

**СТАДИЯ–ЗАВИСИМЫЕ МОДЕЛИ В ИММУНОЛОГИИ НА ОСНОВЕ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ И ИНТЕГРАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ**

Н.В. Перцев

Работа выполнена в Институте вычислительной математики

им. Г. И. Марчука РАН

при финансовой поддержке Российского научного фонда

проект 23–11–00116

Москва, 1–3 ноября 2023 г.

1. Введение.

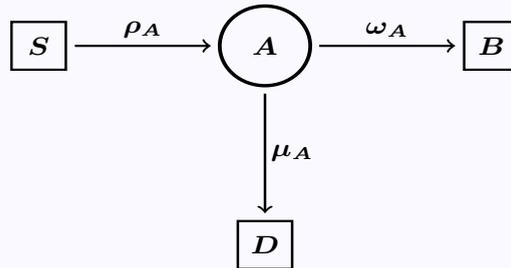
Математические модели в иммунологии широко представлены в форме систем дифференциальных уравнений.

При моделировании динамики развития инфекции и иммунного ответа следует учитывать два важных фактора:

- 1) неоднородность популяций клеток-мишеней,
- 2) промежуточные стадии, отражающие формирование вирусных частиц, зараженных клеток-мишеней и клеток специфического иммунного ответа.

ЦЕЛЬ работы: краткое изложение подхода к построению стадия–зависимых моделей в задачах иммунологии на примере модели динамики ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле.

2. Схема и уравнение простейшей одно-стадийной модели.

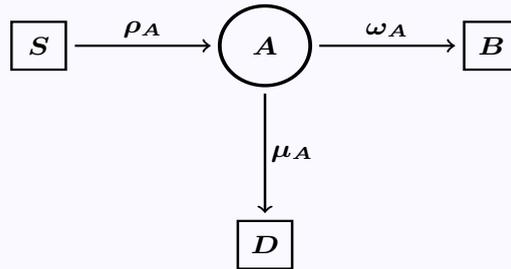


S – источник индивидуумов популяции A , D – погибшие индивидуумы, B – индивидуумы другой популяции,

$\rho_A = \rho_A(u(t)) \geq 0$ – скорость поступления индивидуумов популяции A , $u(t)$ – совокупность влияющих переменных (не включает численность популяции A),

$\mu_A = \text{const} \geq 0$ – интенсивность гибели индивидуумов популяции A под влиянием различных факторов,

$\omega_A = \text{const} > 0$ – максимально допустимое время пребывания индивидуума в популяции A .



Уравнения модели для $x(t)$ – численности популяции A :

$$\begin{aligned}
 x(t) &= \int_0^{\omega_A} e^{-\mu_A a} \rho_A(u(t-a)) da = \\
 &= \int_{t-\omega_A}^t e^{-\mu_A(t-s)} \rho_A(u(s)) ds, \quad t \geq 0,
 \end{aligned} \tag{1}$$

$$\sim \frac{dx(t)}{dt} = \rho_A(u(t)) - \mu_A x(t) - e^{-\mu_A \omega_A} \rho_A(u(t - \omega_A)), \quad t \geq 0, \tag{2}$$

$$x(0) = x_0 = \int_{-\omega_A}^0 e^{\mu_A s} \rho_A(u(s)) ds. \tag{3}$$

3. Линейная стадия-зависимая модель развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле.

Рассматриваемые популяции в лимфоузле (ЛУ):

A – незараженные антиген-презентирующие клетки,

T_0 – CD4+ Т-лимфоциты в состоянии покоя,

I_0 – зараженные CD4+ Т-лимфоциты в состоянии покоя,

I_1 – зараженные CD4+ Т-лимфоциты в фазе G_1 клеточного цикла,

I_2 – зараженные CD4+ Т-лимфоциты в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла, способные к однократному делению,

I_3 – зараженные CD4+ Т-лимфоциты, остановленные в фазе G_2 клеточного цикла, не способные к делению,

I_+ – зараженные CD4+ Т-лимфоциты в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла, способные к делению, но не способные к производству вирусных частиц,

I_4 – зараженные CD4+ Т-лимфоциты, производящие вирусные частицы,

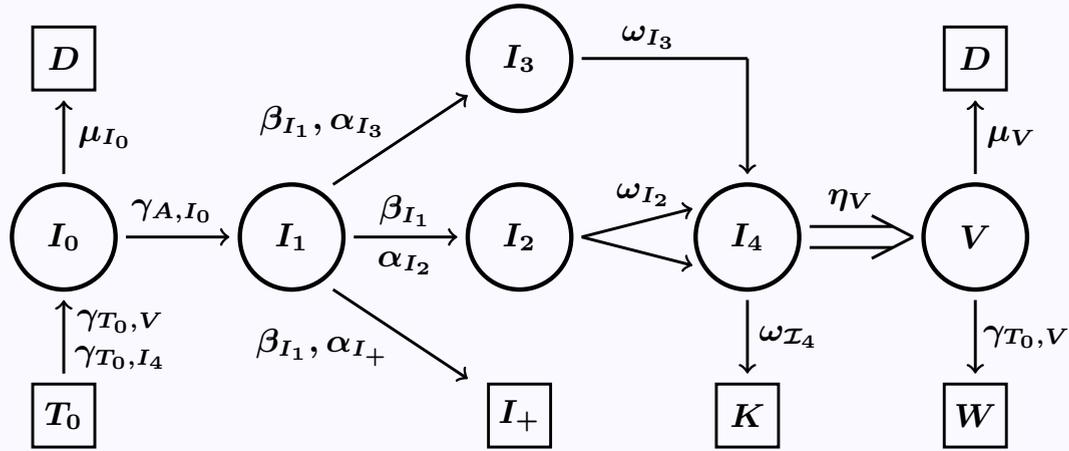
V – вирусные частицы.

Дополнительные обозначения:

D – клетки I_0 и вирусные частицы V , покинувшие ЛУ в силу миграционного оттока, а также вирусные частицы, погибшие вследствие естественной смертности,

K – клетки I_4 , погибшие под влиянием процесса производства вирусных частиц,

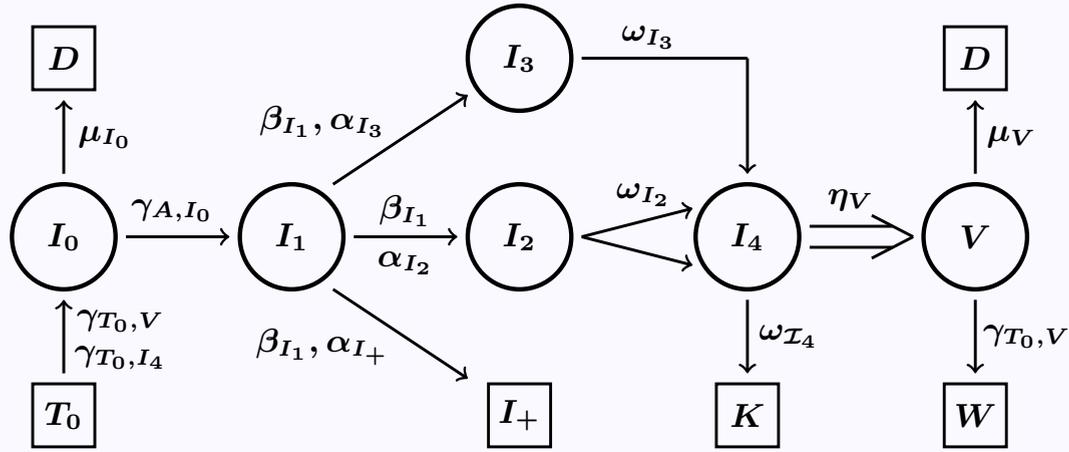
W – вирусные частицы, поглощенные зараженными клетками T_0 .



$$\frac{dI_0(t)}{dt} = \gamma_{T_0, V} T_0^* V(t) + \gamma_{T_0, I_4} T_0^* I_4(t) - (\mu_{I_0} + \gamma_{A, I_0} A^*) I_0(t), \quad (5)$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \gamma_{A, I_0} A^* I_0(t) - \beta_{I_1} I_1(t), \quad (6)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t) - \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2}), \quad (7)$$



$$\frac{dI_3(t)}{dt} = \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t) - \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3}), \quad (8)$$

$$I_4(t) = \int_0^t L_{I_4}(a) (2 \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2} - a) + \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3} - a)) da, \quad (9)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \eta_V I_4(t) - (\mu_V + \gamma_{T_0, V} T_0^*) V(t), \quad t \geq 0, \quad (10)$$

В уравнении

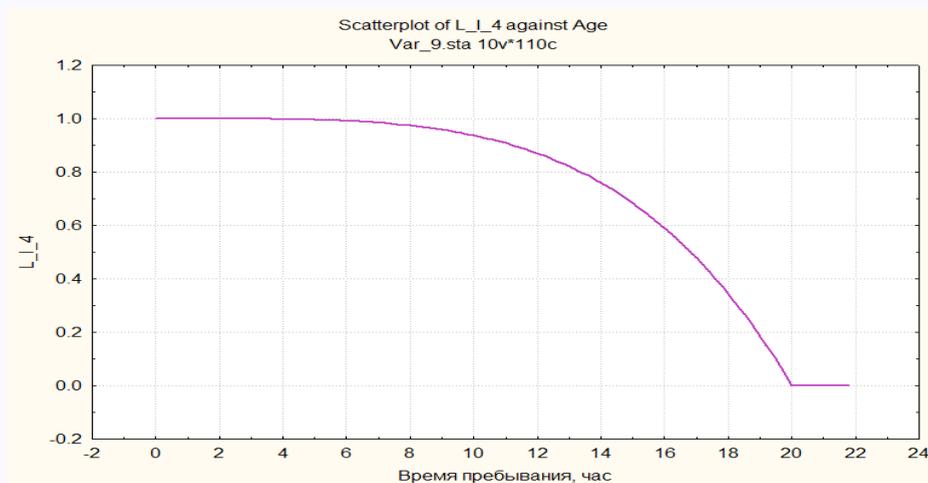
$$I_4(t) = \int_0^t L_{I_4}(a) (2 \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2} - a) + \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3} - a)) da$$

используется $L_{I_4}(a)$ – функция дожития клеток I_4 ,

$L_{I_4}(a) = 0$ при $a \geq \omega_{I_4} \approx 0.8 - 1.5$ суток,

$\omega_{I_4}^* = \int_0^{\omega_{I_4}} L_{I_4}(a) da$ – среднее время жизни клеток I_4 .

Типичная форма $L_{I_4}(a)$:



Начальные данные:

$$I_0(0) = 0, I_1(t) = 0, t \in [-\max\{\omega_{I_2}, \omega_{I_3}\}; 0], \quad (11)$$

$$I_2(0) = 0, I_3(0) = 0, I_4(0) = 0, V(0) = V_0 \geq 0, \quad (12)$$

$V_0 > 0$ – начальное число вирусных частиц, проникших в лимфоузел.

Структура модели (5)–(12) приводит к трем «бонусам».

- Бонус 1. Соотношения (5)–(12) – задача Коши для системы линейных интегро-дифференциальных уравнений с запаздыванием. Нужны методы численного решения таких уравнений и программная поддержка (есть чем заняться).

- Бонус 2. Уравнения модели можно записать
в виде двух блоков

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = \gamma_{T_0,V} T_0^* V(t) + \gamma_{T_0,I_4} T_0^* I_4(t) - (\mu_{I_0} + \gamma_{A,I_0} A^*) I_0(t),$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \gamma_{A,I_0} A^* I_0(t) - \beta_{I_1} I_1(t),$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \eta_V I_4(t) - (\mu_V + \gamma_{T_0,V} T_0^*) V(t), \quad t \geq 0,$$

$$I_2(t) = \int_{t-\omega_{I_2}}^t \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(s) ds, \quad I_3(t) = \int_{t-\omega_{I_3}}^t \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(s) ds,$$

$$I_4(t) = \int_0^t L_{I_4}(a) (2 \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t-\omega_{I_2}-a) + \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t-\omega_{I_3}-a)) da,$$

плюс начальные данные (11), (12).

Первый блок – основной, второй – вспомогательный.

● Бонус 3. Уравнения первого блока – система Важевского или позитивная система (имеется продвинутая теория).

1) Решение существует, единственно, все компоненты решения неотрицательны на промежутке $t \in [0; \infty)$.

2) Модель имеет тривиальное решение вида

$$I_0(t) = I_1(t) = I_2(t) = I_3(t) = I_4(t) = 0, V(t) = 0, t \in [0; \infty).$$

Тривиальное решение экспоненциально устойчиво по Ляпунову, если $R_0 < 1$, где

$$R_0 = \frac{(2\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3})\omega_{I_4}^* \gamma_{A,I_0} A^* (\eta_V \gamma_{T_0,V} T_0^* + \gamma_{T_0,I_4} T_0^* (\mu_V + \gamma_{T_0,V} T_0^*))}{(\mu_{I_0} + \gamma_{A,I_0} A^*) (\mu_V + \gamma_{T_0,V} T_0^*)}.$$

Параметры экспоненциального затухания компонент решения находятся относительно просто, хотя требуются определенные усилия.

3) Если $R_0 > 1$, то на промежутке

$$t \in [0; \max\{\omega_{I_2}, \omega_{I_3}, \omega_{I_4}\}]$$

переменная $V(t)$ приближается к нулевому значению, переменные $I_0(t)$, $I_1(t)$ начинают расти, потом могут возникать колебания отдельных переменных.

Пользуясь линейностью модели, для $t \geq \omega_{I_4}$ можно искать решение системы уравнений первого блока в форме

$$X(t) = (I_0(t), I_1(t), V(t)) = Ce^{\lambda t}.$$

При $R_0 > 1$ среди корней λ характеристического уравнения существует вещественный (Перронов) корень $\lambda_0 > 0$, т.е. возможен экспоненциальный рост компонент решения всей модели.

- ● Результаты приведенного исследования используются при планировании вычислительных экспериментов для стохастического аналога модели.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !