

Численное моделирование динамики ВИЧ-1 инфекции в
рамках непрерывно-дискретной стадия-зависимой
стохастической модели

Логинов К.К. Пичугин Б.Ю. Перцев Н.В.
Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, Омский филиал

6–8 ноября 2018 г.
РГ по биоматематике
Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН
г. Москва

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ,
проект № 18–11–00171

Для разработки стохастических моделей ВИЧ-1 инфекции используются два основных подхода:

- (a) — стохастические дифференциальные уравнения;
- (b) — случайный процесс рождения и гибели.

Модели на основе случайного процесса рождения и гибели оперируют с целочисленными переменными, отражающими численности моделируемых популяций клеток и вирусных частиц.

Важным аспектом при разработке моделей динамики ВИЧ-1 инфекции является учет стадий развития вирусных частиц и инфицированных клеток, а также отдельных этапов процесса формирования иммунного ответа.

Продолжительности указанных стадий и этапов могут составлять от нескольких часов до нескольких суток.

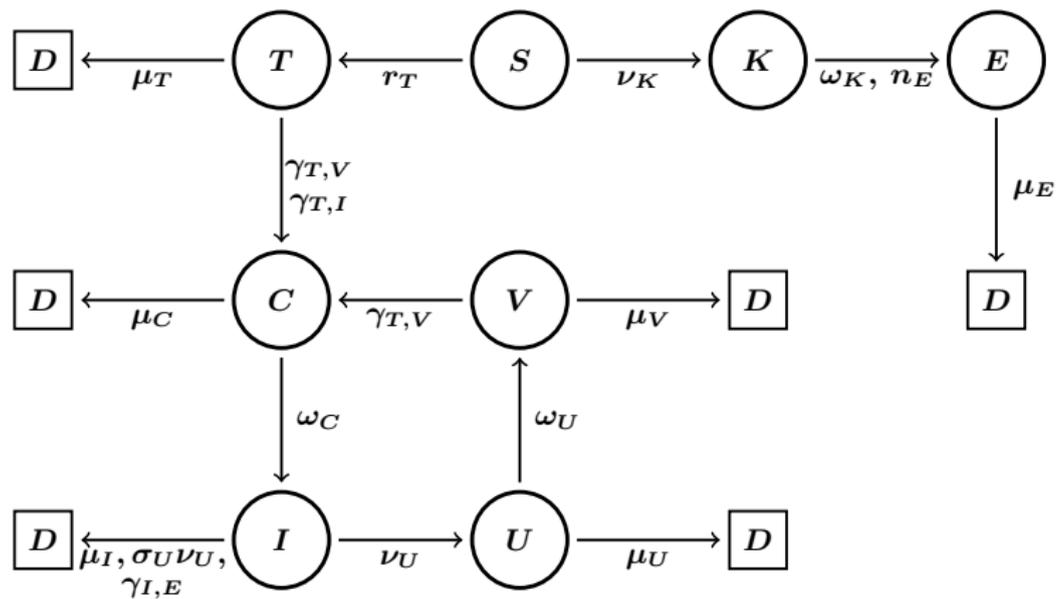
Учет указанных стадий и этапов приводит к необходимости модификации случайного процесса рождения и гибели.

В докладе представлен один из подходов к построению и исследованию динамики ВИЧ-1 инфекции на основе стадия-зависимого случайного процесса рождения и гибели.

Обозначения

- T — Т-лимфоциты (клетки-мишени для вирионов);
- C — инфицированные клетки (клетки, находящиеся в стадии подготовки к производству вирусных частиц);
- I — продуктивно-инфицированные клетки (клетки, производящие вирусные частицы);
- U — незрелые вирусные частицы;
- V — зрелые вирусные частицы (вирионы);
- K — клетки-предшественники лимфоцитов-эффекторов;
- E — цитотоксические Т-лимфоциты (эффекторы);
- S — клетки костного мозга и лимфоидной ткани, из которых образуются клетки T и K ;
- D — все погибшие клетки и вирусные частицы.

Схема модели



Обозначим через

$$X(t) = (T(t), C(t), I(t), U(t), V(t), K(t), E(t))$$

вектор, содержащий численности компонентов системы (при каждом фиксированном t компоненты вектора — неотрицательные целочисленные случайные величины).

Для учета стадий развития клеток и вирусных частиц введем точечные распределения.

Точечные распределения содержат информацию о моментах появления создающих клеток и частиц, а также моменты их превращения в соответствующие клетки и частицы.

Точечное распределение $\Omega_C(t)$ для инфицированных клеток C

$$\Omega_C(t) = \{\tau_{C1} + \omega_C, \dots, \tau_{Ck} + \omega_C, \dots, \tau_{CC(t)} + \omega_C\},$$

$$\tau_{C1} < \dots < \tau_{Ck} < \dots < \tau_{CC(t)} \leq t, \quad \tau_{Ck} + \omega_C > t, \quad 1 \leq k \leq C(t),$$

где τ_{Ck} — момент появления очередной инфицированной клетки;

$\tau_{Ck} + \omega_C$ — момент превращения инфицированной клетки в продуктивно-инфицированную (без учета гибели).

В случае $C(t) = 0$ полагаем $\Omega_C(t) = \emptyset$.

Точечное распределение $\Omega_U(t)$ для незрелых вирусных частиц U

$$\Omega_U(t) = \{\tau_{U1} + \omega_U, \dots, \tau_{UU(t)} + \omega_U\},$$

$$\tau_{U1} < \dots < \tau_{UU(t)} \leq t, \quad \tau_{Uj} + \omega_U > t, \quad 1 \leq j \leq U(t),$$

где τ_{Uj} — момент появления очередной незрелой вирусной частицы U ;

$\tau_{Uj} + \omega_U$ — момент превращения частицы U в вирион V (без учета гибели).

В случае $U(t) = 0$ полагаем $\Omega_U(t) = \emptyset$.

Точечное распределение $\Omega_K(t)$ для клеток-предшественников K
эффекторов E

$$\Omega_K(t) = \{\tau_{K1} + \omega_K, \dots, \tau_{KK(t)} + \omega_K\},$$

$$\tau_{K1} < \dots < \tau_{KK(t)} \leq t, \quad \tau_{Ki} + \omega_K > t, \quad 1 \leq i \leq K(t),$$

где τ_{Ki} — момент появления очередной клетки K ;

$\tau_{Ki} + \omega_K$ — момент появления n_E лимфоцитов-эффекторов E .

При $K(t) = 0$ полагаем $\Omega_K(t) = \emptyset$.

Начальные данные

Положим $t_0 = 0$; $X(t_0) \geq 0$ — заданный вектор начальных численностей; $\Omega_C(t_0)$, $\Omega_U(t_0)$, $\Omega_K(t_0)$ — фиксированные точечные распределения.

Текущее состояние

Зафиксируем t_n , $X(t_n)$, $\Omega_C(t_n)$, $\Omega_U(t_n)$, $\Omega_K(t_n)$. Полагаем

$$t_{n+1} = \min\{\tau_{C1} + \omega_C, \tau_{U1} + \omega_U, \tau_{K1} + \omega_K, t_n + \xi(t_n)\},$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta X(t_n), \quad \Omega_C(t_{n+1}) = \Omega_C(t_n) \pm \{\tau_{Ck_n} + \omega_C\},$$

$$\Omega_U(t_{n+1}) = \Omega_U(t_n) \pm \{\tau_{Uj_n} + \omega_U\}, \quad \Omega_K(t_{n+1}) = \Omega_K(t_n) \pm \{\tau_{Ki_n} + \omega_K\}.$$

- $\tau_{C1} + \omega_C$, $\tau_{U1} + \omega_U$, $\tau_{K1} + \omega_K$ — минимальные (первые) элементы $\Omega_C(t_n)$, $\Omega_U(t_n)$, $\Omega_K(t_n)$ (ближайшие к t_n моменты завершения созревания клеток C , вирусных частиц U и момент завершения размножения клеток K);
- $\Delta X(t_n)$ — приращения компонент $X(t_n)$;
- $\{\tau_{Ck_n} + \omega_C\}$, $\{\tau_{Uj_n} + \omega_U\}$, $\{\tau_{Ki_n} + \omega_K\}$ — «приращения» точечных распределений $\Omega_C(t_n)$, $\Omega_U(t_n)$, $\Omega_K(t_n)$.

