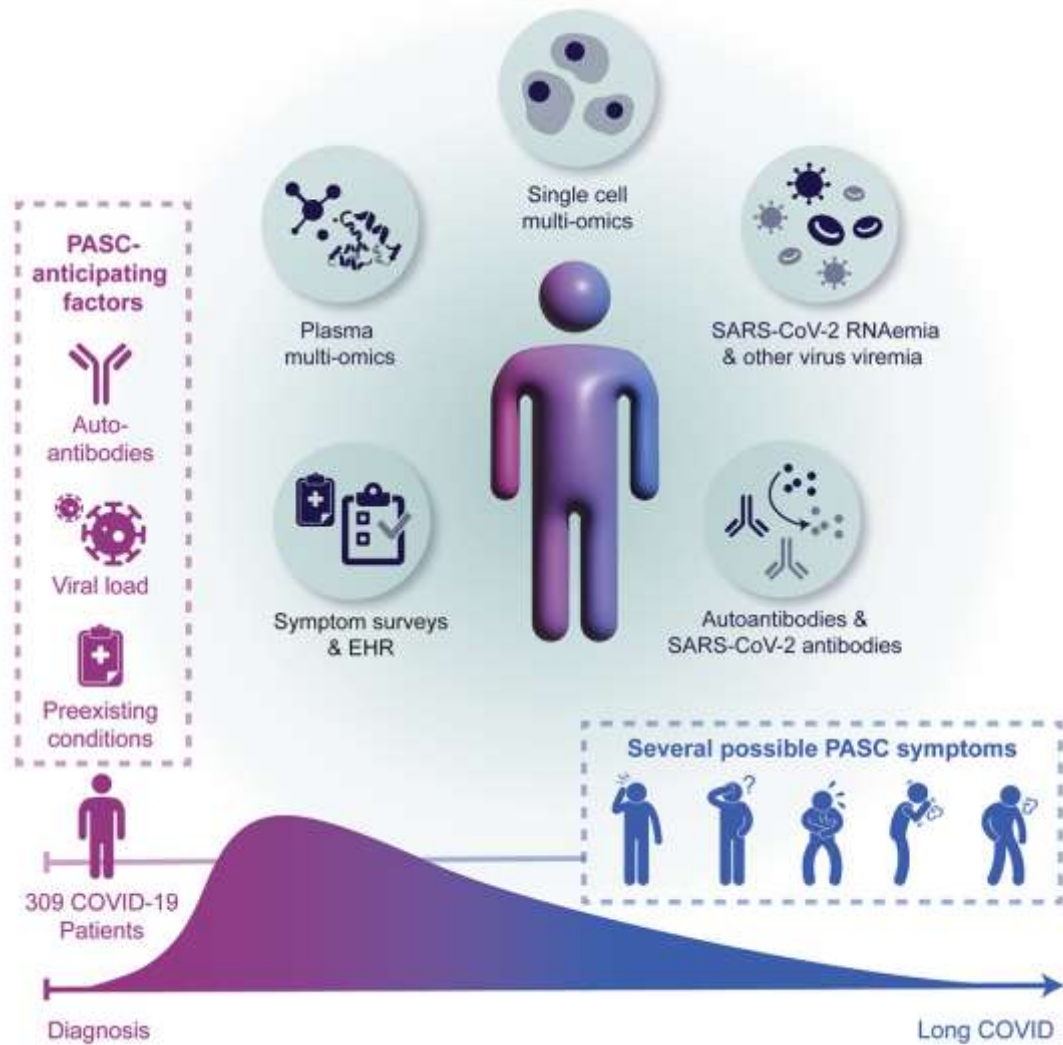




Поиск условий возникновения  
затяжного течения коронавирусной  
инфекции  
(Long COVID)

Андреев В., Боярская Т., Елизарова М., Киреев Б.,  
Лаптенкова Е., Меркулова К., Модестов А., Попова К.,  
Спорышева Д., Чечеркина О.

# Концепция "Long Covid"





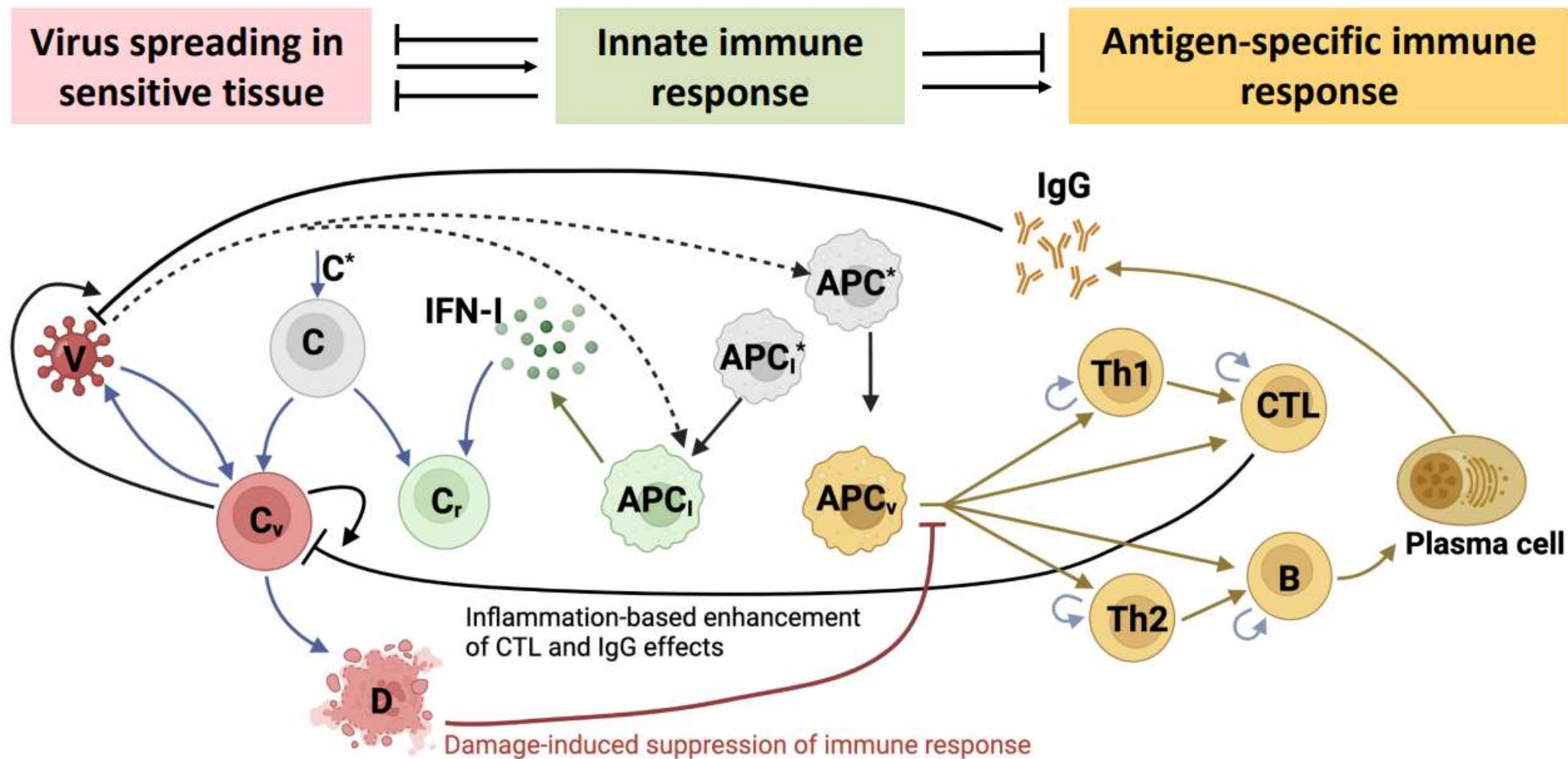
## Цель:

поиск в пространстве параметров модели коронавирусной инфекции стационарных состояний (или периодических решений с малой амплитудой) с низкой вирусной нагрузкой

## Задачи:

- Поиск (всех) стационарных состояний модели
- Оценка их устойчивости
- Трассировка по параметрам модели (бифуркационный анализ)

# Модель инфекции COVID-19

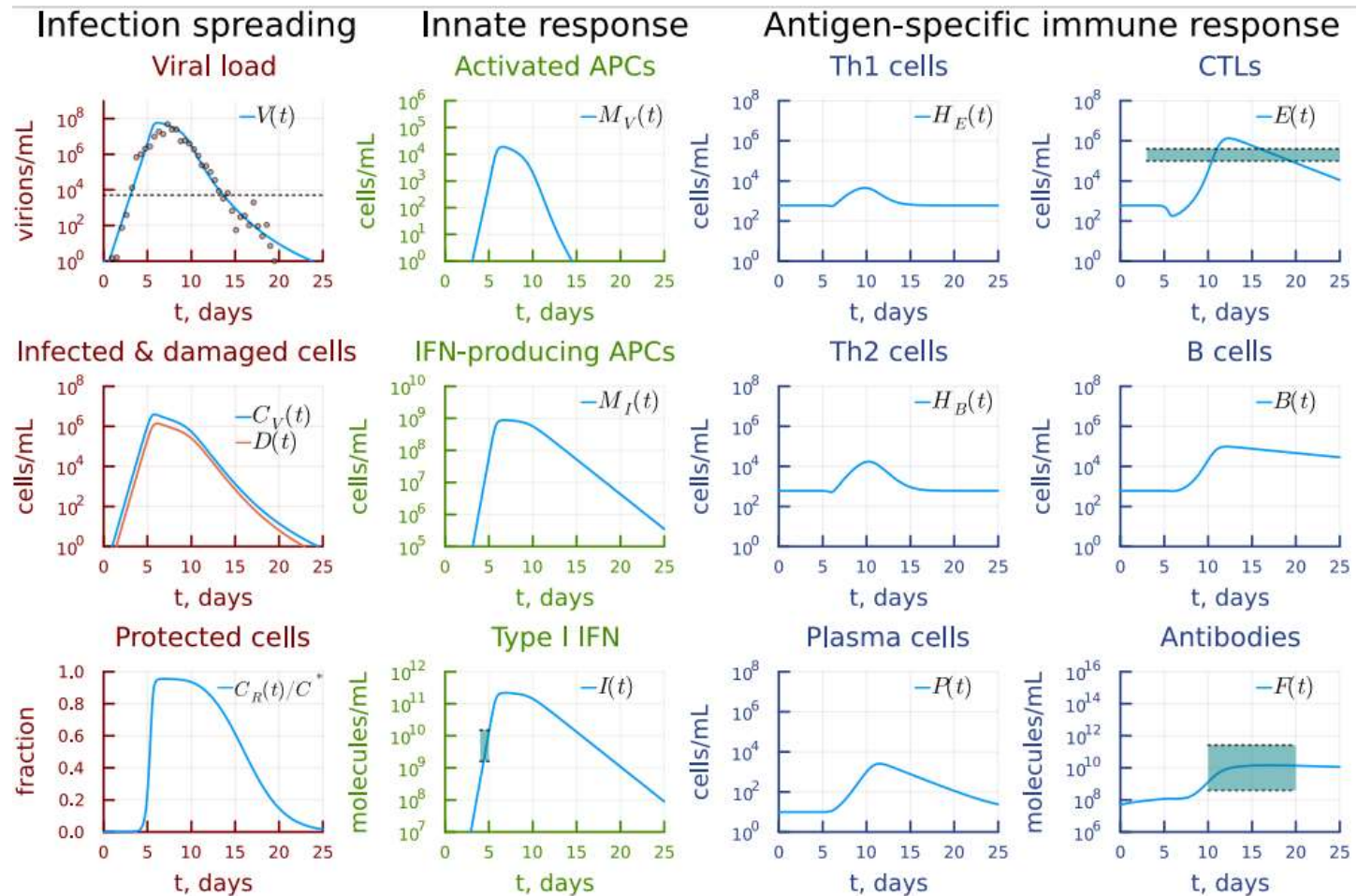


# Модель инфекции COVID-19

$$\frac{du}{dt} = F(u(t), u(t - \tau), p)$$

$$u(t) = 0, \quad t \in [-\tau, 0]$$

$$u \in \square_{+}^{13}, \quad p \in \square_{+}^{56}$$



# Модель экспериментальной вирусной инфекции мышей

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \cdot V(t) \cdot \frac{1 - V(t)}{V^{\max}} - \gamma_{VE} \cdot E(t) \cdot V(t)$$

$$\frac{dE_p(t)}{dt} = \alpha_{E_p} \cdot (E_p^* - E_p(t)) + g_p(W) \cdot b_p \cdot V(t - \tau) \cdot E_p(t - \tau) - \alpha_{AP} \cdot V(t - \tau_A) \cdot V(t) \cdot E_p(t)$$

$$\frac{dE_e(t)}{dt} = \frac{b_d}{\left(1 + \frac{W}{\theta_E}\right)^2} \cdot V \cdot E_p - \alpha_{AE} \cdot V^2 \cdot E_e - \alpha_{E_e} E \cdot E_e$$

$$\frac{dW}{dt} = b_W \cdot V - \alpha_W \cdot W$$

\*Bocharov G. A. Modelling the dynamics of LCMV infection in mice: conventional and exhaustive CTL responses

$$\frac{du}{dt} = F(u(t), u(t - \tau), p)$$

↓

$$F(\bar{u}, \bar{u}, p) = 0$$

$\bar{u}$

$$\bar{u} = \bar{u}(p)$$

- Метод Ньютона (NLsolve.jl)
- Интервальная арифметика (IntervalRootFinding.jl)
- Гомотопическое продолжение (HomotopyContinuation.jl)
- Компьютерная алгебра (sympy)
- Бифуркационный анализ (BifurcationKit.jl, DDE-Biftool)



## Метод Ньютона

Время выполнения 74,79 с

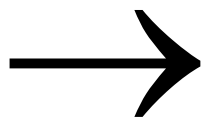
$$x^{(k+1)} = x^{(k)} - W^{-1}(x^{(k)}) \cdot F(x^{(k)}), \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

$$\begin{cases} X^{(0)} \leftarrow X \\ X^{(k+1)} \leftarrow X^{(k)} \cap N(\tilde{x}, X^{(k)}), \quad k = 0, 1, 2, \dots \end{cases}$$

$$\Omega = [0, 10^9 - 1]^4$$

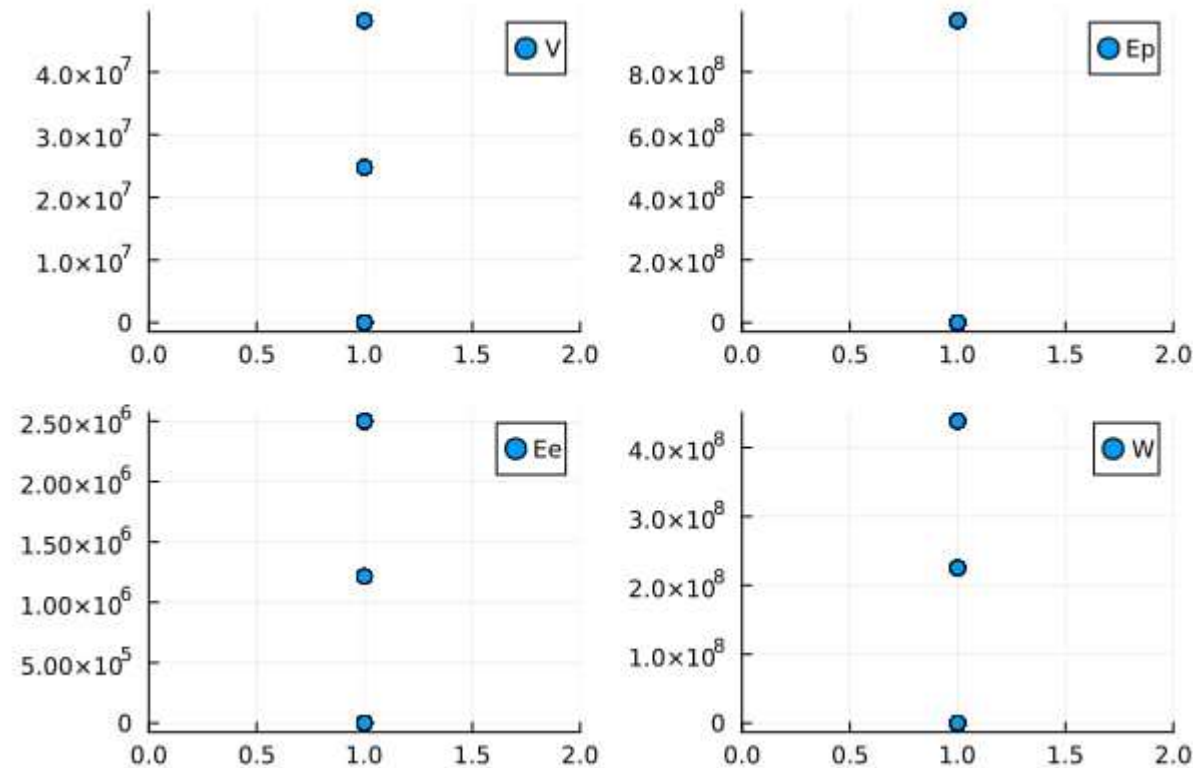
$$\downarrow f(u) = 10^u - 1$$

$$\Omega = [0, 9]^4$$



## Метод бисекции

Время выполнения 39,89 с



Бисекцией с последующим методом Ньютона





Полиномиальная система, для которой вычисляем набор нулей

$$F(x) = F(x_1, \dots, x_n) = \begin{bmatrix} f_1(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_m(x_1, \dots, x_n) \end{bmatrix}$$

Система, для которой известны решения

$$G(x) = G(x_1, \dots, x_n) = \begin{bmatrix} g_1(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ g_m(x_1, \dots, x_n) \end{bmatrix}$$

$$H(x, 1) = G(x),$$

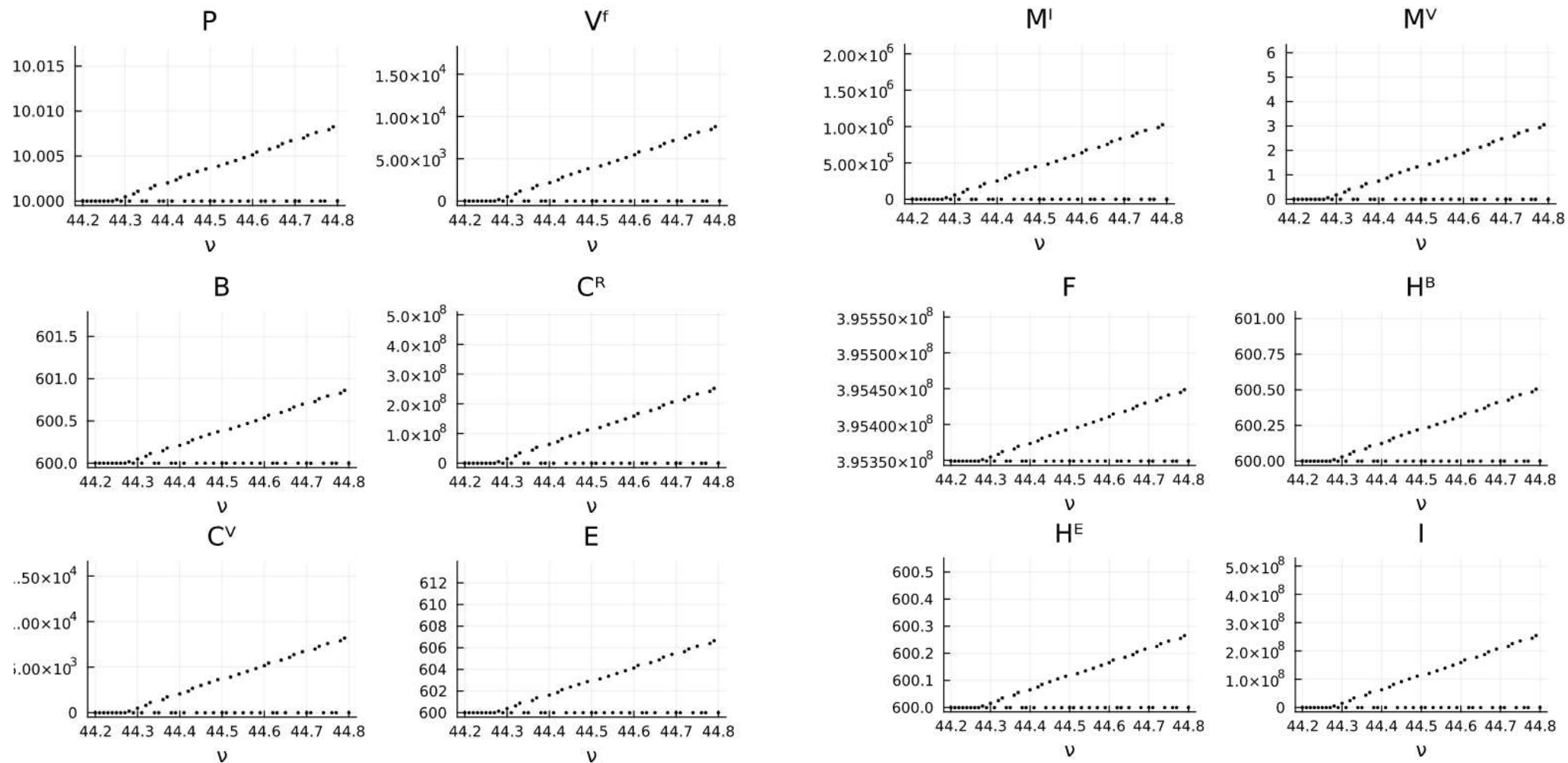
$$H(x, 0) = F(x),$$

и для всех  $t \in (0, 1]$  полиномиальная система  $H(x, t)$  имеет одинаковое количество изолированных нулей

$$H(x, t) = tG(x) + (1 - t)F(x)$$

# Метод гомотопического продолжения

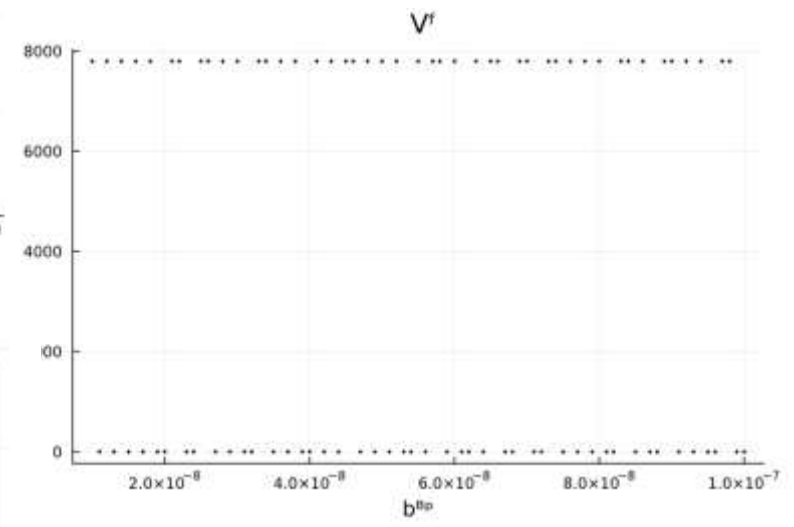
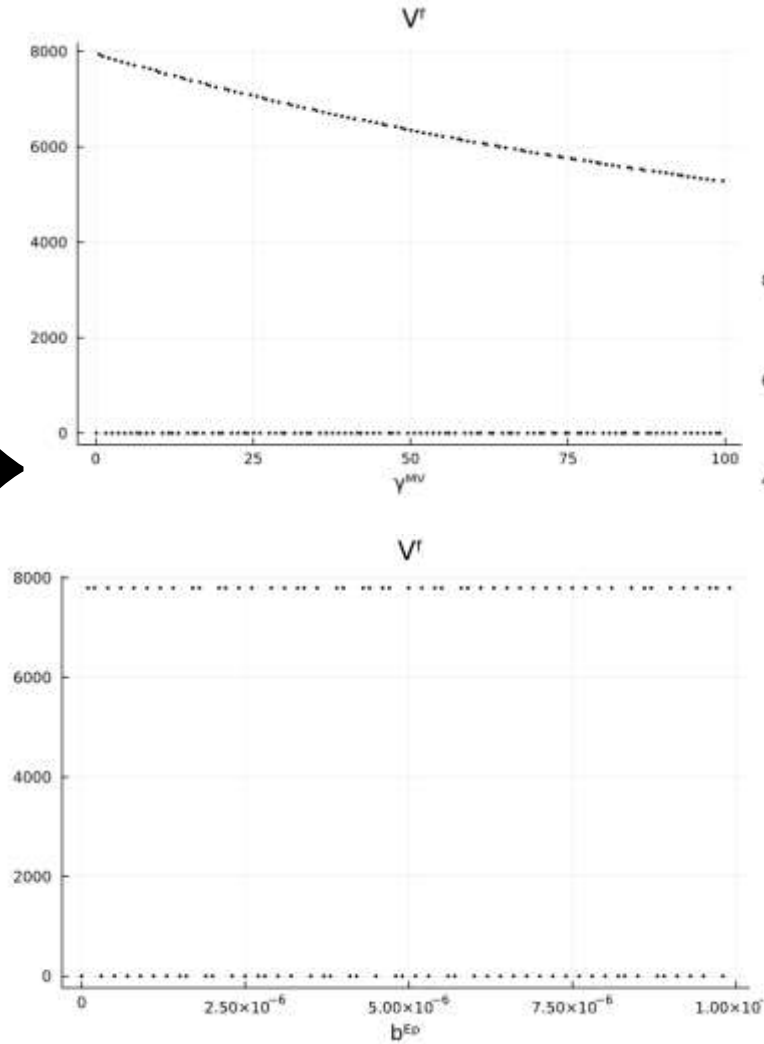
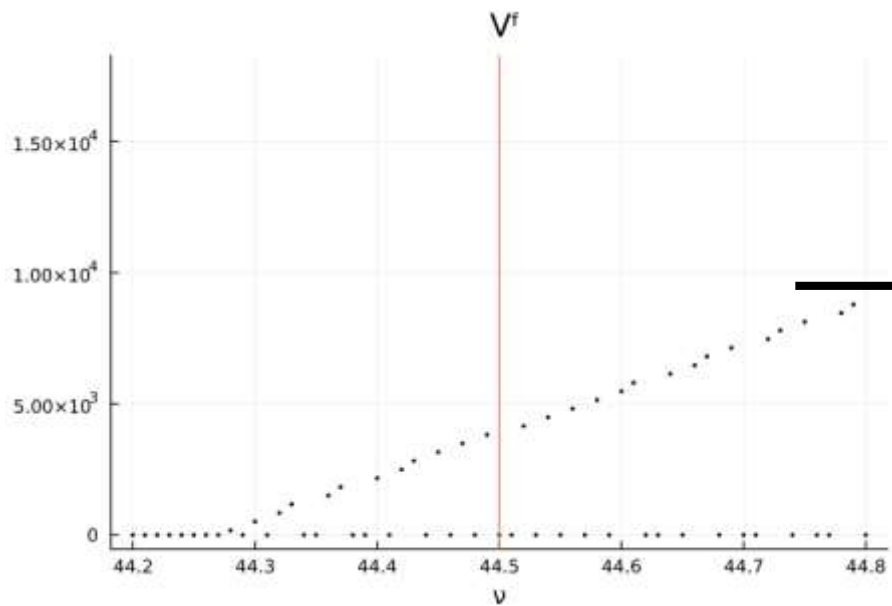
Изменение стационарных решений для Covid в зависимости от параметра  $\nu$  - скорости продукции вирусных частиц зараженными клетками



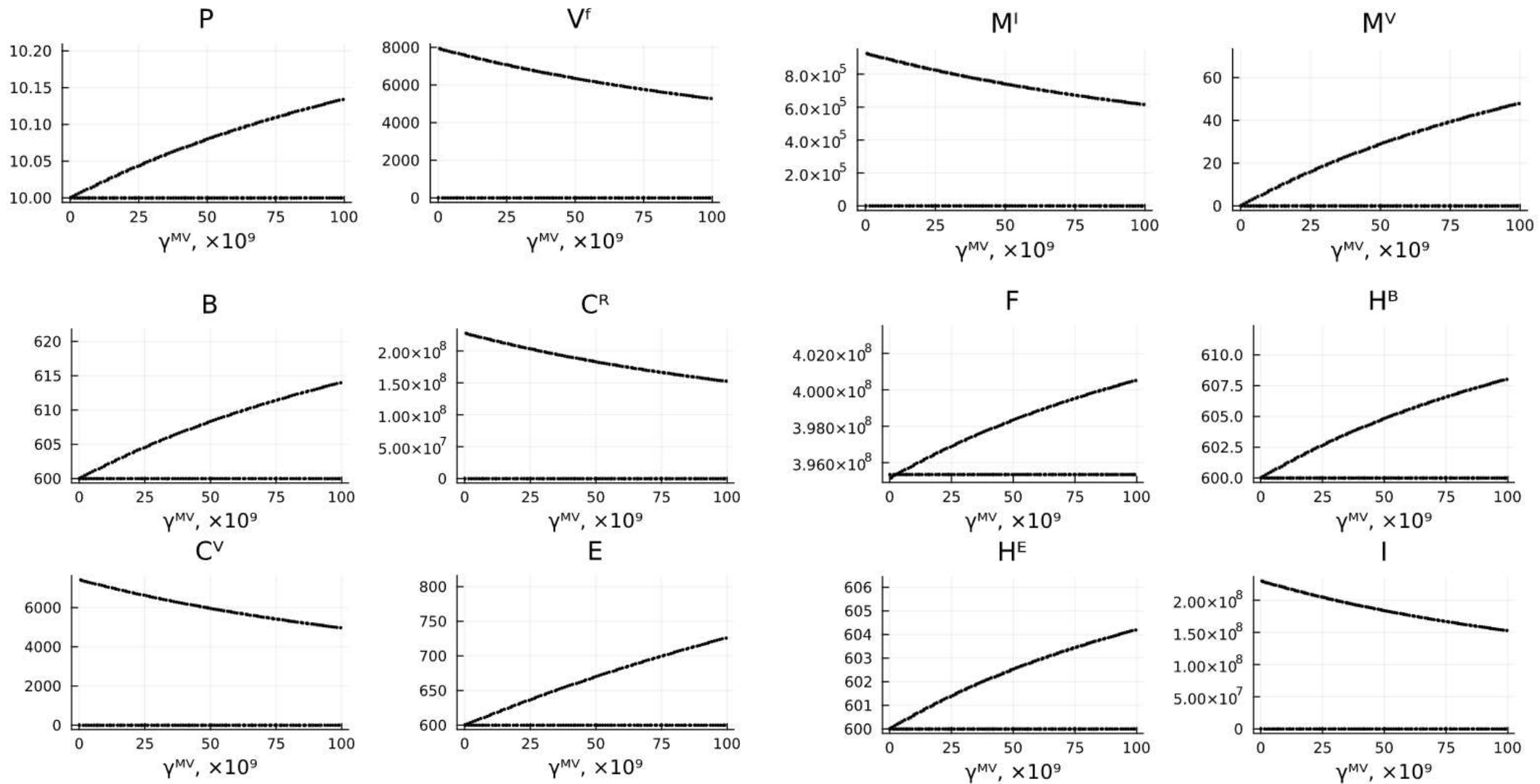
# Метод гомотопического продолжения



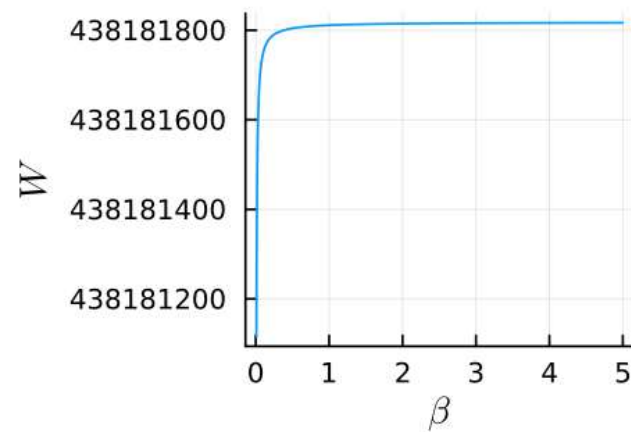
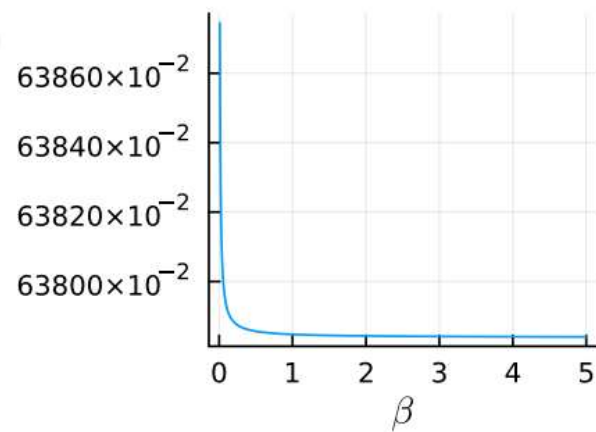
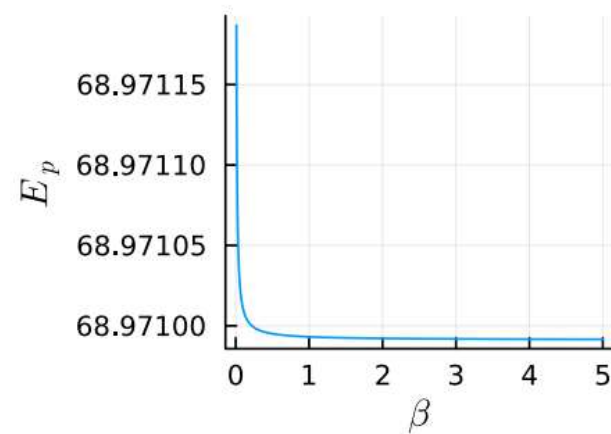
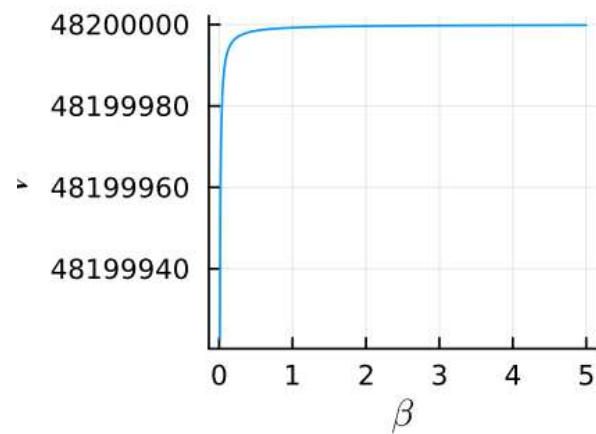
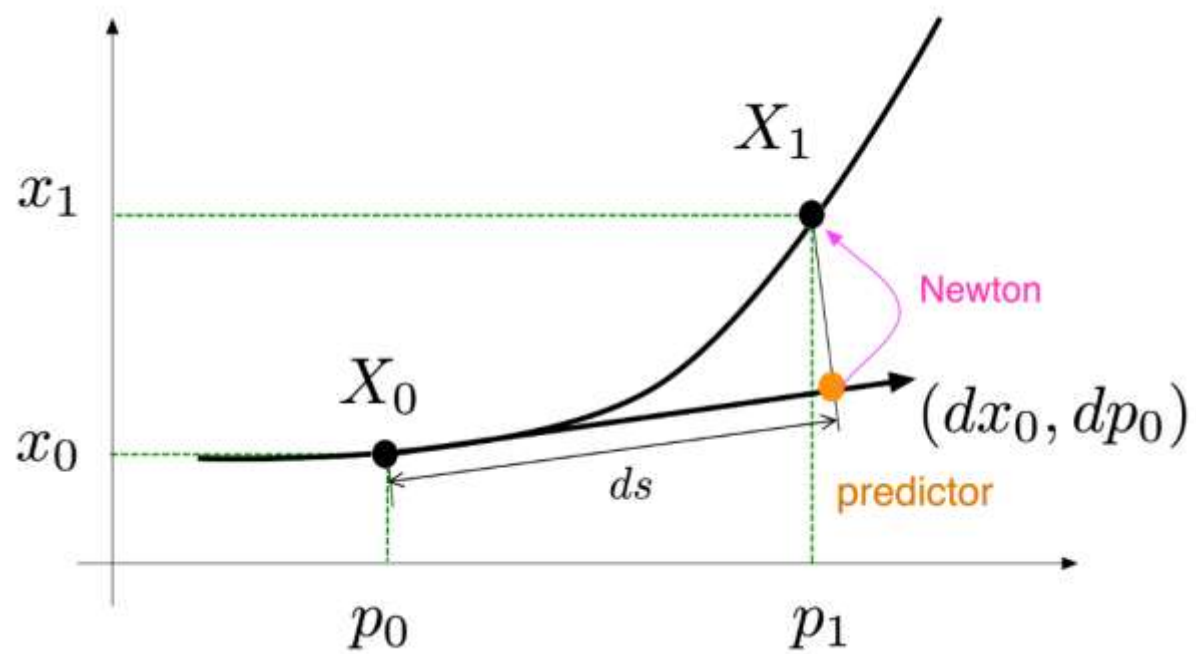
Зависимость стационарных состояний вирусной нагрузки от параметров иммунного ответа при заданной скорости распространения вируса



## Зависимость стационарных состояний переменных от скорости стимуляции АКК



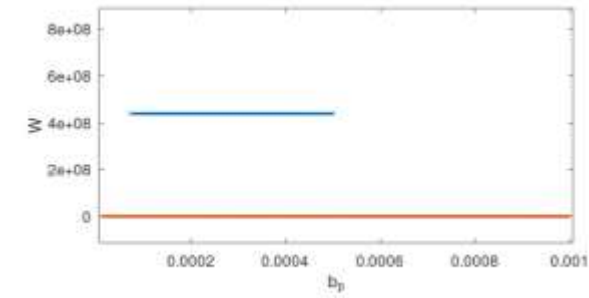
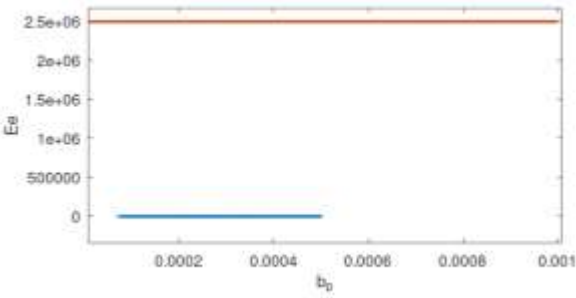
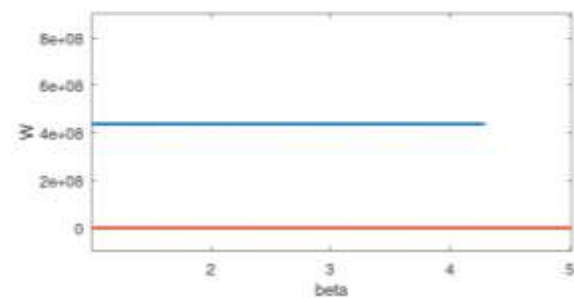
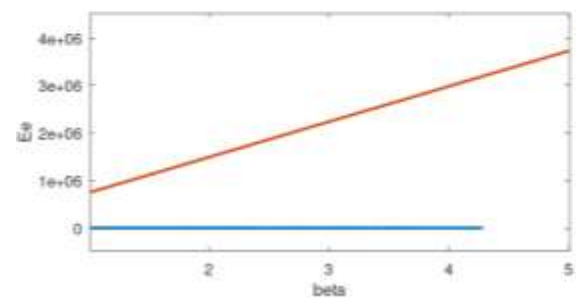
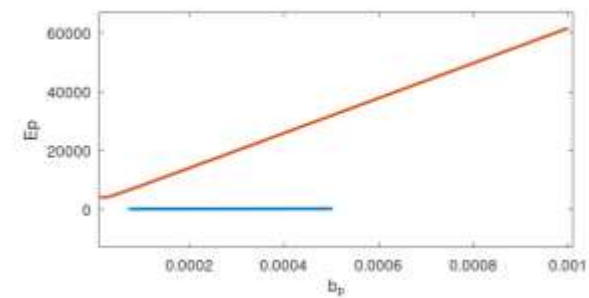
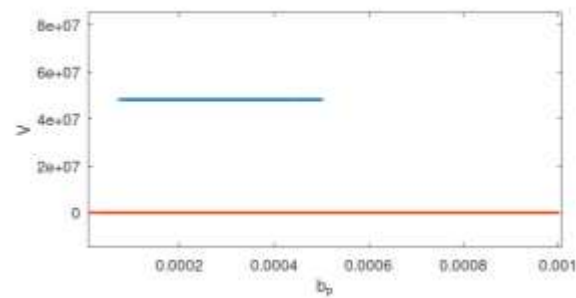
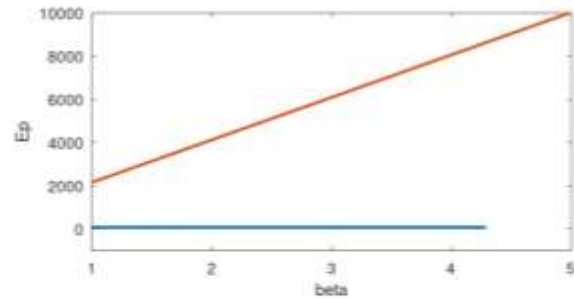
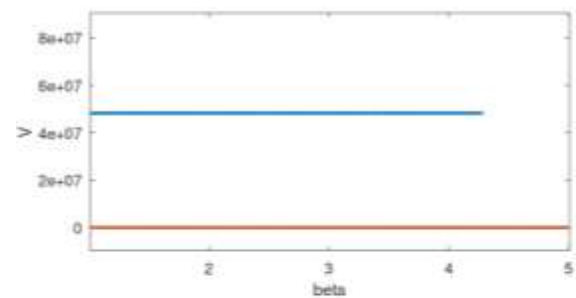
## Метод предиктор-корректор





## Скорость репликации вируса

## Скорость стимуляции иммунитета



1. Методы на основе интервальной арифметики не позволяют за разумное время получить решение для системы из 13 уравнений
2. Найдено искомое состояние, но не проанализирована его устойчивость
3. В хронической фазе с низкой вирусной нагрузкой на течение инфекции влияют параметры врожденного, но не адаптивного иммунитета
4. В случае наблюдения длительных остаточных симптомов необходимо стимулировать врожденный иммунитет



# Команда

Екатерина Лаптенкова  
(МФТИ)



Кристина Попова  
(Сириус)



Дарья Спорышева  
(ПНИПУ)



Татьяна Боярская  
(СпбГУАП)



Ксения Меркулова  
(СГУ)



Ольга Чечеркина  
(ВШЭ)



Борис Киреев  
(ПМГМУ)



Александр Модестов  
(ПМГМУ)



Мария Елизарова  
(ПМГМУ)



Владимир Андреев  
(ПМГМУ)





Спасибо за внимание!