

УДК 517.95

DOI: 10.22363/2413-3639-2024-70-4-654-668

EDN: WUHFUC

МНОГОМАСШТАБНАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ С УЧЁТОМ ИММУННОГО ОТВЕТА

А. С. Мозохина, К. А. Рюмина

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Аннотация. В данной работе представлена многомасштабная математическая модель распространения респираторной вирусной инфекции в ткани и в организме с учётом влияния врождённого и адаптивного иммунного ответа на основе систем реакционно-диффузионных уравнений с нелокальными членами. Определяющими характеристиками моделей такого типа, имеющими физиологическое значение, являются число репликации вируса, скорость распространения волны и полная вирусная нагрузка. В работе оцениваются эти характеристики и исследуется их зависимость от параметров иммунного ответа.

Ключевые слова: вирусная инфекция, уравнения реакции-диффузии, скорость распространения, вирусная нагрузка, иммунный ответ.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности и финансирование. Результаты частично получены А. С. Мозохиной за счёт гранта Российского научного фонда № 24-11-00073 (полная вирусная нагрузка) и частично К. А. Рюминой при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Мегагрант, соглашение № 075-15-2022-1115) (скорость волны, численные результаты).

Для цитирования: А. С. Мозохина, К. А. Рюмина. Многомасштабная математическая модель распространения респираторной инфекции с учётом иммунного ответа // Соврем. мат. Фундам. направл. 2024. Т. 70, № 4. С. 654–668. <http://doi.org/10.22363/2413-3639-2024-70-4-654-668>

1. ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается рост числа вспышек заболеваний, вызываемых новыми или уже известными вирусами, такими как вирусы гриппа, коронавирусы (в частности, SARS-CoV-2), респираторно-синцитиальный вирус. Быстрое распространение вирусов, неоднородность иммунного ответа среди популяции, а также внутри отдельных организмов, делают актуальной задачу их изучения.

После проникновения вируса в организм он начинает заражать клетки-мишени. Для респираторных вирусов клетками-мишенями служат эпителиальные клетки дыхательных путей. Вирус проникает в клетку-мишень, в которой высвобождает свой генетический материал (РНК или ДНК). Клетка-мишень становится заражённой и начинает воспроизводить вирусные частицы, а также производит химические вещества (цитокины и хемокины), запускающие иммунный ответ. В иммунном ответе выделяют две ветви — врождённый иммунный ответ, который не является патоген-специфическим, т. е. действует одинаково для разных вирусов и других патогенов,

и адаптивный иммунный ответ, который является патоген-специфическим, т. е. вырабатывается на конкретный вирус, но требует большего времени для активации. К врождённому иммунному ответу относятся интерфероны, он вырабатывается инфицированными клетками и имеет разное действие, в частности, уменьшает производство вирусных частиц заражёнными клетками и стимулируют активацию адаптивного иммунного ответа [6, 10, 17]. Адаптивный иммунный ответ, в свою очередь, делится на клеточный и гуморальный иммунный ответ. Клеточный иммунный ответ начинается с дифференциации Т-хелперных клеток в Т1-хелперные, которые стимулируют созревание цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). ЦТЛ, в свою очередь, непосредственно контактируют с инфицированными клетками и убивают их. Гуморальный иммунный ответ регулируется популяцией Т2-хелперных клеток, приводит к активации В-клеток и дифференциации их в плазматические клетки, производящие антитела. Антитела являются специфическими к патогену и нейтрализуют вирусные частицы [9, 14].

Многочисленные источники свидетельствуют о том, что респираторные вирусы в процессе инфекции обнаруживаются не только в области непосредственного заражения, но и в других тканях и органах. Так, вирус гриппа А обнаруживается в регионарных лимфатических узлах [5, 7, 8], вирус SARS-CoV-2 известен поражением многих органов и тканей, в том числе лёгких, печени, лимфатических узлов [1]. Обсуждаются причины нейропатологий, связанных с COVID-19, среди которых называется и непосредственное поражение клеток мозга вирусом SARS-CoV-2, однако последние исследования склоняются к тому, что причиной нейропатологий является не непосредственно вирус, реплицирующийся в тканях мозга, а скорее сопровождающий инфекцию воспалительный процесс [4]. Несмотря на то, что обнаружение вирусных частиц SARS-CoV-2 в других тканях (печени, например) является признаком тяжёлого течения заболевания, целесообразно предположить, что некоторый отток вирусных частиц в циркуляторное русло, например, по лимфатической системе, происходит на любых стадиях инфекции: и при лёгкой, и умеренной инфекции иммунный ответ в лимфе, крови и вторичных лимфоидных органах предотвращает возникновение очагов инфекции в других тканях.

Математическое моделирование играет важную роль в понимании динамики инфекционных заболеваний и разработке стратегий борьбы с ними. Этот подход позволяет выявлять параметры и условия распространения вирусной инфекции, а также оценивать влияние иммунного ответа и терапии на её распространение. Традиционные модели вирусных инфекций, основанные на обыкновенных дифференциальных уравнениях (ОДУ), характеризуют динамику концентраций вируса, а также неинфицированных и инфицированных клеток во времени, учитывая при этом специфические механизмы вирусной репликации, инфицирования клеток и иммунного ответа, например, [11, 16, 18]. Часто такие модели предполагают равномерное распределение вируса и восприимчивых клеток в пространстве, что не соответствует действительности.

В работах [2, 3, 12] было показано, что распространение инфекции в клеточной культуре может быть описано реакционно-диффузионной волной. Основными характеристиками этой волны являются скорость распространения и общая вирусная нагрузка, под которой понимается интеграл по пространству от концентрации вирусных частиц как функция от времени. Скорость распространения реакционно-диффузионной волны соотносится с вирулентностью вируса и выраженностью симптомов заболевания. Полная вирусная нагрузка в верхних дыхательных путях при респираторных инфекциях соотносится с инфекционностью вируса, т. е. со скоростью передачи инфекции между индивидами. Эти характеристики зависят от типа вируса и от клеточной культуры, в которой происходит заражение.

Особое внимание хотелось бы уделить результатам предыдущих работ [2, 3]. В них было показано, что у варианта Омикрон скорость распространения выше в верхних дыхательных путях по сравнению с Дельтой, при этом в легких, наоборот, скорость распространения выше у Дельты. Низкая скорость распространения Омикрона в легких позволила сделать предположение, что этот вариант возник путём последовательных мутаций в верхних дыхательных путях разных носителей. В ходе исследований также было выявлено, что производство интерферона на локальном уровне не замедляет распространение вирусной инфекции, хотя снижает вирусную нагрузку. Глобальный интерферон, т. е. производство интерферона не только эпителиальными клетками, но и иммунными, снижает и скорость распространения инфекции, и вирусную нагрузку. Адаптивный иммунный ответ играет важную роль: повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов

более эффективно снижает распространение вируса и общую вирусную нагрузку, что открывает перспективы для разработки терапевтических стратегий, основанных на регулировании ЦТЛ без роста уровня интерферона.

В данной работе представлена многомасштабная модель распространения инфекции в ткани с учётом иммунного ответа. Здесь многомасштабность понимается в смысле разбиения модели на два взаимосвязанных иерархических блока: первого, описывающего локальную динамику развития вирусной инфекции внутри зараженной ткани, и второго, описывающего влияние иммунного ответа и попадание вирусных частиц в циркуляторное русло. Первый блок сосредоточен на описании процессов репликации вируса и инфицирования клеток с учётом пространственно-временной эволюции рассматриваемых концентраций при помощи уравнений в частных производных. В этом блоке также учтена временная задержка производства вирусных частиц заражёнными клетками. Второй блок представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих динамику врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также динамику вируса, попадающего в кровоток или лимфатическую систему, и, соответственно, циркулирующего далее по всему организму. Применение такого многомасштабного подхода позволяет учитывать как локальные, так и глобальные процессы, происходящие при инфекции, и их взаимное влияние.

2. ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

В данной работе рассматривается модель динамики вирусной инфекции, а именно концентрации неинфицированных и зараженных клеток, вирусных частиц внутри ткани и в циркуляции, а также иммунного ответа, представленного концентрациями интерферона 1 типа, цитотоксических Т-лимфоцитов и антител. Общая схема модели представлена на рис. 1

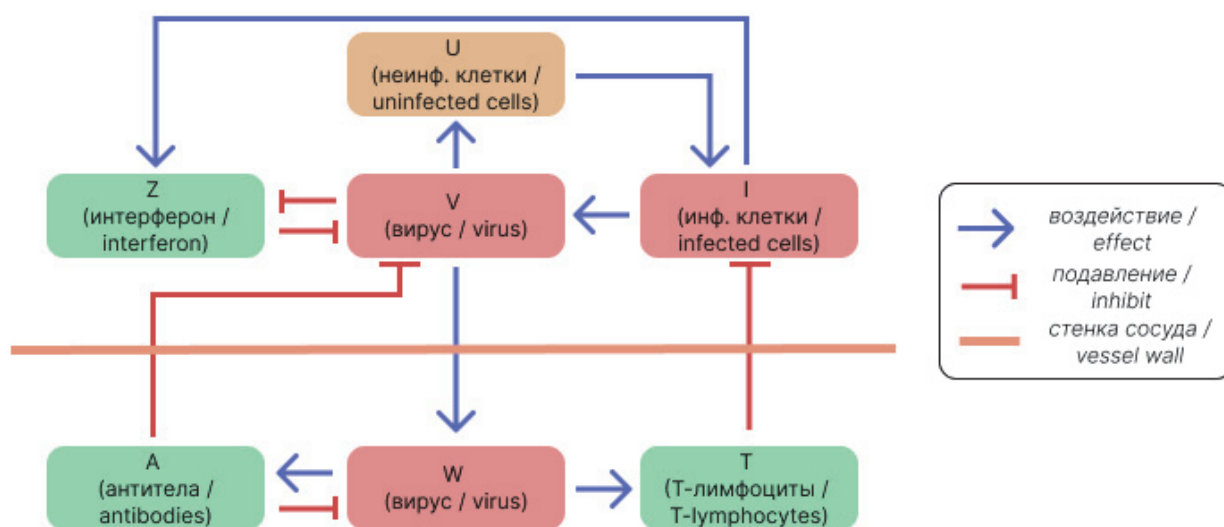


РИС. 1. Схематическое изображение иммунного ответа на респираторную вирусную инфекцию. Зеленые ячейки показывают элементы иммунного ответа. Оранжевая ячейка обозначает неинфицированные клетки. Красные ячейки показывают вирус и инфицированные клетки.

FIG. 1. Schematic representation of the immune response to a respiratory viral infection. Green cells show elements of the immune response. Orange cells represent uninfected cells. Red cells show the virus and infected cells.

Уравнение, описывающее динамику неинфицированных клеток, задается формулой:

$$\frac{\partial U}{\partial t} = -aUV, \quad (2.1)$$

где правая часть представляет собой скорость заражения вирусом неинфицированных клеток.

Уравнение, описывающее динамику инфицированных клеток, рассматривается в виде:

$$\frac{\partial I}{\partial t} = aUV - \beta(T)I. \quad (2.2)$$

Здесь первый член правой части уравнения отражает скорость заражения неинфицированных клеток, второй член задается функцией $\beta(T) = \beta_{10} + \beta_{11}T$ и характеризует гибель инфицированных клеток и их уничтожение цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) [9, 14].

Уравнение, описывающее динамику вирусных частиц в зараженной ткани, задается формулой:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{b_1}{1 + k_1 Z} I_{\tau_1} - k_2 V - \sigma_1(A)V. \quad (2.3)$$

Первый член правой части уравнения описывает случайное движение вируса во внеклеточном матриксе. Второй член отражает динамику производства вируса инфицированными клетками с учётом временного запаздывания $I_{\tau}(x, t) = I(x, t - \tau_1)$, а также подавление производства вируса интерфероном [6, 10, 17]. Третий член характеризует проникновение вируса в кровоток. Последний член с функцией $\sigma_1(A) = \sigma_{11} + \sigma_{12}A$ описывает деградацию вируса, а также его подавление антителами, которые нейтрализуют вирус, делают его неактивным и помогают распознать вирус НК-клеткам для последующего апоптоза [9].

Уравнение, описывающее динамику вирусных частиц, циркулирующих по всему организму, задается формулой:

$$\frac{dW}{dt} = b_2 J(V) - \sigma_2(A)W. \quad (2.4)$$

Первый член правой части описывает процесс попадания вируса из зараженной ткани в кровоток, $J(v) = \int_{-\infty}^{+\infty} v(\xi) d\xi$. Это позволяет инфекции охватить не только место первоначального заражения, но и другие части тела. Второй член, где $\sigma_2(A) = \sigma_{21} + \sigma_{22}A$, описывает гибель вируса и подавление его антителами [9].

Уравнение, описывающее динамику интерферона 1 типа, задается формулой:

$$\frac{dZ}{dt} = b_3 J(I) e^{-k_3 J(V)} - \sigma_3 Z, \quad (2.5)$$

где первый член правой части отражает производство интерферона всеми инфицированными клетками интегрально по организму совокупно с подавлением его производства вирусом, находящимся в тканях. Второй член описывает деградацию интерферона. Здесь полагается, что распределение интерферона в ткани равномерно, т. е. не зависит от пространственной переменной в каждый момент времени, поскольку выравнивание концентрации интерферона в ткани за счёт кровотока происходит за характерное время (20 минут), намного меньшее среднего времени распространения инфекции (часы). Кроме того, известно, что интерферон производится не только инфицированными клетками, но и иммунными клетками, однако в обоих случаях это производство пропорционально общему количеству инфицированных клеток в каждый момент времени [6, 10, 17].

Уравнение, описывающее динамику цитотоксических Т-лимфоцитов, задается в виде:

$$\frac{dT}{dt} = b_4 W_{\tau_2} - \sigma_4 T J(I). \quad (2.6)$$

Здесь первый член правой части характеризует прирост Т-лимфоцитов в зависимости от общего количества вируса в циркуляции с учётом временного запаздывания $W_{\tau_2}(x, t) = W(x, t - \tau_2)$, второй член описывает уменьшение концентрации ЦТЛ за счёт потери цитотоксического действия, что происходит в результате связывания ЦТЛ с инфицированными клетками и программирования последних на апоптоз [9, 14].

Уравнение, описывающее динамику антител, имеет следующий вид:

$$\frac{dA}{dt} = b_5 W_{\tau_3} - \sigma_5 W A, \quad (2.7)$$

где первый член в правой части описывает производство антител пропорционально концентрации вируса с учётом временной задержки $W_{\tau_3}(x, t) = W(x, t - \tau_3)$, а второй член описывает истощение антител при взаимодействии с вирусом [9].

