

Нелинейные эффекты в математической модели
динамики ВИЧ-1 инфекции,
описываемой дифференциальными уравнениями
с запаздыванием

Н.В. Перцев

Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, Омский филиал

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

РГ по биоматематике,

Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН

Москва, 6–8 ноября 2018 г.

1. Введение.

Доклад посвящен применению метода математического моделирования для исследования следующей проблемы:

● возможность искоренения ВИЧ-1 инфекции в течение относительного короткого периода после инфицирования здорового человека.

Для построения моделей использованы публикации

- 1) Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ инфекции: монография / В.А. Черешнев, Г.А. Бочаров, А.В. Ким, С.И. Бажан, И.А. Гайнова, А.Н. Красовский, Н.Г. Шмагель, А.В. Иванов, М.А. Сафронов, Р.М. Третьякова. – М.–Ижевск: 2016.
- 2) К.А. Pawelek, S. Liu, F. Pahlevani, F., L. Rong, *Math. Biosci.*, 2012, Vol.235, No.1, pp. 98–109.
- 3) M. Pitchaimani M., C. Monica, *J. Appl. Math. Comput.*, 2015, Vol. 48, pp. 293–319.
- 4) J. Wang, J. Lang, X. Zou, *Nonlinear Analysis: Real World Appl.*, 2017, Vol. 34, pp. 75–96.
- 5) ряд других современных работ, 2014–2018 г.г.

2. Обозначения, схема и уравнения модели.

Динамика ВИЧ-1 инфекции описывается в терминах следующих компонентов:

- U — незрелые вирусные частицы;
- V — зрелые вирусные частиц (вирионы);
- A — клетки-мишени для вирионов;
- L — латентно-инфицированные клетки (клетки, инфицированные вирусами, но не активированные к производству вирусных частиц);
- C — инфицированные клетки (клетки, активированные к производству вирусных частиц);
- I — продуктивно-инфицированные клетки (клетки, производящие вирусные частицы);
- E_0 — «наивные» CD8+ Т-лимфоциты;
- E_1 — активированные к размножению клетки E_0 ;
- E — цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты;
- Q — «центральные» Т-клетки памяти, образованные из CD8+ Т-лимфоцитов;
- E_2 — активированные к размножению клетки Q .

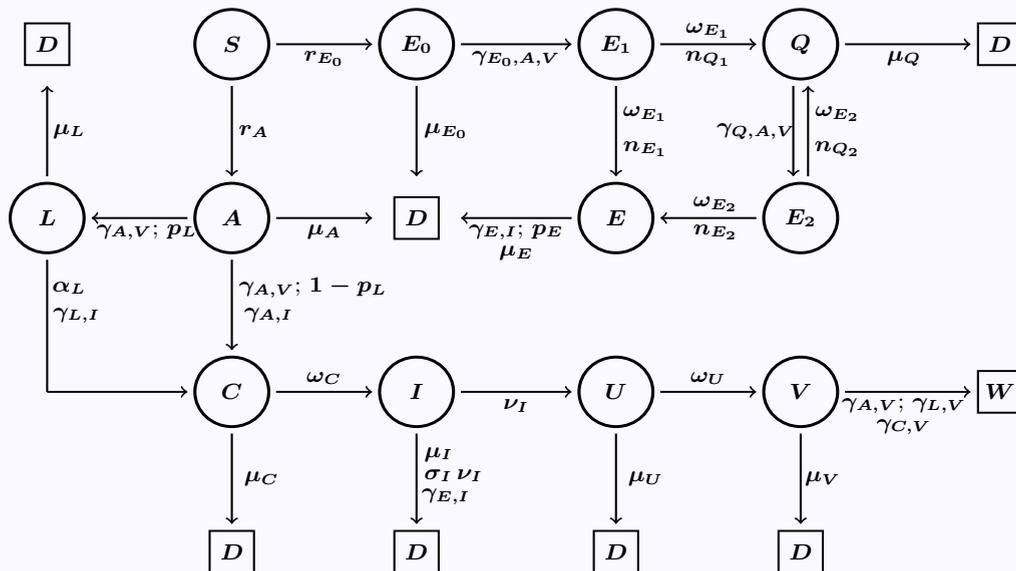
Кроме того,

S — клетки костного мозга и лимфоидной ткани, из которых образуются A и E_0 ,

D — все погибшие клетки и вирусные частицы,

W — вирионы, прекратившие циркуляцию.

