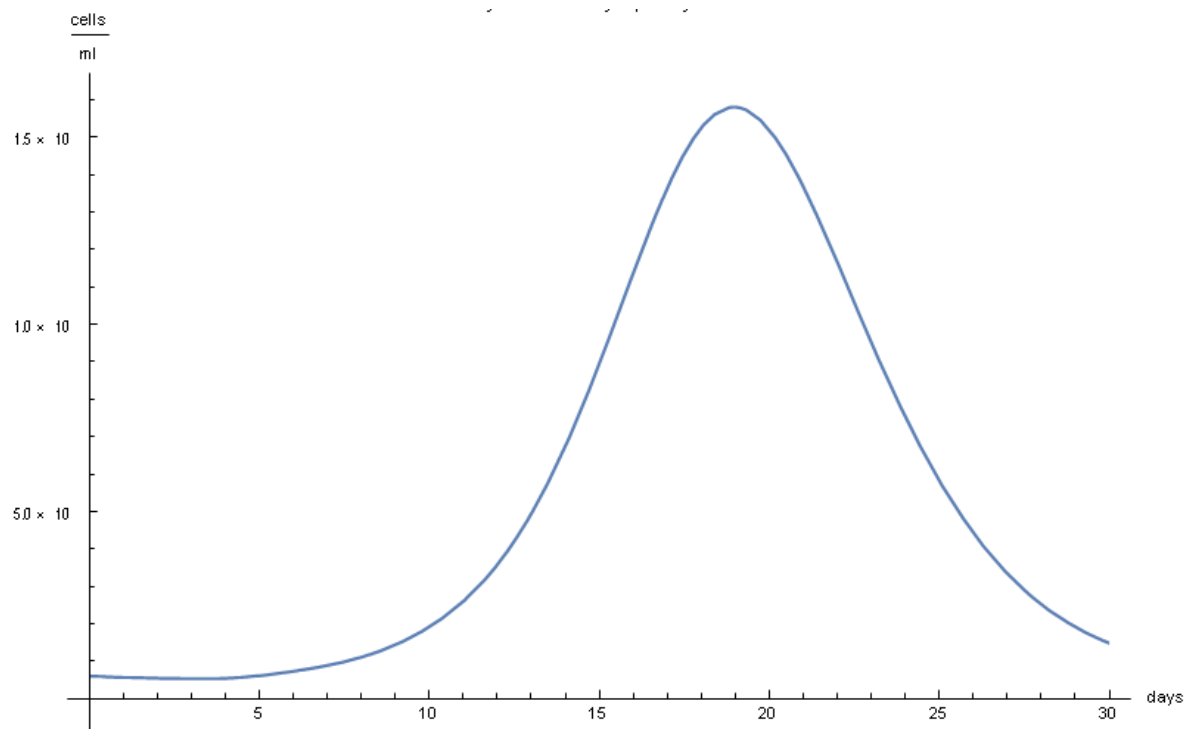


Рис. 2 Цитотоксические Т-лимфоциты (1b)

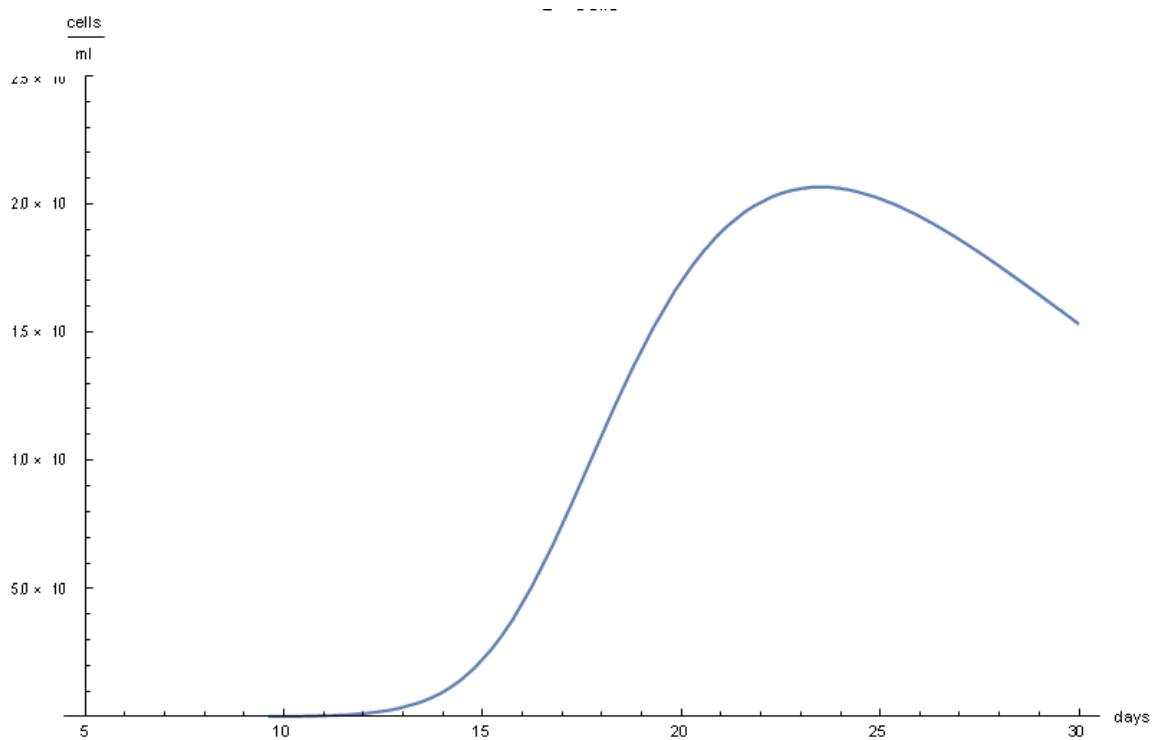


Рис. 3 Б – Клетки (1с)

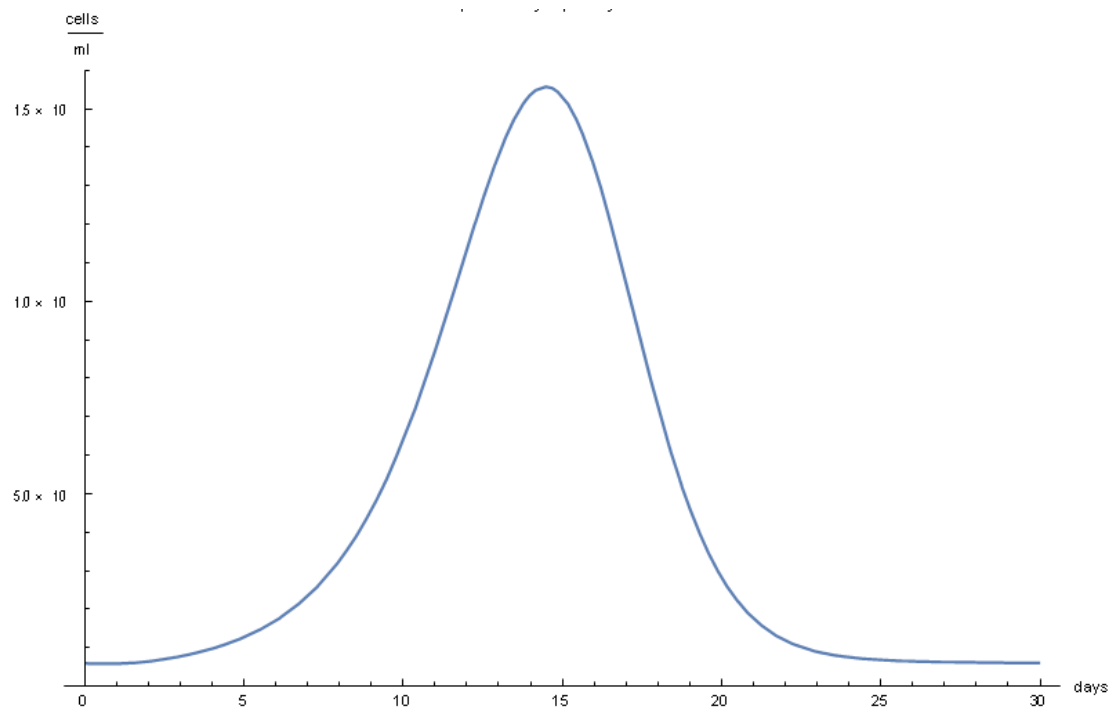


Рис. 4 Хелперные Т - класс лимфоцитов (1d)

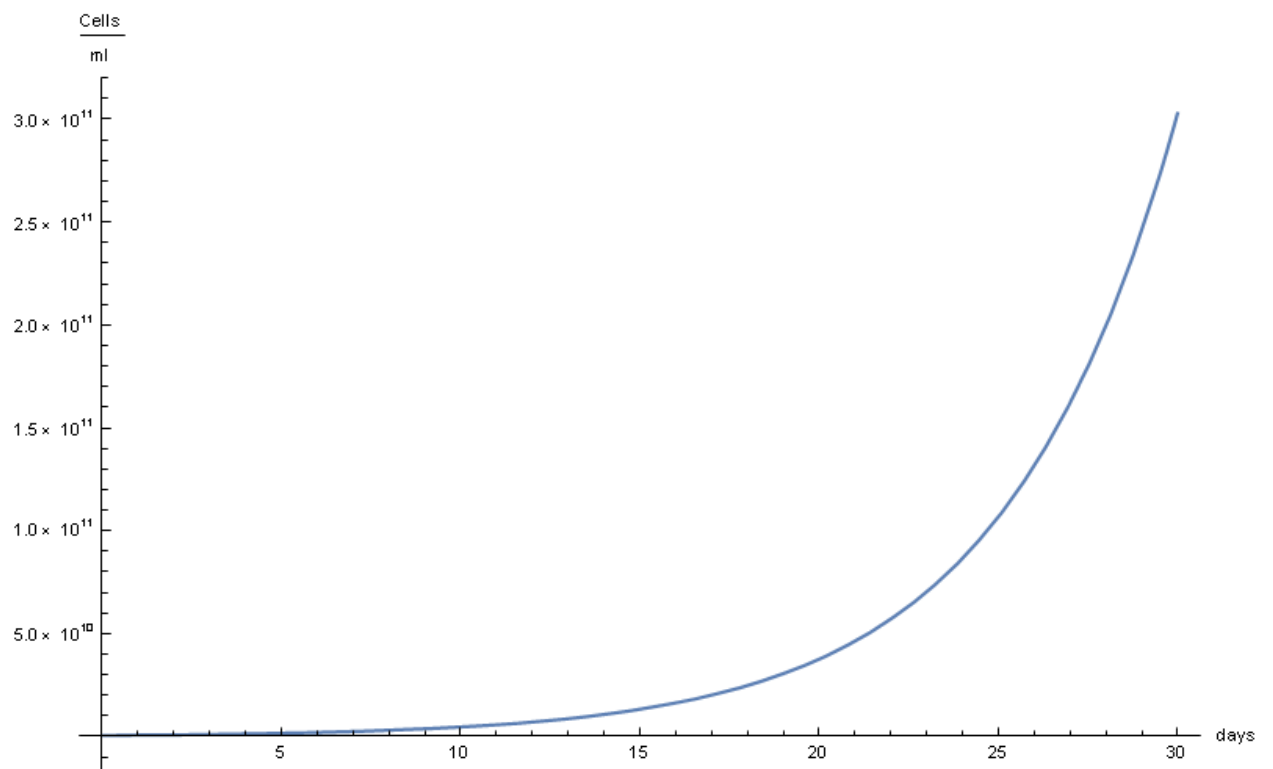


Рис. 5 Антитела (1e)

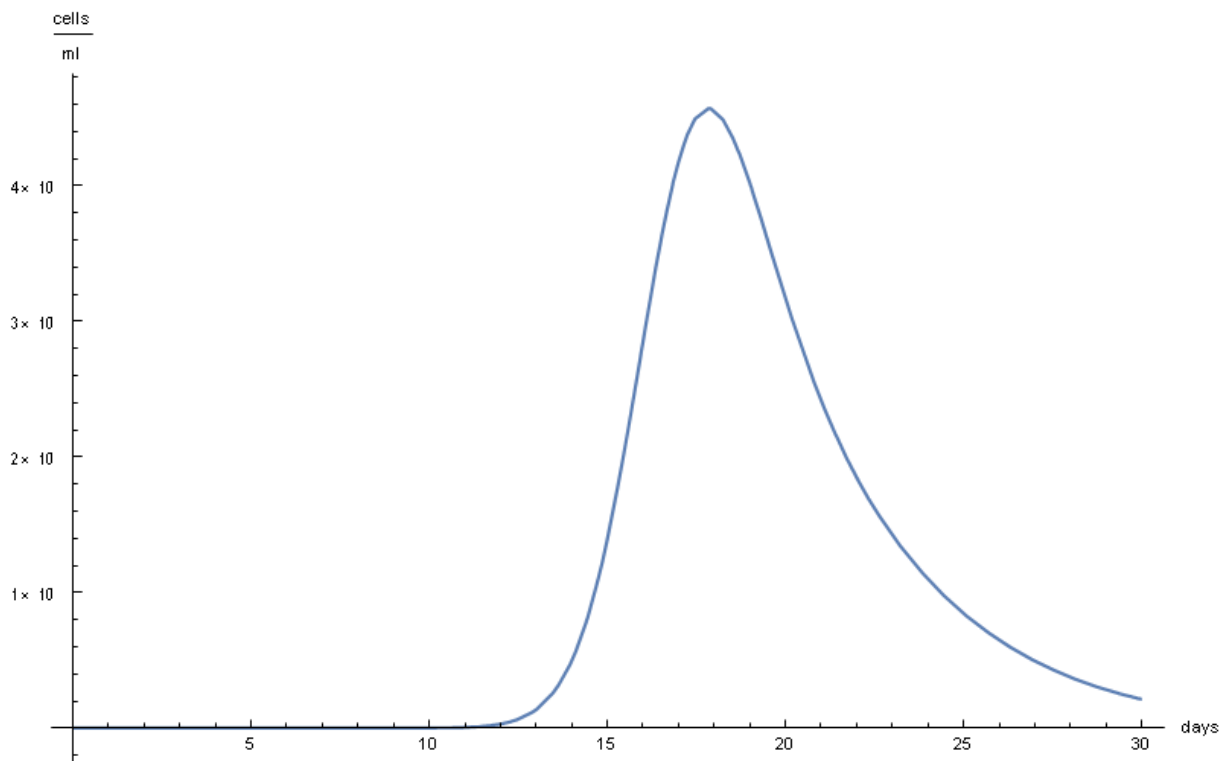


Рис. 6 Плазматические клетки P (1f)

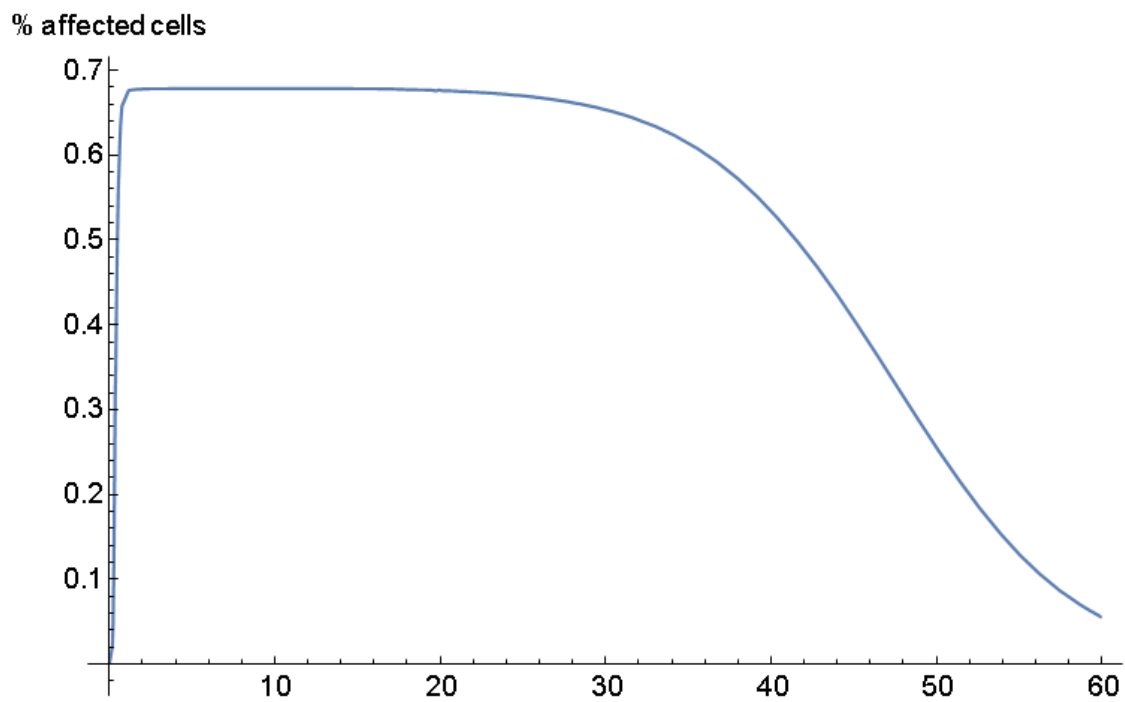


Рис. 7 Клетки органа-мишени, пораженные вирусом (1g)

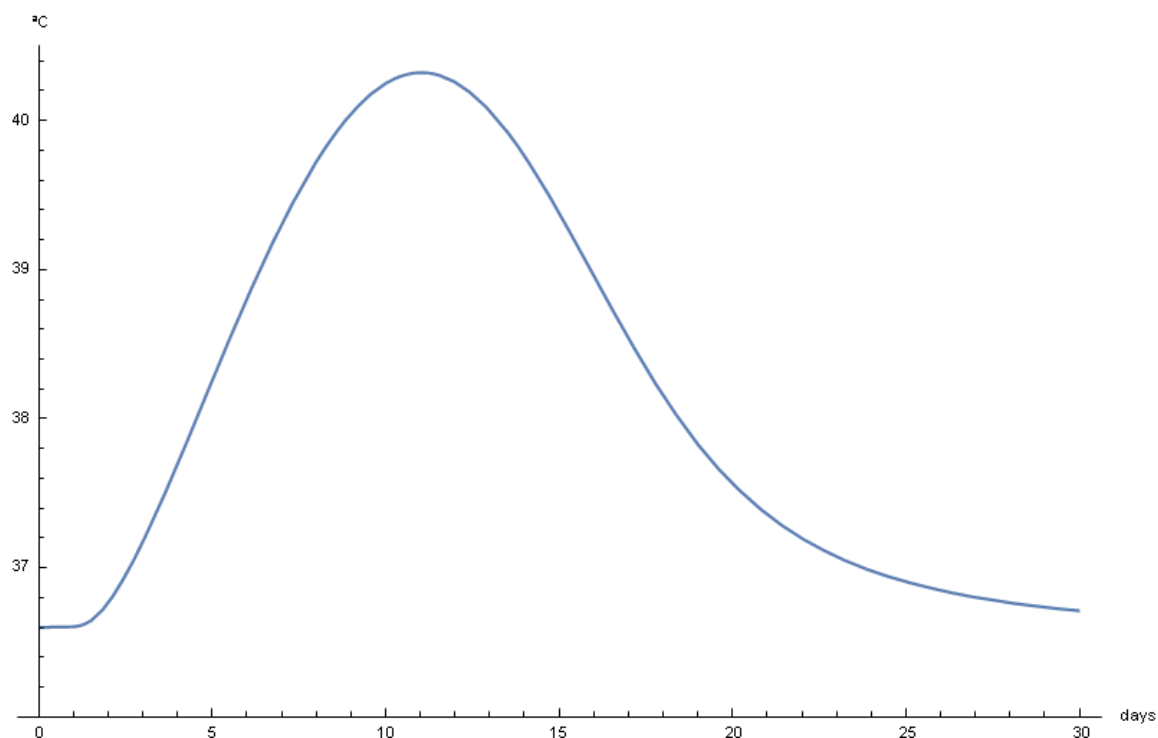


Рис.8 Температура (1h)

Результаты математической модели для случая, иммунофизиологический ответа инфекции COVID-19 в «нормальном» виде

Таблица 2. Параметры, используемые в модели.

Параметр	Имя	Значение параметра
$M_T$	Общее количество макрофагов	$1 \cdot 10^{-18}$ моль/мл
$T_{H1T}$	Общее количество хелперных Т-лимфоцитов класса 1	$1 \cdot 10^{-18}$ моль/мл
$T_{H2T}$	Общее количество хелперных Т-лимфоцитов класса 2	$1 \cdot 10^{-18}$ моль/мл

$T_{eT}$	Общее количество цитотоксических Т-лимфоцитов	$1 \cdot 10^{-18}$ моль/мл
$B_t$	Общее количество В-клеток	$1 \cdot 10^{-21}$ моль/мл
$P_t$	Общее количество плазматических клеток	$1,83 \cdot 10^{-23}$ моль/мл
$A_t$	Общее количество антител	$8,5 \cdot 10^{-16}$ моль/мл
$C_t$	Общее количество клеток	$1,7 \cdot 10^{-14}$ моль/мл
$a_m$	Константа скорости потери макрофагом стимулированного состояния	$3.3 (\text{дней})^{-1}$
$a_h$	Константа скорости потери Т-хелперами для В-клеток в стимулированном состоянии	$1 (\text{дней})^{-1}$
$a_e$	Константа скорости естественной гибели CLTs	$0,4002 (\text{дней})^{-1}$
$a_b$	Константа скорости естественной гибели В-лимфоцитов	$0,1 (\text{дней})^{-1}$
$a_{dp}$	Константа скорости естественной гибели плазматических клеток	$4 (\text{дней})^{-1}$
$T_{H1}$	Продолжительность	0,6 дней

	цикла деления $T_{H1}$ клеток	
$T_{H2}$	Продолжительность цикла деления $T_{H2}$ клеток	0,6 дней
$T_c$	Продолжительность встречи между инактивированными клетками $T_c$ и макрофагами	3 дня
$T_B$	Продолжительность встречи между инактивированными клетками $T_{H2}$ и макрофагами	1 день
$T_p$	Продолжительность встречи между В- клетками и макрофагами	0,4 дня

Таблица 3. Параметры, используемые в модели (продолжение).

Параметр	Имя	Значение параметра
$\rho_{hB}$	Количество клеток $T_{H1}$ , созданных за один цикл деления	4
$\rho_e$	Количество цитотоксических $T_c$ - лимфоцитов,	2

	созданных делением	
$\rho_b$	Количество В-клеток, созданных делением	3
$\rho_p$	Количество плазматических клеток в клоне В-клеток, созданном путем деления	1
$b_{hMv}$	Константа скорости для стимуляции клеток $T_{H1}$	$1 \cdot 10^{28}$ мл/моль*дней
$b_{hV}$	Константа скорости для стимуляции клеток $T_{H2}$	$3,25 \cdot 10^{28}$ мл/моль*дней
$b_p$	Константа скорости для стимуляции клеток $T_c$	$5.5 \cdot 10^{45}$ мл/моль <sup>2</sup> *дней
$b_{pV}$	Константа скорости для стимуляции клеток В	$5.3 \cdot 10^{46}$ мл/моль <sup>2</sup> *дней
$b_{pP}$	Константа скорости для стимуляции Р- клеток	$4.2 \cdot 10^{44}$ мл/моль <sup>2</sup> *дней
$g_{vt}$	Константа скорости удаления антигенных частиц макрофагами	$1.7 \cdot \text{дней}^{-1}$
$g_{mv}$	Константа скорости антигенной стимуляции макрофагов в	$1.6 \cdot 10^5$ мл/моль*дней

	лимфатическом узле	
$g_{av}$	Константа скорости связывания одной молекулы антитела с вирусной частицей	$7.7 \cdot 10^7$ мл/моль*дней
$g_{va}$	Константа скорости нейтрализации вирусных частиц молекулами антител	$3.56 \cdot 10^8$ мл/моль*дней
$s$	Константа скорости инфицирования эпителиальных клеток вирусами гриппа	$3.43 \cdot 10^{13}$ мл/моль*дней
$b_{ce}$	Константа скорости разрушения эпителиальных клеток CLTs	$1.9 \cdot 10^8$ мл/моль*дней

Табл. 4. Параметры, используемые в модели (продолжение).

Параметр	Имя	Значение параметра
$b_{ec}$	Константа скорости гибели CLTs из-за литического взаимодействия с инфицированными клетками	$12 \cdot 10^{13}$ мл/моль*дней
$b_m$	Константа скорости разрушения инфицированных эпителиальных клеток	12.92 дней <sup>-1</sup>



	за счет цитопактативности вирусов	
$a_m$	Константа скорости регенерации эпителиальных клеток	3.3 дней <sup>-1</sup>
$V$	Константа скорости секреции вирусов COVID-19 одной инфицированной эпителиальной клеткой	970.9 дней <sup>-1</sup>
$n$	Количество вирусов COVID-19, которые появляются при разрушении эпителиальных клеток CLTs	0 дней <sup>-1</sup>
$\rho_{HmV}$	Количество клеток $T_{H1}$ , созданных за один цикл деления	4
$g_{vc}$	Константа скорости адсорбции вирусов COVID-19 эпителиальными клетками	$5.39 \cdot 10^{13}$ мл/моль*дней
$b_a$	Константа скорости образования антител	0.39 мл/моль*дней
$r_1$	Скорость изменения температуры тела	$4.54.58 \cdot 10^9$ мл/моль*дней

$r_2$	-	41 мл/моль*дней
$r_3$	-	0.6 °C мл/моль*дней
$\theta^*$	Нормальная температура тела	36,6 °C

### **Иммунофизиологический ответ на инфекцию COVID-19 с иммунодефицитом**

Иммунодефицит, представляет собой состояние, при котором способность иммунной системы бороться с инфекционными заболеваниями снижается. Обычно он проявляется наряду с различными клиническими проявлениями, например увеличением частоты, тяжести и продолжительности инфекции. Многие иммунологи согласны с тем, что существуют две основные группы иммунодефицитов: первичные и вторичные. Они составляют основу диагноза, сообщаемого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В случае первичных иммунодефицитов его генетическое происхождение хорошо установлено и группируется в основном в дефекте гуморального иммунитета и клеточного иммунитета. Можно наблюдать поведение вирусной нагрузки  $V(t)$ ; см. Рис. 2а, на котором представлена динамика заболевания при наличии в организме иммунодефицита, основанного на дефектах гуморального или клеточного иммунитета. Характеризуется медленным ростом вирусной нагрузки  $V(t)$  в течение заболевания по сравнению с «нормальным» заболеванием (см. рис. 1а). Из-за иммунодефицита реакция организма не такая быстрая и полная, как при «нормальной» форме и хотя в итоге видно, что болезнь ликвидирована, симптомы более стойкие, что и наблюдается на рис. 2а.

Из рисунка 2b,e видно что только определенные количества антител  $A(t)$  и цитотоксических Т-лимфоцитов  $T_e(t)$  продуцируются до 10-го дня, вызывая задержку иммунного ответа, что приводит к более длительному заболеванию. Многие реакции, отмеченные в лаборатории на антигены, митогены или аллогенные клетки, связаны с хелперными Т-лимфоцитами и их соответствующими цитокинами, которые управляют дифференцировкой и

делением В- и Т-лимфоцитов. Если мы посмотрим на рисунок 2d, мы увидим, что в результате этого иммунодефицита происходит задержка в производстве хелперных Т-лимфоцитов класса 1 TH1 (t).

Развитие болезни приводит к значительному повышению температуры, которая достигает максимума через 18 дней после начала заражения; см. рис. 2h.

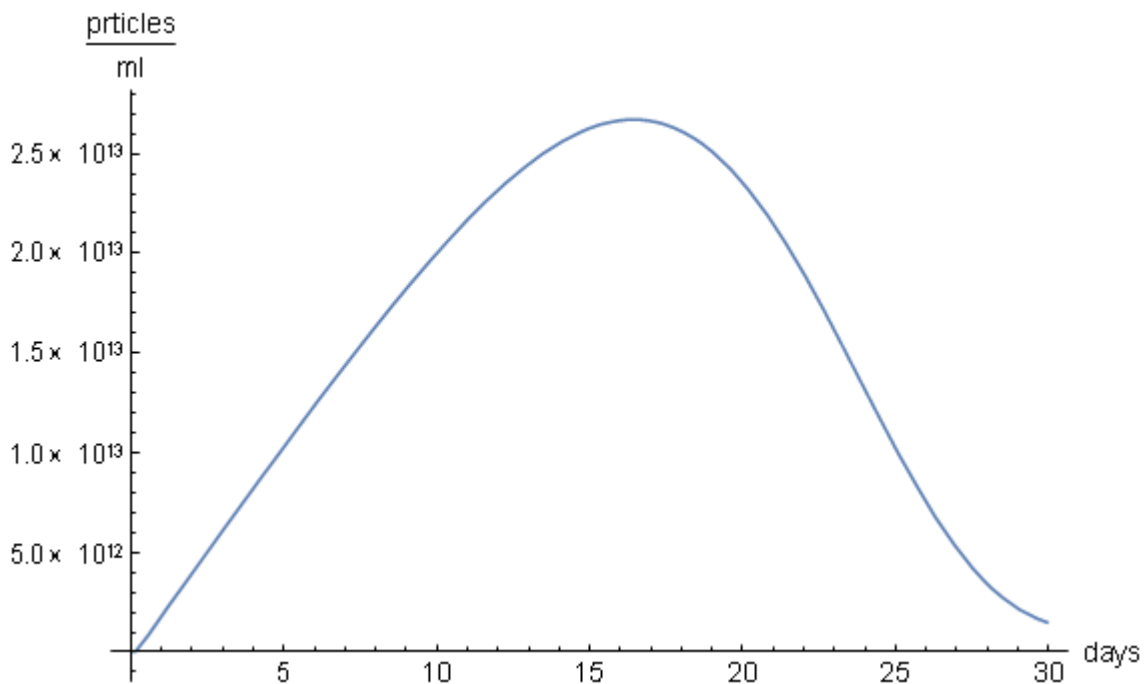


Рис. 9 Вирусная нагрузка (2a)

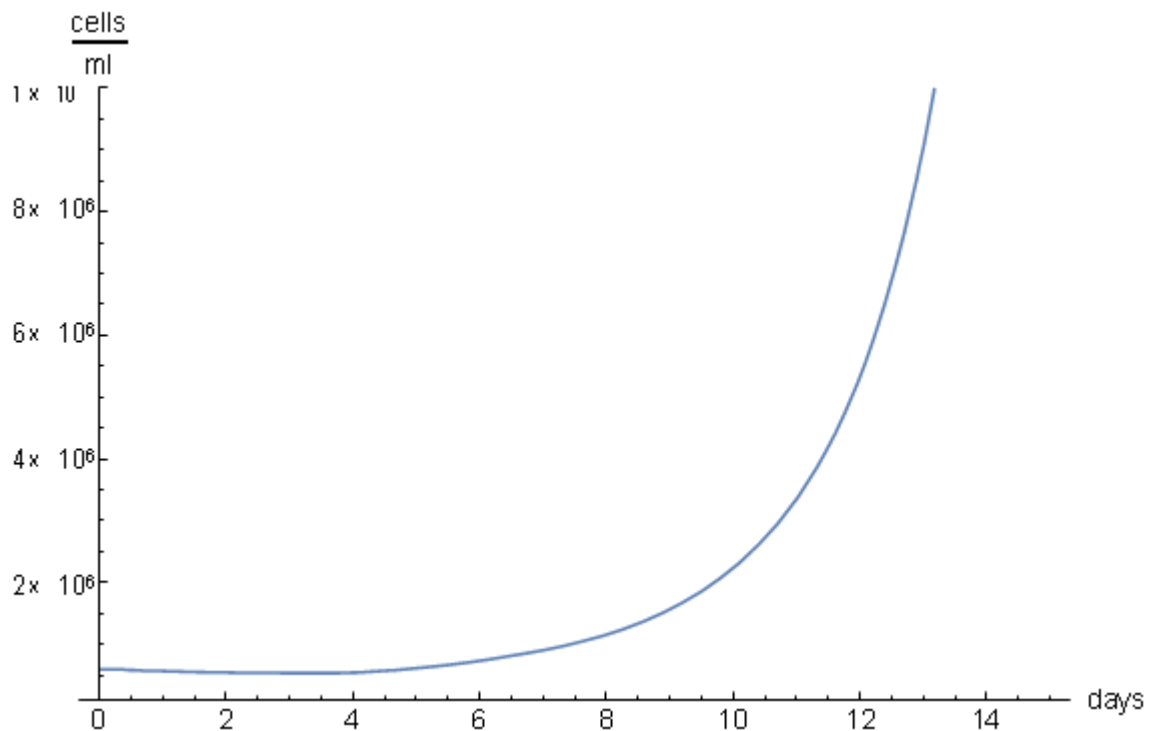


Рис.10 Цитотоксические Т-лимфоциты (2b)

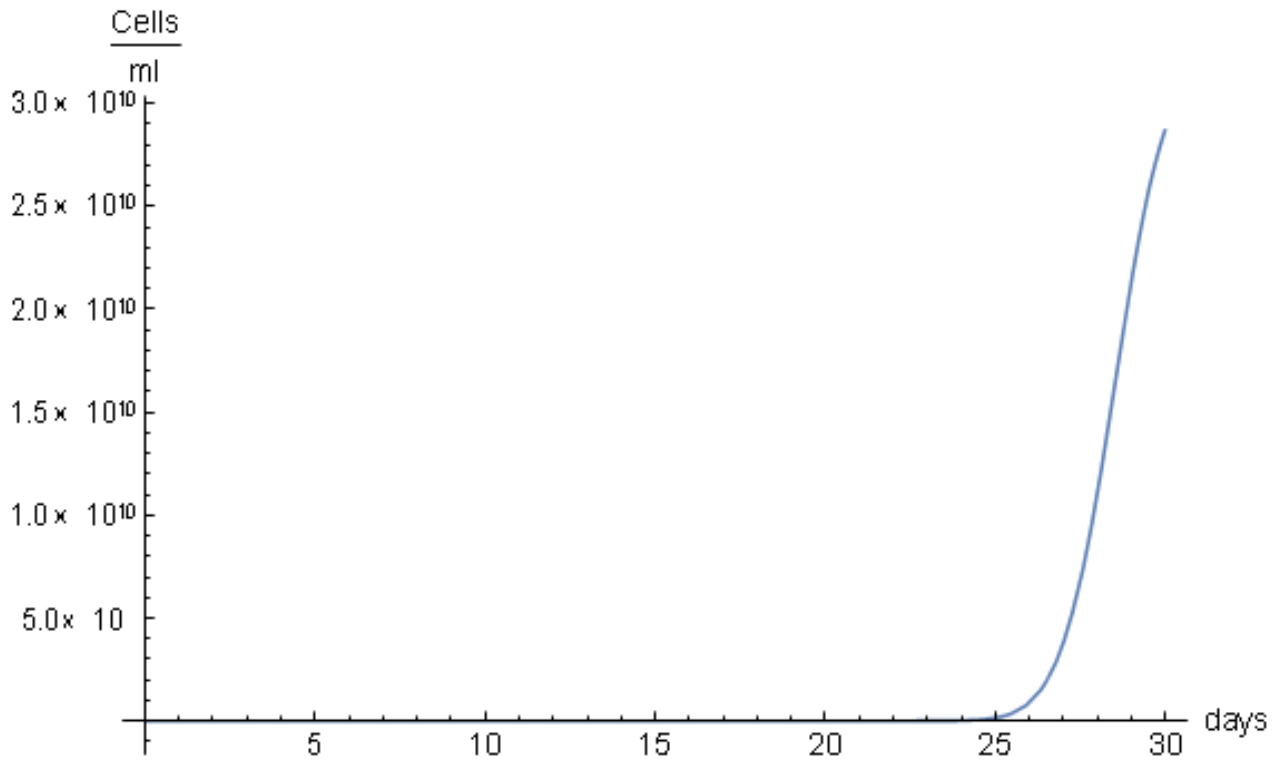


Рис. 11 В-клетки (2с)

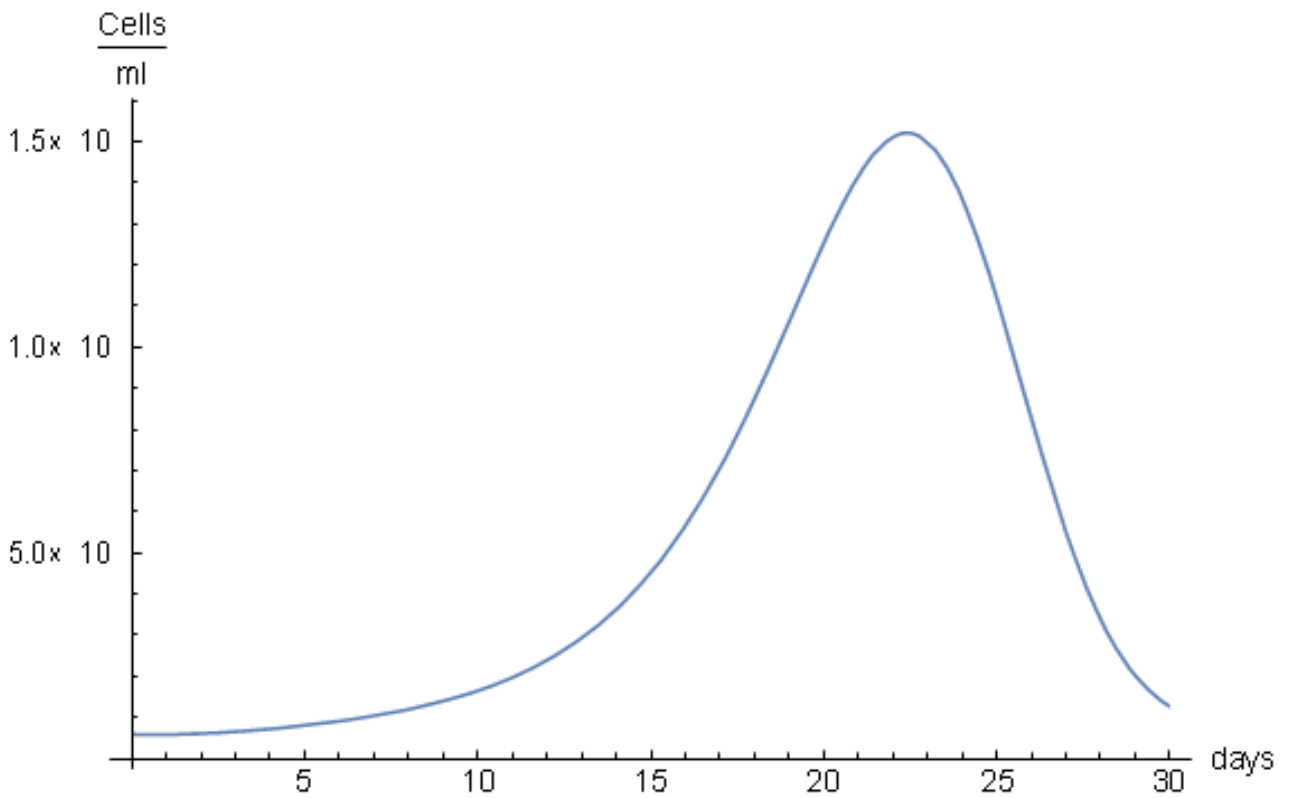


Рис. 12 Хелпер Т – Лимфоциты (2d)

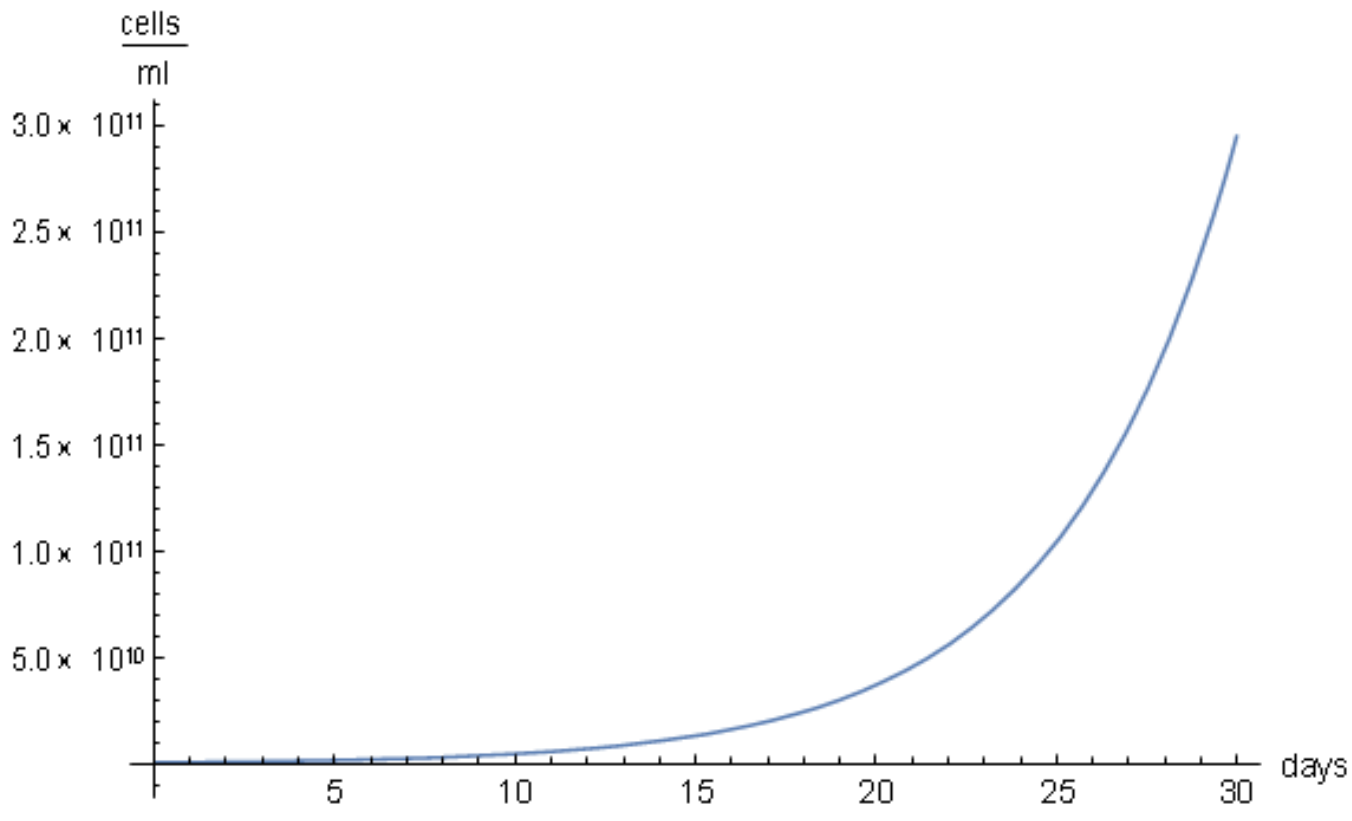


Рис. 13 Антитела (2e)

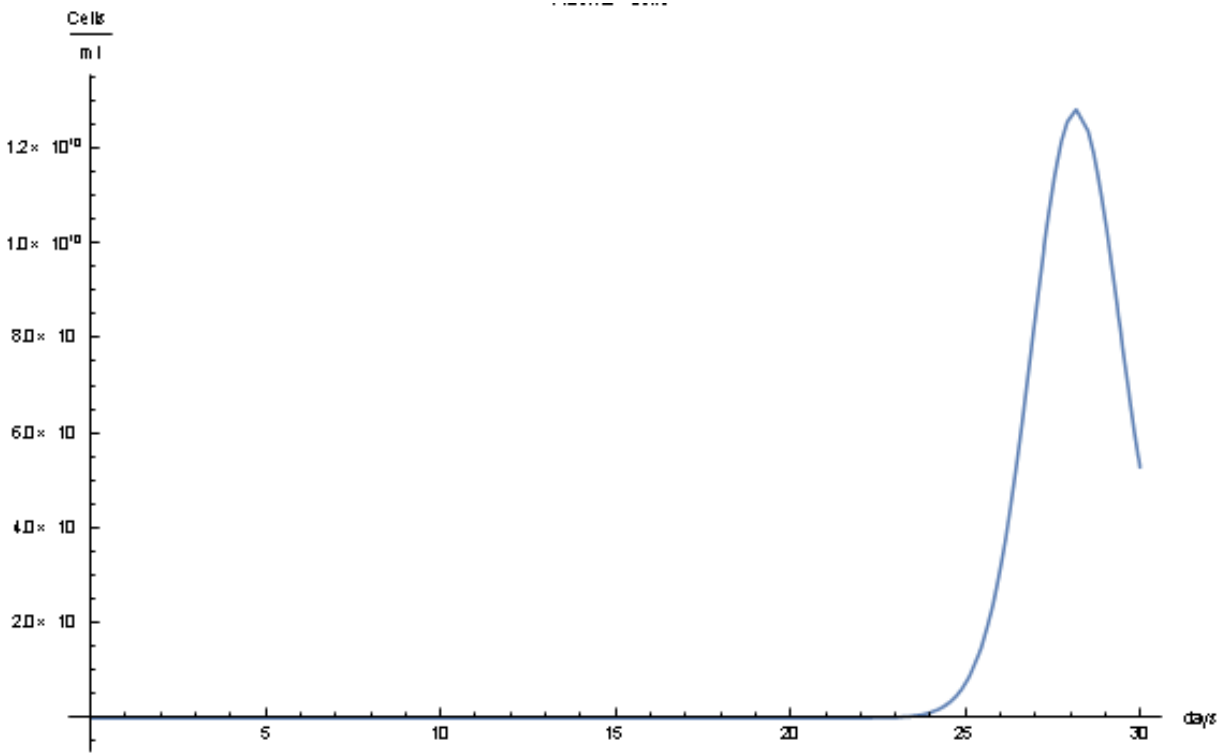


Рис. 14 Плазматические клетки (2f)

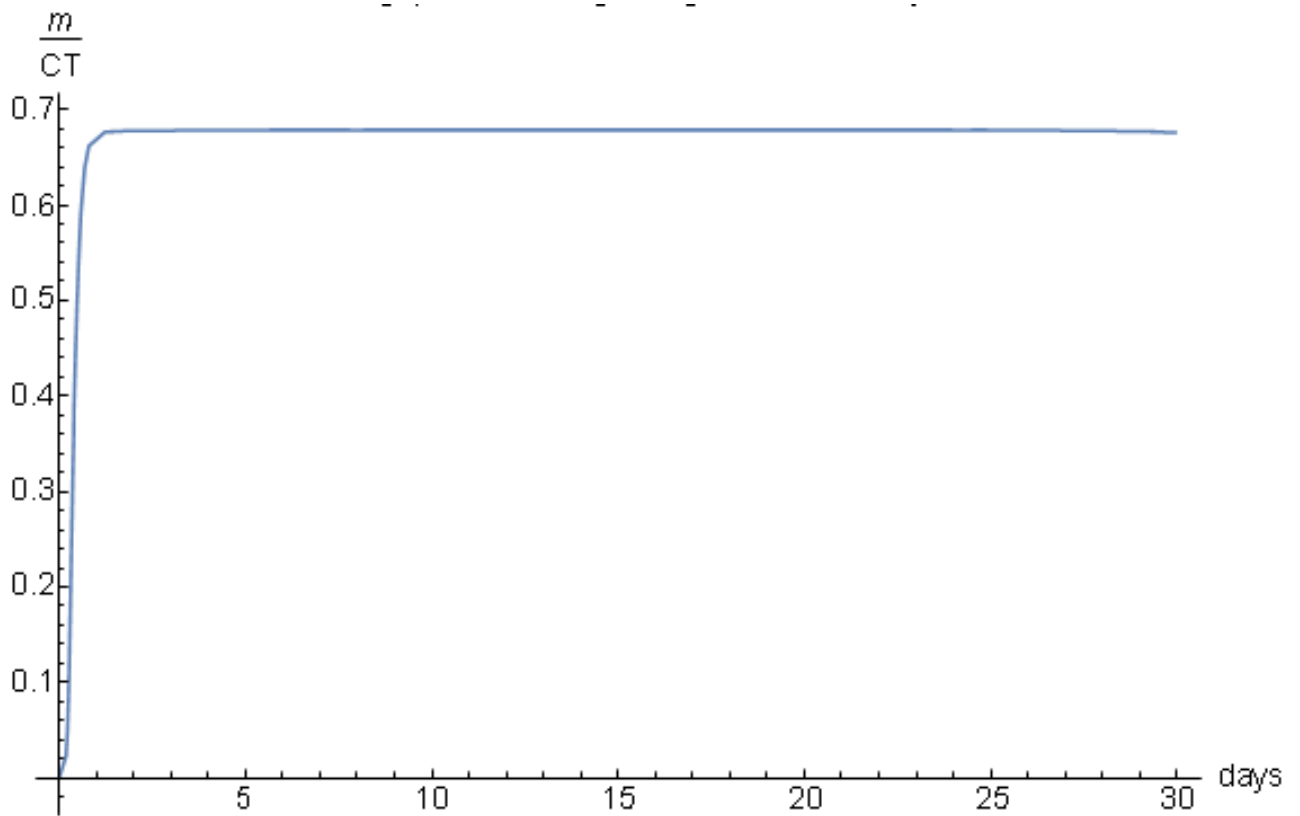


Рис. 15 Зараженная часть органа-мишени, пораженная вирусами (2g)

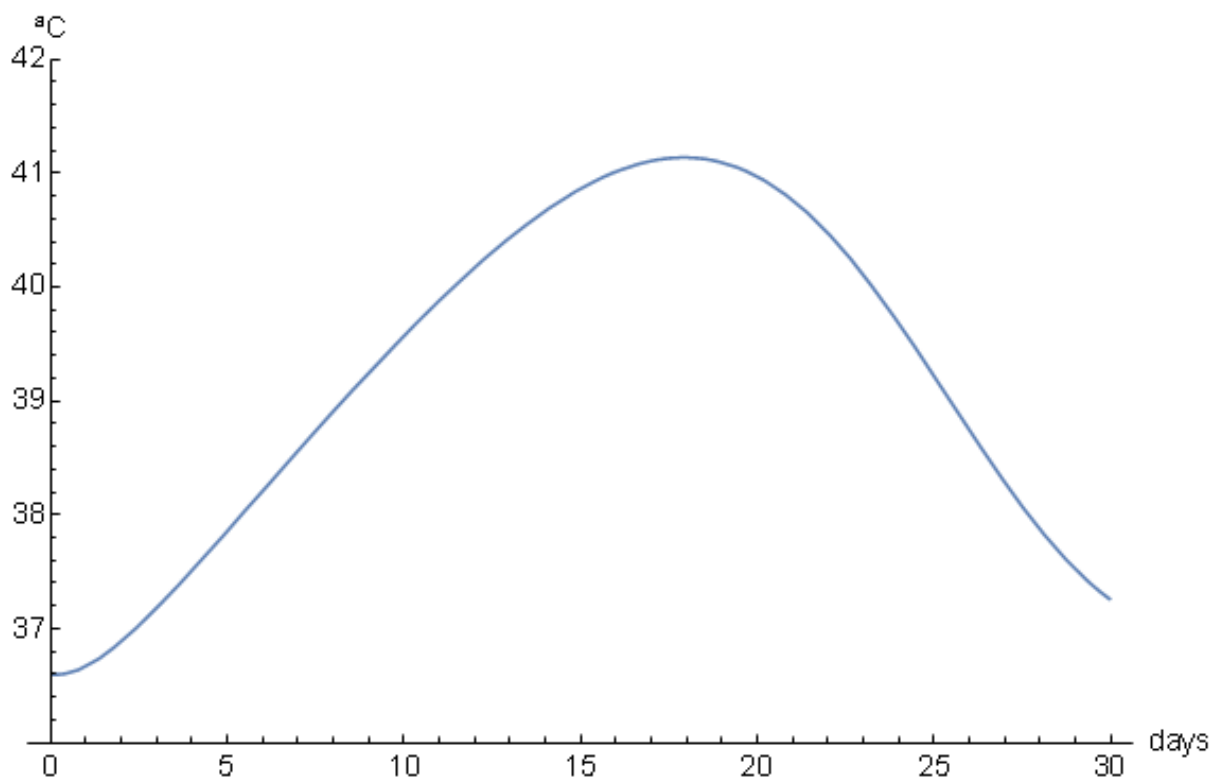


Рис. 16 Температура (2h)

Результаты математической модели для случая с иммунофизиологическим ответом инфекции COVID-19 в ее «иммунодефицитной» форме

## **Иммунофизиологический ответ инфекции COVID-19 в ее «острой» форме**

Называем фазой, когда антиген, проникший в организм, начинает повышать свою концентрацию за счет пролиферации и когда это сопровождается слабым иммунным ответом, который несколько запаздывает в силу многих возможных причин, так что некоторые патологические изменения произошли в конкретном органе под влиянием этих антигенов, острая форма заболевания. При этой форме течения болезни в организме наблюдаются повышение температуры тела, интоксикация организма, значительные патологические изменения в пораженном органе и, наконец, эта острая форма заканчивается летальным исходом.

Теперь рассмотрим серьезную форму болезни, для которой характерны тяжелые симптомы. В этом случае поведение концентрации вируса  $V(t)$  (см. рис. 3а) характеризуется быстрым ростом в первые 30 дней (на кривой наблюдается резкий спад, который, как мы полагаем, является настолько тяжелым течением инфекции, что больной умирает). Развитие иммунного ответа и отека происходит постоянно, но очень медленно, а это значит, что вирусная нагрузка не снижается. Из рисунка 3б,с видно, что до 24-го дня продуцируется только определенное количество антител и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Развитие болезни приводит к значительному повышению температуры, которая достигает максимума через 28 дней после начала инфекции; см. рис. 1h. Наконец, на рисунке 3g представлен  $m(t)$ , процент поврежденных клеток в компартаментах эпителия верхних дыхательных путей (клеток/мл).

Патологический процесс поражает отдельные сегменты легких, которые после 25-х суток увеличиваются до достижения 100% объема легких, где больной должен умереть в связи с остротой инфекции.

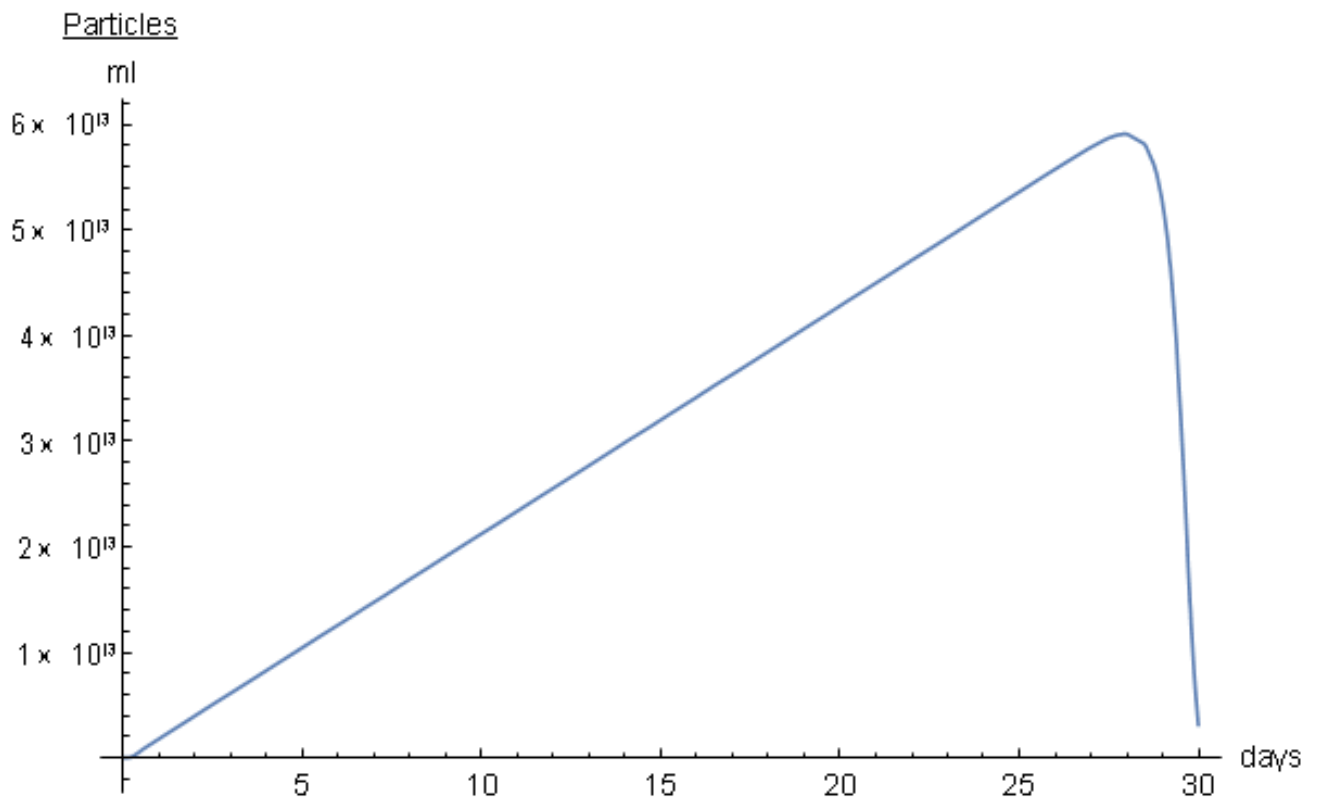


Рис. 17 Вирусная нагрузка (3а)

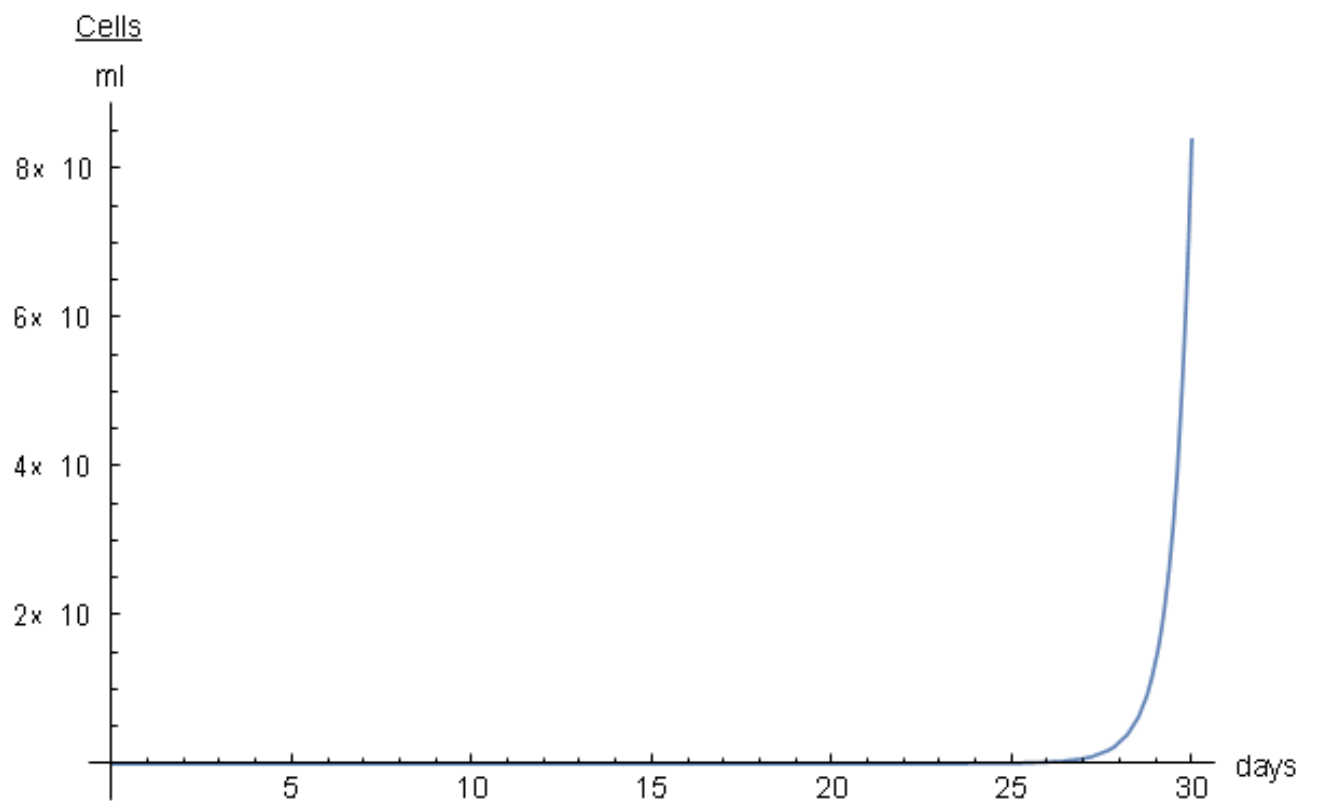


Рис. 18 Цитотоксические Т-лимфоциты (3б)



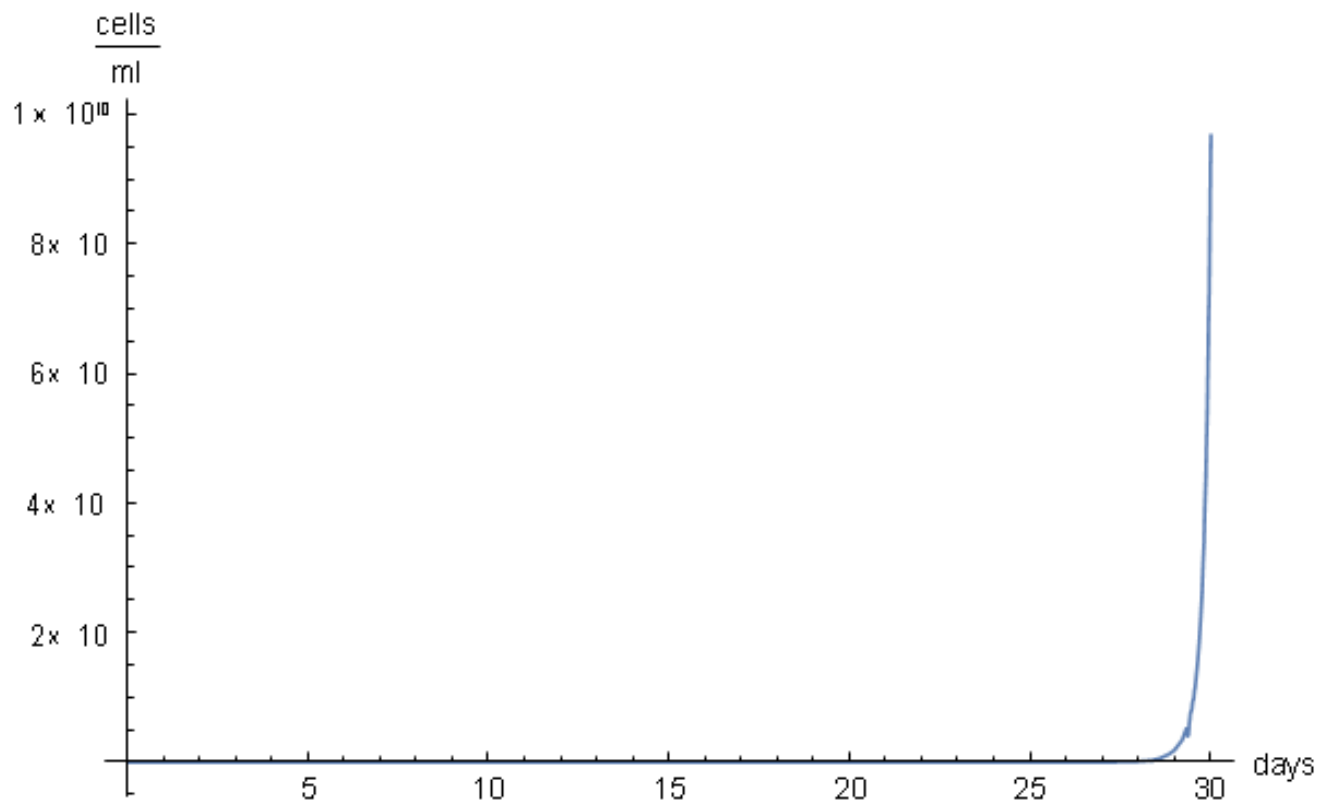


Рис. 19 В-клетки (3с)

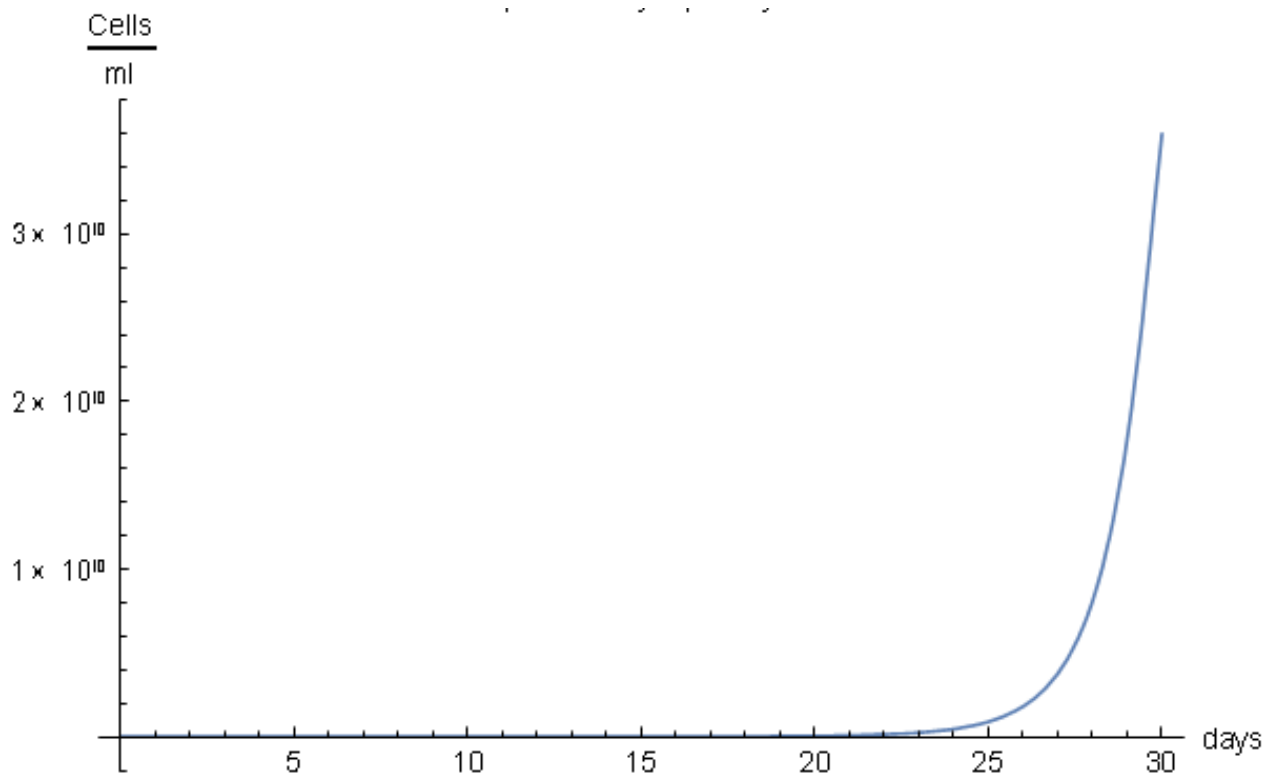


Рис. 20 Хелперные Т – Лимфоциты (3d)

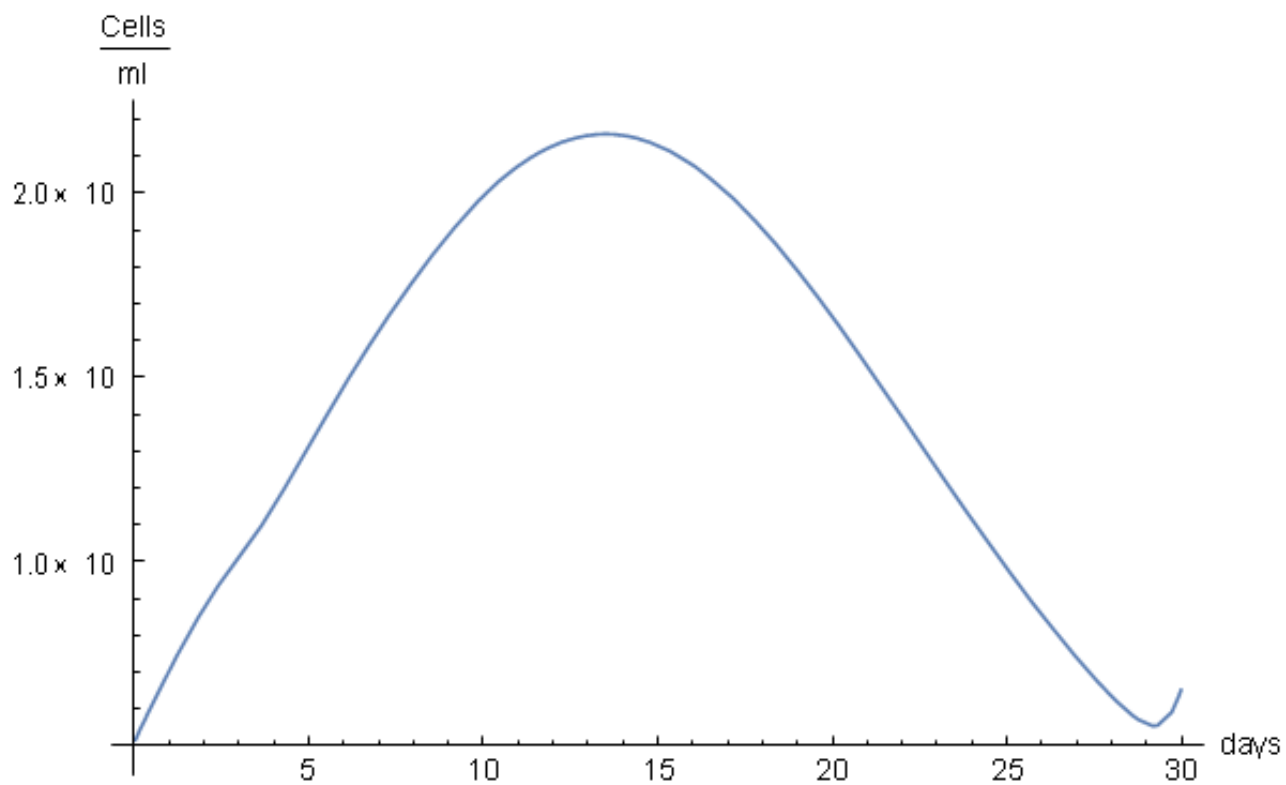


Рис. 21 Антитела (3e)

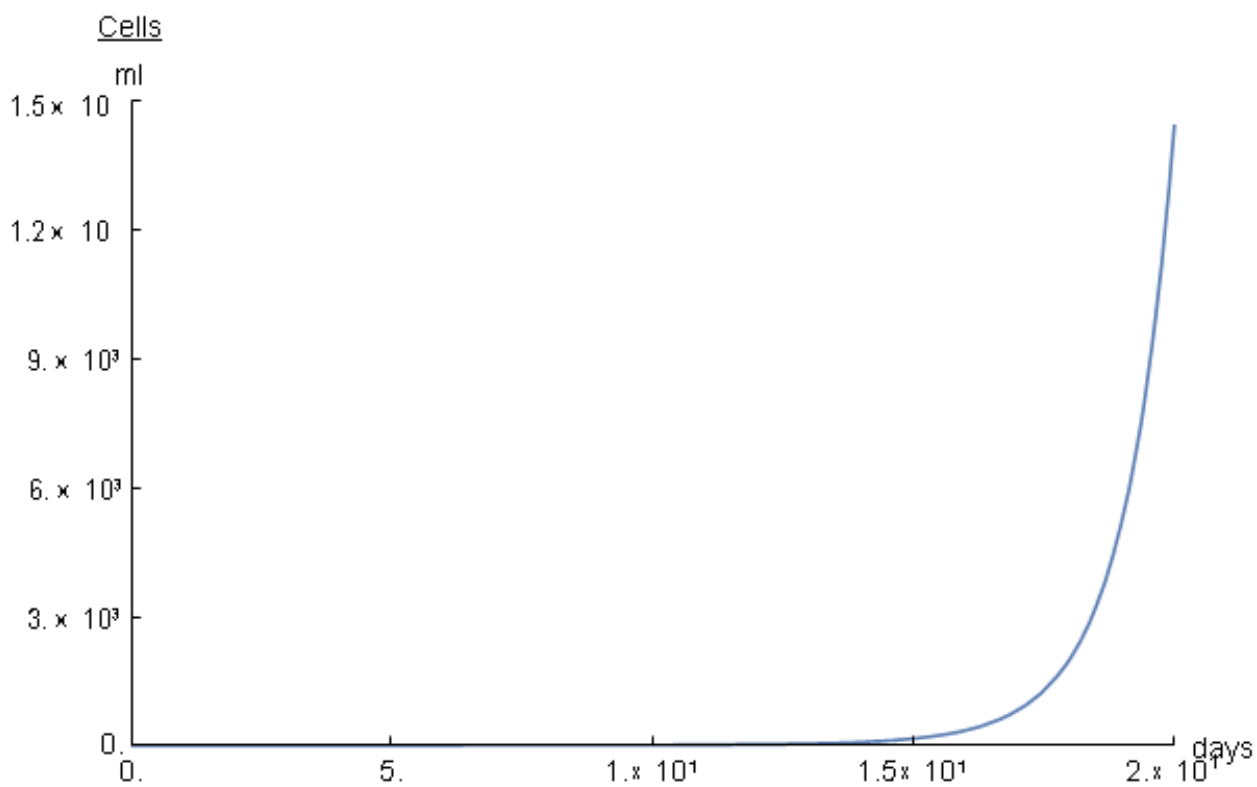


Рис. 22 Плазматические клетки (3f)

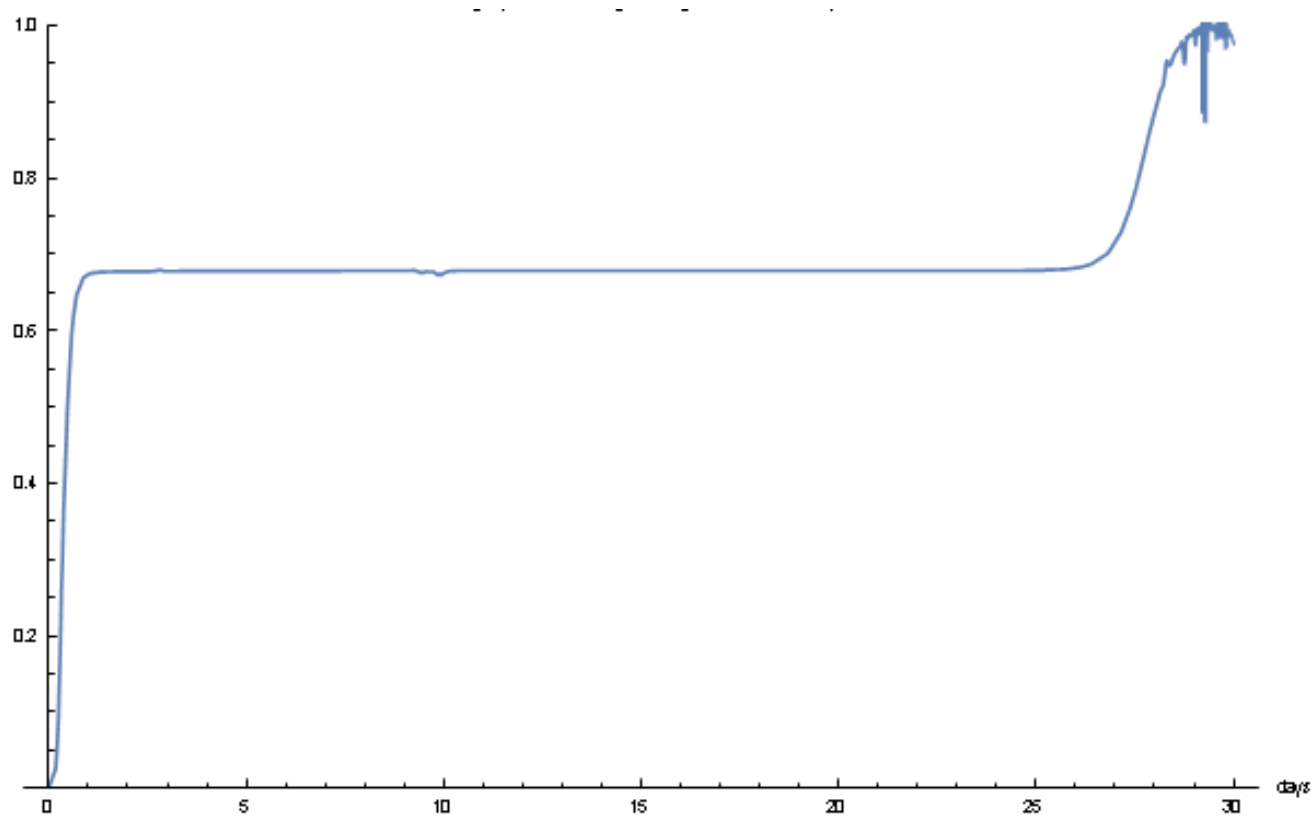


Рис. 23 Зараженная часть органа-мишени, пораженная вирусами (3g)

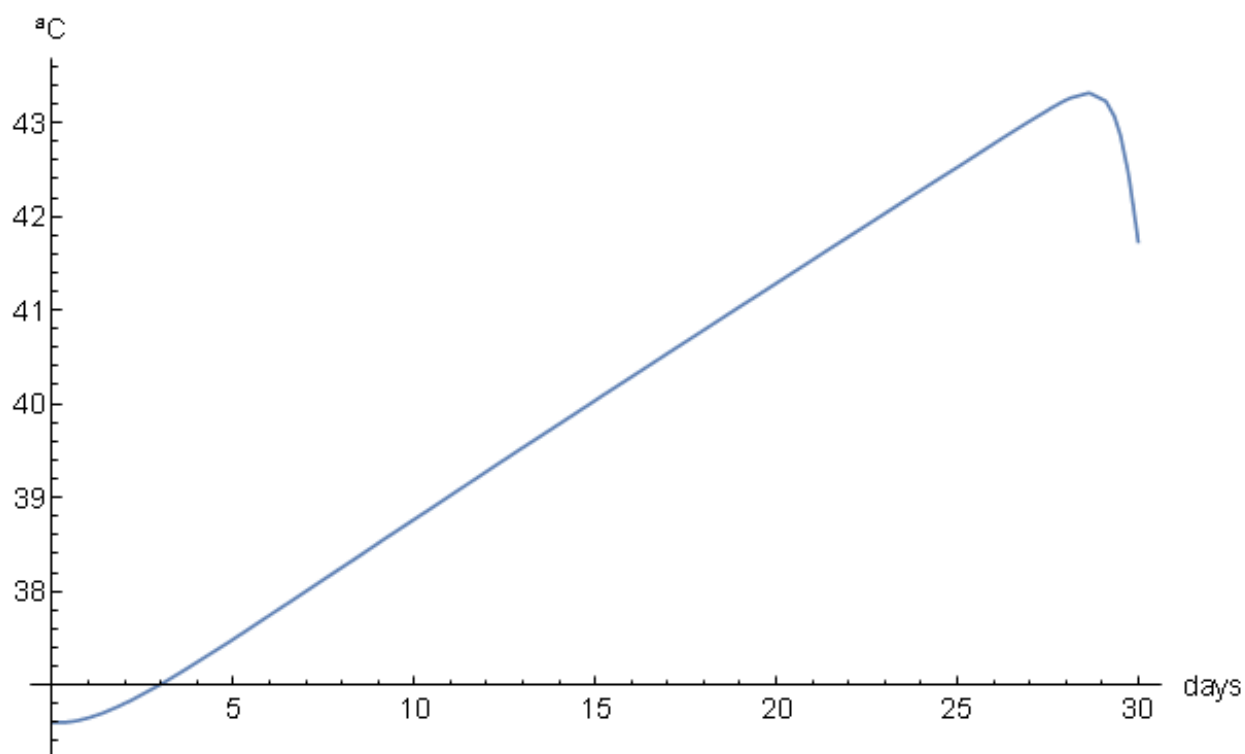


Рис. 24 Температура (3h)

Результаты математической модели для случая иммунофизиологического ответа инфекции COVID-19 в ее «острой» форме

## **Иммунофизиологический ответ инфекции COVID-19 при применении иммунотерапии с использованием антител**

COVID-19 является сложной болезнью во многих отношениях. Во-первых, он обладает высоким потенциалом очень быстрого распространения среди населения мира. Точно так же его летальные и тяжелые формы чаще возникают при угнетении иммунной системы, поэтому целесообразно попытаться использовать терапию, основанную на усилении иммунного ответа.

Одним из таких методов лечения является иммунотерапия антителами к инфекции COVID-19, которая активирует иммунный ответ и стимулирует механизмы защиты от заболевания.

Можно наблюдать поведение вирусной нагрузки  $V(t)$ ; см. рис. 4а, на котором представлена динамика заболевания, когда в организме повышается иммунитет, повышая концентрацию антител  $A(t)$ . Характеризуется очень быстрым ростом вирусной нагрузки  $V(t)$  при заболевании по сравнению с «нормальным» заболеванием (см. рис. 1а). Отмечу, что максимум достигается на 3-й день; более того, отмечу, что вирусная нагрузка снижается только за счет повышения концентрации антител.

За счет очень быстрой и полной стимуляции реакции организма по сравнению с «нормальной» формой, в итоге видно, что болезнь ликвидируется почти за 10 дней. Примечательно также увеличение продукции В-клеток и плазматических клеток в ответ на иммунотерапию; см. рис. 4с,ф.

Развитие болезни приводит к незначительному повышению температуры, достигающей максимума через 5 дней после начала инфекции; см. рис. 4h.

Наконец, на рисунке 4g представлен  $m(t)$ , процент поврежденных клеток в компартментах эпителия верхних дыхательных путей (клеток/мл).

Патологический процесс затрагивает отдельные сегменты легких, которые с 20-х суток стали заметно уменьшаться вследствие выздоровления организма на фоне иммунотерапии и достигли 0% поражения легких.

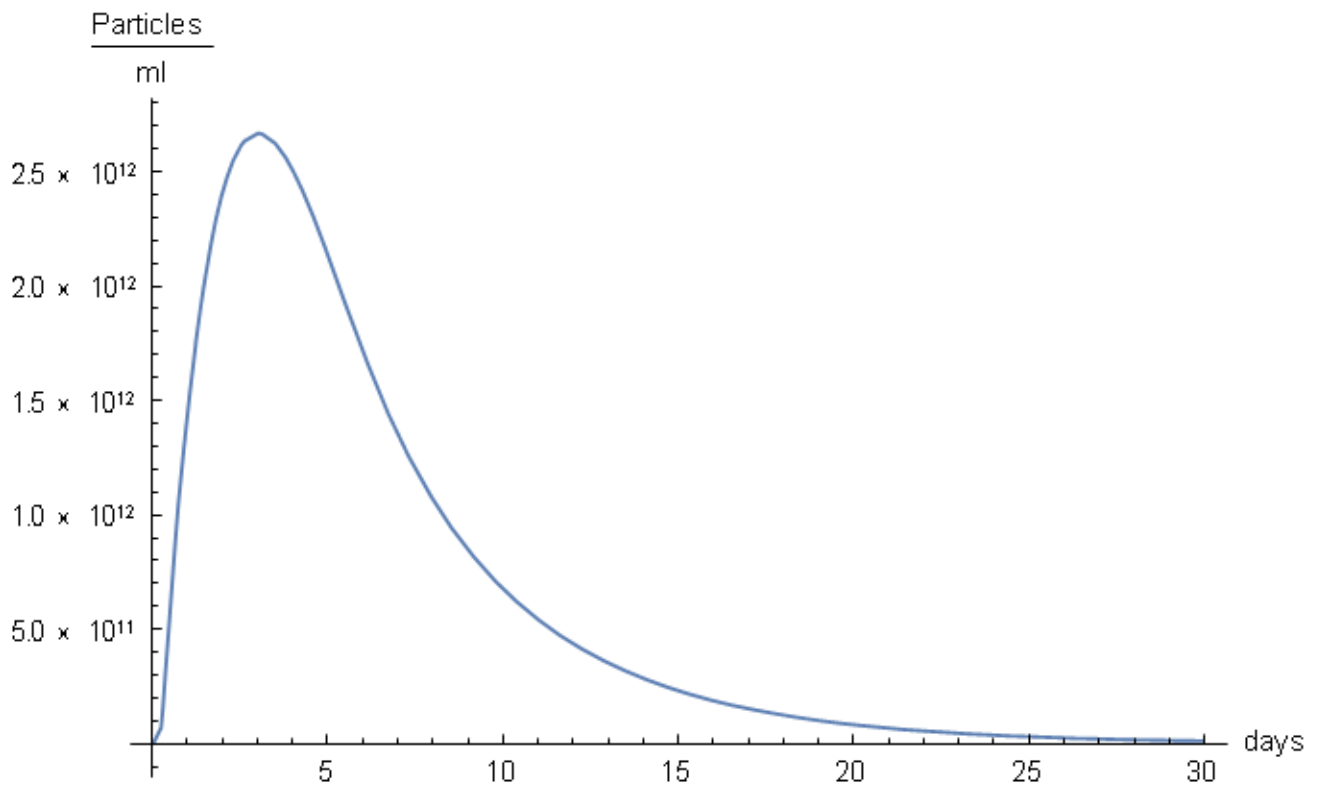


Рис. 25 Вирусная нагрузка (4а)

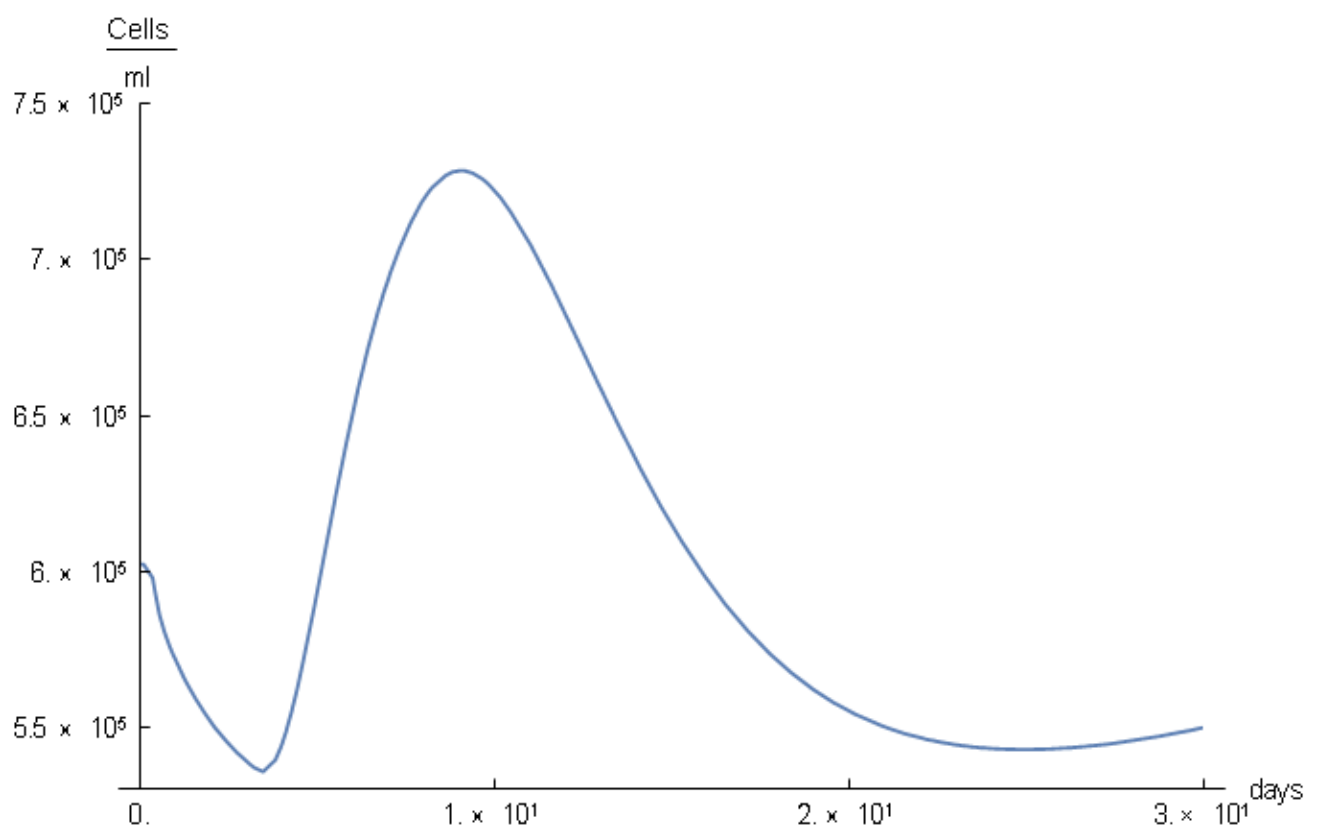


Рис. 26 Цитотоксические Т-лимфоциты (4b)

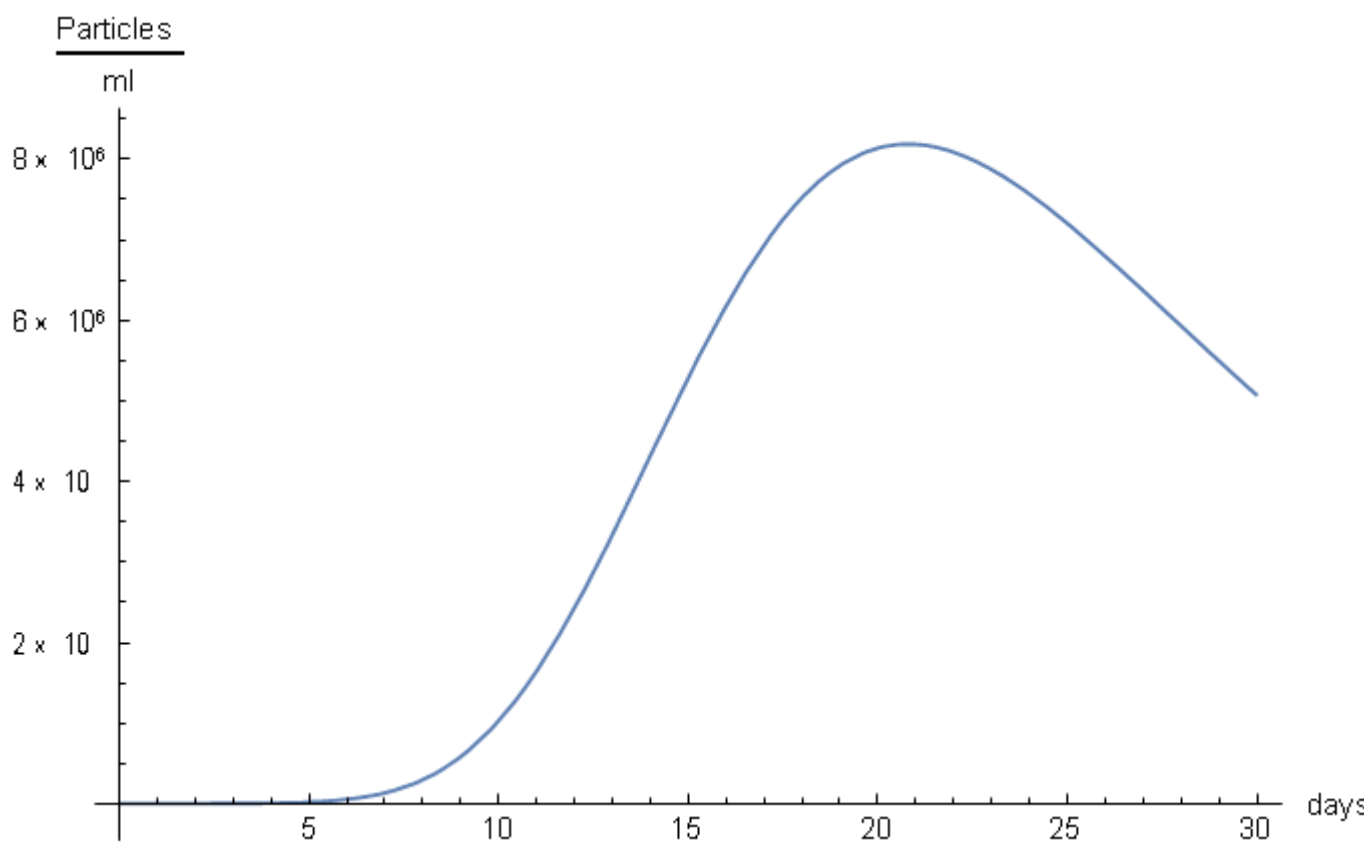


Рис. 27 В-клетки (4с)

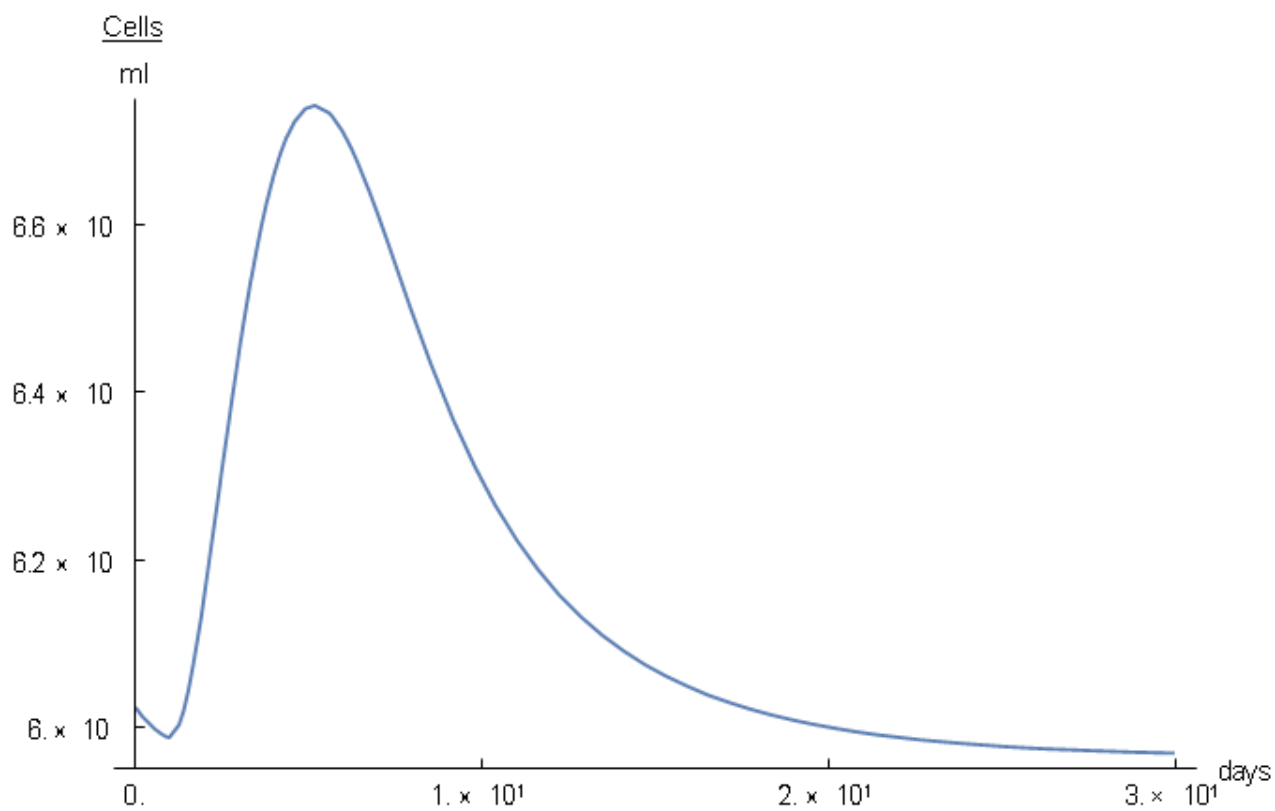


Рис. 28 Хелперные Т – лимфоциты (4d)

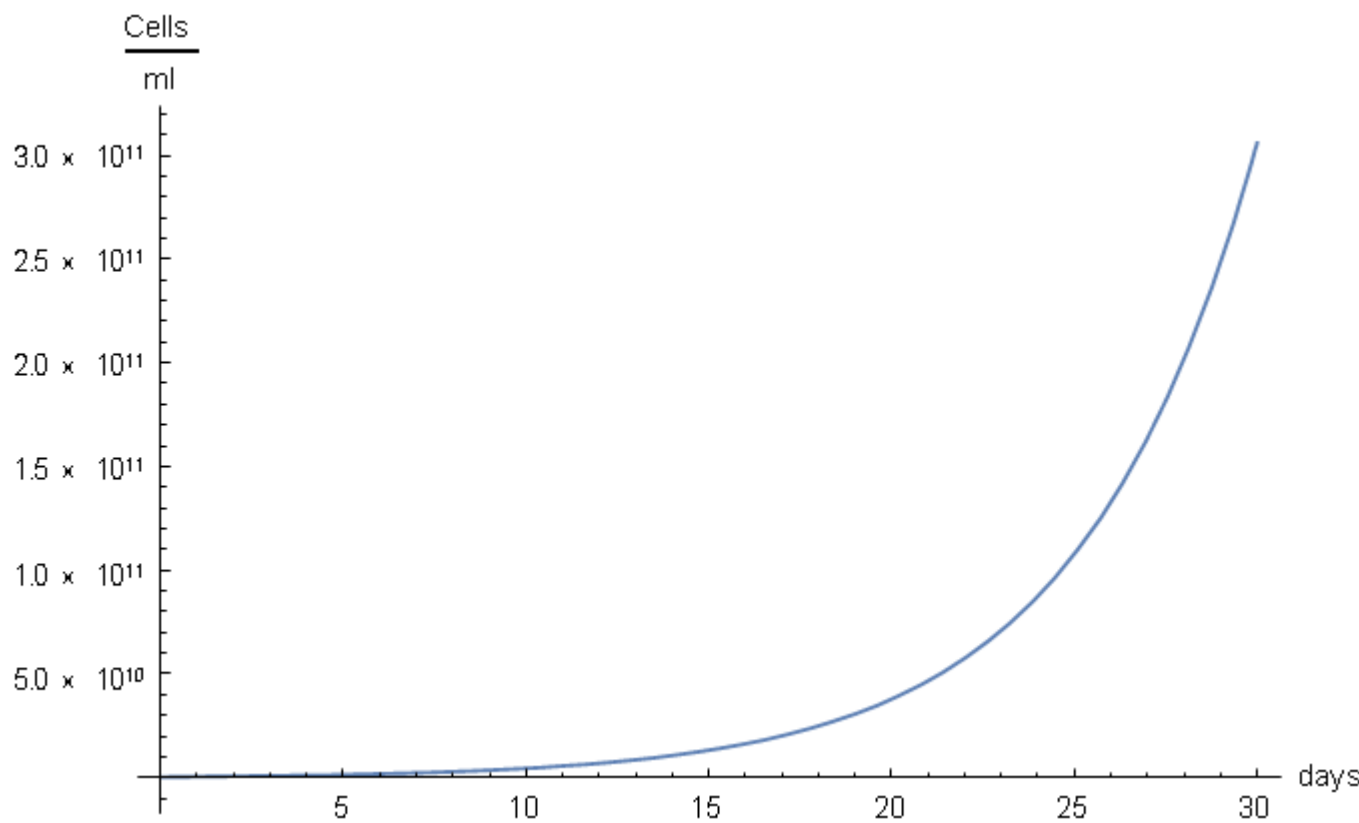


Рис. 29 Антитела (4e)

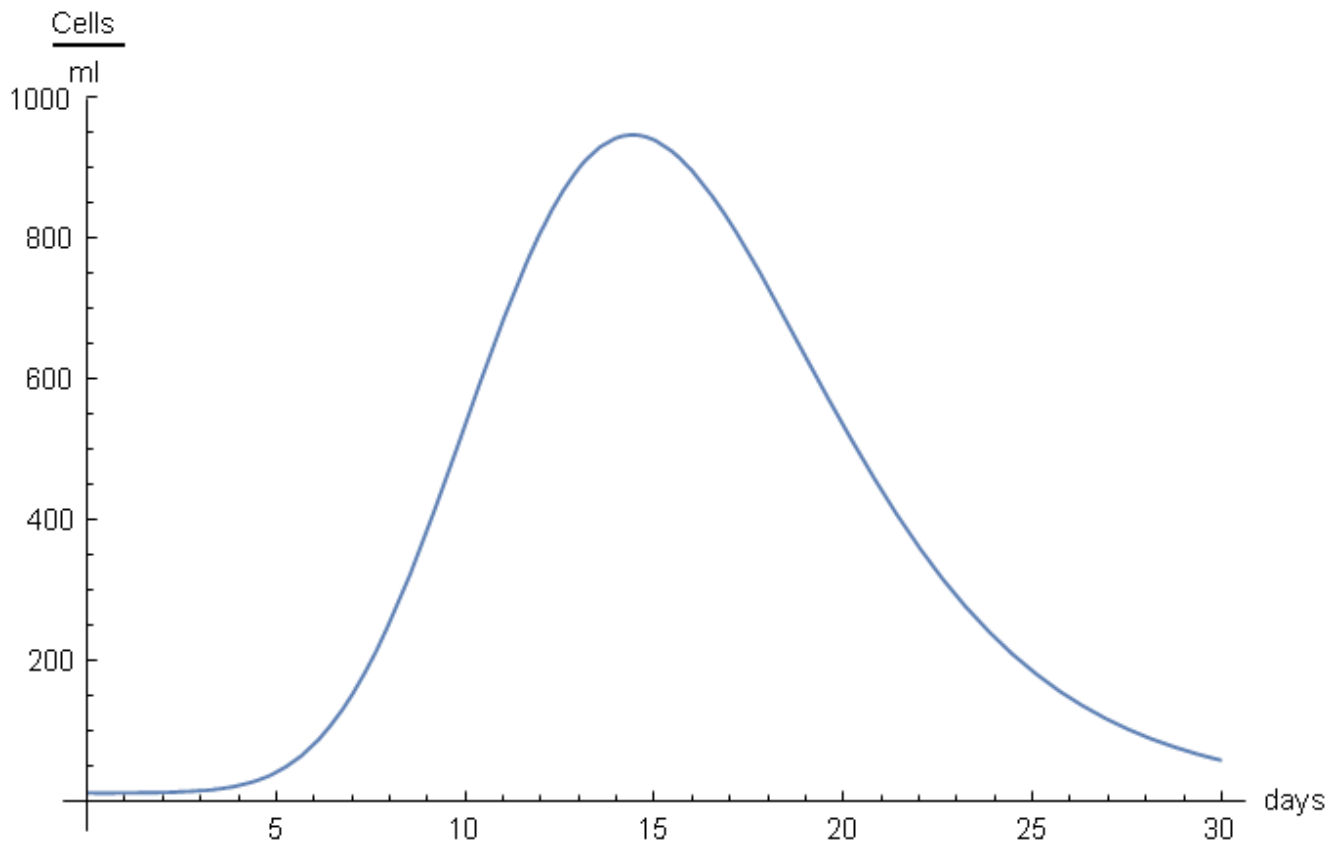


Рис. 30 Плазматические клетки (4f)

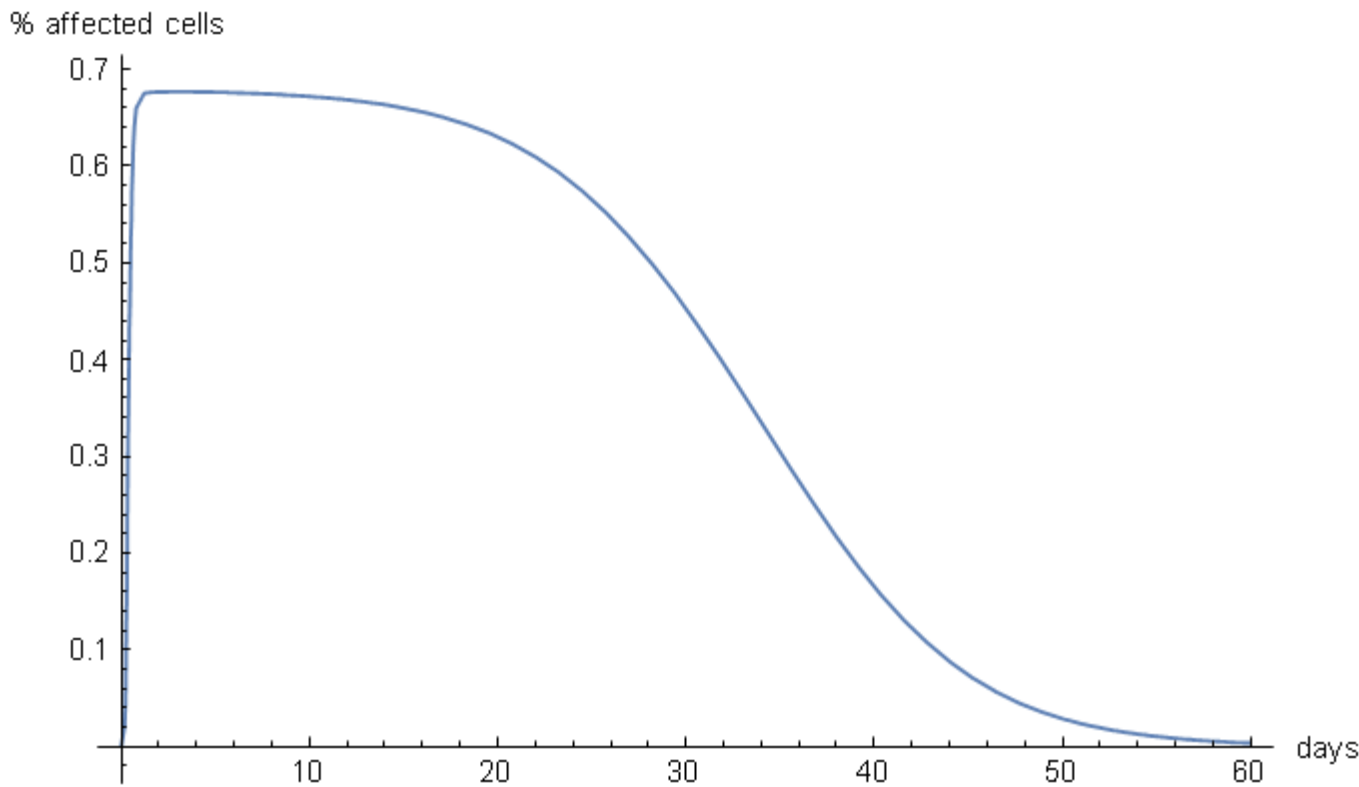


Рис. 31 Зараженная часть органа-мишени, пораженная вирусами (4g)

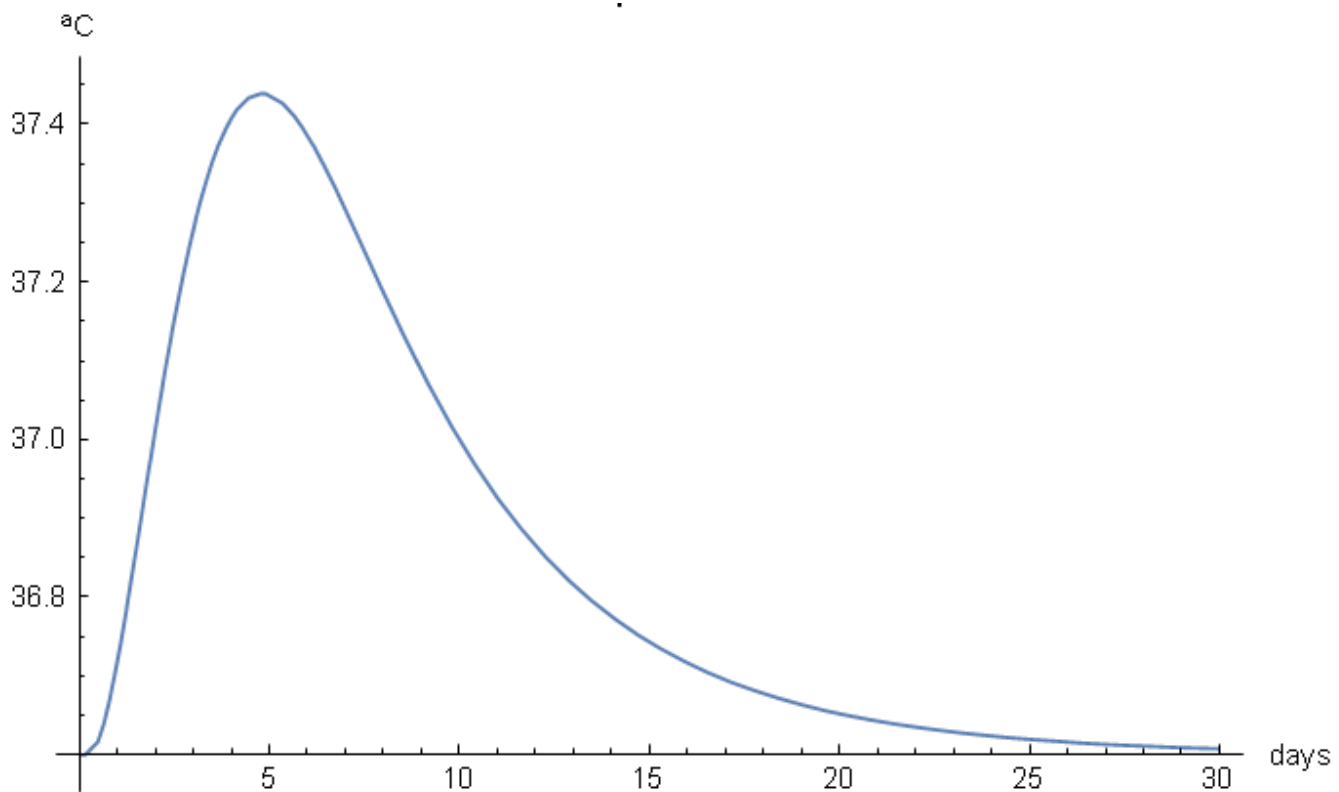


Рис. 32 Температура (4h)

Результаты математической модели случая иммунофизиологического ответа инфекции COVID-19 при применении иммунотерапии с использованием антител



## **Иммунофизиологический ответ инфекции COVID-19 при применении иммунотерапии цитотоксическими Т-лимфоцитами**

У человеческого организма есть две основные вирусные угрозы: вирусы внутри клетки и вне ее, в плазме. Внутри клетки иммунная система может уничтожить эти вирусы разными способами, например адаптивный иммунный ответ, опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами  $T_c(t)$ , который элиминирует инфицированные клетки организма. Тогда можно считать это фундаментальным механизмом, поскольку миллионы вирусов способны уничтожить организм. Вторым иммунологическим методом лечения является иммунотерапия инфекции COVID-19, которая активизирует иммунный ответ. Эти активированные  $CD8^+$ -лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в лимфоидные органы, где они образовались, и мигрируют для устранения вирусных антигенов. Возможно наблюдать такое поведение для вирусной нагрузки  $V(t)$ ; см. рис. 4а, где представлена динамика заболевания при усилении в организме иммунитета, повышении концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов  $T_c(t)$ . Характеризуется очень быстрым ростом вирусной нагрузки  $V(t)$  при заболевании по сравнению с «нормальным» заболеванием (см. рис. 1а). Отмечено, что максимум достигается на 5-й день; при этом мы отмечали, что вирусная нагрузка снижается вплоть до исчезновения на 30-й день.

Из рис. 5b,e видно, что только определенные количества антител  $A(t)$  и цитотоксических Т-лимфоцитов  $T_c(t)$  продуцируются на 5-й день, что значительно увеличивает количество этих клеток.

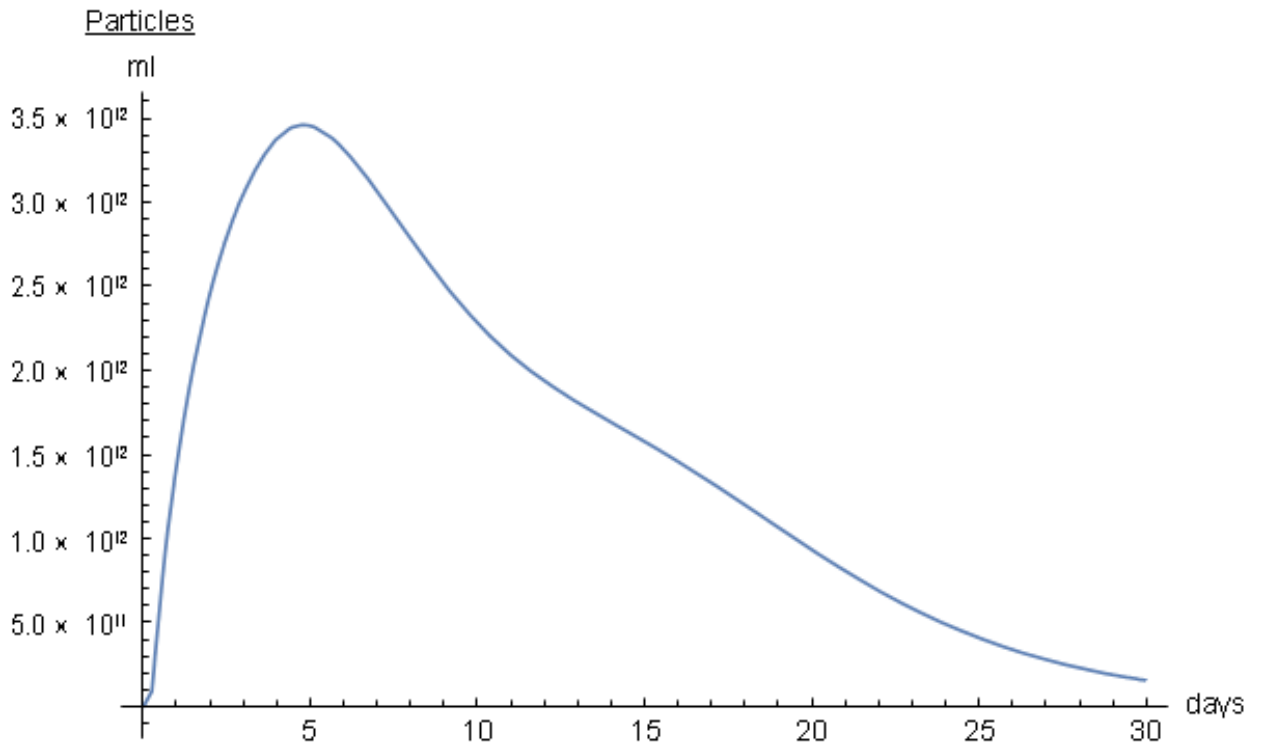


Рис. 33 Вирусная нагрузка (5a)

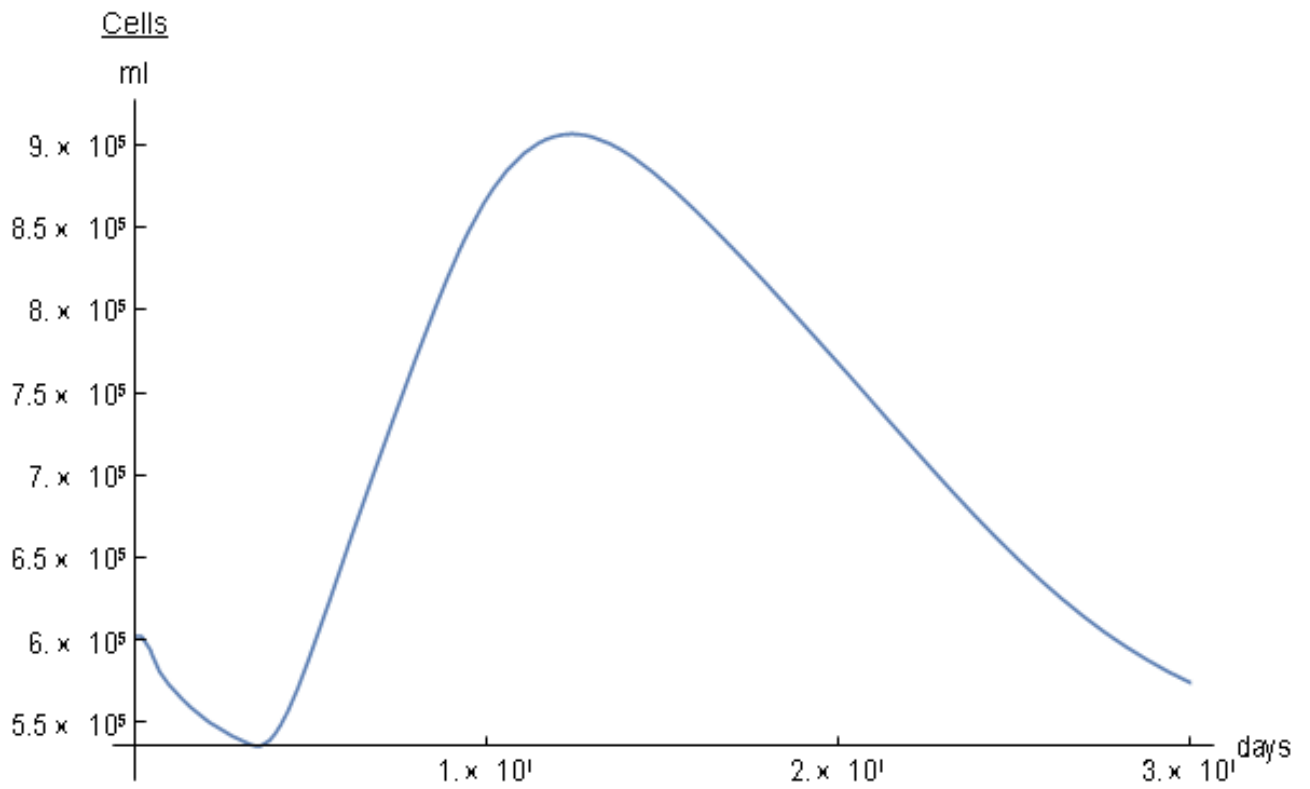


Рис. 34 Цитотоксические Т-лимфоциты (5b)

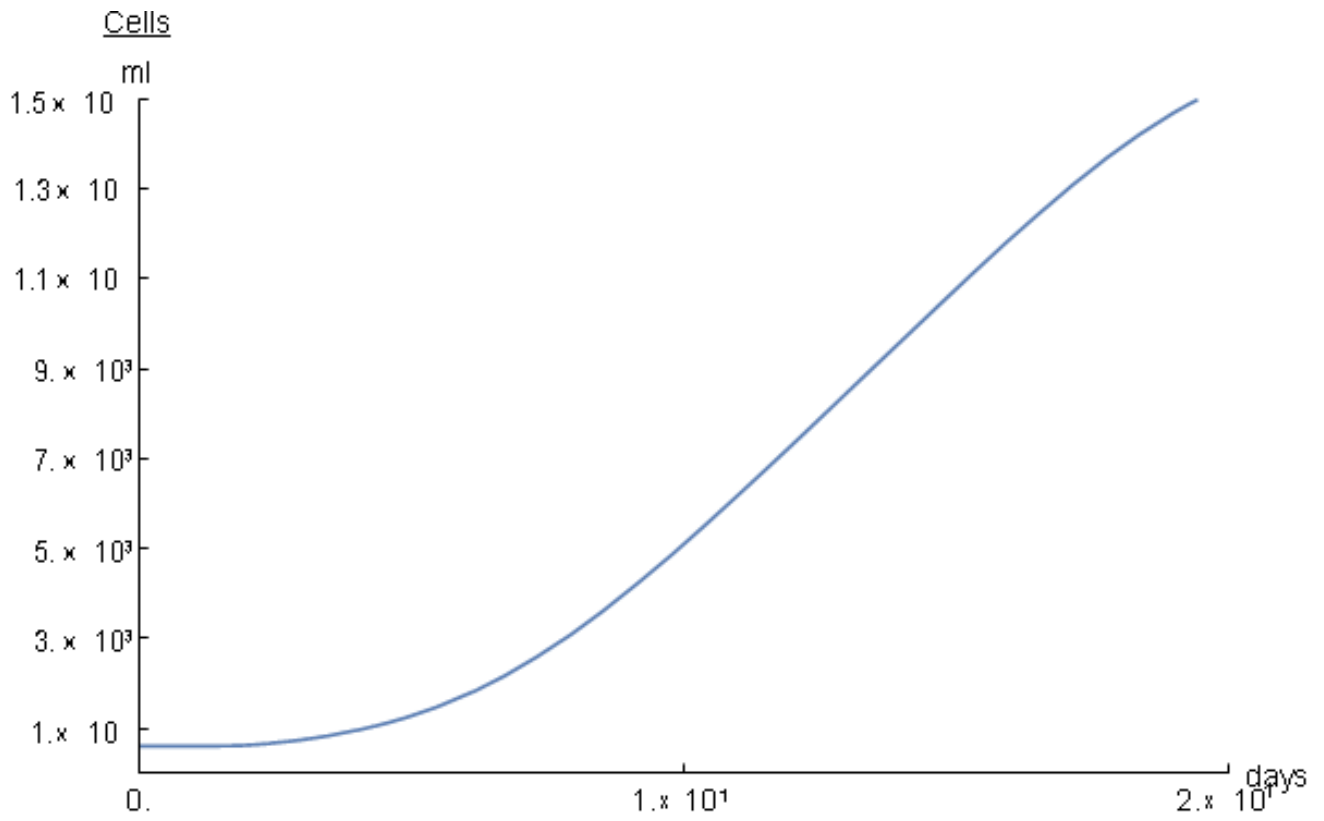


Рис. 35 Б – Клетки (5с)

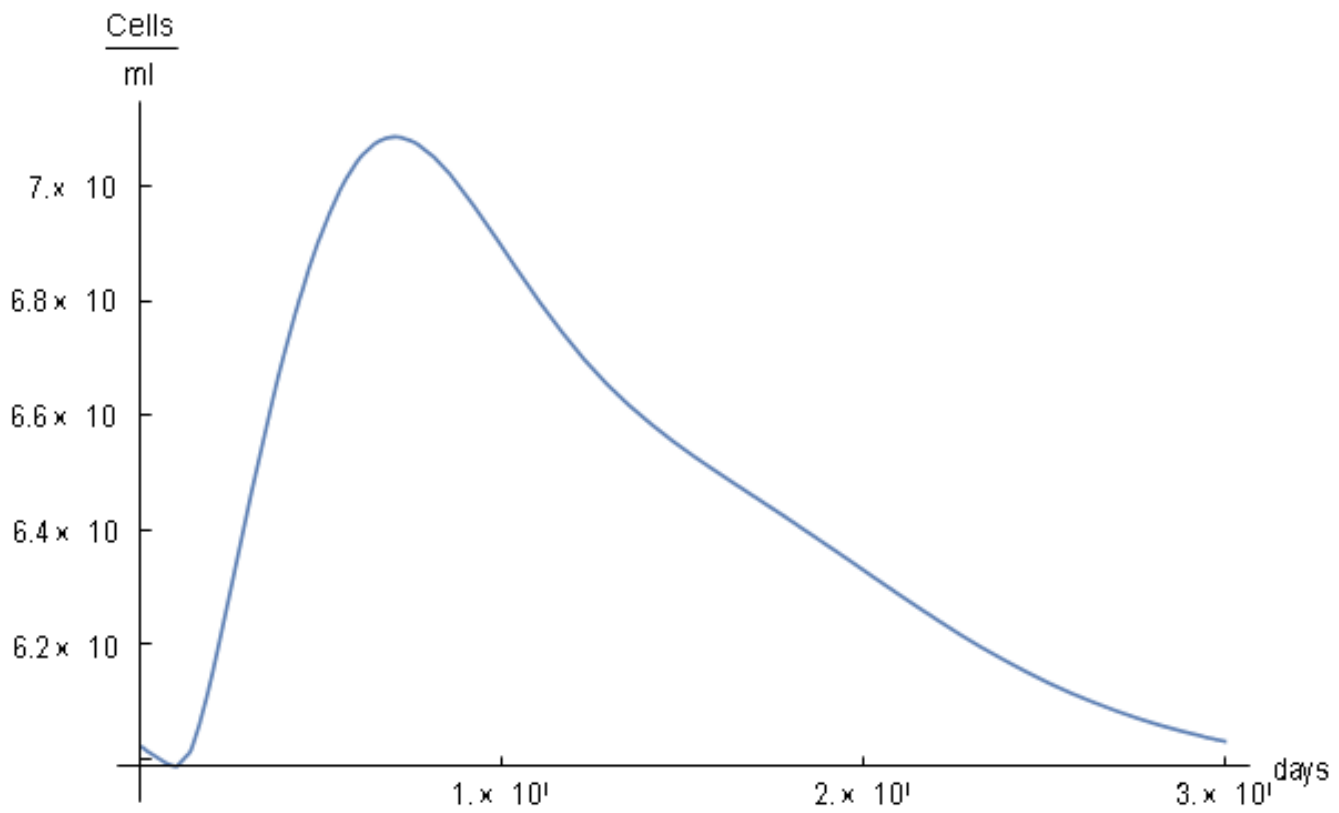


Рис. 36 Хелпер Т – Лимфоциты (5d)

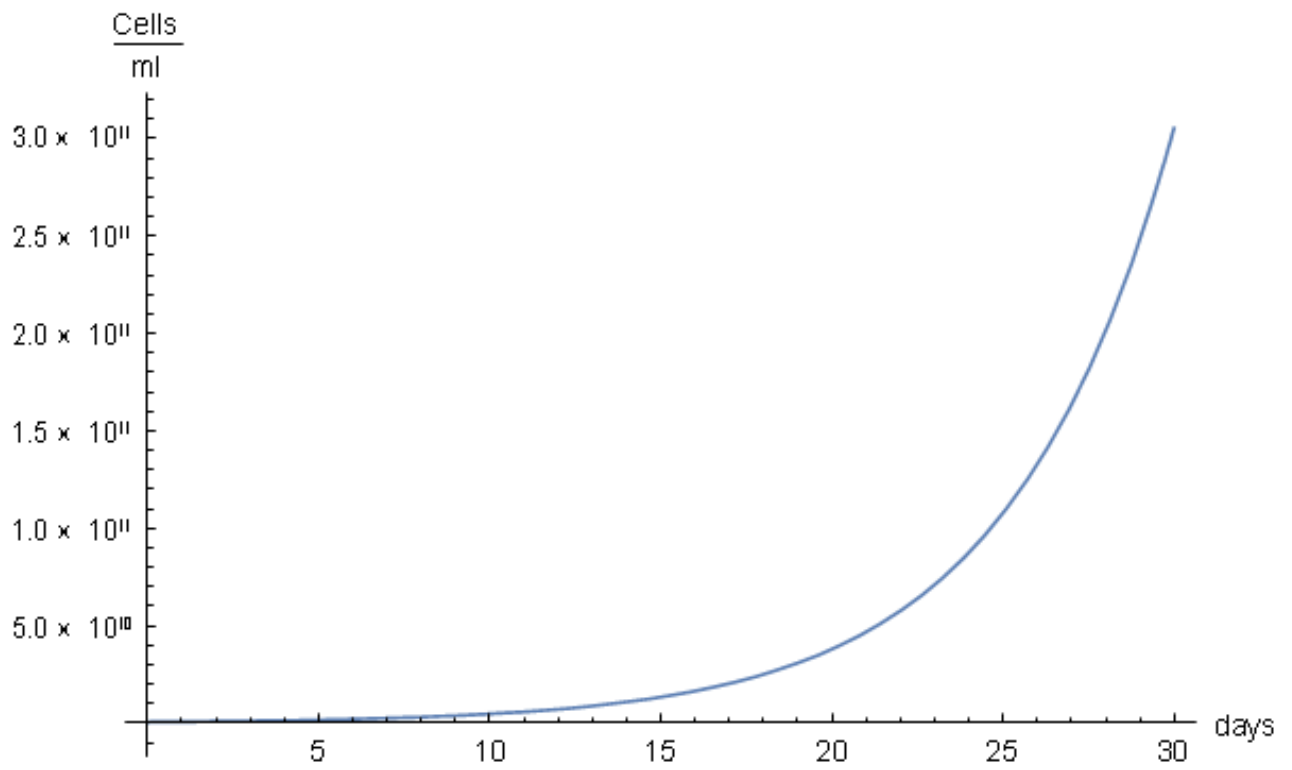


Рис. 37 Антитела (5e)

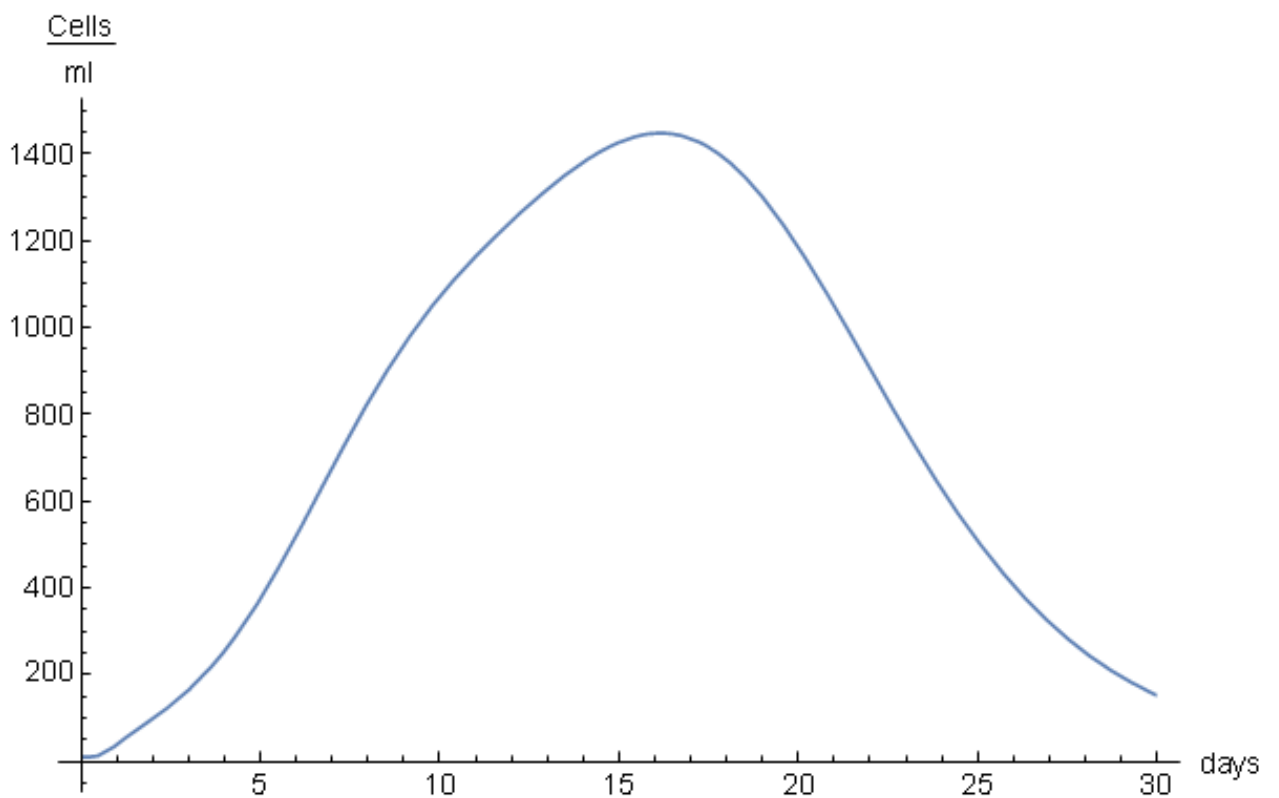


Рис. 38 Плазматические клетки (5f)

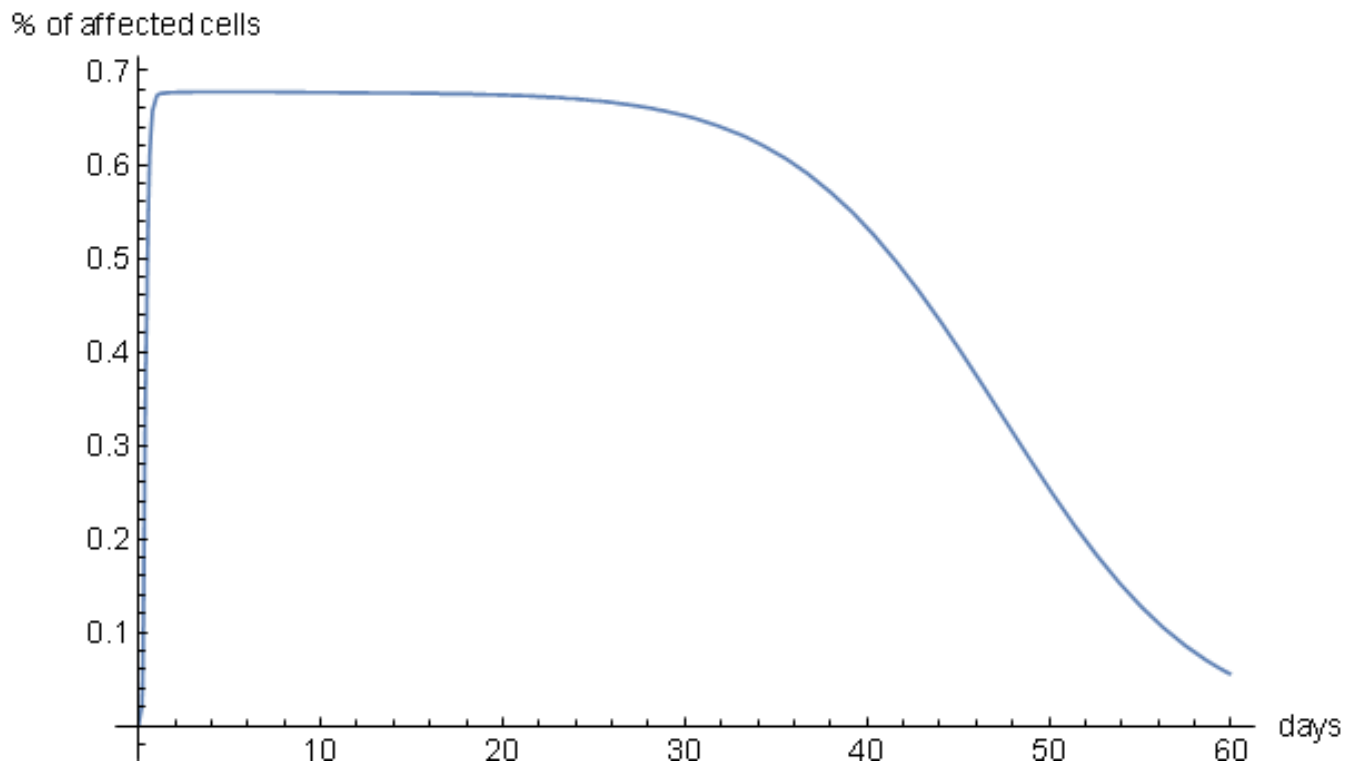


Рис. 39 Зараженная часть органа-мишени, пораженная вирусами (5g)

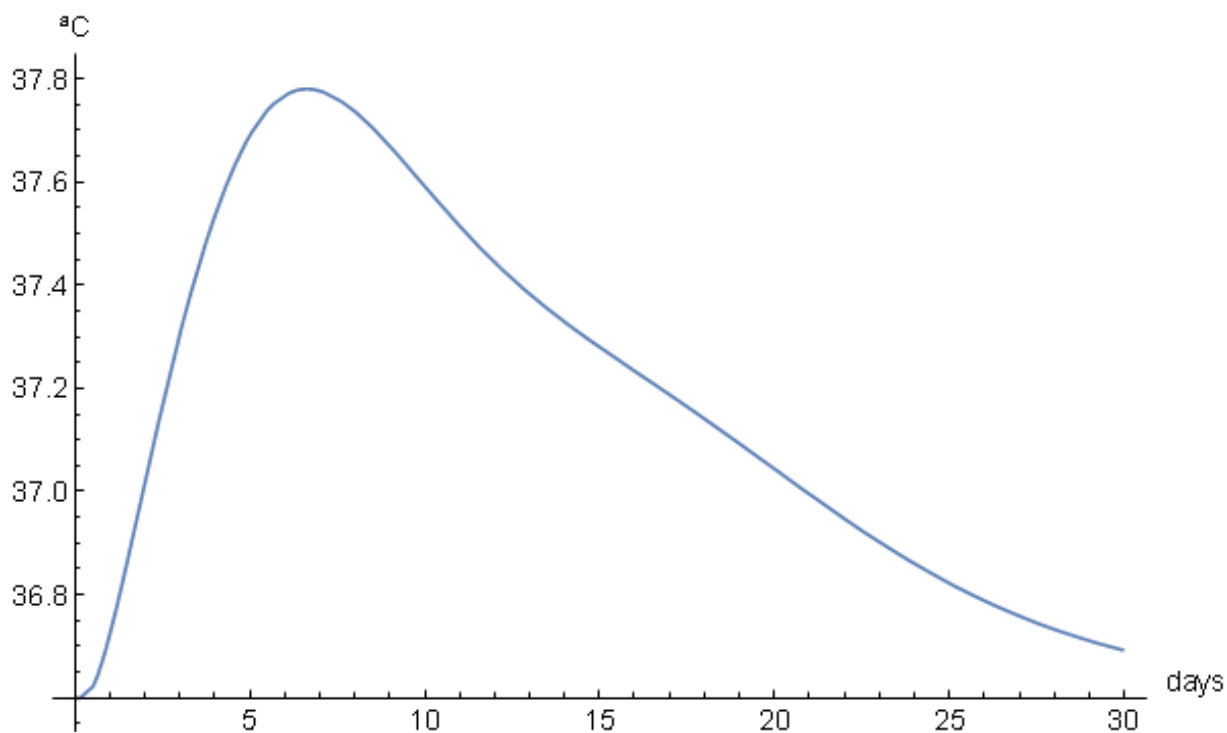


Рис. 10 Температура (5h)

Результаты математической модели случая иммунофизиологического ответа инфекции COVID-19 при применении иммунотерапии с использованием цитотоксических Т-лимфоцитов

Кроме того, отмечу, что пролиферативные реакции иммунных клеток связаны с функциональной активностью Т-хелперов, продуцирующих различные лимфокины, контролирующие деление и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. Если посмотреть на рисунке 5d, то в результате иммунотерапии наблюдается значительное производство хелперных Т-лимфоцитов TH1(t). Развитие болезни приводит к незначительному повышению температуры, которая достигает максимума через 7 дней после начала инфекции; см. рис. 5h. Наконец, на рисунке 5g представлен  $m(t)$ , процент поврежденных клеток в компартментах эпителия верхних дыхательных путей (клеток/мл). Патологический процесс затрагивает отдельные сегменты легких, которые с 30-х суток стали заметно уменьшаться вследствие выздоровления организма на фоне иммунотерапии и достигли 0% поражения легких.

## **Глава 2.3 Выводы относительно математической модели противовирусного иммунного ответа против COVID-19 с запаздыванием на основе модели инфекционного заболевания Марчука**

Когда вирус становится главным врагом нашего организма, все ресурсы должны быть направлены на борьбу с этим врагом, точнее, с собственной иммунной системой. Это относится к коронавирусу SARS-COV-2, который с января 2020 года влияет на здоровье миллионов людей во всем мире. В этой битве математические модели могли бы помочь нам найти механизм, помогающий организму избежать смертельного исхода этой болезни. Для этого была построена математическая модель из одиннадцати дифференциальных уравнений с запаздывающим механизмом, описывающих динамику между вирусом COVID-19 и клеточным и гуморальным иммунными ответами.

Проведен анализ модели, исследованы различные сценарии, численные результаты показывают, что для первого случая модель может воспроизвести результаты, доступные в литературе, с очень хорошим согласием; например, см. рис. 1а, на котором симптомы появляются через 6–9 дней, при этом у 97,5% пациентов с симптомами симптомы развиваются в течение 11,5 дней

Во втором сценарии представлен иммунодефицит, основанный на дефектах гуморального или клеточного иммунитета; одним из возможных примеров этого иммунодефицита является явление, называемое истощением цитотоксических Т-лимфоцитов, которое обычно снижает функциональное разнообразие этих клеток. По поведению вирусной нагрузки  $V(t)$  (см. рис. 3а) можно наблюдать, что из-за иммунодефицита ответ организма не такой быстрый и полный, как при «нормальной» форме, и хотя в итоге может видно, что болезнь искоренена, симптомы более стойкие.

В третьем сценарии рассматривалась тяжелая форма заболевания, для которой характерны тяжелые симптомы; в этом случае поведение вирусной нагрузки  $V(t)$  (см. рис. 2а) указывает на быстрый рост в первые 30 дней (кривая резко

падает, поскольку инфекция настолько тяжелая, что пациент умирает), можно заметить что развитие иммунного ответа и отека происходит постоянно, но очень медленно, а это означает, что вирусная нагрузка никогда не снижается. Из рис. 2б,в видно, что до 24-го дня вырабатывается лишь определенное количество антител и цитотоксических Т-лимфоцитов, которых недостаточно для борьбы с вирусом.

В четвертом сценарии эта модель демонстрирует, насколько важна постепенная стимуляция иммунной системы, особенно уровней лимфоцитов, макрофагов, иммуноглобулинов и других жизненно важных компонентов иммунной системы. В этом сценарии можно наблюдать, что при увеличении концентрации антител  $A(t)$  в организме вирусная нагрузка  $V(t)$  не увеличивалась, а вирусная нагрузка снижалась быстрее по сравнению с первым сценарием. Затем целесообразно использовать данную иммунотерапию, основанную на введении готовых иммуноглобулинов или донорских (пассивных) антител, что может «склонить чашу весов» на фоне интенсивной противовирусной терапии в пользу выздоровления до начала лечения. процесс становится фатальным. На основании полученных результатов считаю данную иммунотерапию более актуальной в тех случаях, когда острота воспалительного процесса продолжает нарастать и переходит в тяжелую клиническую форму.

В последнем сценарии предложена иммунотерапия, основанную на усилении гуморального иммунного ответа путем увеличения концентрации специфических Т-лимфоцитов; продемонстрировано, что увеличение концентрации этих лимфоцитов вызывает ответ, который снижает вирусную нагрузку, достигая максимума на пятый день, и что это снижение является результатом терапии и способствует более быстрому выздоровлению. Некоторые авторы наблюдали определенные иммунопатологии, связанные с вакцинами, изготовленными из клеток *in vitro*, испытанных на животных, что вызвало некоторое недоверие к этой терапии. Тем не менее, основываясь на этой модели, считаю, что создание коронавируса-специфических Т-лимфоцитов явно важно для элиминации вируса у пациентов с COVID-19.

Также хочу заметить, что эта работа открывает возможность для других



заболеваний (гепатита, хронического бронхита, острой пневмонии, дизентерии и т. д.). Возможна разработка количественных моделей динамики этих инфекционных заболеваний для описания течения патологии, степени тяжести и возможных исходов. Использование некоторых видов иммунотерапии предоставляет исследователям и клиницистам новые инструменты для стимуляции иммунной системы; последний может быть использован для повышения эффективности борьбы с этим заболеванием. Конечно, в математическом моделировании есть много открытых вопросов, которые еще предстоит решить; среди прочего, можно ли смоделировать некоторые новые эффекты, такие как шторм цитокинов, наблюдаемый у пациентов с SARS-COV-2? Можно ли включить в моделирование другие системы, такие как дополнения и т. д.? Однако важно иметь хороший набор данных для калибровки модели. Понятно, что на данный момент доступно не так много данных, но нужно помнить изречение разработчиков моделей: «математическая модель настолько хороша, насколько хороши данные, которые она использует»

## **Глава 3. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на фармацевтический сектор экономики.**

Последствия COVID-19 повлияли почти на все аспекты экономики большинства стран мира, не последним из которых стал сектор здравоохранения, который столкнулся с огромными проблемами в попытке справиться с пандемией и отреагировать на нее. Недостаток готовности был основной причиной проблем, с которыми столкнулись медицинские учреждения по всему миру. Во многих случаях не хватало средств индивидуальной защиты (СИЗ) для медицинских работников. Одно исследование показало, что только 37,4% пакистанских медицинских работников имели доступ к респираторам, 34,5% к перчаткам, 13,8% к лицевым щиткам или очкам и 12,9% к полным костюмам / халатам . Эти цифры были еще ниже в Иордании, где, согласно одному исследованию, только 18,5% врачей сообщили, что имеют доступ ко всем необходимым СИЗ. Даже Соединенные Штаты, страна, чья система здравоохранения часто ассоциируется с, казалось бы, неограниченным доступом к медикаментам, не застрахованы от нехватки средств индивидуальной защиты. Почти 15 % врачей сообщили, что у них не было доступа к респираторам, более 20 % не имели доступа к перчаткам, примерно 12% не имели доступа к лицевым щиткам и примерно 50 % не имели в наличии полных костюмов/халатов. Кроме того, примерно 7% врачей сообщили, что их заставляли ухаживать за пациентами с COVID-19 без надлежащих СИЗ, и более 80% сообщили о повторном использовании элементов СИЗ. Многие медицинские учреждения по всему миру обратились к общественности за пожертвованиями средств индивидуальной защиты, а находчивые граждане придумали творческие способы изготовления средств индивидуальной защиты из предметов домашнего обихода. Точно так же медицинские учреждения по всему миру испытывали повсеместную нехватку коек в отделениях интенсивной терапии и аппаратов ИВЛ. В глобальном масштабе большинство медицинских учреждений не имели возможности проводить широкомасштабное тестирование, что затрудняло выявление и изоляцию инфекций. Этот дефицит

усугубился, поскольку блокировки по всему миру нарушили цепочки поставок. Лечение заболеваний, не связанных с COVID-19, стало жертвой интенсивного внимания к борьбе с пандемией. Опрос ВОЗ, проведенный в 155 странах, показал, что с начала пандемии COVID-19 услуги по профилактике и лечению неинфекционных заболеваний (НИЗ) были серьезно нарушены. Поскольку вирус продолжал распространяться, медицинские работники, которые обычно имели дело с НИЗ, были переведены для поддержки ответных мер на COVID-19. Кроме того, в соответствии с рекомендациями многих организаций общественного здравоохранения процедуры и приемы, которые не считались срочными или неотложными, были отложены. Снижение доступности общественного транспорта создало для многих проблемы с поездками на запланированные встречи. Это означало, что пациенты с серьезными заболеваниями, такими как рак, диабет, и сердечно-сосудистые заболевания часто не могли получить услуги и лекарства, в которых они нуждались. Неудивительно, что эти последствия были наиболее ярко выражены в странах с низким уровнем дохода, поскольку они были вынуждены выделять и без того скудные ресурсы на борьбу с пандемией. Исследование семи трещин в Бангладеш, Кении, Нигерии и Пакистане выявило ограниченный доступ к таким услугам, как дородовые программы и программы иммунизации, скрининг на гипертонию, туберкулез, ВИЧ и трансмиссивные заболевания; все из которых привлекали значительное внимание до пандемии. Кроме того, стоимость здравоохранения увеличилась, а доходы домохозяйств снизились. Обнадешивает то, что недостатки, выявленные COVID-19, побудили организации здравоохранения во всем мире придумать новые способы обеспечения того, чтобы не приходилось откладывать или отказываться в оказании первой помощи во время этой пандемии или в любых подобных обстоятельствах в будущем. Альтернативные стратегии, такие как телемедицина, быстро закрепились в медицинских учреждениях по всему миру и помогают компенсировать потери, которые пандемия нанесла лечению. Чтобы подготовиться к всплеску госпитализированных пациентов с COVID-19, больницам необходимо было создать больше палат с аппаратами поддерживающими жизнеобеспечение,

нанять резервную рабочую силу, оплатить сверхурочные персоналу, обучить персонал, получить СИЗ и решить проблему нехватки СИЗ. Все неэкстренные и плановые операции и процедуры были отменены, чтобы освободить необходимый больничным персонал и больничные койки. Практика социального дистанцирования и беспокойство пациентов, связанное с COVID-19, привели к отмене почти всех амбулаторных приемов

Также хочется поднять вопрос о выживании медицинских компаний в период пандемии, компании, которые больше всего увеличили свои продажи, в основном занимались диагностикой и визуализацией, но не исключительно.

Две компании, занимающиеся диабетическими технологиями, из 20 ведущих компаний добились значительных успехов: Dexcom сообщила об увеличении продаж на 30,5% по сравнению с 2019 годом, а Insulet сообщила о росте продаж на 22,5% за то же время. К компаниям, которые процветали и сообщили о значительном увеличении продаж во время пандемии, относятся: Fisher & Paykel Healthcare, Dräger (медицинское подразделение), Danaher (сегмент медико-биологических наук и диагностики), Ambu, Masimo, Konica Minolta (сегмент здравоохранения), BioMerieux, Getinge, Cardiovascular Systems и ResMed.

Ортопедические компании и другие производители приспособлений для плановых процедур расположились в конце списка. Центры услуг Medicare и Medicaid (CMS) рекомендовали отложить выборные процедуры для сохранения средств индивидуальной защиты в марте 2020 года. Аналитики ожидали, что этот шаг затронет компании, специализирующиеся на устройствах для более острых процедур, таких как сердечно-сосудистые устройства. В июне CMS смягчила руководящие принципы, заявив, что больницы могут возобновлять процедуры в каждом конкретном случае, соблюдая федеральные и государственные распоряжения о наличии надлежащих помещений, рабочей силы и СИЗ для пациентов с COVID. Однако волна варианта Delta вскоре разрушила надежды на возвращение к нормальной жизни, поскольку реанимация пациентов еще больше задержала более рутинные процедуры. Medtronic — крупнейший в отрасли источник дохода — сообщил о продажах на сумму более 30 миллиардов долларов в первый год

пандемии и занял 31-е место по росту выручки во время пандемии. Гигант медицинских технологий из Фридли, штат Миннесота, увеличил продажи на 4,2% с 2019 по 2020 год после того, как продажи сократились на 5,4% в период с 2018 по 2019 год. Выступая в конце мая с подготовленными замечаниями, генеральный директор Medtronic Джефф Марта объявил результаты за четвертый квартал, которые показали «продолжающийся рост» в конце 2021 финансового года.

Компания Fisher & Paykel Healthcare продемонстрировала наибольший рост с 2019 по 2020 год: во время пандемии COVID-19 продажи выросли на 53,8%. Компания из Окленда, Новая Зеландия, до пандемии продемонстрировала рост продаж на 12,3% с 2018 по 2019 год. Fisher & Paykel Healthcare производит устройства для лечения острых и хронических респираторных заболеваний, хирургии и лечения апноэ во сне, включая дыхательные контуры, камеры, маски, назальные канюли и многое другое.

Наибольшее снижение продаж было у RTI Surgical, которая сообщила о падении на 67% после продажи своего OEM-бизнеса компании Montagu Private Equity и ребрендинга в Surgalign. В конце 2020 года компания, занимающаяся технологиями позвоночника, заявила, что COVID-19 вызвала серьезные сбои, и предупредила, что пациенты могут продолжать избегать операций даже после того, как пандемия стихнет.

Расходы на НИОКР (Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы) также снизились в первые месяцы пандемии COVID-19. Компании потратили на исследования в 2020 году чуть менее 1% меньше, чем в 2019 году, или 23,7 млрд долларов против 23,9 млн долларов. Обе цифры по-прежнему намного выше, чем 17,2 млн долларов, потраченных группой на исследования и разработки в 2018 году. NovoCure заявила о самом большом росте расходов на исследования и разработки: в 2020 году они увеличились на 67,1% по сравнению с 2019 годом. В 2020 году компания потратила 132 миллиона долларов на исследования и разработки, 79 миллионов долларов в 2019 году и 50,6 миллиона долларов в 2018 году. Три компании — Nevro, Bio-Rad и Invacare — сообщили о сокращении НИОКР примерно на 23% по сравнению с прошлым годом, что является самым резким снижением в списке.

Компании в этом анализе также наняли на 49 291 человека меньше по сравнению с 2019 годом. Убыток представляет собой сокращение занятости на 3,7% по сравнению с 2019 годом, когда в 100 крупнейших компаниях, раскрывающих численность персонала, работало в общей сложности 1 331 122 человека. Dexcom и Insulet увеличили свою рабочую силу на 443,8% и 40,7% в 2020 году. Dexcom, в которой в 2019 году работало 3826 человек, в 2020 году наняла более 1600 человек, доведя свою численность до 5500 человек. Insulet увеличила свою численность с 1350 человек в 2019 году до 1900 человек в 2020 году.

И все же какое будущее у фармацевтического сектора экономики?

В среднесрочной и долгосрочной перспективе влияние на здравоохранение и фармацевтическую промышленность будет относительно положительным:

- Будет повышена осведомленность общества о борьбе с болезнями, их профилактике и здравоохранении;
- Правительство будет стимулировать развитие иерархических медицинских систем, укрепляя компетенция коммунальных медицинских учреждений;
- Ценность разработки и коммерциализации лекарств, вакцин и медицинских устройств рынка капитала будут расширены;
- Цифровизация такой отрасли, как интернет-больницы, ускорится;
- Спрос на частное медицинское страхование будет расти, в настоящее время преобладают государственные социальные пособия.

Анализ влияния COVID-19 на различные отрасли фармацевтической промышленности

Положительные воздействия	Отрасль	Негативные воздействия
Растущий спрос на лекарства для профилактики коронавируса и его лечения	Фармацевтические компании	Снижение продаж при хронических заболеваниях лекарства в больницах Ограничения

<p>Больше внимания разработке вакцин</p>		<p>академического продвижения для инновационных препаратов Препятствование найму на клинический исследования может повлиять на запуск нового лекарства</p>
<p>Быстрое развитие Интернет-Медицины Вещи Ускорение иерархической медицинского системы, использующей общественные медицинские институты</p>	<p>Медицинские учреждения</p>	<p>Пациенты нуждающиеся в неэкстренной помощи или плановом лечении неполучают его из-за пандемии COVID-19</p>
<p>Удобные приложения для поиска или доставки лекарств со значительно увеличивающимися пользователями</p>	<p>Фармацевтическая дистрибуция и розничная торговля</p>	<p>Прерывание трафика влияет на ежедневные операции фармацевтических дистрибьюторов и розничных компаний Потребители в офлайн- аптеках уменьшится, чтобы избежать</p>

		заражения
Растущий спрос населения на коммерческое медицинское страхование	Медицинское страхование	

Модели для оценки возможностей управления производством для фармацевтических компаний:

- Оптимизация сроков производственного процесса, ускорение циклов узкого места производства
- Оптимизация структуры производственной линии и условий эксплуатации
- Оптимизация производственного процесса
- Оптимизировать план обучения и повысить качество обучения.
- Уточнение ролей и обязанностей, сокращение ненужных затрат на связь
- Оценка возможностей контроля материальных затрат
- Снижение транспортных расходов
- Усиление обоснованности контроля качества
- Оценка возможностей контроля затрат на материалы

Также фармацевтическим компаниям и их дистрибьюторам предлагается исследовать логистическую дистрибуцию. Во время вспышки болезни многие правительства, предприятия и общественность уделяли особое внимание доставке лекарств дронами и продажей через интернет. Помимо коммерческой стратегии, характеристики продукта также могут повлиять на сеть доставки: требования к хранению и доставке биопрепаратов очень строгие, продукты от гриппа имеют сезонные пики продаж, стоимость запасов и потери продаж, вызванные запасами, должны быть сбалансированы для противоопухолевых и орфанных препаратов. Все больше и больше фармацевтических компаний строят региональные распределительные центры для более широкого охвата



рынка и более гибкого распределения акций. Фармацевтические розничные группы также строят «облачные склады», чтобы объединять заказы на продажу из офлайн и онлайн аптек, сортировать и упаковывать в центре, а также доставлять в отделение пациентов на дом или стационар. Модель может снизить эксплуатационные расходы на специальные лекарства и оптимизировать уровень запасов для дорогостоящих лекарств.

## **Заключение**

В процессе работы была изучена математическая модель инфекционного заболевания Марчука, также на основе этой модели построена математическая модель противовирусного иммунного ответа против COVID-19 с запаздыванием. Рассмотрены различные случаи течения болезни и противодействия ей. Также в работе было рассмотрено влияние распространения коронавирусной инфекции COVID-19 на фармацевтический сектор экономики.

## Список литературы

1. Математические модели динамических систем с запаздыванием; учеб. пособие / Ю. Ф. Долгий, П. Г. Сурков. - Екатеринбург: Изд-во Урал, ун-та, 2012. - 122 с. ISBN 978-5-7996-0772-2
2. Методы построения решений дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом: Учеб. пособие / Чижова О. Н. - СПб.: Издательство "ВВМ", 2011. — 46 с. ISBN 978-5-98340-233-1
3. Динамические модели с запаздыванием и их приложения в экономике и инженерии: Учебное пособие / Прасолов А. В — СПб.: Издательство «Лань», 2010. — 192 с. ISBN 978-5-8114-0931-0
4. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний / А. А. Романюха. — 3-е изд., электрон. — М. : Лаборатория знаний, 2020. — 296 с. — (Математическое моделирование). ISBN 978-5-00101-710-3
5. Математическое моделирование распространение волн эпидемии коронавируса COVID-19 в разных странах мира / Куркина Е.С., Кольцова Э.М., — Computational Mathematics and Modeling, 2021
6. Методика моделирования управления процессом иммунного ответа в условиях неопределённости Диссертация/ Чирков М.В — Пермь, 2017
7. Bartholdy, C.; Christensen, J.P.; Wodarz, D.; Thomsen, A.R. Persistent virus infection despite chronic cytotoxic T-lymphocyte activation in gamma interferon-deficient mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus. J. Virol. 2000, 74, 10304–10311.
8. Marchuk, G.I. Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases; Springer Science & Business Media: Berlin/Heidelberg, Germany, 2013; Volume 395.
9. Yasui, F.; Kai, C.; Kitabatake, M.; Inoue, S.; Yoneda, M.; Yokochi,

S.; Kase, R.; Sekiguchi, S.; Morita, K.; Hishima, T.; et al. Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J. Immunol.* 2008, 181, 6337–6348

10. Вычисление оптимальных возмущений для систем с запаздыванием: Учебная статья / Нечепуренко, Ю.М., Христинченко М.Ю – СПб.: Журнал вычислительной математики и математической физики. 2019 (5):775-791. ISSN 0044-4669

11. Macken, C.; Perelson, A. A multistage model for the action of cytotoxic T lymphocytes in multicellular conjugates. *J. Immunol.* 1984, 132, 1614–1624.

12. Thevarajan, I.; Nguyen, T.H.; Koutsakos, M.; Druce, J.; Caly, L.; van de Sandt, C.E.; Jia, X.; Nicholson, S.; Catton, M.; Cowie, B.; et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: A case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020, 26, 453–455

13. Guan, W.J.; Ni, Z.Y.; Hu, Y.; Liang, W.H.; Ou, C.Q.; He, J.X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.L.; Hui, D.S.; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1708–1720

14. Tay, M.Z.; Poh, C.M.; Rénia, L.; MacAry, P.A.; Ng, L.F. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020, 20, 363–374.

15. Minang, J.T.; Barsov, E.V.; Yuan, F.; Trivett, M.T.; Piatak, M., Jr.; Lifson, J.D.; Ott, D.E.; Ohlen, C. Efficient inhibition of SIV replication in rhesus CD4+ T-cell clones by autologous immortalized SIV-specific CD8+ T-cell clones. *Virology* 2008, 372, 430–441

16. Zheng, S.; Fan, J.; Yu, F.; Feng, B.; Lou, B.; Zou, Q.; Xie, G.; Lin, S.; Wang, R.; Yang, X.; et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ* 2020, 369, m1443.