Таким образом, итоговая система уравнений (2.1)–(2.7) имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{\partial U}{\partial t} &= -aUV, \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= aUV - \beta(T)I, \\ \frac{\partial V}{\partial t} &= D\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{b_1}{1+k_1Z}I_{\tau_1} - k_2V - \sigma_1(A)V, \\ \frac{dW}{dt} &= b_2J(V) - \sigma_2(A)W, \\ \frac{dZ}{dt} &= b_3J(I)e^{-k_3J(V)} - \sigma_3Z, \\ \frac{dT}{dt} &= b_4W_{\tau_2} - \sigma_4TJ(I), \\ \frac{dA}{dt} &= b_5W_{\tau_3} - \sigma_5WA\end{aligned}$$

и дополняется соответствующими начальными и граничными условиями.

3. АНАЛИЗ МОДЕЛИ

Для упрощения вычислений положим $\tau_1 = 0$, $\tau_2 = 0$, $\tau_3 = 0$. Ищем решение в виде бегущей волны, для этого запишем систему (2.1)–(2.7) в подвижной системе координат $\xi = x - ct$. В результате получим следующую систему уравнений:

$$cu' = auv, \quad (3.1)$$

$$c\chi' = -auv + \beta(\theta)\chi, \quad (3.2)$$

$$Dv'' + cv' = -\frac{b_1}{1+k_1z}\chi + (k_2 + \sigma_1(y))v, \quad (3.3)$$

$$-b_2J(v) + \sigma_2(y)w = 0, \quad (3.4)$$

$$-b_3e^{-k_3J(v)}J(\chi) + \sigma_3z = 0, \quad (3.5)$$

$$-b_4w + \sigma_4\theta J(\chi) = 0, \quad (3.6)$$

$$-b_5w + \sigma_5yw = 0, \quad (3.7)$$

где $U(x, t) = u(\xi)$, $I(x, t) = \chi(\xi)$, $V(x, t) = v(\xi)$, $W(t) = w$, $Z(t) = z$, $T(t) = \theta$, $A(t) = y$,

$$J(\chi) = \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(\xi) d\xi, \quad J(v) = \int_{-\infty}^{+\infty} v(\xi) d\xi,$$

$$\beta(\theta) = \beta_{10} + \beta_{11}\theta, \quad \sigma_1(y) = \sigma_{10} + \sigma_{11}y, \quad \sigma_2(y) = \sigma_{20} + \sigma_{21}y.$$

3.1. Определение полной вирусной нагрузки. Определим полную вирусную нагрузку для концентраций вируса в ткани $J(v) = \int_{-\infty}^{+\infty} v(\xi) d\xi$ и для концентрации циркулирующего вируса $w \equiv \text{const}$. Будем считать, что скорость волны c известна.

Рассмотрим систему (3.1)–(3.7) на всей вещественной оси с пределами

$$u(-\infty) = u_f, \quad u(+\infty) = u_0, \quad v(\pm\infty) = \chi(\pm\infty) = 0, \quad (3.8)$$

где u_f — неизвестная концентрация неинфицированных клеток на конец инфекции. Из уравнения (3.7) получаем следующее выражение для концентрации антител:

$$y = \frac{b_5}{\sigma_5}. \quad (3.9)$$

На основании уравнения (3.4) можно вывести формулу для концентрации циркулирующего вируса

$$w = \frac{b_2}{\sigma_2(y)} J(v). \quad (3.10)$$

Из уравнения (3.6) с учётом (3.10) находим уравнение для концентрации Т-лимфоцитов

$$\theta = \frac{b_4 w}{\sigma_4 J(\chi)} = \frac{b_2 b_4}{\sigma_2 \sigma_4} \frac{J(v)}{J(\chi)}. \quad (3.11)$$

Для концентрации интерферона, основываясь на уравнении (3.5), вычислим

$$z = \frac{b_3}{\sigma_3} J(\chi) e^{-k_3 J(v)}. \quad (3.12)$$

Разделяя переменные в уравнении (3.1) и интегрируя по всей действительной оси с учётом условий (3.8), получим

$$c \ln \frac{u_0}{u_f} = a J(v).$$

Сложим уравнения (3.1) и (3.2), а также проинтегрируем по всей действительной оси, учитывая, что $\theta = \text{const}$. В результате получим следующее уравнение:

$$c(u_0 - u_f) = \beta(\theta) J(\chi), \quad (3.13)$$

где θ определяется через $J(v)$, $J(\chi)$ и y по формулам (3.9), (3.11). Наконец, проинтегрируем уравнение (3.3) с учётом нулевых граничных условий на v и получим

$$b(J) J(\chi) = (k_2 + \sigma_1(y)) J(v), \quad (3.14)$$

где

$$b(J) = \frac{b_1}{1 + k_1 z} = \frac{b_1}{1 + \kappa J(\chi) e^{-k_3 J(v)}}, \quad \kappa = \frac{k_1 b_3}{\sigma_3}. \quad (3.15)$$

В результате мы получили систему следующих нелинейных алгебраических уравнений относительно u_f , $J(v)$ и $J(\chi)$:

$$c \ln \frac{u_0}{u_f} = a J(v), \quad (3.16)$$

$$c(u_0 - u_f) = \left(\beta_{10} + \beta_{11} \frac{b_2 b_4}{\sigma_2 \sigma_4} \frac{J(v)}{J(\chi)} \right) J(\chi), \quad (3.17)$$

$$\frac{b_1}{1 + \kappa J(\chi) e^{-k_3 J(v)}} J(\chi) = (k_2 + \sigma_1) J(v). \quad (3.18)$$

Из последнего уравнения выразим $J(\chi)$ через $J(v)$:

$$J(\chi) = \frac{(k_2 + \sigma_1) J(v)}{b_1 - \kappa (k_2 + \sigma_1) J(v) e^{-k_3 J(v)}}. \quad (3.19)$$

Из уравнения (3.16)

$$\ln \mu = -\frac{a}{c} J(v), \quad \mu = e^{-\frac{a}{c} J(v)}, \quad 0 < \mu = \frac{u_f}{u_0} < 1. \quad (3.20)$$

Подставим найденные выражения в уравнение (3.17) и окончательно получим следующее уравнение для вирусной нагрузки:

$$A \left(1 - e^{-\frac{a}{c} J(v)} \right) \left(b_1 - P J(v) e^{-k_3 J(v)} \right) = J(v) \left[1 + Q \left(b_1 - P J(v) e^{-k_3 J(v)} \right) \right], \quad (3.21)$$

$$A = \frac{c u_0}{\beta_{10} (k_2 + \sigma_1)}, \quad P = \frac{k_1 b_3}{\sigma_3} (k_2 + \sigma_1), \quad Q = \frac{\beta_{11} b_2 b_4}{\beta_{10} \sigma_2 \sigma_4 (k_2 + \sigma_1)}. \quad (3.22)$$

3.1.1. *Разрешимость уравнения (3.21).* Для анализа перепишем уравнение (3.21) относительно μ , используя формулы (3.20), и получим следующее уравнение:

$$R(\mu - 1)(1 + B\mu^\gamma \ln \mu) = \ln \mu (C + D\mu^\gamma \ln \mu), \quad (3.23)$$

где

$$R = \frac{au_0b_1}{\beta_{10}(k_2 + \sigma_1)}, \quad B = \frac{ck_1b_3(k_2 + \sigma_1)}{ab_1\sigma_3}, \quad \gamma = \frac{ck_3}{a}, \quad (3.24)$$

$$C = 1 + \frac{\beta_{11}b_1b_2b_4}{\beta_{10}\sigma_2\sigma_4(k_2 + \sigma_1)}, \quad D = \frac{c\beta_{11}k_1b_2b_3b_4}{a\beta_{10}\sigma_2\sigma_3\sigma_4}. \quad (3.25)$$

Для уравнения (3.23) справедлива следующая теорема.

Теорема 3.1. *Если $R/C > 1$, то уравнение (3.23) имеет решение μ в интервале $(0, 1)$.*

Доказательство. Уравнение (3.23) можно переписать в виде $f(\mu) = g(\mu)$, где

$$f(\mu) = R(\mu - 1)(1 + B\mu^\gamma \ln \mu), \\ g(\mu) = \ln \mu (C + D\mu^\gamma \ln \mu).$$

При $\mu \rightarrow +0$ $f(\mu) \sim -R$ и $g(\mu) \sim C \ln \mu$, т. е. неизбежно $g(\mu) < f(\mu)$ для достаточно малого $\mu > 0$. Также $f(1) = g(1) = 0$. Найдём углы наклона касательных для этих функций в точке $\mu = 1$:

$$f'(\mu) = R(1 + B\mu^\gamma \ln \mu) + RB\mu^{\gamma-1}(\mu - 1)(\gamma \ln \mu + 1), \quad f'(1) = R, \\ g'(\mu) = \frac{1}{\mu}(C + D\mu^\gamma \ln \mu) + D\mu^{\gamma-1} \ln \mu (\gamma \ln \mu + 1), \quad g'(1) = C.$$

В силу непрерывности обеих функций решение исходного уравнения будет существовать, если $g'(1) < f'(1)$, т. е. при $C < R$ или $\frac{R}{C} > 1$.

Теорема доказана. $\square$

Можно подобрать такие значения параметров, при которых существует решение при $R/C < 1$.

3.1.2. *Частные случаи. Случай глобально циркулирующего интерферона.* Случай, когда $b_2 = 0$, соответствует отсутствию циркулирующего вируса и, согласно кинетике системы (2.1)–(2.7), отсутствию адаптивного иммунного ответа. При этом система сводится к модели из работы [3], описывающей влияние циркулирующего в организме интерферона. В этом случае $Q = 0$ и уравнение (3.21) приводится к виду

$$J(v) = A \left(1 - e^{-\frac{a}{c}J(v)} \right) \left(b_1 - PJ(v)e^{-k_3J(v)} \right), \quad (3.26)$$

где A и P определяются согласно (3.22).

При достаточно большой вирусной нагрузке $J(v)$, которая достигается при $\mu \ll 1$, т. е. при достаточно большом числе репликации вируса, для второй скобки справедлива оценка

$$1 - e^{-\frac{a}{c}J(v)} \approx 1,$$

и уравнение (3.26) совпадает с уравнением (18) из работы [3].

Случай отсутствия влияния интерферона. В модели (2.1)–(2.7) врождённый иммунный ответ представлен динамикой интерферона. Влияние интерферона отсутствует, если $k_1 = 0$ (или $b_3 = 0$). В этом случае $B = 0$, $D = 0$, и уравнение (3.23) приводится к виду

$$\ln \mu = \frac{R}{C}(\mu - 1), \quad (3.27)$$

где R и C определяются согласно (3.24). Это уравнение имеет решение при $R/C > 1$ (модель без иммунного ответа более подробно описана в [2]).

Тогда $J(V)$ определяется из (3.21), где μ является решением (3.27), а для остальных величин получаем выражения:

$$J(\chi) = \frac{(k_2 + \sigma_1(y))J(v)}{b_1}, \quad w = \frac{b_2}{\sigma_2(y)}J(v),$$

$$z = \frac{b_3 J(\chi) e^{-k_3 J(v)}}{\sigma_3}, \quad \theta = \frac{b_4 w}{\sigma_4 J(\chi)}, \quad y = \frac{b_5}{\sigma_5}.$$

Случай отсутствия влияния иммунного ответа. При выполнении следующих условий:

$$\begin{cases} k_1 = 0 \text{ или } b_3 = 0 \text{ (нет динамики интерферона),} \\ \beta_{11} = 0 \text{ или } b_4 = 0 \text{ (нет динамики ЦТЛ),} \\ \sigma_{11} = 0 \text{ или } b_5 = 0 \text{ (нет динамики антител)} \end{cases} \quad (3.28)$$

в системе уравнений (2.1)–(2.7) отсутствует иммунный ответ, и эта система сводится к модели трёх уравнений, рассмотренной ранее, например, в [2]. В этом случае $\varkappa = 0$, $P = 0$, $Q = 0$, и уравнение (3.21) сводится к следующему:

$$J(v) = Ab_1 \left(1 - e^{-\frac{a}{c} J(v)}\right),$$

где A определяется из (3.22).

Перепишем это уравнение относительно μ , используя соотношения (3.20), и получим следующее уравнение:

$$\ln \mu = R_v(\mu - 1), \quad R_v = \frac{au_0 b_1}{\beta_{10}(k_2 + \sigma_1)},$$

которое имеет решение $0 < \mu < 1$ только при $R_v > 1$ (см. [2]).

Приближённая формула для вычисления $J(v)$. Ранее, в [2], при достаточно больших числах репликации вируса была получена следующая формула для вирусной нагрузки:

$$J(v) \approx \frac{cu_0}{\beta(\sigma_1 + k_2)} b(J). \quad (3.29)$$

По формулам (3.15) и (3.19) для величины $b(J)$ получаем

$$b(J) = b_1 - \varkappa(k_2 + \sigma_1)J(v)e^{-k_3 J(v)}, \quad (3.30)$$

и уравнение (3.29) для вирусной нагрузки принимает вид

$$J(v) = \frac{cu_0}{\beta(\sigma_1 + k_2)} \left(b_1 - \varkappa(k_2 + \sigma_1)J(v)e^{-k_3 J(v)} \right), \quad (3.31)$$

где σ_1 и β — линейные функции от y и θ соответственно, y — константа, определяемая по формуле (3.9), а величина θ имеет вид

$$\theta = \frac{b_2 b_4}{\sigma_2 \sigma_4 (k_2 + \sigma_1)} \left(b_1 - \varkappa(k_2 + \sigma_1)J(v)e^{-k_3 J(v)} \right). \quad (3.32)$$

3.2. Оценка скорости волны. Аппроксимируем u его значением u_0 при $+\infty$, мы получим линеаризованную систему. Введем замену $\chi = p_1 e^{-\lambda \xi}$ и $v = p_2 e^{-\lambda \xi}$ получим:

$$c\lambda p_1 - au_0 p_2 + \beta(\theta)p_1 = 0,$$

$$D\lambda^2 p_2 - c\lambda p_2 + b(J)p_1 - (\sigma_1(y) + k_2)p_2 = 0.$$

Чтобы найти минимальную скорость волны, мы должны определить минимальное значение c , для которого эта система уравнений имеет положительное решение λ . Выразим из первого уравнения этой системы p_1 и подставим во второе:

$$D\lambda^2 p_2 - c\lambda p_2 + b(J) \frac{au_0}{c\lambda + \beta(\theta)} - (\sigma_1(y) + k_2)p_2 = 0.$$

Разделим полученное уравнение на p_2 и введём замену переменных $\mu = \lambda c$, что позволяет нам получить следующую формулу (более подробно выкладки представлены в статье [2]):

$$c^2 = \min_{\mu > \mu_0} \frac{D\mu^2(\mu + \beta(\theta))}{(\mu + \sigma_1(y) + k_2)(\mu + \beta(\theta)) - au_0 b(J)}. \quad (3.33)$$

Такая функция имеет один минимум при $\mu > \mu_0 > 0$, где $\mu = \mu_0$ — ноль знаменателя. Здесь $\beta(\theta)$ — линейная функция константы θ , которая определяется через $J(v)$ по формулам (3.11) и (3.19) следующим образом:

$$\theta = \frac{b_2 b_4}{\sigma_2} \frac{(b_1 - \varkappa(k_2 + \sigma_1)J(v)e^{-k_3 J(v)})}{(k_2 + \sigma_1)J(v)}, \quad (3.34)$$

и $b(J)$ — тоже константа, зависящая от $J(v)$, согласно формулам (3.15) и (3.19), следующим образом:

$$b(J) = b_1 - \kappa(k_2 + \sigma_1)J(v)e^{-k_3 J(v)}. \quad (3.35)$$

У нас получается прямая зависимость $J(v)$ и c . При численном моделировании мы находим значение скорости волны $c = 0,028$ (рис. 3).