Схема модели и ее параметры:



Пусть: $U(t), V(t), A(t), L(t), C(t), I(t), E_0(t), E(t), Q(t)$ — численности указанных компонентов в момент времени t ,

$$\omega_{max} = \max\{\omega_C, \omega_U, \omega_{E_1}, \omega_{E_2}\},$$

$$q_C = \exp(-\mu_C \omega_C), \quad q_U = \exp(-\mu_U \omega_U),$$

Положим: $\rho_U(t) = \nu_I I(t)$, $\rho_C(t) = (1 - p_L)\gamma_{A,V}A(t)V(t) +$
 $+ \gamma_{A,I}A(t)I(t) + \gamma_{L,I}L(t)I(t) + \alpha_L L(t)$,

$$\frac{dA(t)}{dt} = r_A - \mu_A A(t) - \gamma_{A,V}A(t)V(t) - \gamma_{A,I}A(t)I(t),$$

$$\frac{dL(t)}{dt} = -(\mu_L + \alpha_L)L(t) - \gamma_{L,I}L(t)I(t) + p_L \gamma_{A,V}A(t)V(t),$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -(\mu_I + \sigma_I \nu_I)I(t) - \gamma_{E,I}E(t)I(t) + q_C \rho_C(t - \omega_C),$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = -\mu_V V(t) - \gamma_{A,V}A(t)V(t) - \gamma_{L,V}L(t)V(t) -$$

$$- \gamma_{C,V}C(t)V(t) + q_U \rho_U(t - \omega_U),$$

$$C(t) = \int_{t-\omega_C}^t e^{-\mu_C(t-s)} \rho_C(s) ds, \quad U(t) = \int_{t-\omega_U}^t e^{-\mu_U(t-s)} \rho_U(s) ds,$$

$$\rho_{E_1}(t) = \gamma_{E_0,A,V} E_0(t) A(t) V(t), \quad \rho_{E_2}(t) = \gamma_{Q,A,V} Q(t) A(t) V(t),$$

$$\frac{dE_0(t)}{dt} = r_{E_0} - \mu_{E_0} E_0(t) - \rho_{E_1}(t), \quad t \geq 0,$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -\mu_Q Q(t) - \rho_{E_2}(t) + n_{Q_1} \rho_{E_1}(t - \omega_{E_1}) + n_{Q_2} \rho_{E_2}(t - \omega_{E_2}),$$

$$\begin{aligned} \frac{dE(t)}{dt} = & -\mu_E E(t) - p_E \gamma_{E,I} E(t) I(t) + n_{E_1} \rho_{E_1}(t - \omega_{E_1}) + \\ & + n_{E_2} \rho_{E_2}(t - \omega_{E_2}), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} A(t) = A^0(t), \quad L(t) = L^0(t), \quad I(t) = I^0(t), \quad V(t) = V^0(t), \\ E_0(t) = E_0^0(t), \quad Q(t) = Q^0(t), \quad E(t) = E^0(t), \quad t \in [-\omega_{max}; 0], \end{aligned}$$

Все параметры модели — положительные константы, начальные функции непрерывные и неотрицательные.

Модель можно изучать как задачу Коши для системы интегро-дифференциальных уравнений с запаздыванием.

Утверждение 1. Модель имеет единственное решение на промежутке $[0, \infty)$; все компоненты решения неотрицательны; на каждом конечном промежутке времени решение непрерывно зависит от начальных данных.

Одно из решений модели — тривиальное положение равновесия Y^* с компонентами:

$$A = A^* = \frac{r_A}{\mu_A}, \quad L^* = I^* = V^* = 0,$$
$$E_0 = E_0^* = \frac{r_{E_0}}{\mu_{E_0}}, \quad Q^* = E^* = C^* = U^* = 0.$$

Это решение соответствует здоровому организму — отсутствию ВИЧ-1 инфекции.

Введем базовое репродуктивное число

$$R_0 = \frac{q_C \gamma_{A,I} A^*}{\mu_I + \sigma_I \nu_I} + \frac{\nu_I q_U q_C \gamma_{A,V} A^* (\mu_L (1 - p_L) + \alpha_L)}{(\mu_I + \sigma_I \nu_I) (\mu_L + \alpha_L) (\mu_V + \gamma_{A,V} A^*)}.$$

Утверждение 2. Если $R_0 < 1$, то положение равновесия Y^* асимптотически (локально) устойчиво; если $R_0 > 1$, то Y^* неустойчиво.

НЕЛИНЕЙНЫЙ ЭФФЕКТ 1. Значение R_0 не зависит от параметров, отражающих работу системы иммунитета.

Формально, при $R_0 > 1$ искоренение ВИЧ-1 инфекции не возможно: решение модели не может попасть в Y^* за конечный или бесконечный промежуток времени.

3. Результаты вычислительных экспериментов.

Цель вычислительных экспериментов — анализ поведения решений при $R_0 < 1$ и $R_0 > 1$ в зависимости от вариации некоторых параметров модели.

Значения параметров модели подбирались по материалам указанных выше работ — базовый набор, часть параметров варьировалась.

Для проведения вычислений использовался метод шагов и явно-неявная схема Эйлера.

Промежуток моделирования: от 0 до 150 суток.

Начальные данные соответствуют ситуации инфицирования здорового человека в момент времени $t = 0$ в количестве V^0 вирионов.

Изучалась динамика переменных трех типов:

$$y_1(t) = \ln(V(t) + U(t) + 1),$$

$$y_2(t) = \ln(I(t) + C(t) + 1),$$

$$y_3(t) = \ln(L(t) + 1).$$

Видно, что значениям $y_i(t) = 0$, $i = 1, 2, 3$, соответствуют значения

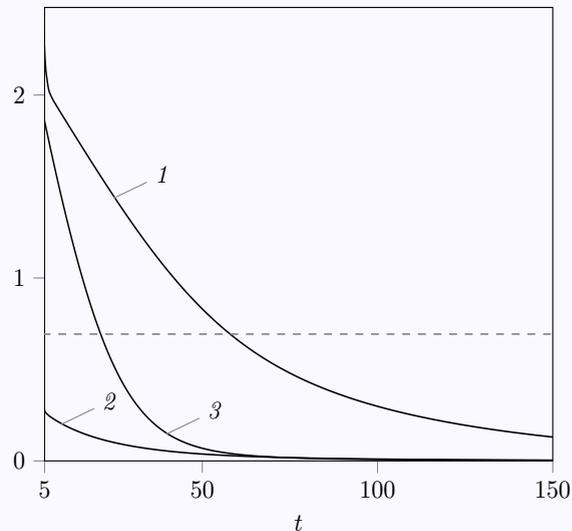
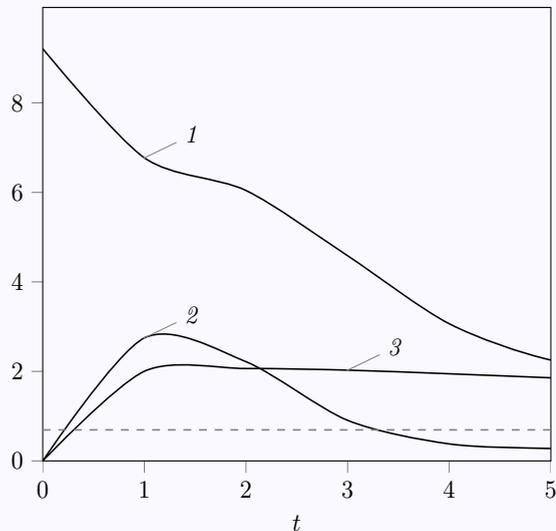
$$V(t) = U(t) = I(t) = C(t) = L(t) = 0.$$

Кроме того, каждая из функций сравнивалась с $\ln 2$.

Из неравенств $y_i(t) < \ln 2$, $i = 1, 2, 3$, следует, что

$$V(t) < 1, U(t) < 1, I(t) < 1, C(t) < 1, L(t) < 1.$$

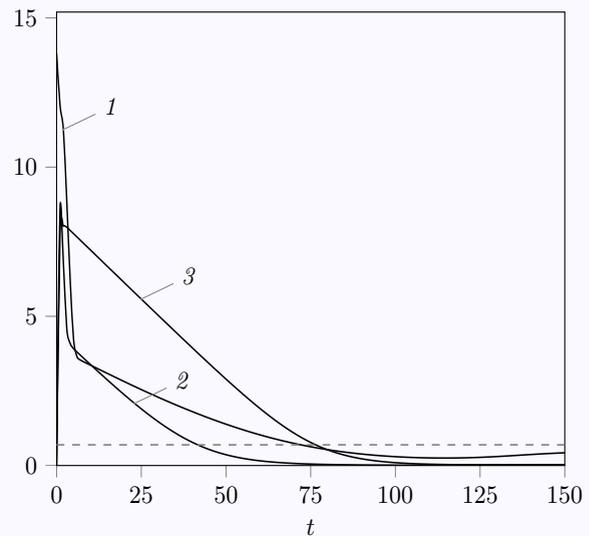
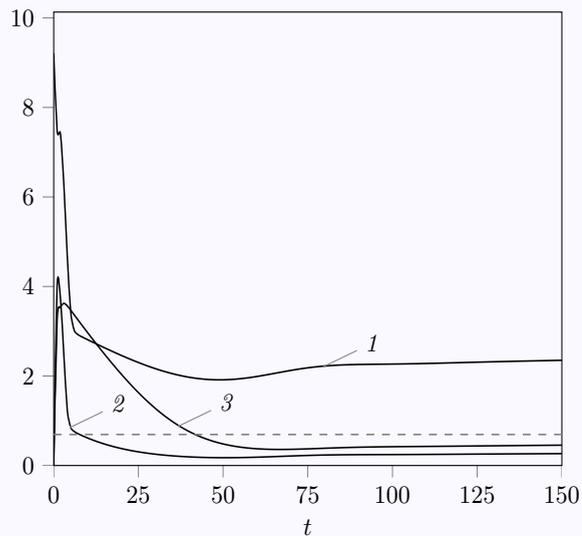
Эксперимент 1. Параметры модели взяты из базового набора, $R_0 = 0.9224 < 1$.



