

Стохастическое моделирование развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле на основе линейной стадия-зависимой модели

Логинов К.К., Перцев Н.В.

XV конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине»
Москва, 1—3 ноября 2023 г.

Работа выполнена в Институте вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН в рамках проекта Российского научного фонда, № 23-11-00116

Введение

При заражении человека вирусами ВИЧ-1 в организм обычно проникает небольшое количество вирусных частиц, заражающих клетки-мишени.

На начальном этапе развития ВИЧ-1 инфекции (7–10 суток после заражения) популяции вирусных частиц и зараженных клеток являются малочисленными, поэтому известные математические модели в форме систем дифференциальных уравнений не вполне подходят для изучения динамики ВИЧ-1 инфекции в указанный период.

Требуется:

- использование целочисленных переменных, отражающих текущие численности вирусных частиц и зараженных клеток;
- введение переменных, отражающих историю формирования популяций вирусных частиц и зараженных клеток, находящихся в той или иной стадии своего развития;
- стохастическое описание, учитывающее флуктуации численности изучаемых популяций.

Введение

Представленная в докладе стохастическая модель описывает начальный этап развития ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфатическом узле зараженного человека.

Цель работы:

- изучение динамики развития ВИЧ-1 инфекции после проникновения в лимфатический узел небольшого числа вирусных частиц;
- оценка вероятности завершения инфекционного процесса на относительно коротком промежутке времени;
- оценка миграционного оттока зараженных клеток и вирусных частиц из лимфатического узла.

Модель предполагает дальнейшее развитие в виде наращивания дополнительных блоков при исследовании ВИЧ-1 инфекции.

Обозначения популяций клеток и вирусных частиц

- T_0 — клетки-мишени для вирусных частиц ($CD4^+$ Т-лимфоциты) в состоянии покоя;
- A — антиген-презентирующие клетки;
- I_0 — зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазе G_0 клеточного цикла;
- I_1 — зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазе G_1 клеточного цикла;
- I_2 — зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла;
- I_3 — зараженные клетки-мишени, остановленные в фазе G_2 клеточного цикла;
- I_4 — продуктивно-инфицированные зараженные клетки-мишени;

Обозначения популяций клеток и вирусных частиц

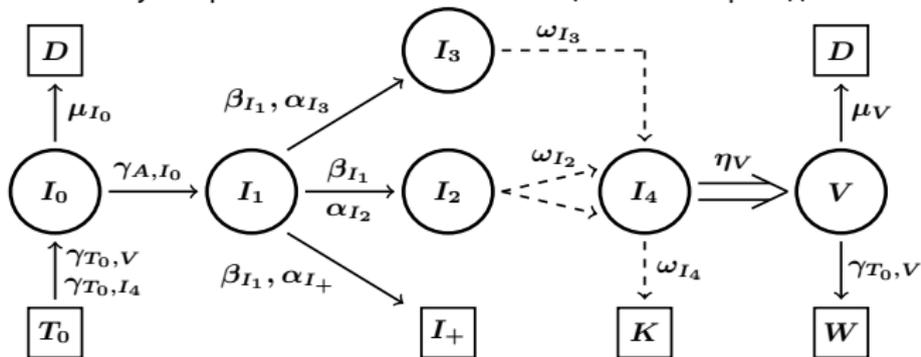
- I_+ — зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла и продолжающие размножение за счет деления, но они и их потомки не способны к производству вирусных частиц;
- V — вирусные частицы.

Введем дополнительные обозначения:

- W — вирусные частицы, поглощенные зараженными клетками T_0 ;
- D — клетки I_0 и вирусные частицы V , покинувшие лимфатический узел в силу миграционного оттока, а также вирусные частицы V , погибшие вследствие естественной смертности;
- K — клетки I_4 , погибшие под влиянием процесса производства вирусных частиц.

Постулаты модели

Сплошные линии — экспоненциальные переходы
 Пунктирные линии — неэкспоненциальные переходы



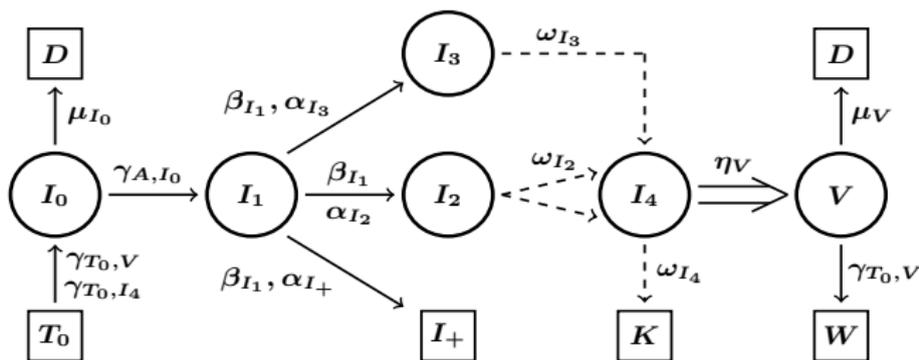
$$V \xrightarrow{\gamma_{T_0, V} T_0^*} I_0 + W,$$

$$I_4 \xrightarrow{\gamma_{T_0, I_4} T_0^*} I_0 + I_4, \quad I_4 \xrightarrow{\eta_V} I_4 + V,$$

$$I_0 \xrightarrow{\mu_{I_0}} D, \quad I_0 \xrightarrow{\gamma_{A, I_0} A^*} I_1,$$

где $T_0^* > 0$, $A^* > 0$ — постоянные численности клеток-мишеней T_0 и антиген-презентирующих клеток A соответственно в лимфатическом узле.

Постулаты модели



$$I_1 \xrightarrow{\beta_{I_1}} \{\alpha_{I_2}; I_2\} + \{\alpha_{I_3}; I_3\} + \{\alpha_{I_+}; I_+\}, \quad \alpha_{I_2} + \alpha_{I_3} + \alpha_{I_+} = 1,$$

$$I_2|_{t_2} \rightarrow 2I_4|_{t_2+\omega_{I_2}}, \quad I_3|_{t_3} \rightarrow I_4|_{t_3+\omega_{I_3}},$$

$$I_4|_{t_4} \rightarrow K|_{t_4+\omega_{I_4}}, \quad V \xrightarrow{\mu_V} D,$$

где $\omega_{I_2} > 0$, $\omega_{I_3} > 0$ — постоянные величины;

ω_{I_4} — случайная величина, распределенная на промежутке времени $[a; b]$, $0 < a < b$, с функцией распределения $F_{\omega_{I_4}}$.

Стадия-зависимая стохастическая модель развития ВИЧ-1 инфекции

Обозначим через

$$X(t) = (I_0(t), I_1(t), I_2(t), I_3(t), I_4(t), V(t))$$

вектор, содержащий численности зараженных клеток и вирусных частиц (для каждого $t > 0$ компоненты вектора $X(t)$ являются неотрицательными целочисленными случайными величинами).

Полагаем

$$I_0(0) = I_1(0) = I_2(0) = I_3(0) = I_4(0) = 0,$$

$$V(0) = V_0 > 0.$$

Для учета предыстории формирования клеточных популяций I_2, I_3, I_4 введем семейства уникальных типов $\Omega_{I_2}(t), \Omega_{I_3}(t), \Omega_{I_4}(t)$ клеток этих популяций.

Стадия-зависимая стохастическая модель развития ВИЧ-1 инфекции

Пусть $A \in \{I_2, I_3, I_4\}$. Введем семейство уникальных типов клеток популяции A :

$$\Omega_A(t) = \{(t_{\mathcal{A}(j)}, \varphi_{\mathcal{A}(j)}) : 0 < t_{\mathcal{A}(j)} \leq t, 1 \leq j \leq N_A(t)\}, \text{ если } N_A(t) > 0,$$
$$\Omega_A(t) = \emptyset, \text{ если } N_A(t) = 0,$$

где $j = 1, 2, \dots, N_A(t)$ — порядковый номер поступления очередной клетки \mathcal{A} в популяцию A , $\mathcal{A}(j)$ — клетка \mathcal{A} с порядковым номером поступления j в A ;

$N_A(t)$ — случайная величина, задающая количество клеток, поступивших в популяцию A за промежуток времени $(0; t]$;

$t_{\mathcal{A}(j)}$ — момент поступления клетки $\mathcal{A}(j)$ в популяцию A ;

$\varphi_{\mathcal{A}(j)}$ — продолжительность пребывания клетки $\mathcal{A}(j)$ в популяции A .

Для $A = I_k$ величина $\varphi_{\mathcal{A}(j)} = \omega_{I_k}$, $k = 2, 3, 4$.

Стадия-зависимая стохастическая модель развития ВИЧ-1 инфекции

Модель описывается случайным процессом

$$H(t) = (X(t), Y(t), \Omega(t)), \text{ где}$$

$$Y(t) = (N_{I_2}(t), N_{I_3}(t), N_{I_4}(t), I_+(t), I_{out}(t), V_{out}(t)),$$

$$\Omega(t) = (\Omega_{I_2}(t), \Omega_{I_3}(t), \Omega_{I_4}(t)),$$

$I_+(t)$ — количество клеток, поступивших в популяцию I_+ за промежуток времени $[0; t]$, $I_+(0) = 0$;

$I_{out}(t)$ — количество клеток I_0 , покинувших лимфатический узел за промежуток времени $[0; t]$, $I_{out}(0) = 0$;

$V_{out}(t)$ — количество вирусных частиц V , покинувших лимфатический узел за промежуток времени $[0; t]$, $V_{out}(0) = 0$.

Алгоритм численного моделирования

Начальные данные

Полагаем $t_0 = 0$, $I_k(t_0) = 0$, $k = 0, 1, \dots, 4$, $V(t_0) = V_0 > 0$,
 $N_{I_2}(t_0) = N_{I_3}(t_0) = N_{I_4}(t_0) = I_+(t_0) = I_{out}(t_0) = V_{out}(t_0) = 0$,
 $\Omega_{I_2}(t_0) = \emptyset$, $\Omega_{I_3}(t_0) = \emptyset$, $\Omega_{I_4}(t_0) = \emptyset$.

Изменение состояния

Для описания динамики случайного процесса $H(t)$ используются следующие рекуррентные соотношения:

$$t_{m+1} = t_m + \Delta(t_m), \quad m = 0, 1, 2, \dots,$$

$$X(t_{m+1}) = X(t_m) + \Delta(X(t_m)), \quad Y(t_{m+1}) = Y(t_m) + \Delta(Y(t_m)),$$

$$\Omega(t_{m+1}) = \Omega(t_m) \cup \Delta(\Omega(t_m)),$$

где $\Delta(t_m)$, $\Delta(X(t_m))$, $\Delta(Y(t_m))$ — случайные величины, отражающие приращения текущего времени и текущей численности клеток и вирусных частиц, $\Delta(\Omega(t_m))$ — элементы семейства $\Omega(t_m)$, пополняющие некоторые компоненты с законами изменения, зависящими от тройки $(t_m; X(t_m); \Omega(t_m))$.

Планирование вычислительных экспериментов

При планировании экспериментов изучался детерминированный аналог стохастической модели в форме системы дифференциальных и интегральных уравнений с запаздыванием:

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

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

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

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

$$I_4(t) = \int_0^t \left(1 - F_{\omega_{I_4}}(s)\right) \left(2 \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2} - s) + \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3} - s)\right) ds,$$

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

$$I_0(0) = 0, \quad I_1(t) = 0, \quad t \in [-\max\{\omega_{I_2}, \omega_{I_3}\}; 0], \\ I_2(0) = I_3(0) = I_4(0) = 0, \quad V(0) = V_0 > 0.$$

Планирование вычислительных экспериментов

Приведенная детерминированная модель имеет тривиальное положение равновесия:

$$I_k^* = 0, \quad k = 0, 1, \dots, 4, \quad V^* = 0,$$

интерпретируемое как отсутствие ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле.

Обозначим R_0 — базовое репродуктивное число:

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

Получено, что при $R_0 < 1$ тривиальное положение равновесия является асимптотически устойчивым.

При $R_0 > 1$ поведение решения будет существенно зависеть от V_0 и параметров модели, не вошедших в выражение для R_0 , в частности, от параметров β_{I_1} , ω_{I_2} , ω_{I_3} . Следует отметить, что при некоторых начальных данных решение допускает асимптотически экспоненциальный рост.

Вычислительные эксперименты

Введем вспомогательную переменную

$$\log_{10}(X_S(t) + 1), \text{ где}$$

$$X_S(t) = I_0(t) + I_1(t) + I_2(t) + I_3(t) + I_4(t) + V(t)$$

суммарная численность всех компонент $X(t)$, $t \in [0; T_{mod}]$, $T_{mod} > 0$.