Случайная величина $\xi(t_n)$ — продолжительность времени до наступления одного из событий:

- поступление клеток из S ;
- гибель клеток и вирусных частиц;
- взаимодействие клеток и вирусных частиц.

Величина $\xi(t_n)$ имеет экспоненциальное распределение

$$P(\xi(t_n) < s) = 1 - \exp(-\lambda(t_n) s), \quad s \geq 0,$$

$$\lambda(t_n) = \sum_{k=1}^{11} \lambda_k(t_n),$$

$$\lambda_1(t_n) = r_T, \quad \lambda_2(t_n) = \mu_T T(t_n),$$

$$\lambda_3(t_n) = \mu_C C(t_n), \quad \lambda_4(t_n) = (\mu_I + \sigma_U \nu_U + \gamma_{I,E} E(t_n)) I(t_n),$$

$$\lambda_5(t_n) = \mu_E E(t_n), \quad \lambda_6(t_n) = \mu_U U(t_n), \quad \lambda_7(t_n) = \mu_V V(t_n),$$

$$\lambda_8(t_n) = \gamma_{T,V} T(t_n) V(t_n), \quad \lambda_9(t_n) = \nu_U I(t_n),$$

$$\lambda_{10}(t_n) = \nu_K I(t_n), \quad \lambda_{11}(t_n) = \gamma_{T,I} I(t_n) T(t_n).$$

Стохастическая модель

Выражение \pm означает включение в $\Omega_C(t_n)$, $\Omega_U(t_n)$, $\Omega_K(t_n)$ новых элементов или исключение из них некоторых существующих элементов.

Законы распределения $\Delta X(t_n)$, $\{\tau_{Ck_n} + \omega_C\}$, $\{\tau_{Uj_n} + \omega_U\}$, $\{\tau_{Ki_n} + \omega_K\}$ зависят от t_n , $X(t_n)$, $\Omega_C(t_n)$, $\Omega_U(t_n)$, $\Omega_K(t_n)$, включая соотношения между $\tau_{C1} + \omega_C$, $\tau_{U1} + \omega_U$, $\tau_{K1} + \omega_K$, $t_n + \xi(t_n)$.

Изменение численностей популяций клеток, вирусных частиц и точечных распределений определяется тем событием, которое наступило раньше всего.

Пример 1

Пусть $t_{n+1} = \tau_{C1} + \omega_C$. Тогда

$$I(t_{n+1}) = I(t_n) + \Delta I(t_n) = I(t_n) + 1,$$

$$C(t_{n+1}) = C(t_n) + \Delta C(t_n) = C(t_n) - 1,$$

$$\Omega_C(t_{n+1}) = \Omega_C(t_n) - \{\tau_{C1} + \omega_C\}.$$

Остальные неизменны.

Пример 2

Пусть $t_{n+1} = \tau_{K1} + \omega_K$. Тогда

$$K(t_{n+1}) = K(t_n) + \Delta K(t_n) = K(t_n) - 1,$$

$$\Omega_K(t_{n+1}) = \Omega_K(t_n) - \{\tau_{K1} + \omega_K\},$$

$$E(t_{n+1}) = E(t_n) + \Delta E(t_n) = E(t_n) + n_E.$$

Остальные неизменны.

Пример 3: $t_{n+1} = t_n + \xi(t_n)$

С вероятностью $\lambda_1(t_n)/\lambda(t_n)$

$$T(t_{n+1}) = T(t_n) + \Delta T(t_n) = T(t_n) + 1.$$

Остальные неизменны.

Пример 4: $t_{n+1} = t_n + \xi(t_n)$

С вероятностью $\lambda_8(t_n)/\lambda(t_n)$

$$T(t_{n+1}) = T(t_n) + \Delta T(t_n) = T(t_n) - 1,$$

$$V(t_{n+1}) = V(t_n) + \Delta V(t_n) = V(t_n) - 1,$$

$$C(t_{n+1}) = C(t_n) + \Delta C(t_n) = C(t_n) + 1,$$

$$\Omega_C(t_{n+1}) = \Omega_C(t_n) + \{t_{n+1} + \omega_C\}.$$

Остальные неизменны.

Детерминированная модель

Уравнения модели имеют вид:

$$\frac{dT(t)}{dt} = r_T - \mu_T T(t) - (\gamma_{T,V} V(t) + \gamma_{T,I} I(t)) T(t),$$

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} = & -(\mu_I + \sigma_U \nu_U) I(t) - \gamma_{I,E} I(t) E(t) + \\ & + e^{-\mu_C \omega_C} (\gamma_{T,V} V(t - \omega_C) + \gamma_{T,I} I(t - \omega_C)) T(t - \omega_C), \end{aligned}$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = -\mu_V V(t) - \gamma_{T,V} T(t) V(t) + e^{-\mu_U \omega_U} \nu_U I(t - \omega_U),$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = -\mu_E E(t) + n_E \nu_K I(t - \omega_K),$$

$$C(t) = \int_{t-\omega_C}^t e^{-\mu_C(t-s)} (\gamma_{T,V} V(s) + \gamma_{T,I} I(s)) T(s) ds,$$

$$U(t) = \int_{t-\omega_U}^t e^{-\mu_U(t-s)} \nu_U I(s) ds,$$

$$K(t) = \int_{t-\omega_K}^t \nu_K I(s) ds, \quad t \geq 0,$$

$$T(t) = T_0(t), I(t) = I_0(t), V(t) = V_0(t), E(0) = E_0, \quad t \in [-\omega; 0], \omega = \max\{\omega_C, \omega_U, \omega_K\}.$$

Устойчивость тривиального положения равновесия. Базовое репродуктивное число.

Тривиальное положение равновесия:

$$Y^* = (T^*, I^*, V^*, E^*) = \left(\frac{r_T}{\mu_T}, 0, 0, 0 \right).$$

Положим

$$R_0 = \frac{\gamma_{T,I} T^* e^{-\mu_C \omega_C}}{\mu_I + \sigma_U \nu_U} + \frac{\nu_U \gamma_{T,V} T^* e^{-(\mu_C \omega_C + \mu_U \omega_U)}}{(\mu_I + \sigma_U \nu_U)(\mu_V + \gamma_{T,V} T^*)}.$$

Утверждение

Для асимптотической устойчивости положения равновесия Y^* необходимо и достаточно выполнения неравенства $R_0 < 1$; если $R_0 > 1$, то Y^* не устойчиво.

Константа R_0 называется базовым репродуктивным числом.

Цель экспериментов

Исследование возможности искоренения ВИЧ-1 инфекции за достаточно короткий промежуток времени, считая от момента инфицирования здорового человека.

Базовый набор параметров

$$\begin{aligned}r_T = 103^*, \mu_T = 0.01^*, \mu_C = 0.01, \mu_I = 0.01^{**}, \mu_U = 3, \mu_V = 3^*, \mu_E = 0.43^* \\ \gamma_{T,V} = 6.5 \cdot 10^{-7}^*, \gamma_{T,I} = 5 \cdot 10^{-6}^{**}, \gamma_{I,E} = 3.7 \cdot 10^{-4}^* \\ \sigma_U = 2.618 \cdot 10^{-3}, \nu_U = 110, \nu_K = 0.05 \text{ (сутки}^{-1}\text{)} \\ n_E = 10 \\ \omega_C = 0.2^*, \omega_U = 0.021, \omega_K = 1 \text{ (сутки)}\end{aligned}$$

* — K. A. Pawelek et al., Math. Biosci., 2012, Vol. 235, No. 1, pp. 98–109.

** — G. Bocharov et al., Math. Model. Nat. Phenom. Vol. 7, No. 5, 2012, pp. 78–104.

Обозначим $x_Z(t) = C(t) + I(t) + U(t) + V(t)$ — численность всех инфицированных клеток и вирусных частиц в стохастической модели; $Z(t)$ — в детерминированной модели.

Начальные условия

$$T(0) = T^* = \frac{r_T}{\mu_T}, \quad V(0) = V_0 > 0,$$
$$C(0) = I(0) = U(0) = K(0) = E(0) = 0.$$

Моделирование

Моделирование осуществлялось на промежутке $[0, T]$, где $T = 50; 365$ суток. Количество независимых реализаций изучаемого случайного процесса равно $N = 1000$.

Вероятность искоренения ВИЧ-1 инфекции

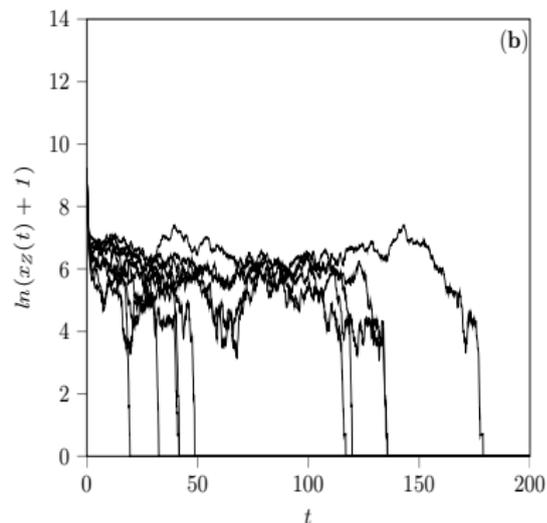
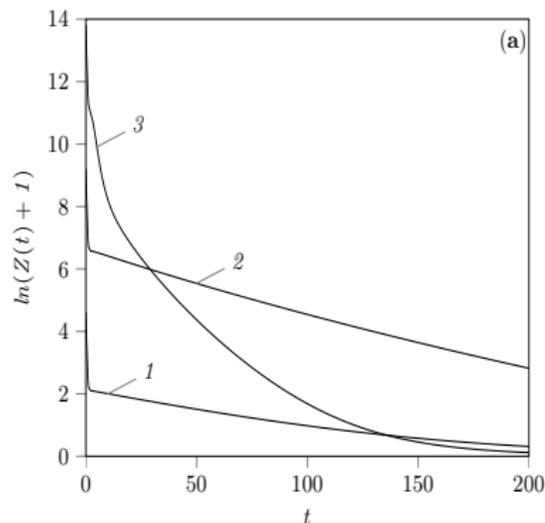
Обозначим $P_D(t) = P\{x_Z(t) = 0\}$ — вероятность вырождения инфицированных клеток и вирусных частиц (искоренение инфекции) к моменту времени t .

При проведении вычислительных экспериментов изучалась зависимость $P_D(T)$ от параметра R_0 и начальной численности V_0 .

Эксперимент 1

Набор параметров

Базовый набор, $R_0 = 0.95 < 1$, $P_D(365) = 1$.



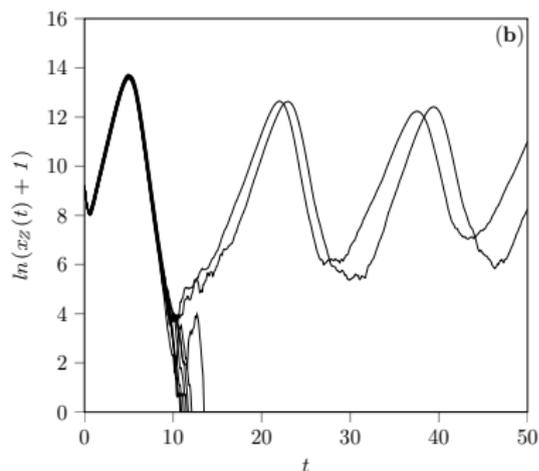
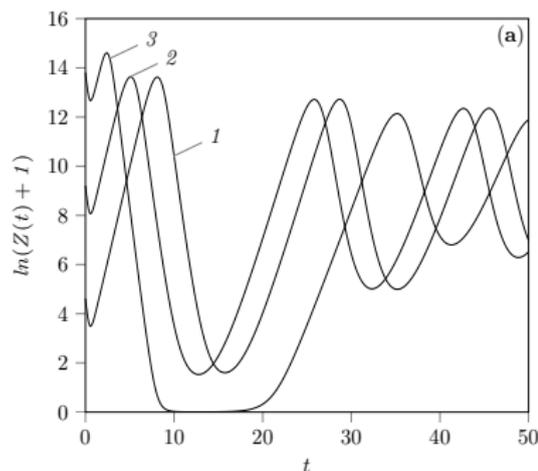
(a) динамика $\ln(Z(t) + 1)$ (детерминированная модель),
1) $V_0 = 10^2$, 2) $V_0 = 10^4$, 3) $V_0 = 10^6$;

(b) типичные реализации $\ln(x_Z(t) + 1)$ (стохастическая модель), $V_0 = 10^4$.

Эксперимент 2

Набор параметров

Базовый набор, за исключением $r_T = 3500$, $\gamma_{T,V} = 10^{-7}$, $\nu_K = 0.08$,
 $n_E = 20$, $\omega_K = 1.5$; $R_0 = 9.85 > 1$, $P_D(50) = 0.973 \pm 0.01$ при $V_0 = 10^4$.



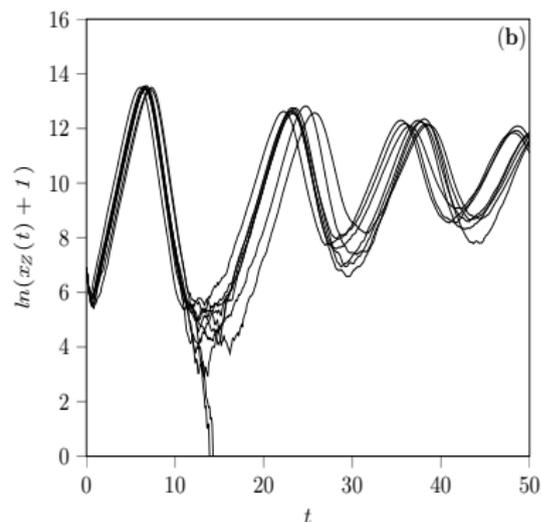
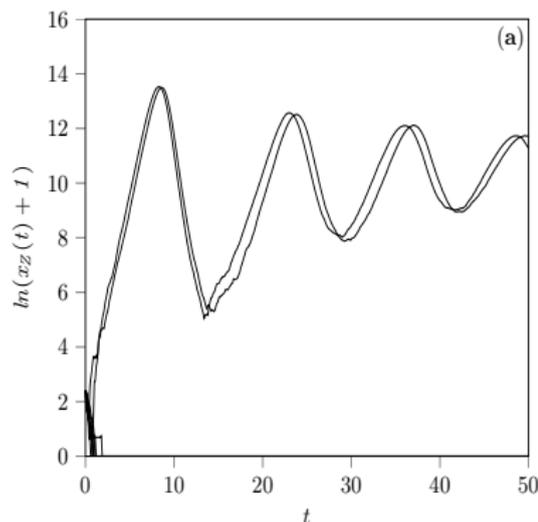
(a) динамика $\ln(Z(t) + 1)$ (детерминированная модель),
1) $V_0 = 10^2$, 2) $V_0 = 10^4$, 3) $V_0 = 10^6$;

(b) типичные реализации $\ln(x_Z(t) + 1)$ (стохастическая модель), $V_0 = 10^4$.

Эксперимент 3

Набор параметров

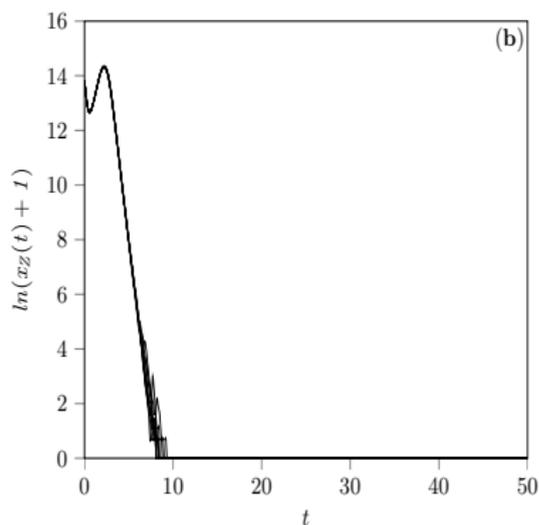
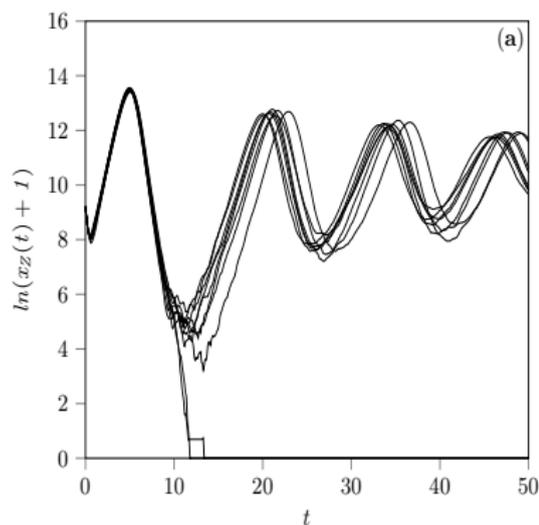
Базовый набор, за исключением $r_T = 3500$, $\gamma_{T,V} = 10^{-7}$, $\nu_K = 0.06$,
 $\gamma_{I,E} = 3.7 \cdot 10^{-4}$, $\omega_K = 1.2$, $R_0 = 9.85$.



Типичные реализации $\ln(x_Z(t) + 1)$ (стохастическая модель):

(a) $V_0 = 10$; (b) $V_0 = 10^3$.

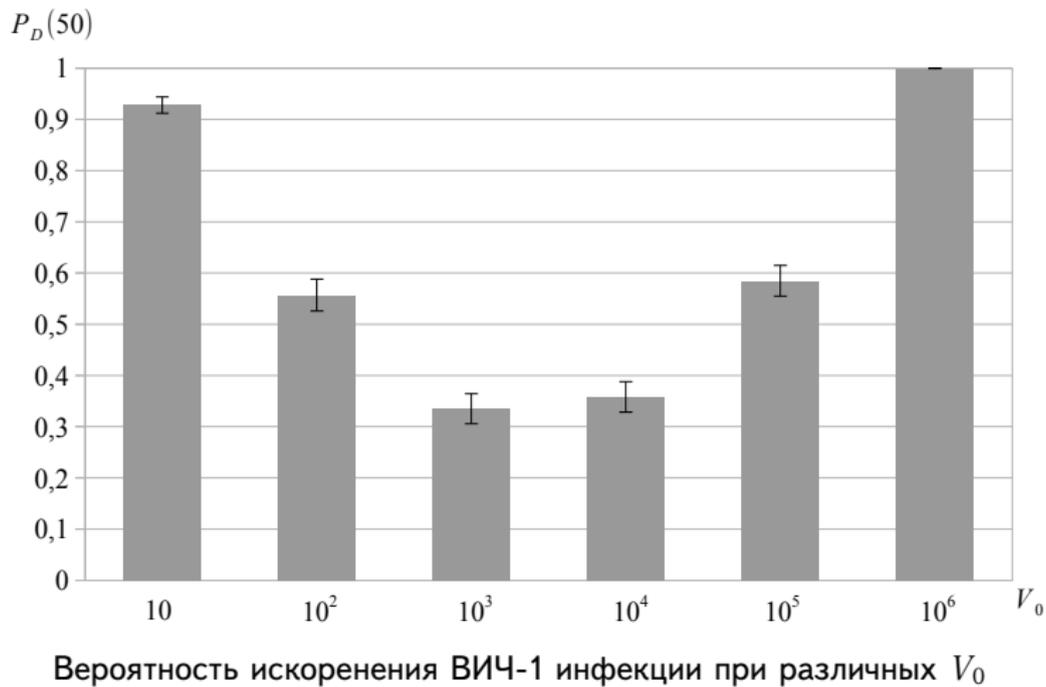
Эксперимент 3



Типичные реализации $\ln(x_Z(t) + 1)$ (стохастическая модель):

(a) $V_0 = 10^4$; (b) $V_0 = 10^6$.

Эксперимент 3



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