Таким образом, для волнового решения системы (2.1)–(2.7) справедлива следующая теорема.

Теорема 3.2. Если система (2.1)–(2.7) имеет ограниченное волновое решение, зависящее от комбинации переменных $\xi = x - ct$, то скорость волны удовлетворяет неравенству $c \geq c_0$, где минимальная скорость волны c_0 и полная вирусная нагрузка $\int_{-\infty}^{+\infty} v(\xi) d\xi$ удовлетворяют уравнениям (3.21), (3.33).

В случае отсутствия влияния интерферона, $k_1 = 0$, в уравнении (3.21) нет зависимости от скорости волны, и оно может быть решено независимо.

4. ЧИСЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Численное решение системы (3.1)–(3.7) проводится на ограниченном интервале $0 \leq x \leq L$ с однородными граничными условиями Неймана для концентрации V

$$\left. \frac{\partial V}{\partial x} \right|_{x=0} = \left. \frac{\partial V}{\partial x} \right|_{x=L} = 0$$

и следующими начальными условиями:

$$U(x, 0) = U_0, \quad I(x, 0) = 0, \quad W(0) = 0, \quad Z(0) = 0, \quad T(0) = 0, \quad A(0) = 0, \quad -\tau_2 < t \leq 0.$$

Начальная концентрация вирусных частиц в ткани представляет собой ступенчатую функцию

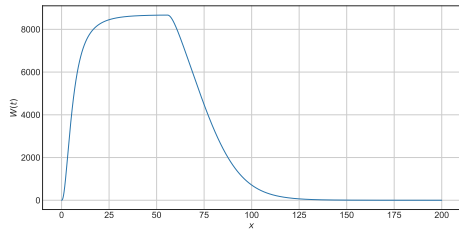
$$V(x, 0) = \begin{cases} V_0, & 0 \leq x \leq x_0, \\ 0, & x_0 \leq x \leq L. \end{cases}$$

Для решения системы использовалась полностью неявная конечно-разностная схема. Проверка точности численного решения проводилась путём сравнения с результатами счёта предыдущих моделей [2, 3], которые могут быть получены из текущей в некоторых предположениях (см. пункт 3.1.2), а также путём сравнения полной вирусной нагрузки и скорости волны в системе с соответствующими аналитическими оценками, даваемыми уравнениями (3.21), (3.23) и (3.33).

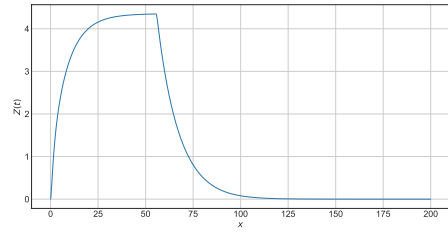
Следует отметить, что уравнения (3.21) и (3.33) представляют собой систему нелинейных трансцендентных алгебраических уравнений относительно значений полной вирусной нагрузки $J(V)$ и скорости волны c . Решение этой системы осуществлялось методом последовательных приближений: берётся начальное приближение для скорости волны $c^{(0)}$ (например, из численного решения, из решений упрощённых систем, или произвольное положительное число), это приближение подставляется в уравнение (3.21), откуда определяется начальное приближение для вирусной нагрузки $J^{(0)}$. Начальное приближение $J^{(0)}$ подставляется в уравнение для скорости волны (3.33), откуда определяется следующее приближение для скорости волны $c^{(1)}$. Это приближение используется для определения следующего приближения для вирусной нагрузки $J^{(1)}$, и т. д. Процесс повторяется, пока разность между очередным значением скорости волны $c^{(n)}$ и предыдущим значением $c^{(n-1)}$ не окажется меньше заданной точности. Вместо уравнения (3.21) можно использовать уравнение (3.26) аналогичным образом.

На рис. 2 представлены результаты численного решения системы (2.1)–(2.7). При выбранных значениях параметров, которые приведены в подписи к рис. 2, число репликации вируса R_v равно 15 000, и концентрации неинфицированных клеток, инфицированных клеток и вирусных частиц распространяются в виде бегущей волны. Концентрации вируса вне ткани W , интерферона Z , цитотоксических Т-лимфоцитов T и антител A являются функциями только времени, и при установлении течения они стремятся к постоянным значениям.

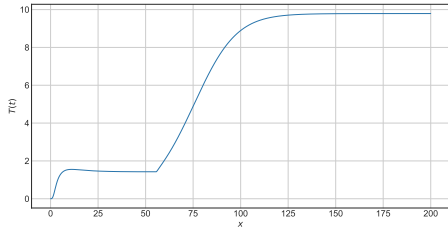
При данных значениях параметров скорость волны в расчёте равна 0,02, полная вирусная нагрузка равна 16 000, что совпадает со значениями, полученными по формулам (3.21), (3.33). Установившиеся концентрации внетканевого вируса, интерферона, цитотоксических Т-лимфоцитов и



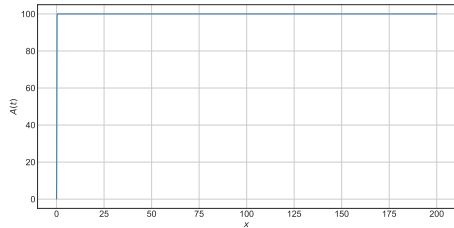
Концентрация циркулирующего вируса
/ Concentration of circulating virus



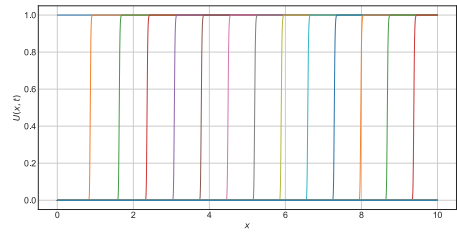
Концентрация интерферона
/ Interferon concentration



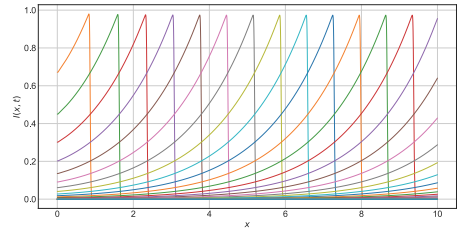
Концентрация цитотоксических
Т-лимфоцитов
/ Concentration of cytotoxic T-lymphocytes



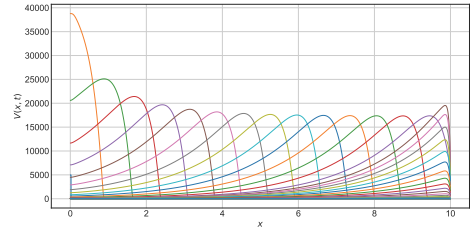
Концентрация антител
/ Antibodies concentration



Концентрация неинфицированных клеток в
разные моменты времени / Concentration of
uninfected cells at different time moments



Концентрация инфицированных клеток в
разные моменты времени / Concentration of
infected cells at different time moments



Концентрация вируса в инфицированной
ткани в разные моменты времени / Virus
concentration in infected tissue at different
time moments

РИС. 2. Численное решение системы (2.1)–(2.7). Слева: распределение концентраций как функции времени. Справа: распределение концентраций в пространстве в разные моменты времени. Значения параметров следующие: $a = 0,01$, $\beta_0 = 0,1 \text{ h}^{-1}$, $\beta_1 = 0,1 \times 10^{-5} \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{cell})$, $D = 10^{-3}$, $b_1 = 80\,000$, $b_2 = 350$, $b_3 = 13,5 \text{ cell}/(\text{h} \cdot \text{cm} \cdot \text{copy})$, $b_4 = 350 \text{ unit}/(\text{h} \cdot \text{cm} \cdot \text{copy})$, $b_5 = 350 \text{ unit}/(\text{h} \cdot \text{cm} \cdot \text{copy})$, $\sigma_{10} = 0,1 \text{ h}^{-1}$, $\sigma_{11} = 0,004 \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{unit})$, $\sigma_2 = 3,5$, $\sigma_3 = 0,1 \text{ cm}^2/(\text{h} \cdot \text{cell})$, $\sigma_4 = 3,5 \text{ cm}^2/(\text{h} \cdot \text{copy})$, $\sigma_5 = 3,5 \text{ cm}^2/(\text{h} \cdot \text{copy})$, $k_1 = 1$, $k_2 = 10^{-5}$, $u_0 = 1$.

FIG. 2. Numerical solution of the system (2.1)–(2.7). Left: distribution of concentrations as a function of time. Right: distribution of concentrations in space at different moments of time. The parameter values are as follows: $a = 0,01$, $\beta_0 = 0,1 \text{ h}^{-1}$, $\beta_1 = 0,1 \times 10^{-5} \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{cell})$, $D = 10^{-3}$, $b_1 = 80\,000$, $b_2 = 350$, $b_3 = 13,5 \text{ cell}/(\text{h} \cdot \text{cm} \cdot \text{copy})$, $b_4 = 350 \text{ unit}/(\text{h} \cdot \text{cm} \cdot \text{copy})$, $b_5 = 350 \text{ unit}/(\text{h} \cdot \text{cm} \cdot \text{copy})$, $\sigma_{10} = 0,1 \text{ h}^{-1}$, $\sigma_{11} = 0,004 \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{unit})$, $\sigma_2 = 3,5$, $\sigma_3 = 0,1 \text{ cm}^2/(\text{h} \cdot \text{cell})$, $\sigma_4 = 3,5 \text{ cm}^2/(\text{h} \cdot \text{copy})$, $\sigma_5 = 3,5 \text{ cm}^2/(\text{h} \cdot \text{copy})$, $k_1 = 1$, $k_2 = 10^{-5}$, $u_0 = 1$.

антител соответственно равны 0,16, 1,4, 0,0014 и 100, что также совпадает со значениями, получаемыми по формулам (3.10), (3.12), (3.11), (3.9).

На рис. 3 приведены графики зависимости скорости волны, вирусной нагрузки в инфицированной ткани и вирусной нагрузки для внеканевого вируса от параметров иммунного ответа. На рис. 3а показаны графики зависимости скорости волны от интерферона, а на рис. 3б — от параметров, отражающих активность адаптивного иммунитета. Представленные результаты иллюстрируют влияние параметров, регулирующих врожденный и адаптивный иммунный ответ, на ключевые характеристики распространения вирусной инфекции. Левый столбец графиков демонстрирует воздействие врожденного иммунного ответа, включая продукцию и деградацию интерферона, который подавляет вирусные частицы: увеличение параметра угнетения вируса интерфероном (k_1) снижает скорость волны и вирусную нагрузку, тогда как ослабление эффекта интерферона (k_3) может нивелировать этот эффект. Скорости производства и деградации интерферона (b_3 , σ_3) также оказывают значительное влияние на баланс вирусной инфекции. Правый столбец графиков охватывает влияние адаптивного иммунитета, включая активность цитотоксических Т-лимфоцитов и антител: увеличение скорости их продукции (b_4 , b_5) снижает вирусную нагрузку и скорость волны, однако усиленная деградация (σ_4 , σ_5) уменьшает их эффективность. Вдобавок, эффективность уничтожения инфицированных клеток антителами (β_1) играет важную роль в снижении вирусной нагрузки, особенно в заражённой ткани, что видно на рис. 3д. Результаты демонстрируют согласованность аналитических расчётов (линии) с численным моделированием (точки) и подчеркивают важность сбалансированной динамики параметров врожденного и адаптивного иммунного ответа для контроля вирусной инфекции.

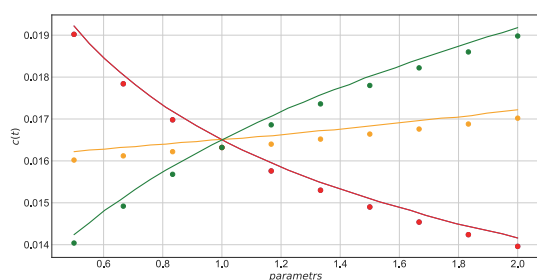
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирование инфекции в культуре клеток и тканях характеризуется скоростью распространения и вирусной нагрузкой. Первая определяет степень повреждения тканей и коррелирует с тяжестью симптомов, в то время как вторая определяет скорость передачи инфекции между различными индивидуумами. В данной работе мы исследовали влияние иммунного ответа на эти характеристики.

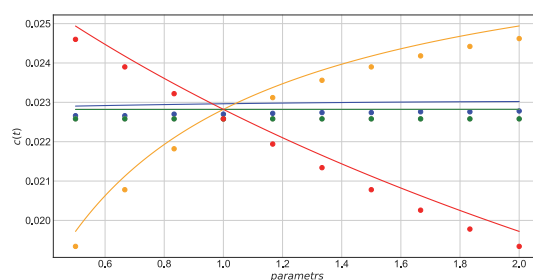
Модель распространения вируса и влияния иммунного ответа позволяет исследовать систему численно и аналитически, оценивая влияние интенсивности адаптивного иммунного ответа на скорость распространения инфекции и общую вирусную нагрузку. Было показано, что более интенсивный иммунный ответ снижает обе характеристики. Следовательно, можно сделать вывод, что интенсивный иммунный ответ уменьшает как инфекционность вируса, так и тяжесть симптомов.

Результаты моделирования показали, что различные аспекты адаптивного иммунного ответа по-разному воздействуют на конечную концентрацию интерферона. Увеличение количества антител коррелирует с увеличением общей концентрации интерферона, тогда как увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) приводит к её снижению. Учитывая возможные побочные эффекты интерферона, можно заключить, что предложенная модель позволяет выбрать предпочтительный механизм лечения для уменьшения контагиозности и тяжести симптомов без повышения глобального уровня интерферона. В данной модели такая стратегия лечения достигается повышением уровня ЦТЛ.

Конечно, любая математическая модель неизбежно является упрощением реального физиологического процесса. Не является исключением и модель, рассмотренная в настоящей работе. В частности, присутствует ряд ограничений при формулировке модели. Наиболее существенным нам видится отсутствие учёта истощения ресурсов иммунного ответа, что может возникать при продолжительном течении болезни и влиять на возникновение новых очагов инфекции. Также иммунный ответ может быть рассмотрен подробнее, в частности, могут быть учтены влияние макрофагов, воспаления, температуры на распространение инфекции в заражённой ткани и в организме. Эти и другие вопросы мы рассчитываем учесть в последующих работах.



а) скорость волны / wave speed



б) скорость волны / wave speed

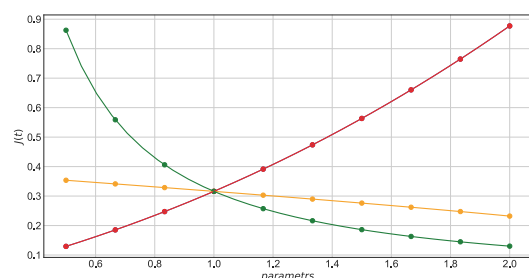
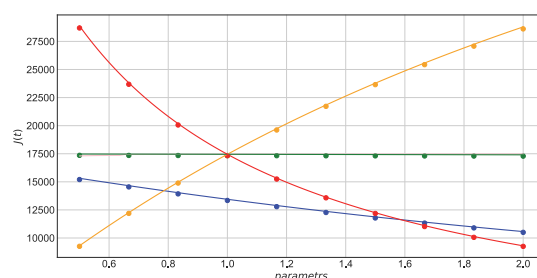
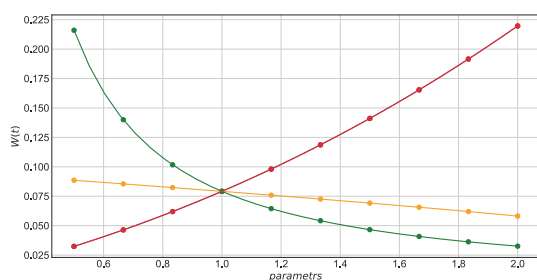
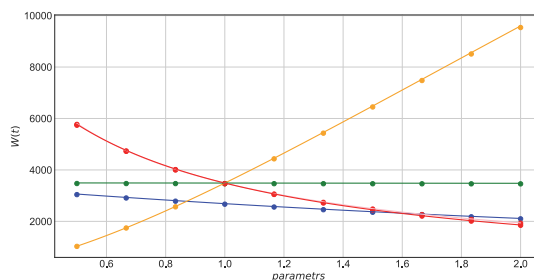
с) вирусная нагрузка в зараженной ткани
/ viral load in infected tissueд) вирусная нагрузка в зараженной ткани
/ viral load in infected tissueе) вирусная нагрузка вне зараженной ткани
/ viral load outside infected tissueф) вирусная нагрузка вне зараженной ткани
/ viral load outside infected tissue

Рис. 3. Левый столбец демонстрирует влияние параметров, связанных с врожденным иммунным ответом, в частности, интерферона. В данной модели использованы параметры: $k_1 = 1$ — угнетение вирусных частиц интерфероном (синий), $k_3 = 1$ — угнетение интерферона вирусными частицами (желтый), $b_3 = 13,5$ и $\sigma_3 = 0,1$ — скорость продукции и гибели интерферона, соответственно (красный и зеленый). Правый столбец демонстрирует влияние параметров, характеризующих адаптивный иммунный ответ, включая активность цитотоксических Т-лимфоцитов и антител. Здесь задаются параметры: $b_4 = 350$ и $\sigma_4 = 3,5$ — скорость продукции и гибели цитотоксических Т-лимфоцитов (синий и желтый), $\beta_1 = 0,1 \times 10^{-5}$ — эффективность уничтожения инфицированных клеток (зеленый), $\sigma_{11} = \sigma_{21} = 0,004$ — подавление вирусных частиц антителами (красный и розовый). Графики (а)-(б) иллюстрируют изменения в скорости волны распространения инфекции, графики (с)-(д) отражают динамику изменения вирусной нагрузки в заражённой ткани, а графики (е)-(ф) — динамику вирусной нагрузки в экстраклеточном пространстве. Линии на графиках представляют аналитические расчёты, тогда как точки — результаты численного моделирования. На горизонтальной оси представлены параметры, приведённые к безразмерному виду посредством нормирования на соответствующие базовые значения.

FIG. 3. The left column shows the influence of parameters related to the innate immune response, in particular interferon. The parameters used in this model are: $k_1 = 1$ — inhibition of viral particles by interferon (blue), $k_3 = 1$ — inhibition of interferon by viral particles (yellow), $b_3 = 13,5$ and $\sigma_3 = 0,1$ — the rate of interferon production and destruction, respectively (red and green). The right column demonstrates the influence of parameters characterizing the adaptive immune response, including the activity of cytotoxic T-lymphocytes and antibodies. Here, the parameters are: $b_4 = 350$ and $\sigma_4 = 3,5$ — the rate of production and destruction of cytotoxic T-lymphocytes (blue and yellow), $\beta_1 = 0,1 \times 10^{-5}$ — the efficiency of infected cell destruction (green), $\sigma_{11} = \sigma_{21} = 0,004$ — suppression of viral particles by antibodies (red and pink). Graphs (a)-(b) illustrate changes in the velocity of the infection wave, graphs (c)-(d) reflect the dynamics of changes in the viral load in the infected tissue, and graphs (e)-(f) — the dynamics of the viral load in the extratissue space. The lines on the graphs represent analytical calculations, while the dots — the results of numerical modeling. The horizontal axis shows the parameters reduced to dimensionless form by normalizing to the corresponding base values.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdullaev A., Odilov A., Ershler M., Volkov A., Lipina T., Gasanova T., Lebedin Y., Babichenko I., Sudarikov A. Viral load and patterns of SARS-CoV-2 dissemination to the lungs, mediastinal lymph nodes, and spleen of patients with COVID-19 associated lymphopenia// *Viruses*. — 2021. — 13, № 7. — 1410.
2. Ait Mahiout L., Mozokhina A., Tokarev A., Volpert V. Virus replication and competition in a cell culture: Application to the SARS-CoV-2 variants// *Appl. Math. Lett.* — 2022. — 133. — 108217.
3. Ait Mahiout L., Mozokhina A., Tokarev A., Volpert V. The influence of immune response on spreading of viral infection// *Lobachevskii J. Math.* — 2022. — 43, № 10. — C. 2699–2713.
4. Aschman T., Mothes R., Heppner F., Radbruch H. What SARS-CoV-2 does to our brains// *Perspective*. — 2022. — 55, № 7. — C. 1159–1172.
5. Cyster J. G. Visualizing influenza virus capture in the lymph node following vaccination// *Immunol. Cell Biol.* — 2010. — 88. — C. 617–619.
6. Fensterl V., Sen G. Interferons and viral infections// *Biofactors*. — 2009. — 35, № 1. — C. 14–20.
7. Friedrich S. K., Schmitz R., Bergerhausen M., Lang J., Duhan V., Hardt C., Tenbusch M., Prinz M., Asano K., Bhat H., Hamdan T. A., Lang P. A., Lang K. S. Replication of influenza A virus in secondary lymphatic tissue contributes to innate immune activation// *Pathogens*. — 2021. — 10, № 5. — 622.
8. Hamilton-Easton A., Eichelberger M. Virus-specific antigen presentation by different subsets of cells from lung and mediastinal lymph node tissues of influenza virus-infected mice// *J. Virol.* — 1995. — 69, № 10. — C. 6359–6366.
9. Jordan S. Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses// *Clinic. Experiment. Immunol.* — 2021. — 204, № 3. — C. 310–320.
10. Katze M., He Y., Gale M. Jr. Viruses and interferon: a fight for supremacy// *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — 2, № 9. — C. 675–687.
11. Marek K., Marciniak-Czochra A. Modelling and analysis of dynamics of viral infection of cells and of interferon resistance// *J. Math. Anal. Appl.* — 2008. — 344, № 2. — C. 821–850.
12. Mauricio L., Marciniak-Czochra A. A reaction-diffusion model for viral infection and immune response// *HAL*. — 2011. — hal-00546034.
13. McNab F., Mayer-Barber K., Sher A., Wack A., O'Garra A. Type I interferons in infectious disease// *Nat. Rev. Immunol.* — 2015. — 15, № 2. — C. 87–103.
14. Mohsen F., Lidsey C., Laurence C., Navin V., Meyer D. Cytotoxic T lymphocytes targeting a conserved SARS-CoV-2 spike epitope are efficient serial killers// *BioTechniques*. — 2022. — 72, № 4. — C. 113–120.
15. Nelemans T., Kikkert M. Viral innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections// *Viruses*. — 2019. — 11, № 10. — 961.
16. Sean Q., Weiming Y. Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis// *J. Med. Virol.* — 2020. — 92, № 2. — C. 1615–1628.
17. Shim M., Kim J., Tenson T., Min Y., Kainov D. Influenza virus infection, interferon response, viral counter-response, and apoptosis// *Viruses*. — 2017. — 9, № 8. — 223.
18. Yin J., McCaskill J. Replication of viruses in a growing plaque: a reaction-diffusion model// *Biophys. J.* — 1992. — 61, № 6. — C. 1540–1549.

А. С. Мозохина

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

E-mail: mozokhina-as@rudn.ru

К. А. Рюмина

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

E-mail: ryumina-ka@rudn.ru

UDC 517.95

DOI: 10.22363/2413-3639-2024-70-4-654-668

EDN: WUHFUC

Multiscale mathematical model of the spread of respiratory infection considering the immune response

A. S. Mozokhina and K. A. Ryumina

RUDN University, Moscow, Russia

Abstract. This work presents a multiscale mathematical model of the spread of respiratory viral infection in a tissue and in an organism, taking into account the influence of innate and adaptive immune responses based on systems of reaction-diffusion equations with nonlocal terms. The defining characteristics of such models, which have physiological significance, are the viral replication number, wave propagation speed, and total viral load. In this work, these characteristics are estimated and their dependence on immune response parameters is investigated.

Keywords: viral infection, reaction-diffusion equations, spreading speed, viral load, immune response.

Conflict-of-interest. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments and funding. The analytical results were obtained by A. S. Mozokhina with the support of the Russian Science Foundation, grant No. 24-11-00073. The numerical results were carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Megagrant, agreement No. 075-15-2022-1115).

For citation: A. S. Mozokhina, K. A. Ryumina, “Multiscale mathematical model of the spread of respiratory infection considering the immune response,” *Sovrem. Mat. Fundam. Napravl.*, 2024, vol. **70**, No. 4, 654–668. <http://doi.org/10.22363/2413-3639-2024-70-4-654-668>

REFERENCES

1. A. Abdullaev, A. Odilov, M. Ershler, A. Volkov, T. Lipina, T. Gasanova, Y. Lebedin, I. Babichenko, and A. Sudarikov, “Viral load and patterns of SARS-CoV-2 dissemination to the lungs, mediastinal lymph nodes, and spleen of patients with COVID-19 associated lymphopenia,” *Viruses*, 2021, **13**, No. 7, 1410.
2. L. Ait Mahiout, A. Mozokhina, A. Tokarev, and V. Volpert, “Virus replication and competition in a cell culture: Application to the SARS-CoV-2 variants,” *Appl. Math. Lett.*, 2022, **133**, 108217.
3. L. Ait Mahiout, A. Mozokhina, A. Tokarev, and V. Volpert, “The influence of immune response on spreading of viral infection,” *Lobachevskii J. Math.*, 2022, **43**, No. 10, 2699–2713.
4. T. Aschman, R. Mothes, F. Heppner, and H. Radbruch, “What SARS-CoV-2 does to our brains,” *Perspective*, 2022, **55**, No. 7, 1159–1172.

5. J. G. Cyster, “Visualizing influenza virus capture in the lymph node following vaccination,” *Immunol. Cell Biol.*, 2010, **88**, 617–619.
6. V. Fensterl and G. Sen, “Interferons and viral infections,” *Biofactors*, 2009, **35**, No. 1, 14–20.
7. S. K. Friedrich, R. Schmitz, M. Bergerhausen, J. Lang, V. Duhan, C. Hardt, M. Tenbusch, M. Prinz, K. Asano, H. Bhat, T. A. Hamdan, P. A. Lang, and K. S. Lang, “Replication of influenza A virus in secondary lymphatic tissue contributes to innate immune activation,” *Pathogens*, 2021, **10**, No. 5, 622.
8. A. Hamilton-Easton and M. Eichelberger, “Virus-specific antigen presentation by different subsets of cells from lung and mediastinal lymph node tissues of influenza virus-infected mice,” *J. Virol.*, 1995, **69**, No. 10, 6359–6366.
9. S. Jordan, “Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses,” *Clinic. Experiment. Immunol.*, 2021, **204**, No. 3, 310–320.
10. M. Katze, Y. He, and M. Gale Jr., “Viruses and interferon: a fight for supremacy,” *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, **2**, No. 9, 675–687.
11. K. Marek and A. Marciniak-Czochra, “Modelling and analysis of dynamics of viral infection of cells and of interferon resistance,” *J. Math. Anal. Appl.*, 2008, **344**, No. 2, 821–850.
12. L. Mauricio and A. Marciniak-Czochra, “A reaction-diffusion model for viral infection and immune response,” *HAL*, 2011, hal-00546034.
13. F. McNab, K. Mayer-Barber, A. Sher, A. Wack, and A. O’Garra, “Type I interferons in infectious disease,” *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, **15**, No. 2, 87–103.
14. F. Mohsen, C. Lidsey, C. Laurence, V. Navin, and D. Meyer, “Cytotoxic T lymphocytes targeting a conserved SARS-CoV-2 spike epitope are efficient serial killers,” *BioTechniques*, 2022, **72**, No. 4, 113–120.
15. T. Nelemans and M. Kikkert, “Viral innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections,” *Viruses*, 2019, **11**, No. 10, 961.
16. Q. Sean and Y. Weiming, “Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis,” *J. Med. Virol.*, 2020, **92**, No. 2, 1615–1628.
17. M. Shim, J. Kim, T. Tenson, Y. Min, and D. Kainov, “Influenza virus infection, interferon response, viral counter-response, and apoptosis,” *Viruses*, 2017, **9**, No. 8, 223.
18. J. Yin and J. McCaskill, “Replication of viruses in a growing plaque: a reaction-diffusion model,” *Biophys. J.*, 1992, **61**, No. 6, 1540–1549.

A. S. Mozokhina
RUDN University, Moscow, Russia
E-mail: mozokhina-as@rudn.ru

K. A. Ryumina
RUDN University, Moscow, Russia
E-mail: ryumina-ka@rudn.ru