Динамика $y_1(t) = \ln(V(t) + U(t) + 1)$, $y_2(t) = \ln(I(t) + C(t) + 1)$,
 $y_3(t) = \ln(L(t) + 1)$ для $V^0 = 10^4$, линия «- - - - -» = $\ln 2$.

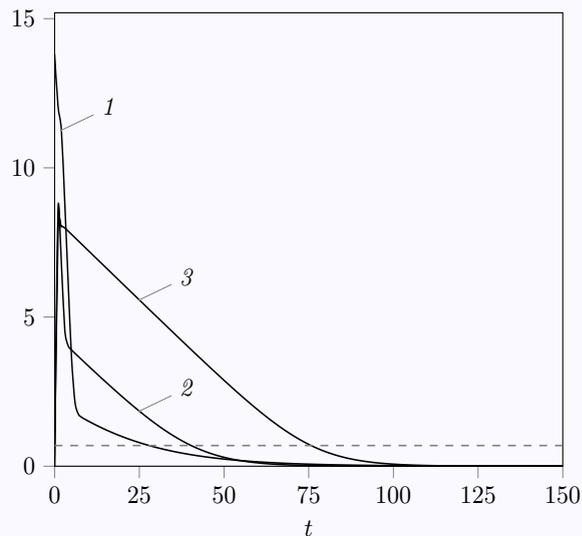
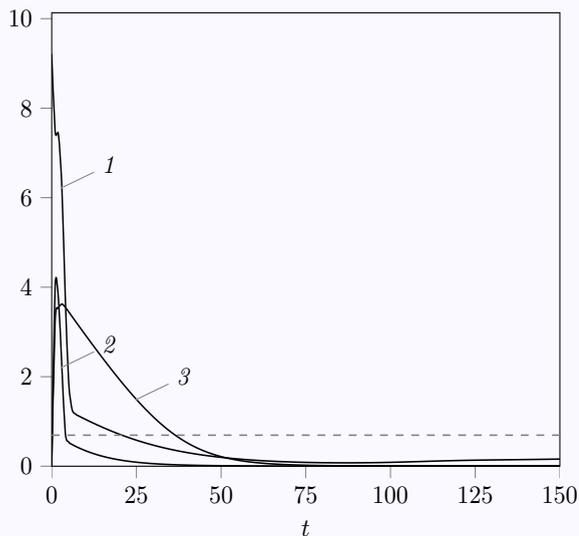
Переход решения в окрестность нуля — искоренение ВИЧ-1 инфекции.

Эксперимент 2. Параметры модели — базовый набор, но $\gamma_{A,V}$ и $\gamma_{A,I}$ имеют повышенные значения, $R_0 = 2.2875 > 1$. Увеличение $\gamma_{A,V}$, $\gamma_{A,I}$ — возрастание интенсивности процессов инфицирования клеток-мишеней.



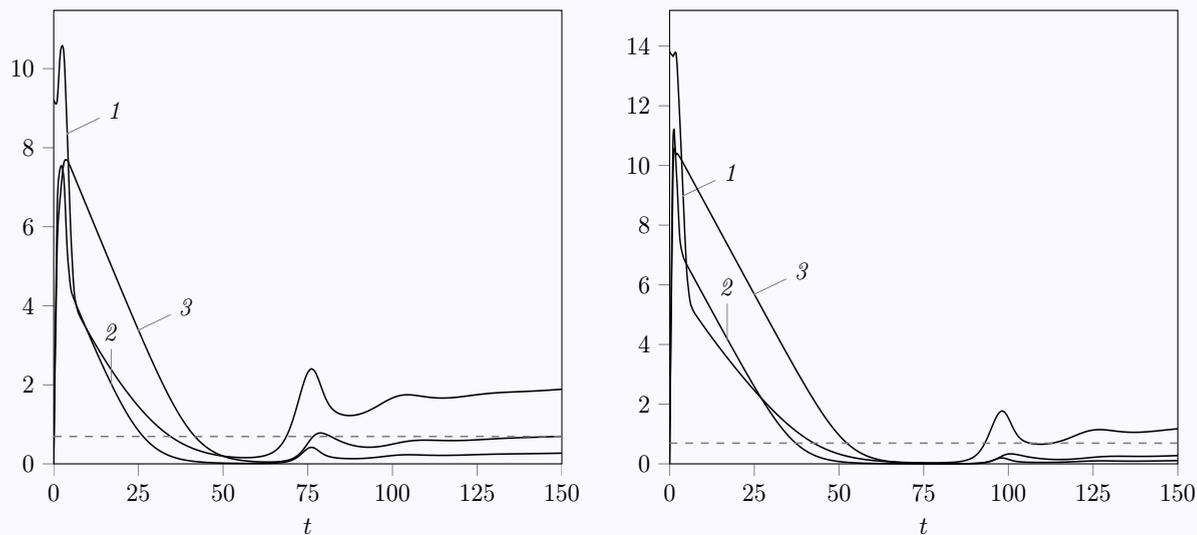
Динамика $y_1(t) = \ln(V(t) + U(t) + 1)$, $y_2(t) = \ln(I(t) + C(t) + 1)$,
 $y_3(t) = \ln(L(t) + 1)$, линия «- - - - -» = $\ln 2$,
 $V^0 = 10^4$ (слева), $V^0 = 10^6$ (справа) — «прилипание решения к нулю».

Эксперимент 3. Параметры модели выбраны такими же как в эксперименте 2, но увеличено значение $\gamma_{Q,A,V}$. По-прежнему, $R_0 = 2.2875 > 1$. Увеличение $\gamma_{Q,A,V}$ — возрастание интенсивности процесса вовлечения в пролиферацию «центральных» Т-клеток памяти.



Динамика $y_1(t) = \ln(V(t) + U(t) + 1)$, $y_2(t) = \ln(I(t) + C(t) + 1)$,
 $y_3(t) = \ln(L(t) + 1)$, линия «- - - - -» = $\ln 2$,
 $V^0 = 10^4$ (слева), $V^0 = 10^6$ (справа). «Прилипание решения к нулю».

Эксперимент 4. Параметры модели — базовый набор, но существенно увеличены значения сразу трех параметров: $\gamma_{A,V}$, $\gamma_{A,I}$, α_L , $R_0 = 13.3789 > 1$. Увеличение α_L — возрастание интенсивности процессов вовлечения латентно-инфицированных клеток в развитие ВИЧ-1 инфекции.



Динамика $y_1(t) = \ln(V(t) + U(t) + 1)$, $y_2(t) = \ln(I(t) + C(t) + 1)$,
 $y_3(t) = \ln(L(t) + 1)$, линия «- - - -» = $\ln 2$,
 $V^0 = 10^4$ (слева), $V^0 = 10^6$ (справа).

«Прилипание решения к нулю и уход решения от нуля».

НЕЛИНЕЙНЫЙ ЭФФЕКТ 2. Пусть $R_0 > 1$. В зависимости от V^0 и параметров, описывающих работу иммунной системы, решение модели попадает в «малую» окрестность Y^* и проводит там довольно длительное время.

ВЫВОД. Если переменные модели выражать в натуральных единицах (штуках), то под искоренением ВИЧ-1 инфекции можно понимать следующее событие:

существуют $0 < t_1 < t_2$, такие, что для всех $t \in [t_1, t_2)$

$$V(t) < 1, U(t) < 1, L(t) < 1, I(t) < 1, C(t) < 1.$$

Возможно, следует потребовать, чтобы длина промежутка $[t_1, t_2)$ превышала бы некоторое характерное время.

ПРИЛОЖЕНИЕ. Аналоги приведенного соотношения можно использовать в задачах моделировании процессов лечения вирусных и бактериальных инфекций.

Автор благодарит Г.А. Бочарова (ИВМ РАН) за предоставленные материалы и полезное обсуждение модели.

Автор благодарит К.К. Логинова (ИМ СО РАН, Омский филиал) за подготовку графических материалов доклада.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !