

УДК: 519.6

Моделирование цитокинового шторма при респираторных вирусных инфекциях

К. Леон^{1,2,3,a}, А. А. Токарев^{1,4,b}, В. А. Вольперт^{1,5,6,c}

¹Российский университет дружбы народов (РУДН),
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

²M & S Decisions,
Россия, 125167, г. Москва, Нарышкинская аллея, д. 5

³Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова,
Россия, 117997, г. Москва, Стремянный переулок, д. 36

⁴Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

⁵Institut Camille Jordan,
UMR 5208 CNRS, University Lyon 1, 69622 Villeurbanne, France

⁶INRIA Team Dracula,
INRIA Lyon La Doua, 69603 Villeurbanne, France

E-mail: ^a leon-atupania@rudn.ru, ^b tokarev-aa@rudn.ru, ^c volpert@math.univ-lyon1.fr

Получено 21.03.2022, после доработки — 10.05.2022.
Принято к публикации 12.05.2022.

В данной работе мы разрабатываем модель иммунного ответа на респираторные вирусные инфекции с учетом некоторых особенностей инфекции SARS-CoV-2. Модель представляет из себя систему обыкновенных дифференциальных уравнений для концентраций эпителиальных клеток, иммунных клеток, вируса и воспалительных цитокинов. Анализ существования и устойчивости стационарных точек дополняется численным моделированием с целью изучения динамики решений. Поведение решений характеризуется большим ростом концентрации вируса, наблюдаемым для острых респираторных вирусных инфекций.

На первом этапе мы изучаем врожденный иммунный ответ, основанный на защитных свойствах интерферона, производимого инфицированными вирусом клетками. С другой стороны, вирусная инфекция подавляет выработку интерферона. Их конкуренция может привести к бистабильности системы с разными режимами развития инфекции с высокой или низкой интенсивностью. В случае острого протекания заболевания и существенного роста концентрации вируса инкубационный период и максимальная вирусная нагрузка зависят от исходной вирусной нагрузки и параметров иммунного ответа. В частности, увеличение исходной вирусной нагрузки приводит к сокращению инкубационного периода и увеличению максимальной вирусной нагрузки.

Для изучения возникновения и динамики цитокинового шторма в модель вводится уравнение для концентрации провоспалительных цитокинов, производимых клетками врожденного иммунного ответа. В зависимости от параметров система может оставаться в режиме с относительно низким уровнем провоспалительных цитокинов, наблюдаемым для обычного протекания вирусных инфекций, или за счет положительной обратной связи между воспалением и иммунными клетками перейти в режим цитокинового шторма, характеризующегося избыточным производством провоспалительных цитокинов. При этом цитокиновый шторм, вызванный вирусной инфекцией, может продолжаться и после ее окончания. Кроме того, гибель клеток, инициируемая провоспалительными цитокинами (апоптоз), может стимулировать переход к цитокиновому шторму. Однако апоптоз в отдельности от врожденного иммунного ответа не может инициировать или поддерживать протекание цитокинового шторма. Предположения модели и полученные результаты находятся в качественном согласии с экспериментальными и клиническими данными.

Ключевые слова: врожденный иммунный ответ, цитокиновый шторм, математическое моделирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания: соглашение № 075-03-2020-223/3 (FSSF-2020-0018). Авторы выражают благодарность анонимным рецензентам за их ценные комментарии.

UDC: 519.6

Modelling of cytokine storm in respiratory viral infections

C. Leon^{1,2,3,a}, A. A. Tokarev^{1,4,b}, V. A. Volpert^{1,5,6,c}

¹Peoples Friendship University of Russia (RUDN University),
6 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia

²M & S Decisions,

5 Naryshkinskaya al., Moscow, 125167, Russia

³Plekhanov Russian University of Economics,
3 Stremyanny per., Moscow, 117997, Russia

⁴Semenov Institute of Chemical Physics,
4 Kosygin st., Moscow, 119991, Russia

⁵Institut Camille Jordan,

UMR 5208 CNRS, University Lyon 1, 69622 Villeurbanne, France

⁶INRIA Team Dracula,

INRIA Lyon La Doua, 69603 Villeurbanne, France

E-mail: ^a leon-atupania@rudn.ru, ^b tokarev-aa@rudn.ru, ^c volpert@math.univ-lyon1.fr

Received 21.03.2022, after completion – 10.05.2022.

Accepted for publication 12.05.2022.

In this work, we develop a model of the immune response to respiratory viral infections taking into account some particular properties of the SARS-CoV-2 infection. The model represents a system of ordinary differential equations for the concentrations of epithelial cells, immune cells, virus and inflammatory cytokines. Conventional analysis of the existence and stability of stationary points is completed by numerical simulations in order to study dynamics of solutions. Behavior of solutions is characterized by large peaks of virus concentration specific for acute respiratory viral infections.

At the first stage, we study the innate immune response based on the protective properties of interferon secreted by virus-infected cells. On the other hand, viral infection down-regulates interferon production. Their competition can lead to the bistability of the system with different regimes of infection progression with high or low intensity. In the case of infection outbreak, the incubation period and the maximal viral load depend on the initial viral load and the parameters of the immune response. In particular, increase of the initial viral load leads to shorter incubation period and higher maximal viral load.

In order to study the emergence and dynamics of cytokine storm, we consider proinflammatory cytokines produced by cells of the innate immune response. Depending on parameters of the model, the system can remain in the normal inflammatory state specific for viral infections or, due to positive feedback between inflammation and immune cells, pass to cytokine storm characterized by excessive production of proinflammatory cytokines. Furthermore, inflammatory cell death can stimulate transition to cytokine storm. However, it cannot sustain it by itself without the innate immune response. Assumptions of the model and obtained results are in qualitative agreement with the experimental and clinical data.

Keywords: innate immune response, cytokine storm, mathematical modelling

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 619–645 (Russian).

This work is supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: agreement no. 075-03-2020-223/3 (FSSF-2020-0018). Authors would like to express gratitude to anonymous reviewers for their valuable comments.

Введение

По данным ВОЗ, респираторные инфекции входят в список основных причин смертности людей в мире [W. H. O., 2021], причем уровень смертности от них увеличивается в последние десятилетия [Pinner et al., 1996; Armstrong, Conn, Pinner, 1999]. Продолжающаяся пандемия COVID-19 подчеркивает необходимость более глубокого понимания взаимодействия респираторных инфекций и иммунного ответа организма, особенно в случае вирусных патогенов.

Иммунный ответ на вирусную инфекцию имеет ряд свойств, общих для всех возбудителей, но имеет и ряд особенностей, соответствующих конкретному типу вируса [Burrell, Murphy, 2016; Chaplin, 2010]. После попадания вируса в организм срабатывают две формы иммунной защиты. Первая – врожденный иммунный ответ – представляет из себя набор механизмов немедленной реакции, ограничивающий повреждение тканей и предотвращающий распространение вируса на время, необходимое для развития адаптивного иммунного ответа. Врожденный иммунный ответ характеризуется неспецифической иммунной реакцией, которая опосредована определенными типами клеток (например, макрофагами), цитокинами и хемокинами [Medzhitov, 2007].

Участие клеток врожденного иммунного ответа в борьбе с вирусом играет важнейшую роль в защите организма. Эти клетки распознают антиген-независимым образом клетки, инфицированные вирусами, проявляют цитотоксическую активность и быстро продуцируют большое количество интерферона [Tosi, 2005]. Интерферон не оказывает прямого воздействия на вирус. Связываясь с клеткой, он запускает транскрипцию целого ряда генов, приводящую к выработке белков, ингибирующих репликацию вируса в данной клетке [Thimme, Lohmann, Weber, 2006].

Неспецифический иммунный ответ дает организму время на развитие адаптивного иммунного ответа, зависящего от патогена и потому требующего большего времени. На этапе адаптивного иммунного ответа Т- и В-лимфоциты способствуют элиминации инфицированных клеток, секреции патоген-специфических иммуноглобулинов и формированию иммунологической памяти [Medzhitov, Janeway, 1997].

Развитие вирусной инфекции в организме сопровождается воспалительной реакцией. Производство воспалительных цитокинов стимулируется инфицированными клетками и клетками врожденного иммунного ответа. Роль воспаления заключается в привлечении большего количества иммунных клеток к инфицированной ткани. Баланс между про- и противовоспалительными реакциями играет важную роль в контроле прогрессирования заболевания. Однако некоторые респираторные патогены, в том числе SARS-CoV-2, могут провоцировать дисбаланс воспалительной реакции и увеличенное производство воспалительных цитокинов. Это приводит к возникновению цитокинового шторма, который является одной из основных причин смертности при новом коронавирусном заболевании [Hu, Huang, Yin, 2020; Karki et al., 2021]. В данной работе мы разрабатываем математическую модель цитокинового шторма, возникающего в результате вирусных инфекций. Мы применяем эту модель к новой коронавирусной инфекции, однако в силу общности она может быть применима и к другим вирусным заболеваниям.

Вирусы респираторных заболеваний попадают в организм воздушно-капельным путем или при прямом контакте носа или глаз с зараженными поверхностями [Gautret et al., 2014]. Как только вирус достигает верхних дыхательных путей, инфекция начинает распространяться в организме, заражая эпителиальные клетки. Антигенпрезентирующие клетки (АПК), такие как дендритные клетки (ДК), макрофаги и моноциты, также подвержены воздействию инфекции [Jakubzick, Randolph, Henson, 2017]. Инфицированные антигенпрезентирующие и эпителиальные клетки стимулируют секрецию различных цитокинов, в том числе интерферона, модулирующего функции иммунной системы и индуцирующего противовирусную защиту [Subbarao, Mahanty, 2020]. Стоит отметить, что некоторые вирусы, такие как MERS-CoV, способны реплицироваться в моноцитах, макрофагах и ДК человека [Chu et al., 2015]. В отличие от этого вирусы SARS-CoV

и SARS-CoV-2 не могут размножаться в клетках иммунного ответа [Channappanavar, Perlman, 2017; Jafarzadeh et al., 2020].

Математическое моделирование широко используется для исследования иммунного ответа на вирусные инфекции (см. обзор литературы в [Eftimie, Gillard, Cantrell, 2016] и ссылки в работе [Bocharov et al., 2020]). Презентация антигена молекулами МНС рассматривается в [Kirschner et al., 2007] в рамках многомасштабной модели иммунного ответа. Система ОДУ, описывающая врожденный иммунный ответ на вирус гриппа, предложена в [Vassam et al., 2006; Canini, Carrat, 2010; Saenz et al., 2010]. Другие модели, также предложенные для вируса гриппа, анализируют эффекты адаптивного иммунного ответа, оставляя в стороне врожденный иммунный ответ и роль антигенпрезентирующих клеток (АПК) [Miao et al., 2010; Crauste et al., 2015]. В [Hancioglu, Swigon, Clermont, 2007; Bocharov, Romanyukha, 1994] рассмотрены основные этапы иммунного ответа, включающие АПК. В [Lee et al., 2009] авторы предлагают систему из 15 дифференциальных уравнений с 48 параметрами для прогнозирования врожденного и адаптивного иммунного ответа на инфекцию, вызванную вирусом гриппа А. Эта модель учитывает роль АПК, включая дендритные клетки (ДК), и использует дифференциальные уравнения с запаздыванием для учета временных задержек между вирусной инфекцией, активацией иммунных клеток и миграцией иммунных эффекторных клеток между тканевыми и лимфоидными компартментами.

Недавние статьи были посвящены взаимодействию между SARS-CoV-2 и иммунным ответом. Предложена модель с тремя ОДУ [Du, Yuan, 2020] для описания элементов адаптивного иммунного ответа, таких как CD8+, IgG и IgM. Модель дифференциальных уравнений с запаздыванием в [Chimal, 2021] содержит 11 уравнений, в том числе одно для температуры тела. Однако эти модели, основанные на ранее существовавших моделях вируса гриппа А, не учитывают некоторые аспекты иммунного ответа (такие как цитокины, в частности интерферон). Вместе с тем изучение иммунного ответа с одновременным учетом особенностей адаптивного и врожденного иммунного ответа приуменьшает важность врожденного иммунного ответа в сдерживании вируса. Кроме того, эти модели не учитывают определенные особенности вирусов типа SARS, а именно, что вирус не реплицируется в клетках иммунного ответа и может провоцировать возникновение цитокинового шторма.

В следующем разделе мы приведем компартментарную модель врожденного иммунного ответа и проанализируем различные режимы развития инфекции. Далее, мы дополним эту модель уравнением для провоспалительных цитокинов и изучим условия возникновения цитокинового шторма. Такой подход к моделированию является общепринятым при математическом моделировании в иммунологии и эпидемиологии и ранее применялся к моделированию кинетики инфекции для таких заболеваний, как ВИЧ-инфекция [Perelson et al., 1996], грипп типа А [Vassam et al., 2006; Lee et al., 2009], лимфоцитарный хориоменингит [de Boer et al., 2001], кинетика вируса иммунодефицита у обезьян. В заключительном разделе мы обсудим предложенные модели и полученные результаты.

Список сокращений

Далее перечисляются использованные в тексте сокращения:

АПК — антигенпрезентирующие клетки,
ДК — дендритные клетки,
ИФН — интерферон,
МФ — макрофаги,
ФНО — фактор некроза опухоли,
CD — кластер дифференцировки,
Ig — иммуноглобулин,

IL – интерлейкин,
 IP – интерферон γ индуцибельный белок,
 MCP1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1,
 MHC – главный комплекс гистосовместимости,
 MIP1 α – макрофагальный белок воспаления 1 α .

Моделирование врожденного иммунного ответа

Модель врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию

Патоген, попадающий в организм, первоначально сталкивается с первой линией защиты организма, созданной врожденным иммунным ответом. Придерживаясь *lex parsimoniae*, мы представляем врожденный иммунный ответ в виде схемы на рис. 1. Эта схема содержит ключевые аспекты врожденного иммунного ответа с учетом особенностей вирусов типа SARS, описанных в введении.

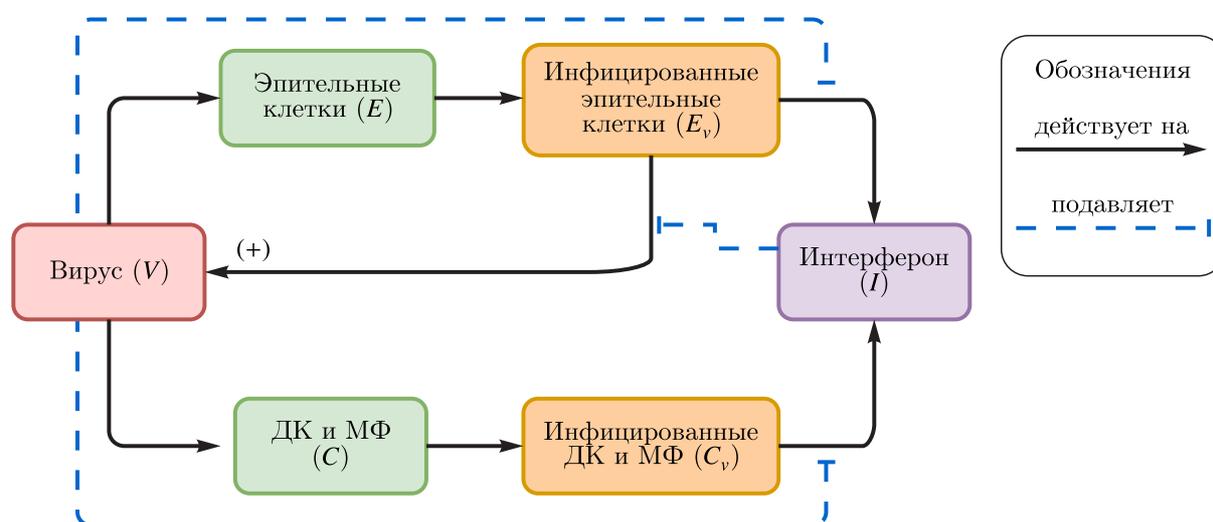


Рис. 1. Схематическое изображение врожденного иммунного ответа на респираторную вирусную инфекцию. Зеленые прямоугольники указывают на клетки, постоянно присутствующие в организме. Оранжевые прямоугольники обозначают клетки, пораженные вирусом. Фиолетовый прямоугольник отображает индуцированный иммунный ответ

Рассмотрим следующую систему дифференциальных уравнений для взаимодействия между врожденным иммунным ответом и вирусной инфекцией:

$$\frac{dE}{dt} = k_1(E_0 - E) - k_2EV, \tag{1}$$

$$\frac{dE_v}{dt} = k_2EV - \sigma_1E_v, \tag{2}$$

$$\frac{dC}{dt} = k_3(C_0 - C) - k_4CV, \tag{3}$$

$$\frac{dC_v}{dt} = k_4CV - \sigma_2C_v, \tag{4}$$

$$\frac{dV}{dt} = f(I)E_v - \sigma_3V, \tag{5}$$

$$\frac{dI}{dt} = g(V)(C_v + \kappa E_v) - \sigma_4I, \tag{6}$$

где

$$f(I) = \frac{f_0}{1 + f_1 I}, \quad g(V) = g_0 e^{-g_1 V}.$$

В уравнении (1) первый член в правой части описывает производство неинфицированных эпителиальных клеток E , пропорциональное отклонению текущей концентрации от нормального физиологического значения E_0 . Эпителиальные клетки дифференцируются от базальных клеток, которые не инфицированы вирусом SARS-CoV-2. Выражение $k_2 E V$ в этом уравнении характеризует скорость заражения неинфицированных клеток вирусом.

Тот же член определяет скорость производства инфицированных клеток E_v в уравнении (2), в то время как второй член в правой части этого уравнения характеризует их гибель. Если другие ткани также инфицированы, как это может быть в случае SARS-CoV-2, то клетки E_v модели также должны включать другие типы клеток. Таким образом, в более общей формулировке E представляет собой концентрацию клеток, восприимчивых к инфекции, а E_v представляет собой концентрацию инфицированных клеток. В этом случае модель и анализ остаются прежними.

Уравнения (3) и (4) для концентраций неинфицированных антигенпредставляющих клеток C и инфицированных клеток C_v аналогичны двум предыдущим уравнениям.

Уравнение (5) для концентрации вируса V описывает репликацию вируса в инфицированных эпителиальных клетках и гибель вируса. Скорость репликации вируса предполагается обратно пропорциональной концентрации интерферона I . Интерферон подавляет репликацию вируса, активируя регуляцию посредством белка JAK-STAT [Samuel, 2001]. Кинетика интерферона описывается уравнением (6) с его производством инфицированными эпителиальными клетками (E_v) и главным образом АПК (C_v) и его деградацией. Выработка интерферона подавляется вирусом, как это показано для SARS-CoV-2 [Hadjadj et al., 2020]. Отметим, что функции $f(I)$ и $g(V)$ рассматриваются в разных формах: дробно-линейной и экспоненциальной. Такой выбор функций представляется более подходящим для анализа данной модели, так как при той же начальной скорости затухания при 0 экспоненциальная функция убывает быстрее. Это соответствует более эффективной регуляции подавления интерферона вирусом, что, по-видимому, имеет место в случае SARS-CoV-2. Более детальное описание параметров и переменных приведено в таблицах 1 и 3.

Стационарные решения и динамическое поведение

В этом разделе мы определяем стационарные точки системы (1)–(6), изучаем их устойчивость и динамику решений. Приравняв правые части уравнений (1)–(4) к 0, мы получаем

$$E = \frac{k_1 E_0}{k_1 + k_2 V}, \quad E_v = \frac{k_1 k_2 E_0 V}{\sigma_1 (k_1 + k_2 V)}, \quad C = \frac{k_3 C_0}{k_3 + k_4 V}, \quad C_v = \frac{k_3 k_4 C_0 V}{\sigma_2 (k_3 + k_4 V)}.$$

Мы подставляем эти выражения в уравнения (5), (6):

$$\frac{dV}{dt} = f(I) \frac{k_1 k_2 E_0 V}{\sigma_1 (k_1 + k_2 V)} - \sigma_3 V, \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = g(V) \left(\frac{k_3 k_4 C_0 V}{\sigma_2 (k_3 + k_4 V)} + \kappa \frac{k_1 k_2 E_0 V}{\sigma_1 (k_1 + k_2 V)} \right) - \sigma_4 I. \quad (8)$$

Пусть

$$f(I) = \frac{f_0}{1 + f_1 I}.$$

Тогда из уравнения (7) для $V \neq 0$ следует, что

$$I = \frac{a_1}{1 + b_1 V} - d_1 \equiv F(V),$$

где

$$a_1 = \frac{k_2 E_0 f_0}{f_1 \sigma_1 \sigma_3}, \quad b_1 = \frac{k_2}{k_1}, \quad d_1 = \frac{1}{f_1},$$

и из уравнения (8) получаем

$$I = Vg(V) \left(\frac{a_2}{1 + b_1 V} + \frac{a_3}{1 + b_2 V} \right) \equiv G(V),$$

где

$$a_2 = \frac{\kappa k_2 E_0}{\sigma_1 \sigma_4}, \quad a_3 = \frac{k_4 C_0}{\sigma_2 \sigma_4}, \quad b_2 = \frac{k_4}{k_3}.$$

Тогда из равенства $F(V) = G(V)$ получаем

$$Vg(V) = \frac{(a_1 - d_1(1 + b_1 V))(1 + b_2 V)}{a_2(1 + b_2 V) + a_3(1 + b_1 V)}. \quad (9)$$

Параметры модели были определены из литературы (см. [Lee et al., 2009] и таблицу 1 в приложении). Следует отметить, что параметры иммунного ответа специфичны для конкретного пациента и допускают большой разброс. Изменение параметров в установленном диапазоне значений позволило нам выявить различные режимы прогрессирования инфекции.

- **Бистабильность системы.** Подставляя оценочные значения из таблицы 1 приложения в уравнение (9), мы определяем наличие трех положительных стационарных точек. Это соответствует случаю бистабильности системы, при котором первая и третья стационарные точки устойчивы. Концентрация вируса в третьей стационарной точке существенно больше по сравнению с первой. Бистабильность системы подразумевает различную динамику в зависимости от начальных вирусных нагрузок (рис. 2).
- **Моностабильность системы с большим значением вирусной нагрузки.** Случай с единственной устойчивой точкой и большой концентрацией вируса реализуется для достаточно малой скорости выработки интерферона ($g_0 \leq 373$, здесь и далее размерности параметров указаны в таблице 1) или для небольшой скорости элиминации вируса ($\sigma_3 \leq 0,75$). Уменьшение значения σ_3 увеличивает стационарную концентрацию вируса. Как и следовало ожидать, увеличение скорости вывода интерферона ($\sigma_4 \geq 1,34$) или, в свою очередь, увеличение скорости производства вируса ($f_0 \geq 2,53$) также приводит систему к такой динамике. Характерной чертой этого случая является появление большого пика вирусной нагрузки, которая наблюдается либо при низкой, либо при высокой начальной вирусной нагрузке. При более высокой начальной вирусной нагрузке максимальное значение вирусной нагрузки возрастает и достигается быстрее (рис. 3).
- **Моностабильность системы с небольшим значением вирусной нагрузки.** При небольшой скорости производства вирусов ($f_0 \leq 1,54$ или $k_1 \leq 0,0031$) система становится одноустойчивой, с небольшим значением вирусной нагрузки (не показано). Низкое влияние вируса на выработку интерферона ($g_1 \leq 0,0048$) или высокое влияние интерферона на выработку вируса ($f_1 \leq 0,0008$) также может вызвать этот эффект.

- **Периодические колебания.** Если значение вирусной нагрузки V в стационарной точке меньше некоторого критического значения, то возникают периодические колебания (рис. 4). Если же значение V превышает это критическое значение, то колебания затухают (рис. 3). Данный режим может быть получен при одновременном уменьшении значения параметров k_1 и g_0 , причем период колебаний уменьшается при уменьшении g_0 .

Другие параметры, такие как уровень инфицирования эпителиальных клеток вирусом k_2 , уровень смертности неинфицированных дендритных клеток и макрофагов k_3 , уровень инфицирования ДК и МФ вирусом k_4 и уровень смертности инфицированных ДК и МФ σ_2 , являются менее существенными в том смысле, что поведение системы зависит от них в меньшей степени. Уменьшение σ_1 приводит к значительному увеличению большого стационарного значения. Напротив, увеличение значения f_1 приводит к дальнейшему уменьшению малого стационарного значения в случаях моностабильности с небольшим значением вирусной нагрузки или первой устойчивой точки в бистабильном случае.

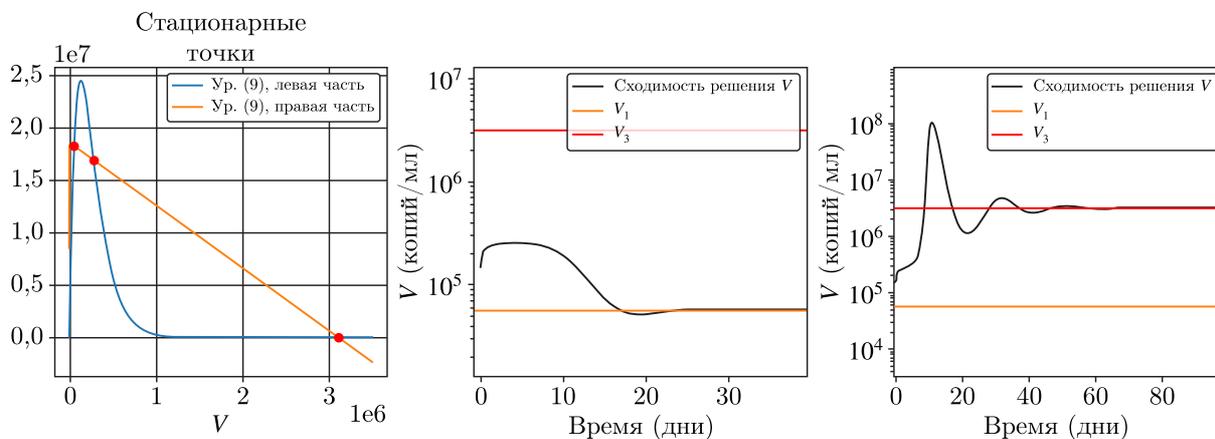


Рис. 2. Слева: решения уравнения (9) в бистабильном случае. В центре: сходимость к первой стационарной точке при начальной вирусной нагрузке $V(0) = 1,48 \cdot 10^5$. Справа: сходимость к третьей стационарной точке при начальной вирусной нагрузке $V(0) = 1,5 \cdot 10^5$. Здесь и ниже значения параметров, не указанных в подписи к рисунку, приведены в таблице 1

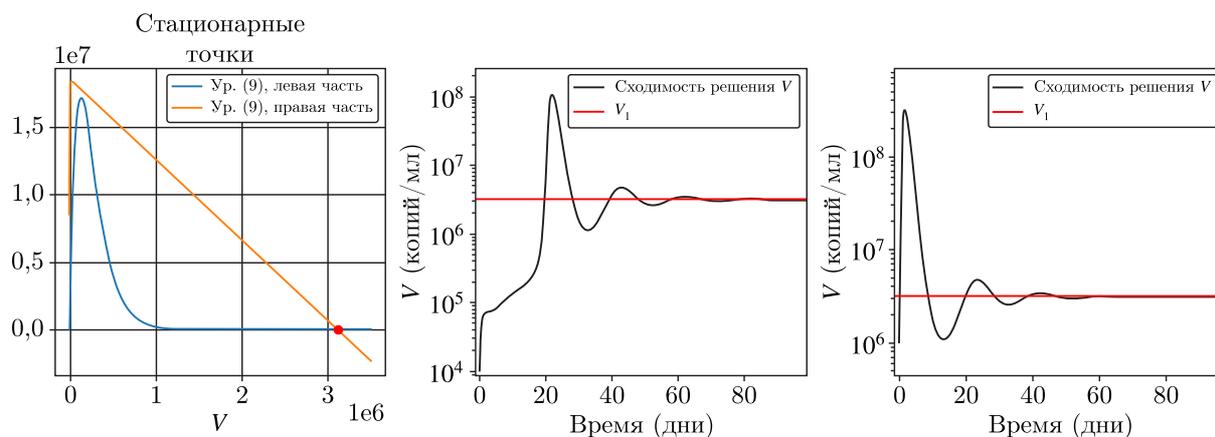


Рис. 3. Слева: решение уравнения (9) в моностабильном случае с большим значением вирусной нагрузки. Сходимость решения к единственной стационарной точке при начальной вирусной нагрузке $V(0) = 10^4$ (в центре) и $V(0) = 10^6$ (справа). Скорость производства интерферона $g_0 = 350$

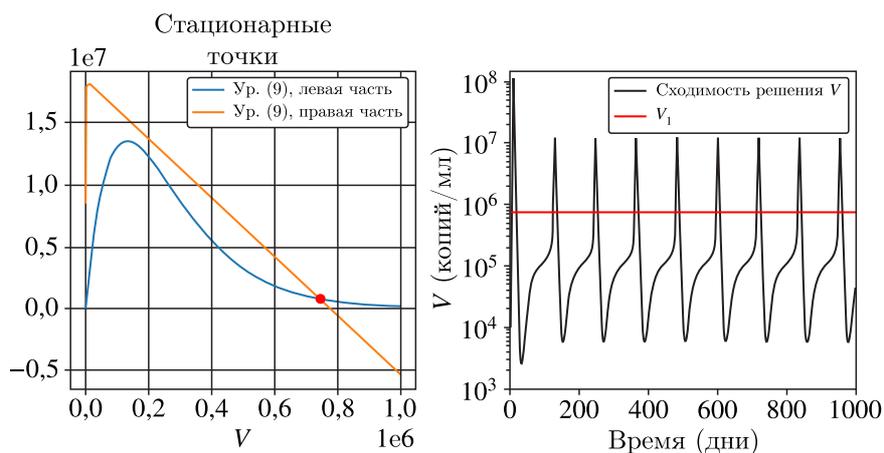


Рис. 4. Слева: решение уравнения (9) для значений параметров, при которых возникают периодические колебания, $V(0) = 10^4$, $g_0 = 275$, $k_1 = 0,001$

Динамика инфекции с врожденным иммунным ответом

Система (1)–(6) решалась численно с использованием программного обеспечения Python и функцией `solve_ivp` для решения обыкновенных дифференциальных уравнений с применением метода Рунге–Кутты четвертого порядка точности с оценкой погрешности менее 10^{-8} . Значения параметров и начальные значения переменных описаны в таблицах 1 и 3 приложения, соответственно.

Сходимость к стационарному решению занимает приблизительно $t = 100$ дней, хотя скорость сходимости зависит от начальной вирусной нагрузки. Следует отметить, что случаи неустойчивости системы с малым или с большим значениями аналогичны первой или третьей стационарным точкам в бистабильном случае соответственно. В связи с этим мы сосредоточимся на анализе поведения системы в бистабильном случае. Кроме того, этот случай более уместен для анализа зависимости динамики системы от начальной вирусной нагрузки.

В случае низкой начальной вирусной нагрузки ($V(0) < 148\,325$) решение сходится к первой устойчивой стационарной точке, проходя через максимальное значение примерно при $t = 1,5$ дня. Наличие инфекции стимулирует выработку интерферона, который быстро достигает высокой концентрации и сохраняет это значение. Время достижения максимальной концентрации интерферона соответствует точке перегиба на графике концентрации вируса, после чего концентрация вируса стремится к своему стационарному значению. Чем ниже вирусная нагрузка, тем быстрее вирус достигает своего стационарного значения при низкой концентрации вируса в организме. Пример такого поведения показан в левой половине рис. 5.

В случае высоких начальных вирусных нагрузок ($V(0) \geq 148\,325$) решение сходится ко второму устойчивому стационарному состоянию. При небольшой начальной вирусной нагрузке существует определенный инкубационный период, прежде чем концентрация вируса начнет заметно расти. Чем выше начальная вирусная нагрузка, тем короче инкубационный период. Инкубационный период достигает 25,12 дней для $V(0) = 148\,325$. Кроме того, более высокая начальная вирусная нагрузка приводит к большему пику концентрации вируса (рис. 6).

Одним из важных свойств рассматриваемой модели является то, что инкубационный период и максимальная вирусная нагрузка зависят от начальной вирусной нагрузки (рис. 6). При высокой скорости выработки интерферона ($g_0 = 700$) начальные вирусные нагрузки также должны быть достаточно большими для перехода с первой на третью стационарную точку. При небольших начальных вирусных нагрузках и низких концентрациях вируса система остается без пика

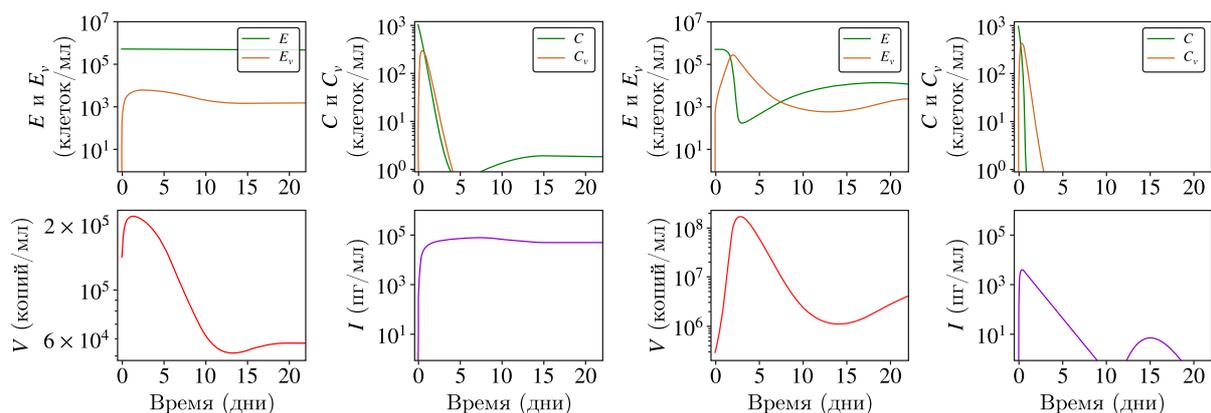


Рис. 5. Численное моделирование системы (1)–(6). Поведение модели для различных начальных вирусных нагрузок в бистабильном случае. Слева: начальная вирусная нагрузка $V(0) = 141 \cdot 10^3$ приводит к сходимости к первому устойчивому стационарному состоянию. Справа: начальная вирусная нагрузка $V(0) = 28 \cdot 10^4$ приводит к сходимости ко второму устойчивому стационарному состоянию. Цвета кривых соответствуют цветам прямоугольников на рис. 1

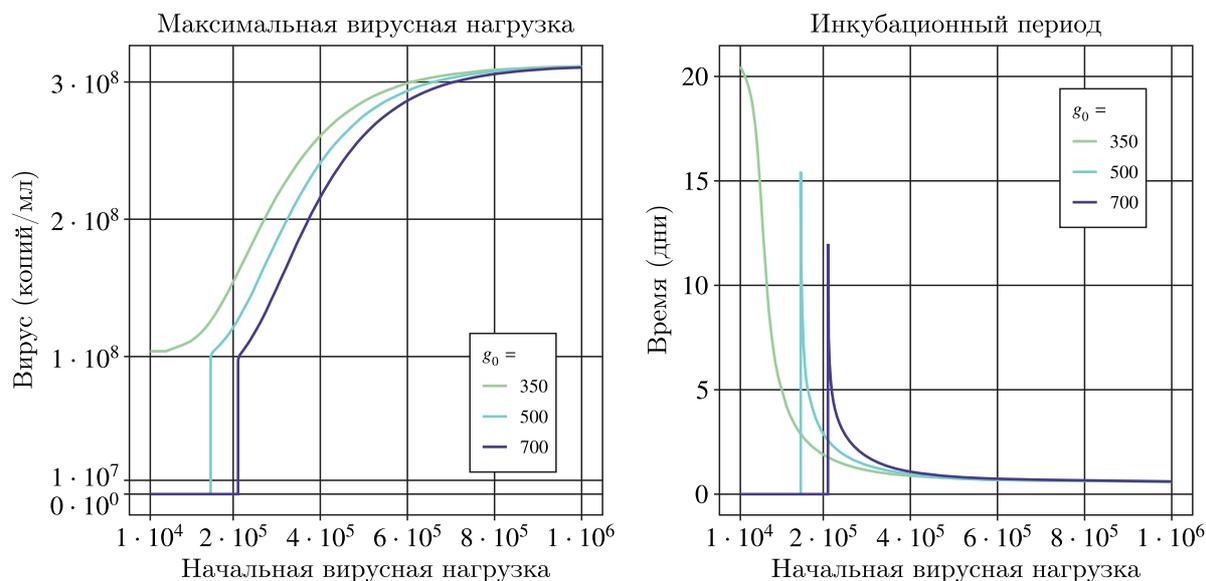


Рис. 6. Максимальная вирусная нагрузка (слева) и инкубационный период (справа) как функции начальной вирусной нагрузки при численном моделировании системы (1)–(6). Вертикальные линии — это значения вирусной нагрузки, при которых сходимое решение меняется с первой стационарной точки на третью. Фиолетовая линия соответствует моностабильному случаю с одной стационарной точкой с большим значением вирусной нагрузки

вирусной нагрузки и без четко определяемого инкубационного периода. Для значения g_0 переход происходит при $V(0) \approx 2 \cdot 10^5$. Дальнейшее увеличение начальной вирусной нагрузки приводит к увеличению максимальной вирусной нагрузки и уменьшению инкубационного периода.

С другой стороны, низкая скорость выработки интерферона ($g_0 = 350$) приводит к моностабильности с большим значением вирусной нагрузки. В этом случае решение сходится к единственной стационарной точке для любой начальной вирусной нагрузки. Аналогичное поведение системы наблюдается при различных значениях коэффициента f_1 , характеризующего влияние интерферона на скорость размножения вируса.

Следовательно, мы можем сделать вывод, что высокая начальная вирусная нагрузка не только сокращает инкубационный период, но и стимулирует более интенсивную репликацию вируса при большей вирусной нагрузке. Эти выводы согласуются с клиническими наблюдениями за госпитализированными и не госпитализированными пациентами, проведенными во время эпидемии SARS-CoV 2 [Fajnzylber et al., 2020; Pan et al., 2020]. При этом концентрация интерферона, производство которого стимулируется инфекцией, быстро достигает максимального значения. Однако увеличение начальной вирусной нагрузки приводит к снижению выработки интерферона. Пример такого поведения мы можем видеть на рис. 5: при начальной вирусной нагрузке $141 \cdot 10^3$ концентрация интерферона достигает значения $7,62 \cdot 10^4$, в то время как при начальной вирусной нагрузке $28 \cdot 10^4$ максимальная концентрация интерферона достигает $3,84 \cdot 10^3$.

Моделирование цитокинового шторма

Модель цитокинового шторма в ответ на вирусную инфекцию

Цитокиновый шторм, или гиперцитокинемия, — это физиологическая реакция, при которой происходит чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы посредством воспалительных цитокинов.

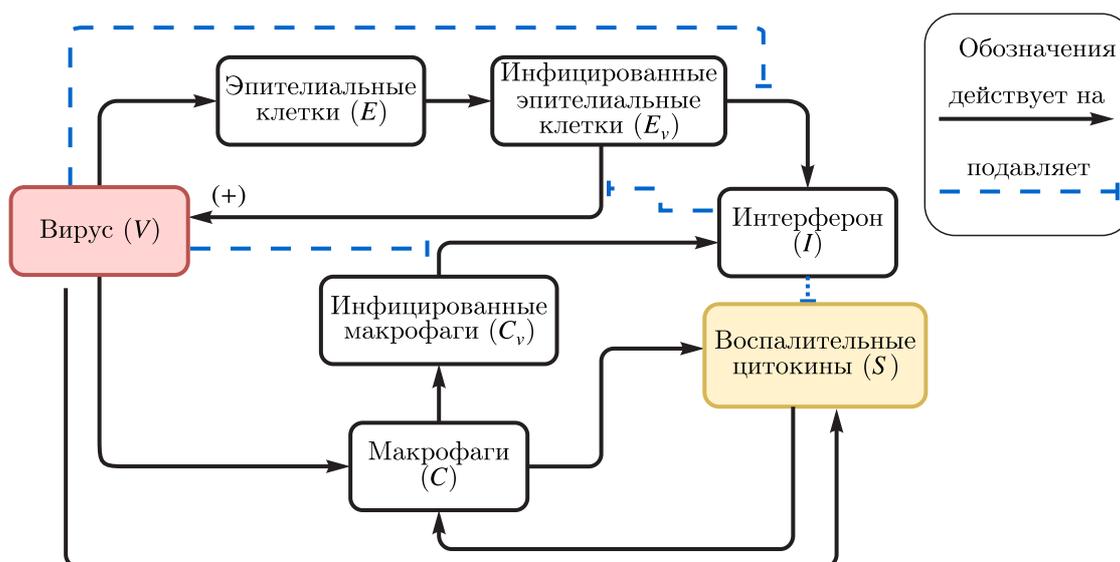


Рис. 7. Взаимодействие врожденного иммунного ответа с воспалительными цитокинами

В случае респираторной вирусной инфекции инфицированные эпителиальные клетки и инфицированные антигенпрезентирующие клетки стимулируют синтез интерферона (I) в качестве первой линии защиты организма (рис. 7). Интерферон в свою очередь активирует производство провоспалительных цитокинов (S), таких как IL-6, IL-1, IL-2, IL-7, IL-10, IP-10, MCP1, MIP1 α и ФНО [Enzo Life Sciences, 2021; Huang et al., 2020]. Само присутствие вирионов также стимулирует секрецию этих провоспалительных цитокинов макрофагами. Эти секретируемые провоспалительные цитокины регулируют пролиферацию других клеток иммунной системы, таких как дендритные клетки, макрофаги, наивные Т- и В-лимфоциты (C), которые в свою очередь также способствуют секреции провоспалительных цитокинов (S). Дисбаланс иммунного ответа может привести к избыточному производству воспалительных цитокинов [Tau et al., 2020]. Эта избыточная реакция врожденного иммунного ответа может привести к серьезным осложнениям для пациента. Рис. 7 показывает схему взаимодействия между цитокинами и иммунными клетками.

Мы рассматриваем следующую систему уравнений для описания действия воспалительных цитокинов при врожденном иммунном ответе:

$$\frac{dE}{dt} = k_1(E_0 - E) - k_2EV, \quad (10)$$

$$\frac{dE_v}{dt} = k_2EV - \sigma_1E_v, \quad (11)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{r_1S}{1 + r_2S} + k_3(C_0 - C) - k_4CV, \quad (12)$$

$$\frac{dC_v}{dt} = k_4CV - \sigma_2C_v, \quad (13)$$

$$\frac{dV}{dt} = f(I)E_v - \sigma_3V, \quad (14)$$

$$\frac{dI}{dt} = g(V)(C_v + \kappa E_v) - \sigma_4I, \quad (15)$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{r_3S}{1 + r_4S}C + p(V, I) - \sigma_S S, \quad (16)$$

где

$$f(I) = \frac{f_0}{1 + f_1I}, \quad g(V) = g_0e^{-g_1V}, \quad p(V, I) = \frac{p_1V}{1 + p_2V + p_3I}.$$

Значения параметров для этой системы и начальные условия приведены в таблицах 1–3 в приложении. В этом разделе мы исследуем количество стационарных точек в системе при одной и тоже начальной вирусной нагрузке ($V(0) = 2,6 \cdot 10^5$) в зависимости от начальной концентрации антигенпрезентирующих клеток C . Для исследования цитокинового шторма основные изменения в модели врожденного иммунного ответа, проанализированные в предыдущем разделе, отражены в уравнении (12) и в дополнительном уравнении (16), описывающем концентрацию провоспалительных цитокинов. На увеличение концентрации АПК, особенно макрофагов, непосредственно влияют провоспалительные цитокины, которые стимулируют пролиферацию этих клеток с параметрами скорости r_1 и r_2 . Это отражено в первом члене справа в уравнении (12). В уравнении (16) первый член описывает, как секреция провоспалительных цитокинов стимулируется увеличением их концентрации непосредственно через антигенпрезентирующие клетки. Второй член уравнения $p(V, I)$ предполагает насыщающую зависимость скорости выработки цитокинов от концентрации вируса и обратную зависимость от концентрации интерферона. Наконец, третий член характеризует деградацию цитокинов с удельной скоростью σ_S . Более детальное описание параметров и переменных приведено в таблицах 1, 2 и 3. Анализ модели, предложенной в этом разделе, позволит нам исследовать условия возникновения цитокинового шторма.

Стационарные решения

Аналогично исследованию врожденного иммунного ответа перейдем к определению стационарных точек для анализа цитокинового шторма. Из уравнений (10)–(16) получим стационарные решения:

$$E = \frac{k_1E_0}{k_1 + k_2V}, \quad E_v = \frac{k_1k_2E_0V}{\sigma_1(k_1 + k_2V)},$$

$$C = \frac{k_3C_0(1 + r_2S) + r_1S}{(k_3 + k_4V)(1 + r_2S)}, \quad C_v = \frac{k_4V(k_3C_0(1 + r_2S) + r_1S)}{\sigma_2(k_3 + k_4V)(1 + r_2S)}.$$

Подставим в уравнения (14)–(16):

$$\frac{dV}{dt} = f(I) \frac{k_1 k_2 E_0 V}{\sigma_1 (k_1 + k_2 V)} - \sigma_3 V, \tag{17}$$

$$\frac{dI}{dt} = Vg(V) \left(\frac{k_4 (k_3 C_0 (1 + r_2 S) + r_1 S)}{\sigma_2 (k_3 + k_4 V) (1 + r_2 S)} + \kappa \frac{k_1 k_2 E_0}{\sigma_1 (k_1 + k_2 V)} \right) - \sigma_4 I, \tag{18}$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{r_3 S}{1 + r_4 S} \left(\frac{k_3 C_0 (1 + r_2 S) + r_1 S}{(k_3 + k_4 V) (1 + r_2 S)} \right) + p(V, I) - \sigma_S S, \tag{19}$$

из (19) выведем

$$\sigma_S S = \frac{r_3 S (k_3 C_0 (1 + r_2 S) + r_1 S)}{(1 + r_4 S) (1 + r_2 S) (k_3 + k_4 V)} + p(V, I). \tag{20}$$

Для упрощения анализа стационарных точек, определяемых уравнением (20), начнем со случая $p(V, I) = 0$.

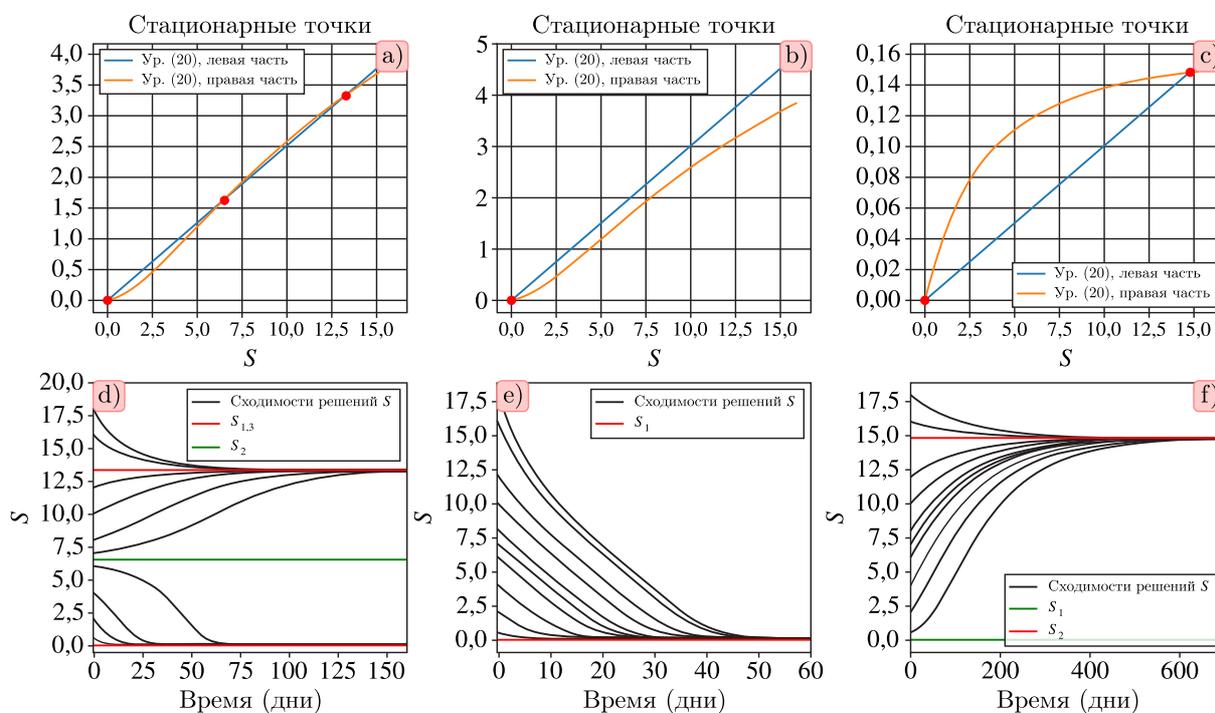


Рис. 8. Решение уравнения (20). Верхний ряд соответствует стационарным решениям уравнения, исходя из предположения, что $p(V, I) = 0$. Графики соответствуют следующим значениям: слева (а и d): $r_1 = 3, r_2 = 0,1, r_3 = 1, r_4 = 0,1, \sigma_S = 0,25$; в центре (b и e): $r_1 = 3, r_2 = 0,1, r_3 = 1, r_4 = 0,1, \sigma_S = 0,3$; справа (с и f): $r_1 = 1,4, r_2 = 0,8, r_3 = 1, r_4 = 0,5, \sigma_S = 0,01$. Второй ряд показывает сходимости решения к устойчивым стационарным точкам, представленным в первом ряду, соответственно при различных начальных условиях

Значения параметров соответствуют значениям, используемым в модели врожденного иммунного ответа и приведенным в таблице 1 приложения. Пусть V является константой. Тогда, в зависимости от значений параметров r_1, r_2, r_3, r_4 и σ_S , мы получаем три случая при решении уравнения (20).

- Одна стационарная точка (см. рис. 8, b). Решение сходится к 0 при всех начальных условиях (рис. 8, e).

- Две стационарные точки (рис. 8, *c*). Решение уравнения сходится к стационарной точке $S_2 = 14,811$ при любых начальных условиях для S , в том числе и для малых начальных значений (рис. 8, *f*). При этом стационарная точка $S_1 = 0$ является неустойчивой.
- Три стационарные точки (рис. 8, *a*). Сходимость решения к первой или третьей стационарным точкам зависит от начального значения $S_{initial}$. Если начальное условие меньше значения второй стационарной точки (зеленая линия, $S_2 = 6,53$), то решение сходится к первой стационарной точке, $S_1 = 0$. Для всех остальных начальных условий решение сходится к третьей стационарной точке, $S_3 = 13,35$ (рис. 8, *d*).

Предлагаемые значения параметров позволяют нам наблюдать случаи моно- и бистабильности. С учетом выше установленных параметров мы теперь переходим к изучению поведения системы при $p(V, I) > 0$.

Динамика цитокинового шторма

В этом разделе мы будем исследовать динамику поведения системы (10)–(16) для изучения цитокинового шторма, предполагая начальную концентрацию вируса заданной ($V(0) = 2,6 \cdot 10^5$). Мы будем варьировать концентрацию клеток иммунного ответа, производящих воспалительные цитокины. В зависимости от значения параметров эта система может иметь одну или две устойчивые стационарные точки (рис. 9 и 10).

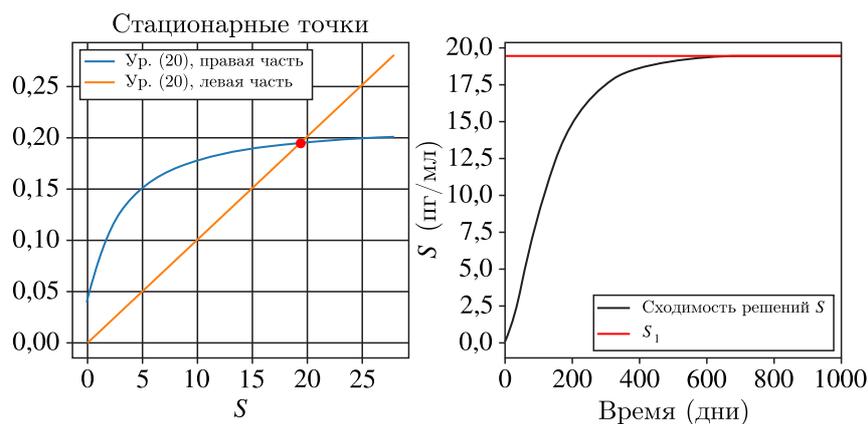


Рис. 9. Слева: решение уравнения (20) при наличии единственной стационарной точки. Справа: численное решение системы уравнения (10)–(16). График показывает сходимость концентрации провоспалительных цитокинов к соответствующему стационарному значению (красная прямая). Начальное условие: $S(0) = 0$. Значения параметров: $r_1 = 1,4$, $r_2 = 0,8$, $r_3 = 1$, $r_4 = 0,5$, $\sigma_S = 0,01$, $p_1 = 0,4$, $p_2 = 10$, $p_3 = 0,2$

Пусть V и I являются положительными константами. Тогда из (20) и рис. 8 мы можем заключить, что все стационарные точки принимают положительные значения, отличные от нуля.

- **Моностабильность системы с провоспалительными цитокинами.** Для значений параметров, использованных на рис. 9 (слева), имеется единственная положительная стационарная точка. Решение уравнения (16), соответствующее провоспалительным цитокинам, сходится к этому стационарному значению (рис. 9, справа). Выбор начальной вирусной нагрузки влияет только на время сходимости решения к стационарному значению.
- **Бистабильность системы с провоспалительными цитокинами.** Для значений параметров, использованных на рис. 10, имеются три положительные стационарные точки. Начальное условие $C(0) = 0$ соответствует нулевой концентрации неинфицированных дендритных клеток и макрофагов. При данном начальном условии концентрация $S(t)$ сходится

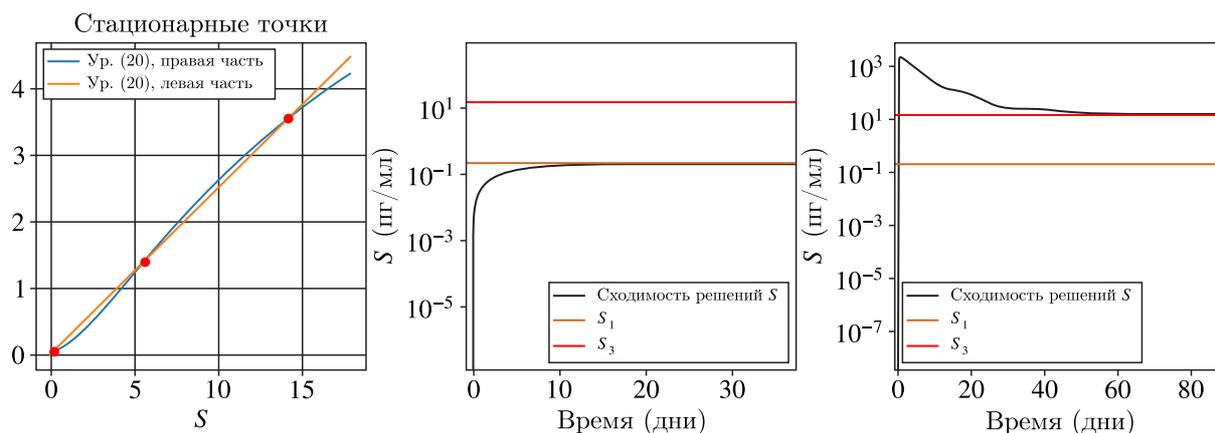


Рис. 10. Слева: решение уравнения (20) в случае бистабильности. В центре: сходимость концентрации провоспалительных цитокинов к первому стационарному значению при начальном условии $C(0) = 0$. Справа: сходимость концентрации провоспалительных цитокинов к третьему стационарному значению при начальном условии $C(0) = 10^3$. Значения параметров: $r_1 = 3, r_2 = 0,1, r_3 = 1, r_4 = 0,1, \sigma_S = 0,25, p_1 = 0,4, p_2 = 10, p_3 = 0,2$. Начальное условие для провоспалительных цитокинов: $S(0) = 0$

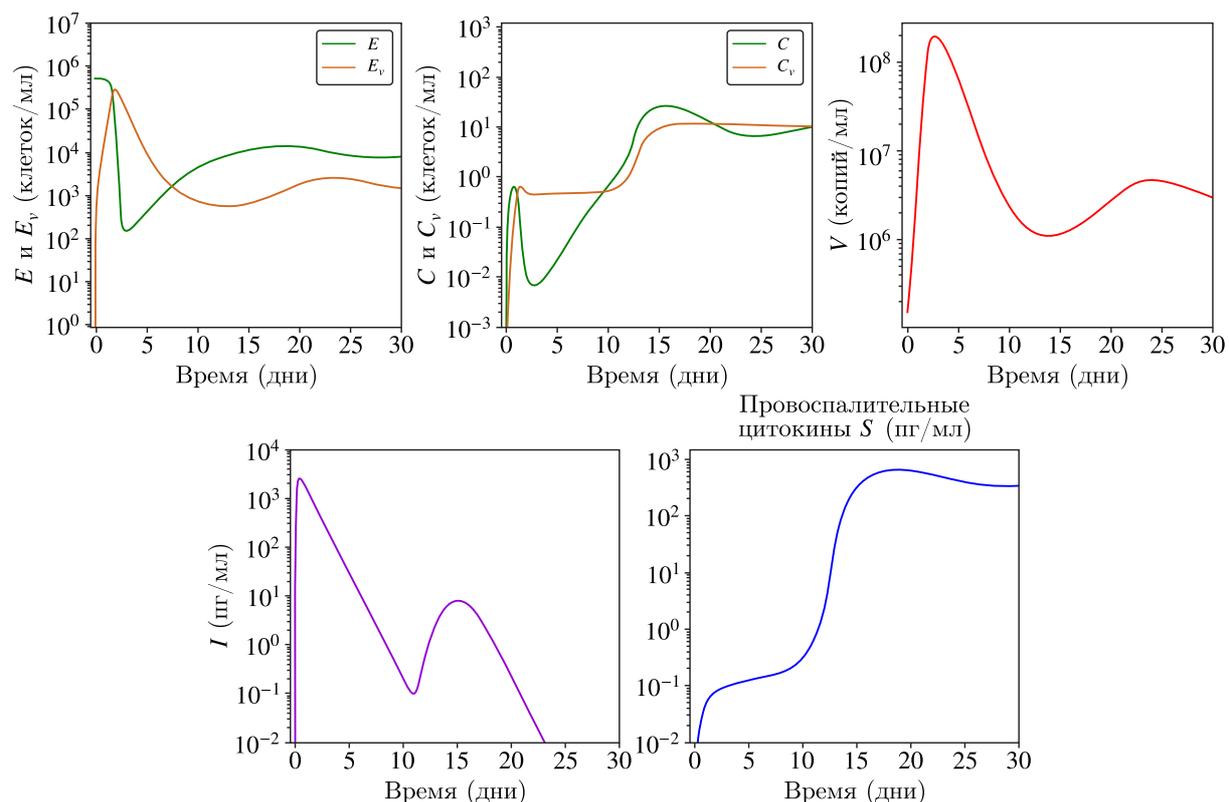


Рис. 11. Численное решение системы (10)–(16). Значения параметров для численного эксперимента соответствуют описанным в таблицах 1 и 2 приложения, кроме $k_4 = 10^{-6}$. Начальные условия соответствуют условиям, перечисленным в таблице 3. Начальное значение: $V(0) = 1,5 \cdot 10^5$

к первому стационарному значению, $S_1 = 0,2$ (рис. 10, в центре). При изменении начальной концентрации ($C(0) = 10^3$) концентрация провоспалительных цитокинов S сходится к третьему стационарному значению, $S_3 = 14,208$ (рис. 10, справа). Следует отметить,

что $C(0) = 10^3$ является начальным значением, используемым при изучении врожденного иммунного ответа.

Заметим, что бистабильный случай наблюдается для значения параметра $p_1 \in (0; 1,78]$. При этом если $p_1 \in (0; 1,59]$, то концентрация S провоспалительных цитокинов стремится к первой стационарной точке. Если $p_1 \in [1,6; 1,78]$, то концентрация $S(t)$ сходится к третьей стационарной точке независимо от начальной концентрации макрофагов C . В этом случае, при значениях параметров, указанных в таблицах 1 и 2, наблюдается быстрый рост концентрации провоспалительных цитокинов к максимальному значению, соответствующему третьей стационарной точке. При уменьшении параметра ($k_4 = 10^{-6}$) концентрация $S(t)$ сначала приближается к первой стационарной точке с низкой концентрацией провоспалительных цитокинов, а потом переходит на третью стационарную точку с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов. На рис. 11 представлены результаты численного решения системы (10)–(16) при значении параметра $k_4 = 10^{-6}$. Таким образом, цитокиновый шторм может возникать не сразу, а на определенной стадии развития заболевания.

Воспалительная смерть клеток

Воспалительные цитокины могут спровоцировать гибель клеток, что приводит к выработке еще большего количества воспалительных цитокинов [Karki, Kanneganti, 2021]. Эта положительная обратная связь может повлиять на развитие цитокинового шторма. Чтобы изучить этот эффект, дополним предыдущую модель уравнением, описывающим концентрацию R клеток, восприимчивых к гибели от воспаления:

$$\frac{dR}{dt} = -a_1RS + k_5(R_0 - R). \quad (21)$$

Первый член в правой части этого уравнения описывает гибель клеток из-за действия воспалительных цитокинов, в то время как второй член характеризует приток, или пролиферацию, клеток до тех пор, пока их концентрация не достигнет своего нормального физиологического значения. Уравнение, описывающее концентрацию S воспалительных цитокинов, содержит дополнительный член, соответствующий увеличению концентрации воспалительных цитокинов вследствие гибели клеток:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{r_3S}{1 + r_4S}C + a_2RS + p(V, I) - \sigma_S S. \quad (22)$$

Отметим, что снижение концентрации цитокинов из-за взаимодействия с клетками компенсируется их производством из-за гибели клеток. Все остальные члены в этом уравнении и во всех других уравнениях остаются такими же, как и ранее. Для простоты рассмотрим взаимодействие цитокинов и клеток в форме закона действующих масс. Все нижеприведенные выводы остаются в силе в случае кинетики насыщения $\frac{S}{1+kS}$ в отношении концентрации воспалительных цитокинов.

Начнем со случая, в котором концентрация воспалительных макрофагов C и концентрация вируса V равны 0. Тогда уравнение (22) записывается в следующем виде:

$$\frac{dS}{dt} = a_2RS - \sigma_S S. \quad (23)$$

Вместе с уравнением (21) оно образует замкнутую систему для двух концентраций. Эта система имеет две стационарные точки: $R = R_0, S = 0$ и $R_1 = \frac{\sigma_S}{a_2}, S_1 = \frac{k_5(R_0 - R_1)}{a_1 R_1}$. Следовательно, есть два возможных случая.

- Если $\sigma_S > a_2 R_0$, то $R_1 > R_0$ и $S_1 < 0$. В этом случае точка $(R_0, 0)$ глобально асимптотически устойчива. К ней сходятся все решения системы (21), (23) с неотрицательными начальными условиями. Концентрация воспалительных цитокинов, если она изначально отлична от нуля, экспоненциально уменьшается.
- Если $\sigma_S < a_2 R_0$, то $R_1 < R_0$ и $S_1 > 0$. В этом случае точка $(R_0, 0)$ становится неустойчивой, в то время как точка (R_1, S_1) становится устойчивой. Решение системы (21), (23) с любым положительным $S(0)$ сходится к этой точке.

Во втором случае гибель клеток инициируется любой небольшой концентрацией воспалительных цитокинов. Следовательно, в нормальных физиологических условиях имеем $\sigma_S > a_2 R_0$, то есть воспалительная смерть клеток отсутствует. Однако значения этих параметров остаются неизменными во время воспаления. Следовательно, мы приходим к выводу, что $\sigma_S > a_2 R_0$ даже во время вирусной инфекции.

Теперь мы можем описать различные сценарии поведения решений полной модели (10)–(15), (21), (22) с соответствующими биологическими интерпретациями. Если система (10)–(16) (без воспалительной смерти клеток) описывает цитокиновый шторм, то введение воспалительной смерти клеток увеличивает его за счет дополнительного производства цитокинов. Если система (10)–(16) описывает нормальную воспалительную реакцию, то дополнительная выработка цитокинов из-за гибели клеток может привести к цитокиновому шторму.

С другой стороны, если вирус выводится из организма и провоспалительные макрофаги исчезают, то гибель клеток сама по себе не может поддерживать цитокиновый шторм. Концентрация воспалительных цитокинов будет снижаться. Таким образом, воспалительная гибель клеток может усилить цитокиновый шторм, но она не может инициировать его без врожденного иммунного ответа.

Анализ чувствительности модели к параметрам

Анализ чувствительности позволяет ранжировать параметры модели по степени влияния на те или иные характеристики ее поведения. В данном анализе мы изменяли каждый параметр по отдельности на $\pm 20\%$, наблюдаемой величиной была максимальная концентрация вируса. По изменению последней мы рассчитывали коэффициенты чувствительности (рис. 12). При изменении параметров на $\pm 10\%$ результаты были аналогичными, лишь с незначительными изменениями (данные не показаны).

При врожденном иммунном ответе (рис. 12, слева) увеличение константы влияния вируса на выработку интерферона (g_1) и скорости репликации вируса (f_0) значительно увеличивает пик концентрации вируса в организме, и соответствующие коэффициенты чувствительности самые большие. Немного меньшее влияние оказывает увеличение константы скорости деградации интерферона (σ_4). С другой стороны, повышение значений параметров, таких как константы скорости гибели инфицированных эпителиальных клеток (σ_1), скорости элиминации вируса (σ_3), скорости синтеза интерферона (g_0) и влияния интерферона на выработку вируса (f_1), приводит к уменьшению максимальной концентрации вируса. Меньшее влияние оказывают константа скорости заражения вирусом дендритных клеток и макрофагов (k_4) и относительная активность инфицированных эпителиальных клеток при секреции интерферона (κ). Параметры k_3 , k_1 , σ_2 и k_2 не влияют на максимальную концентрацию вируса.

В модели цитокинового шторма (рис. 12, справа) все коэффициенты чувствительности примерно на четверть меньше, чем в модели врожденного иммунного ответа. Наиболее влияющими параметрами остаются константа скорости репликации вируса (f_0) и константа влияния вируса на выработку интерферона (g_1), меньший эффект оказывает константа скорости деградации интерферона (σ_4). Ингибирующее влияние оказывают σ_1 , σ_3 , g_0 , f_1 и κ . Константы скорости

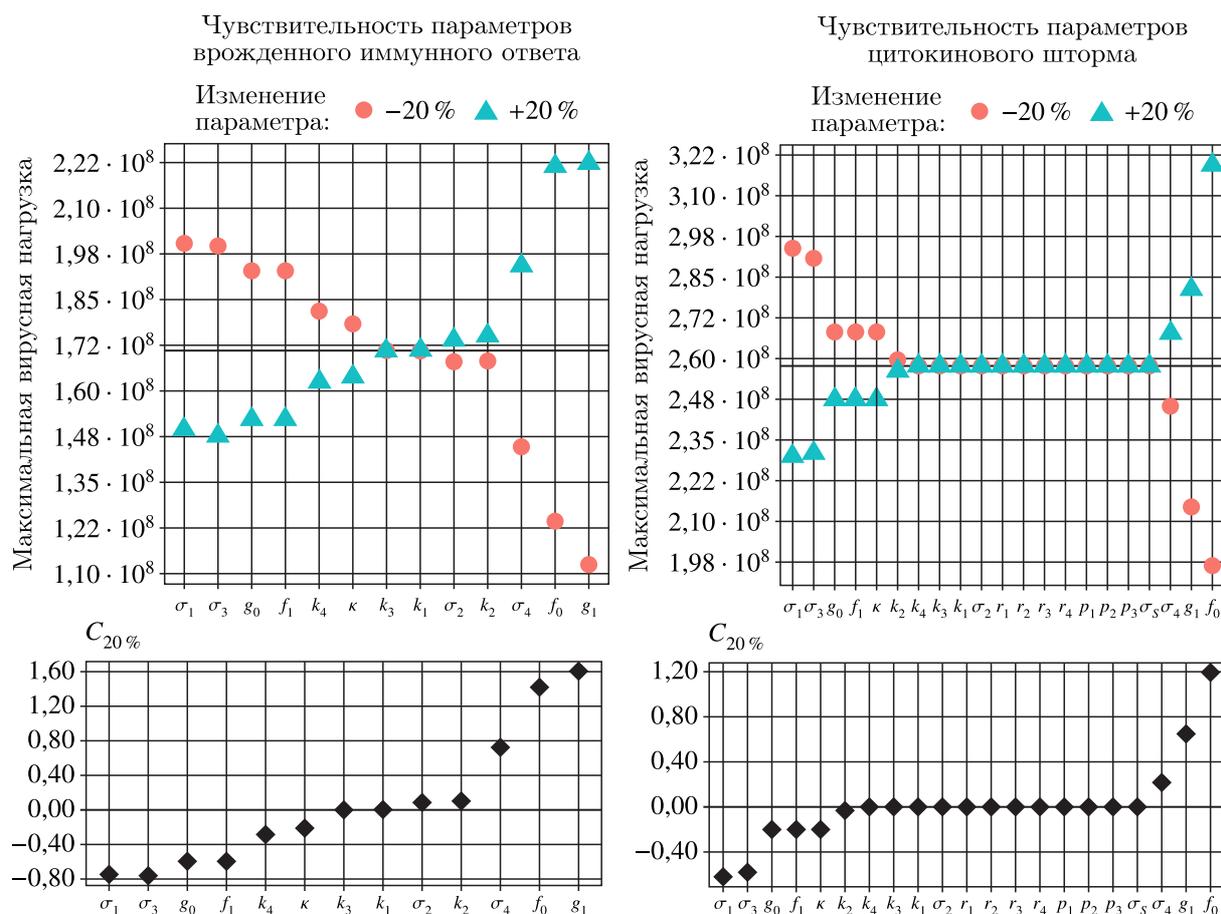


Рис. 12. Анализ чувствительности модели врожденного иммунного ответа (слева) и модели цитокинового шторма (справа) к параметрам. Вверху: максимальная вирусная нагрузка при увеличении на 20% (треугольники) и при уменьшении на 20% (точки) каждого параметра по сравнению с его значением из контрольного набора параметров (сплошная линия). Внизу: соответствующие коэффициенты чувствительности, рассчитанные по формуле $C_{20\%} = \frac{V_{+20\%}^{\max} - V_{-20\%}^{\max}}{0,4 \cdot V^{\max}}$. Контрольный набор параметров указан в таблицах 1, 2 и 3. Во всех расчетах начальное значение вирусной нагрузки задавалось равным $V(0) = 28 \cdot 10^4$ (копий/мл). Для моделирования цитокинового шторма использовалось значение $k_4 = 10^{-6}$ день $^{-1}$ (копий/мл) $^{-1}$

заражения дендритных клеток и макрофагов (k_4) и гибели инфицированных дендритных клеток и макрофагов (σ_2) перестают влиять на максимальную концентрацию вируса в этой модели. Чувствительность к константе скорости заражения эпителиальных клеток вирусом (k_2) остается малой, но меняет знак на противоположный.

Обсуждение результатов

Основной целью данной работы является изучение врожденного иммунного ответа на респираторные вирусные инфекции и возникновение цитокинового шторма. При изучении врожденного иммунного ответа мы наблюдаем различные режимы развития инфекции в зависимости от начальной вирусной нагрузки и параметров иммунного ответа. Мы показали, что в случае небольшой начальной вирусной нагрузки врожденный иммунный ответ останавливает развитие инфекции даже без адаптивного иммунного ответа. В этом случае инфекция присутствует в организме, но вирусная нагрузка недостаточно высока и заболевание протекает бессимптомно или со слабо выраженными симптомами.

При достаточно большой начальной вирусной нагрузке максимальная концентрация вируса существенно увеличивается, приводя к симптоматическому развитию заболевания. Это отличие в протекании заболевания в зависимости от начальной вирусной нагрузки подчеркивает роль превентивных мер (маски, социальное дистанцирование и т. д.), которые хоть и не могут полностью исключить возможность заражения, но могут снизить начальную вирусную нагрузку и тяжесть протекания заболевания.

Модель врожденного иммунного ответа не учитывает провоспалительные цитокины. Поэтому мы дополнили эту модель, вводя провоспалительные цитокины, чтобы изучить возникновение цитокинового шторма. Воспалительная реакция на вирусную инфекцию может иметь различную динамику либо с низким уровнем воспалительных цитокинов, либо с высоким уровнем или сосуществованием их обоих. Последнее представляет из себя наиболее интересный случай с переключением между двумя устойчивыми равновесиями. Как показывает рис. 11, воспаление, стимулированное вирусной инфекцией, может перейти к высоким значениям, соответствующим цитокиновому шторму, и оставаться там даже при уменьшении вирусной нагрузки. Также отметим, что воспаление может замедлить прогрессирование инфекции из-за увеличения концентрации иммунных клеток.

Надо отметить, что физиологические процессы, приводящие к возникновению цитокинового шторма, пока недостаточно хорошо изучены. По имеющимся данным [Otsuka, Seino, 2020; Schulert, Grom, 2014; Avau, Matthys, 2015], взаимодействие вирусной инфекции с клетками врожденного иммунного ответа может привести к их модификации и сдвигу в сторону провоспалительного фенотипа, способствующего развитию цитокинового шторма. Для того чтобы учесть появление модифицированных клеток в модели цитокинового шторма, мы полагаем в расчетах начальную концентрацию $C = 0$ (рис. 11), имея в виду, что эти макрофаги отличаются от нормальных макрофагов, участвующих во врожденном иммунном ответе. Заметим, что в этой работе мы изучали врожденный иммунный ответ на респираторные вирусные инфекции и возникновение цитокинового шторма без учета адаптивного иммунного ответа. Такое упрощение позволило нам выявить основные особенности этих процессов без излишних усложнений. Влияние адаптивного иммунного ответа на цитокиновый шторм будет рассмотрено в дальнейших работах.

Заключение

Эпидемия КОВИД-19, продолжающаяся уже более двух лет, привлекла большое внимание специалистов и общественности к широкому кругу вопросов, связанных с иммунным ответом на респираторные вирусные инфекции. Некоторые вопросы, связанные с протеканием заболевания, оказались недостаточно хорошо изученными и вызвали существенные сложности при лечении пациентов и достаточно высокий уровень смертности. К таким вопросам относится цитокиновый шторм, вызывающий массовую смерть клеток и отказ некоторых органов, затруднение дыхания в силу обструкции легких и необходимость искусственной вентиляции легких, спонтанное тромбообразование в легочных артериях и некоторые другие.

Математическое моделирование иммунного ответа человека на респираторные вирусные инфекции может помочь в выработке более глубокого понимания протекающих процессов и подходов к более эффективному лечению пациентов. В этой работе мы изучаем один из актуальных вопросов в этой области, который связан с возникновением и протеканием цитокинового шторма.

Вирусная инфекция сопровождается воспалительной реакцией, которая является составной частью иммунного ответа. Провоспалительные цитокины, вырабатываемые зараженными клетками и клетками иммунного ответа, привлекают дополнительные иммунные клетки и инициируют каскад внутриклеточных реакций, ведущих к смерти зараженных клеток (апоптоз). Таким

образом, воспалительный процесс при вирусной инфекции — это нормальная физиологическая реакция организма, направленная на подавление инфекции.

Однако избыточное производство провоспалительных цитокинов, называемое цитокиновым штормом, может привести к массовой смерти клеток и отказу некоторых органов, к спонтанному тромбообразованию и другим опасным патофизиологическим процессам, которые могут привести к летальному исходу. Избыточное производство провоспалительных цитокинов может быть связано со смещением равновесия между про- и противовоспалительными процессами, вызванным самим патогеном и приводящим к увеличению концентрации провоспалительных макрофагов и лимфоцитов. Эти клетки производят еще большее количество цитокинов, приводя к усилению воспалительной реакции. Это положительная обратная связь между иммунным ответом и воспалением и является причиной цитокинового шторма.

Таким образом, нормальная воспалительная реакция и цитокиновый шторм являются двумя различными режимами протекания воспаления при вирусной инфекции. Математическая модель, предложенная в этой работе, позволяет уточнить механизмы, приводящие к возникновению цитокинового шторма, и некоторые закономерности его протекания. Важной особенностью модели является так называемая бистабильность, то есть возможное сосуществование двух режимов при одних и тех же значениях параметров. Это свойство модели позволяет описать переход между нормальным протеканием воспалительного процесса и цитокиновым штормом. При этом цитокиновый шторм, инициированный вирусной инфекцией, может продолжаться даже после ее окончания.

Нужно отметить, что бистабильность модели возникает не просто за счет обратной связи между воспалением и иммунным ответом, но также и за счет усиления иммунного ответа, вызванного воспалением, то есть обратная связь сопровождается амплификацией процесса. В этой связи интересно проследить за ролью апоптоза в развитии цитокинового шторма. Воспалительный процесс приводит к смерти клеток, в то время как смерть клеток вызывает дополнительное производство провоспалительных цитокинов. Как и выше, здесь имеется положительная обратная связь между двумя процессами, которая может привести к усилению цитокинового шторма. Однако эта обратная связь не сопровождается усилением процесса в том смысле, что число клеток, потенциально подверженных апоптозу, не увеличивается, а сокращается за счет их гибели. Поэтому воспалительная смерть клеток, хотя она и является важным физиологическим и клиническим фактором, не может вызвать или поддерживать цитокиновый шторм без иммунного ответа.

Заметим в заключение, что предложенные модели основаны на ряде упрощающих предположений. Более детальное изучение указанных процессов потребует дополнительных исследований.

Приложение

Обоснование модели

Основные предположения модели

Для модели врожденного иммунного ответа приняты следующие предположения.

- Вирусы заражают эпителиальные клетки [Jakubzick, Randolph, Henson, 2017].
- Инфицированные эпителиальные клетки производят вирусные частицы [Compans, Herrler, 2005].
- Инфицированные эпителиальные клетки стимулируют секрецию интерферона [Subbarao, Mahanty, 2020].

- Вирусы заражают макрофаги и дендритные клетки [Jakubzick, Randolph, Henson, 2017].
- Инфицированные вирусом типа SARS-CoV макрофаги и дендритные клетки не производят вирусные частицы [Channappanavar, Perlman, 2017; Jafarzadeh et al., 2020].
- Инфицированные макрофаги и дендритные клетки стимулируют секрецию интерферона [Subbarao, Mahanty, 2020].
- Вирус подавляет производство интерферона [Katze, He, Gale, 2002].
- Интерферон подавляет производство вирусных частиц инфицированными эпителиальными клетками [Hadjadj et al., 2020; Katze, He, Gale, 2002].

Кроме того, для моделирования цитокинового шторма учитываются следующие сведения.

- Интерферон активирует производство провоспалительных цитокинов [Enzo Life Sciences, 2021; Huang et al., 2020].
- Произведенные после заражения макрофаги склонны к более активному производству провоспалительных цитокинов [Otsuka, Seino, 2020].
- Концентрация вируса влияет на выработку провоспалительных цитокинов [Gao et al., 2020].

При построении модели цитокинового шторма мы учитываем производство цитокинов зараженными клетками. В недавних исследованиях указывается, что воспалительные цитокины могут активировать гибель клеток, что в свою очередь приводит к дальнейшей секреции цитокинов [Karki, Kanneganti, 2021; Diamond, Kanneganti, 2022].

Подбор параметров

Модель врожденного иммунного ответа состоит из 6 уравнений и 15 параметров. Для моделирования цитокинового шторма к модели врожденного иммунного ответа добавляются одно уравнение и 8 параметров. Ряд параметров соответствует установленным значениям в работе [Lee et al., 2009], где предлагается математическая модель иммунного ответа на вирус гриппа А. К этим параметрам относятся начальные концентрации эпителиальных клеток ($E_0 = 5 \cdot 10^5$ клеток/мл), а также клеток иммунного ответа ($C_0 = 10^3$ клеток/мл), таких как макрофаги и дендритные клетки. Константы скорости гибели неинфицированных и инфицированных клеток врожденного иммунного ответа ($k_3 = 0,001$ и $\sigma_2 = 2,9$ день⁻¹ соответственно). Другие фиксированные параметры, такие как константы скоростей гибели инфицированных эпителиальных клеток ($\sigma_1 = 1,2$ день⁻¹) и элиминации вируса ($\sigma_3 = 1$ день⁻¹), устанавливаются на основе работ [Вассам et al., 2006; Vocharov, Romanyukha, 1994].

Значение, заданное константой деградации интерферона ($\sigma_4 = 1$ день⁻¹), сопоставимо с максимальным половинным временем жизни интерферона I типа ≈ 16 ч [Wills, 1990; Arnaud, 2002]. Модель цитокинового шторма дает нам общую картину развития этой физиологической реакции. В этой части модели мы определяем константу скорости элиминации провоспалительных цитокинов ($\sigma_5 = 0,25$ день⁻¹), эквивалентной периоду жизни 66 часов. Это приблизительное значение входит в наблюдаемый интервал элиминации различных цитокинов [Kuribayashi, 2018].

Следующая группа параметров оценивалась на основании значений, приведенных в аналогичных работах. Предлагаемое значение для константы скорости гибели неинфицированных эпителиальных клеток ($k_1 = 4 \cdot 10^{-3}$ день⁻¹) позволяет нам исследовать случай бистабильности системы. Эта константа сохраняет порядок аналогичного параметра в работе [Lee et al., 2009].

Константа скорости репликации вируса $f_0 = 1900$ (клеток·день)⁻¹(копий/мл) в четыре раза выше подобного значения в работе [Hancioglu, Swigon, Clermont, 2007], однако это согласуется с наблюдением, что около 10^3 – 10^4 вирусных частиц высвобождаются из одной инфицированной клетки в течение дня. С другой стороны, значение нашей константы скорости синтеза интерферона инфицированными клетками, $g_0 = 500$ (пг/мл)(клеток·день)⁻¹, в четыре раза меньше своего аналога в этой же работе. Считаем такие допущения позволительными, поскольку текущие значения параметров не отличаются радикально от значений, ранее оцененных в аналогичных работах. Кроме того, при учете особенностей вирусов типа SARS-CoV и построения самой модели, эти параметры могут быть иными.

Завершая этот параграф, следует подчеркнуть, что для первичной качественной оценки воспалительной реакции организма при цитокиновом шторме в силу общности модели значения некоторых параметров оцениваются впервые. Все значения параметров варьируются для оценки их роли на поведение системы. Влияние каждого из параметров на систему уравнений оценивается и детализируется на протяжении всей этой работы в соответствующем разделе.

Качественное сопоставление с клиническими данными

Первые численные результаты системы уравнений представлены в разделе врожденного иммунного ответа. В зависимости от начальной вирусной нагрузки максимальная вирусная нагрузка может принимать большие или малые значения, соответствующие различным формам протекания заболевания. Модель предсказывает различные пики инфекции для того или иного режима заболевания. Концентрация вируса в этих пиках соответствует уровням максимальных вирусных концентраций, 10^5 – 10^{10} копий/мл, наблюдаемых во время пандемии COVID-19 [Jones et al., 2021; Sender et al., 2021; Kleiboeker et al., 2020]. Динамика как инфицированных, так и неинфицированных эпителиальных клеток и АПК, описанных переменными E , E_v , C и C_v , соответствует динамике этих же переменных в работе [Lee et al., 2009], которые достигают схожих концентраций. Уровни интерферона сопоставимы с концентрациями, наблюдаемыми для SARS-CoV [Chen et al., 2010], так же как и концентрация других провоспалительных цитокинов.

Таблица 1. Параметры врожденного иммунного ответа

Параметр	Значение	Размерность	Описание
E_0	5e5 [Lee et al., 2009]	клеток/мл	Начальное количество эпителиальных клеток
C_0	1000 [Lee et al., 2009]	клеток/мл	Начальное количество дендритных клеток и макрофагов
k_1	$4 \cdot 10^{-3}$ [Lee et al., 2009]	день ⁻¹	Константа скорости гибели и производства неинфицированных эпителиальных клеток
k_2	$7 \cdot 10^{-8}$	день ⁻¹ (копий/мл) ⁻¹	Константа скорости заражения эпителиальных клеток вирусом
k_3	0,001 [Lee et al., 2009]	день ⁻¹	Константа скорости гибели и производства неинфицированных дендритных клеток и макрофагов
k_4	10^{-5}	день ⁻¹ (копий/мл) ⁻¹	Константа скорости заражения вирусом дендритных клеток и макрофагов
σ_1	1,2 [Lee et al., 2009; Vassam et al., 2006]	день ⁻¹	Константа скорости гибели инфицированных эпителиальных клеток
σ_2	2,9 [Lee et al., 2009]	день ⁻¹	Константа скорости гибели инфицированных дендритных клеток и макрофагов

Таблица 1 (окончание)

Параметр	Значение	Размерность	Описание
σ_3	1 [Lee et al., 2009; Bocharov, Romanyukha, 1994]	день ⁻¹	Константа скорости элиминации вируса
σ_4	1 [Wills, 1990; Arnaud, 2002]	день ⁻¹	Константа деградации интерферона
f_0	1900 [Hancioglu, Swigon, Clermont, 2007]	(клеток·день) ⁻¹ (копий/мл)	Константа скорости репликации вируса
f_1	0,001	(пг/мл) ⁻¹	Константа влияния интерферона на выработку вируса
κ	0,1	1	Коэффициент инфицированных эпителиальных клеток, стимулирующих секрецию интерферона
g_0	500 [Hancioglu, Swigon, Clermont, 2007]	(пг/мл)(клеток·день) ⁻¹	Константа скорости синтеза интерферона
g_1	7,5e-6	(копий/мл) ⁻¹	Константа влияния вируса на выработку интерферона

Таблица 2. Параметры для цитокинового шторма

Параметр	Значение	Размерность	Описание
r_1	3	(клеток/мл)(пг/мл) ⁻¹	Константа скорости производства АПК под влиянием провоспалительных цитокинов
r_2	0,1	(пг/мл) ⁻¹	Константа скорости производства АПК под влиянием провоспалительных цитокинов
r_3	1	(клеток·день) ⁻¹	Константа скорости производства провоспалительных цитокинов
r_4	0,1	(пг/мл) ⁻¹	Константа скорости производства провоспалительных цитокинов
p_1	0,4	(пг)(копий·день) ⁻¹	Константа скорости производства провоспалительных цитокинов вирусом
p_2	10	(копий/мл) ⁻¹	Константа влияния вируса на производство провоспалительных цитокинов
p_3	0,2	(пг/мл) ⁻¹	Константа влияния интерферона на производство провоспалительных цитокинов
σ_S	0,25 [Kuribayashi, 2018]	день ⁻¹	Константа скорости элиминации провоспалительных цитокинов

Таблица 3. Переменная, описание и начальное значение

Переменная	Описание	Размерность	Начальное условие
E	Неинфицированные эпителиальные клетки	клеток/мл	$5 \cdot 10^5$ [Lee et al., 2009]
E_v	Инфицированные эпителиальные клетки	клеток/мл	0
C	Неинфицированные дендритные клетки и макрофаги	клеток/мл	0 и 10^3 [Lee et al., 2009]
C_v	Инфицированные дендритные клетки и макрофаги	клеток/мл	0
V	Вирусная нагрузка	копий/мл	варьируется
I	Интерферон	пг/мл	0
S	Провоспалительные цитокины	пг/мл	0

Список литературы (References)

- Armstrong G. L., Conn L. A., Pinner R. W.* Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century // *JAMA*. — 1999. — Vol. 281, No. 1. — P. 61–66. — DOI: 10.1001/jama.281.1.61 — PMID: 9892452.
- Arnaud P.* Les différents interférons: Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires // *La Revue de Médecine Interne*. — 2002. — Vol. 23. — P. 449S–458S. — [https://doi.org/10.1016/s0248-8663\(02\)00659-8](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(02)00659-8)
- Avau A., Matthys P.* Therapeutic potential of interferon- γ and its antagonists in autoinflammation: lessons from murine models of systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome // *Pharmaceuticals*. — 2015. — Vol. 8, No. 4. — P. 793–815.
- Baccam P., Beauchemin C., Macken C. A., Hayden F. G., Perelson A. S.* Kinetics of Influenza A Virus Infection in Humans // *Journal of Virology*. — 2006. — Vol. 80, No. 15. — P. 7590–7599. — <https://doi.org/10.1128/jvi.01623-05>
- Bocharov G., Romanyukha A.* Mathematical Model of Antiviral Immune Response III. Influenza A virus Infection // *Journal of Theoretical Biology*. — 1994. — Vol. 167, No. 4. — P. 323–360. — <https://doi.org/10.1006/jtbi.1994.1074>
- Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A.* Editorial: Mathematical Modeling of the Immune System in Homeostasis, Infection and Disease // *Frontiers in Immunology*. — 2020. — Vol. 10. — <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02944>
- Burrell C. J., Murphy F. A.* Fenner and White's Medical Virology. — 5th ed. — Academic Press, 2016.
- Canini L., Carrat F.* Population Modeling of Influenza A/H1N1 Virus Kinetics and Symptom Dynamics // *Journal of Virology*. — 2010. — Vol. 85, No. 6. — P. 2764–2770. — <https://doi.org/10.1128/jvi.01318-10>
- Channappavar R., Perlman S.* Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semi Immunopathol.* — 2017. — Vol. 39, No. 5. — P. 529–539. — DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x — PMID: 28466096; PMCID: PMC7079893.
- Chaplin D. D.* Overview of the immune response // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2010. — Vol. 125, No. 2. — P. s3–s23. — <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>
- Chen J., Lau Y. F., Lamirande E. W., Paddock C. D., Bartlett J. H., Zaki S. R., Subbarao K.* Cellular Immune Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection in Senescent BALB/c Mice: CD4 + T Cells Are Important in Control of SARS-CoV Infection // *Journal of Virology*. — Vol. 84, No. 3. — P. 1289–1301. — <https://doi.org/10.1128/jvi.01281-09>
- Chimal-Eguia J. C.* Mathematical Model of Antiviral Immune Response against the COVID-19 Virus // *Mathematics*. — 2021. — Vol. 9, No. 12. — P. 1356.— <https://doi.org/10.3390/math9121356>

- Chu H., Zhou J., Wong B. H. Y., Li C., Chan J. F. W., Cheng Z. S., Yang D., Wang D., Lee A. C. Y., Li C., Yeung M. L., Cai J. P., Chan I. H. Y., Ho W. K., To K. K. W., Zheng B. J., Yao Y., Qin C., Yuen K. Y.* Middle east respiratory syndrome Coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways // *Journal of Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 213, No. 6. — P. 904–914. — <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv380>
- Compans R. W., Herrler G.* Virus infection of epithelial cells // *Mucosal Immunology*. — 2005. — P. 769–782. — <https://doi.org/10.1016/b978-012491543-5/50045-0>
- Crauste F., Terry E., Mercier B., Kaneko G., Arpin C., Marvel J., Grandrillon O.* Predicting pathogen-specific CD8 T cell immune responses from a modeling approach // *Journal of Theoretical Biology*. — 2015. — Vol. 374. — P. 66–82. — <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.03.033>
- de Boer R. J., Oprea M., Antia R., Murali-Krishna K., Ahmed R., Perelson A. S.* Recruitment times, proliferation, and apoptosis rates during the CD8 + T-cell response to lymphocytic choriomeningitis virus // *Journal of Virology*. — Vol. 75, No. 22. — P. 10663–10669. — <https://doi.org/10.1128/jvi.75.22.10663-10669.2001>
- Diamond M. S., Kanneganti T. D.* Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2 // *Nature Immunology*. — Vol. 23, No. 2. — P. 165–176. — <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>
- Du S. Q., Yuan W.* Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis // *Journal of Medical Virology*. — 2020. — Vol. 92, No. 9. — P. 1615–1628. — <https://doi.org/10.1002/jmv.25866>
- Eftimie R., Gillard J. J., Cantrell D. A.* Mathematical models for immunology: current state of the art and future research directions // *Bulletin of Mathematical Biology*. — 2016. — Vol. 78, No. 10. — P. 2091–2134. — <https://doi.org/10.1007/s11538-016-0214-9>
- Enzo Life Sciences* COVID-19 and the cytokine storm: the crucial role of IL-6. — 2021, May 31. — URL: <https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2020/april/covid-19-and-the-cytokine-storm-the-crucial-role-of-il-6/> (дата обращения: 19.03.2022).
- Fajnzylber J., Regan J., Coxen K. et al.* SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality // *Nat. Commun.* — 2020. — Vol. 11. — P. 5493. — <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19057-5>
- Gandhi M., Beyrer C., Goosby E.* Masks do more than protect others during COVID-19: reducing the inoculum of SARS-CoV-2 to protect the wearer // *Journal of General Internal Medicine*. — 2020. — Vol. 35, No. 10. — P. 3063–3066. — <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06067-8>
- Gao Y. et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review // *Allergy*. — Vol. 76, No. 2. — P. 428–455. — <https://doi.org/10.1111/all.14657>
- Gautret P., Gray G. C., Charrel R. N., Odezulu N. G., Al-Tawfiq J. A., Zumla A., Memish Z. A.* Emerging viral respiratory tract infections—environmental risk factors and transmission // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2014. — Vol. 14, No. 11. — P. 1113–1122. — [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70831-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70831-x)
- Hadjadj J. et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science*. — 2020. — Vol. 369. — P. 718–724.
- Hancioglu B., Swigon D., Clermont G.* A dynamical model of human immune response to influenza A virus infection // *Journal of Theoretical Biology*. — 2007. — Vol. 246, No. 1. — P. 70–86. — <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2006.12.015>
- Hu B., Huang S., Yin L.* The cytokine storm and COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. — 2020. — Vol. 93, No. 1. — P. 250–256. — <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Cao B.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. — 2020. — Vol. 395, No. 10223. — P. 497–506. — [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)

- Jafarzadeh A., Chauhan P., Saha B., Jafarzadeh S., Nemati M.* Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions // *Life Sci.* — 2020. — Vol. 257. — P. 118102. — DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118102
- Jakubzick C.V., Randolph G.J., Henson P.M.* Monocyte differentiation and antigen-presenting functions // *Nature Reviews Immunology.* — 2017. — Vol. 17, No. 6. — P. 349–362. — <https://doi.org/10.1038/nri.2017.28>
- Jones T.C., Biele G., Mühlemann B., Veith T., Schneider J., Beheim-Schwarzbach J., Bleicker T., Tesch J., Schmidt M.L., Sander L.E., Kurth F., Menzel P., Schwarzer R., Zuchowski M., Hofmann J., Krumbholz A., Stein A., Edelmann A., Corman V.M., Drosten C.* Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course // *Science.* — Vol. 373, No. 6551. — <https://doi.org/10.1126/science.abi5273>
- Karki R., Kanneganti T.D.* The «cytokine storm»: molecular mechanisms and therapeutic prospects // *Trends in Immunology.* — Vol. 42, No. 8. — P. 681–705. — <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.06.001>
- Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S., Williams E.P., Zalduondo L., Samir P., Zheng M., Sundaram B., Banoth B., Malireddi R.S., Schreiner P., Neale G., Vogel P., Webby R., Jonsson C.B., Kanneganti T.D.* Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes // *Cell.* — 2021. — Vol. 184, No. 1. — P. 149–168. — <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025>
- Katze M.G., He Y., Gale M.* Viruses and interferon: a fight for supremacy // *Nature Reviews Immunology.* — Vol. 2, No. 9. — P. 675–687. — <https://doi.org/10.1038/nri888>
- Kirschner D.E., Chang S.T., Riggs T.W., Perry N., Linderman J.J.* Toward a multiscale of antigen presentation in immunity // *Immunological Reviews.* — 2007. — Vol. 216, No. 1. — P. 93–118. — <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2007.00490.x>
- Kleiboeker S., Cowden S., Grantham J., Nutt J., Tyler A., Berg A., Altrich M.* SARS-CoV-2 viral load assessment in respiratory samples // *Journal of Clinical Virology.* — Vol. 129. — P. 104439. — <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104439>
- Kuribayashi T.* Elimination half-lives of interleukin-6 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 synthesized in response to inflammatory stimulation in rats // *Laboratory Animal Research.* — Vol. 34, No. 2. — P. 80. — <https://doi.org/10.5625/lar.2018.34.2.80>
- Lee H.Y., Topham D.J., Park S.Y., Hollenbaugh J., Treanor J., Mosmann T.R., Jin X., Ward B.M., Miao H., Holden-Wiltse J., Perelson A.S., Zand M., Wu H.* Simulation and prediction of the adaptive immune response to influenza A virus infection // *Journal of Virology.* — 2009. — Vol. 83, No. 14. — P. 7151–7165. — DOI: 10.1128/JVI.00098-09
- Luo S., Reed M., Mattingly J.C., Koelle K.* The impact of host immune status on the within-host and population dynamics of antigenic immune escape // *Journal of the Royal Society Interface.* — 2012. — Vol. 9, No. 75. — P. 2603–2613. — <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0180>
- Medzhitov R.* Recognition of microorganisms and activation of the immune response // *Nature.* — 2007. — Vol. 449 (7164). — P. 819–826. — <https://doi.org/10.1038/nature06246>
- Medzhitov R., Janeway C.A.* Innate immunity: impact on the adaptive immune response // *Current Opinion in Immunology.* — 1997. — Vol. 9, No. 1. — P. 4–9. — [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(97\)80152-5](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(97)80152-5)
- Miao H., Hollenbaugh J.A., Zand M.S., Holden-Wiltse J., Mosmann T.R., Perelson A.S., Wu H., Topham D.J.* Quantifying the early immune response and adaptive immune response kinetics in mice infected with influenza A virus // *Journal of Virology.* — 2010. — Vol. 84, No. 13. — P. 6687–6698. — <https://doi.org/10.1128/jvi.00266-10>
- Otsuka R., Seino K.I.* Macrophage activation syndrome and COVID-19 // *Inflammation and Regeneration.* — 2020. — Vol. 40, No. 1. — <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00131-w>

- Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L. L. M., Wang Q.* Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples // *Lancet Infect Dis.* — 2020. — Vol. 20, No. 4. — P. 411–412. — DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4 — PMID: 32105638; PMCID: PMC7128099.
- Perelson A. S., Neumann A. U., Markowitz M., Leonard J. M., Ho D. D.* HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time // *Science.* — Vol. 271, No. 5255. — P. 1582–1586. — <https://doi.org/10.1126/science.271.5255.1582>
- Pinner R. W., Teutsch S. M., Simonsen L., Klug L. A., Graber J. M., Clarke M. J., Berkelman R. L.* Trends in infectious diseases mortality in the United States // *JAMA.* — 1996. — Vol. 275, No. 3. — P. 189–93. — PMID: 8604170.
- Saenz R. A., Quinlivan M., Elton D., MacRae S., Blunden A. S., Mumford J. A., Daly J. M., Digard P., Cullinane A., Grenfell B. T., McCauley J. W., Wood J. M., Digard P., Cullinane A. R.* Dynamics of influenza virus infection and pathology // *Journal of Virology.* — 2010. — Vol. 84, No. 8. — P. 3974–3983. — <https://doi.org/10.1128/jvi.02078-09>
- Samuel C. E.* Antiviral actions of interferons // *Clinical Microbiology Reviews.* — 2001. — Vol. 14, No. 4. — P. 778–809.
- Schulert G. S., Grom A. A.* Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* — 2014. — Vol. 28, No. 2. — P. 277–292. — <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.03.002>
- Sender R., Bar-On Y. M., Gleizer S., Bernshtein B., Flamholz A., Phillips R., Milo R.* The total number and mass of SARS-CoV-2 virions // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* — Vol. 118, No. 25. — <https://doi.org/10.1073/pnas.2024815118>
- Subbarao K., Mahanty S.* Respiratory virus infections: understanding COVID-19 // *Immunity.* — 2020. — Vol. 52, No. 6. — P. 905–909. — DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.004
- Tay M. Z., Poh C. M., Rénia L. et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* — 2020. — Vol. 20. — P. 363–374. — <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Thimme R., Lohmann V., Weber F.* A target on the move: Innate and adaptive immune escape strategies of hepatitis C virus // *Antiviral Research.* — Vol. 69, No. 3. — P. 129–141. — <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.12.001>
- Tosi M. F.* Innate immune responses to infection // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — Vol. 116, No. 2. — P. 241–249. — <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.036>
- W.H.O.* The top 10 causes of death. — WHO. — Retrieved December 15, 2021. — <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Wills R. J.* Clinical pharmacokinetics of interferons // *Clinical Pharmacokinetics.* — Vol. 19, No. 5. — P. 390–399. — <https://doi.org/10.2165/00003088-199019050-00003>