Целью вычислительных экспериментов являлось изучение:

- динамики типичных реализаций переменной $\log_{10}(X_S(t) + 1)$;
- вероятности $\mathbf{P}\{X_S(t) = 0\}$ искоренения ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле к моменту времени t ;
- математических ожиданий $\mathbf{E}I_{out}(T_{mod})$, $\mathbf{E}V_{out}(T_{mod})$;

в зависимости от значения базового репродуктивного числа R_0 и начального количества вирусных частиц $V_0 > 0$, попадающих в лимфатический узел в момент времени $t_0 = 0$.

Вычислительные эксперименты

Моделирование

Моделирование осуществлялось с использованием метода Монте–Карло на промежутке $[0; T_{mod}] = [0; 10]$ суток.

Количество независимых реализаций изучаемого случайного процесса равно $N = 10000$.

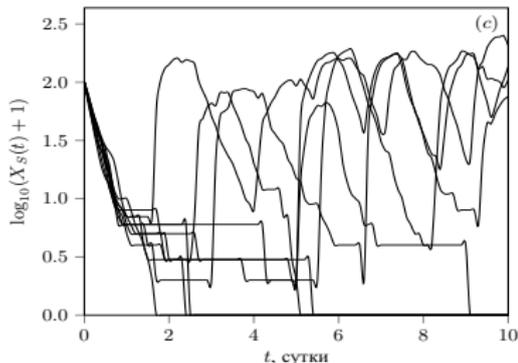
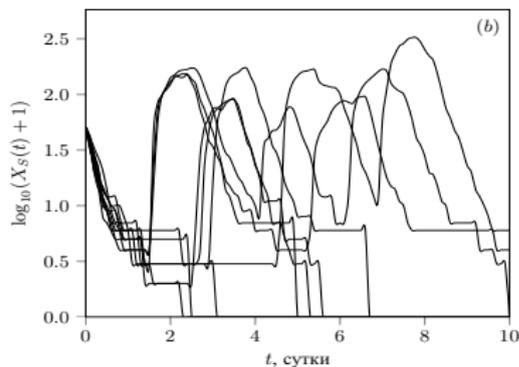
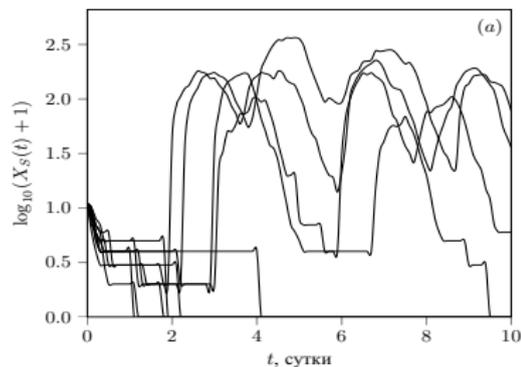
При моделировании применялись генераторы псевдослучайных чисел, разработанные в Институте вычислительной математики и математической геофизики СО РАН (г. Новосибирск).

Параметры

Значения параметров модели подбирались в соответствии с работами:

- Bocharov G.A., Loginov K.K., Pertsev N.V., Topchii V.A. Comp. Math. and Math. Phys., 2021, V. 61, No. 8, pp. 1229–1251.
- Pertsev N.V., Bocharov G.A., Loginov K.K. J. Appl. Ind. Math., 2022, V. 16, No. 4, pp. 737–750.

Вычислительные эксперименты



Типичные реализации

$\log_{10}(X_S(t) + 1)$

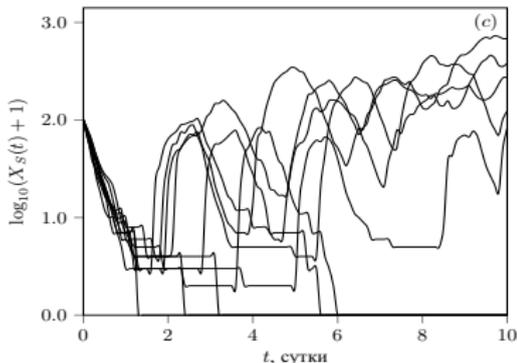
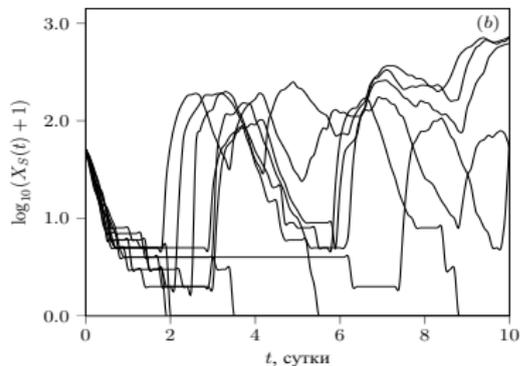
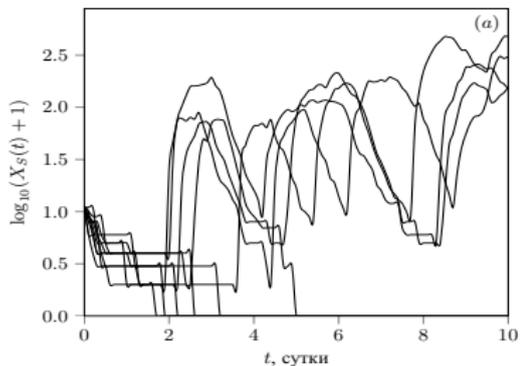
при $R_0 = 0.9037$;

(a) $V_0 = 10$;

(b) $V_0 = 50$;

(c) $V_0 = 100$.

Вычислительные эксперименты



Типичные реализации

$\log_{10}(X_S(t) + 1)$

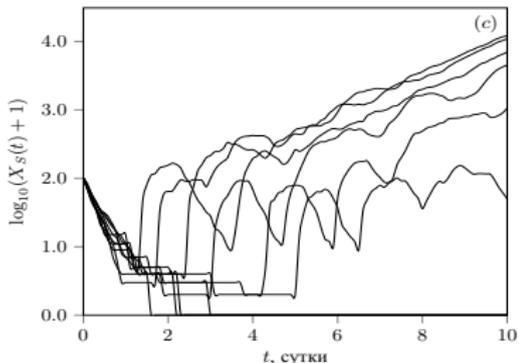
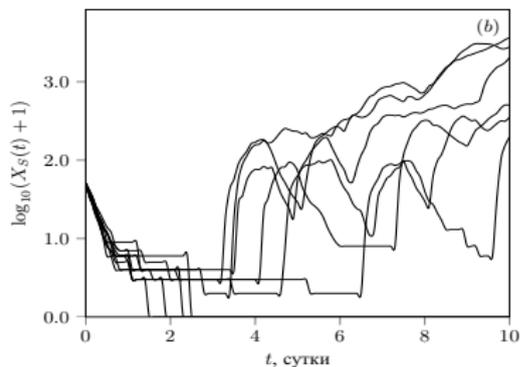
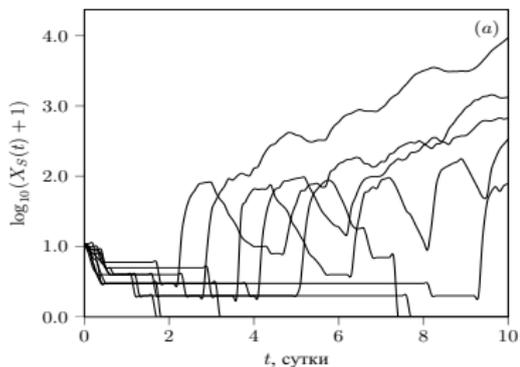
при $R_0 = 2.5716$;

(a) $V_0 = 10$;

(b) $V_0 = 50$;

(c) $V_0 = 100$.

Вычислительные эксперименты



Типичные реализации

$\log_{10}(X_S(t) + 1)$

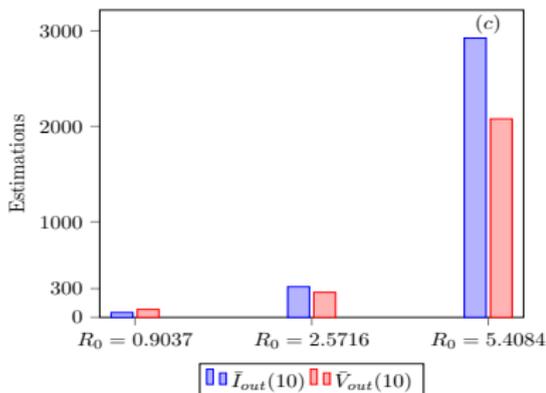
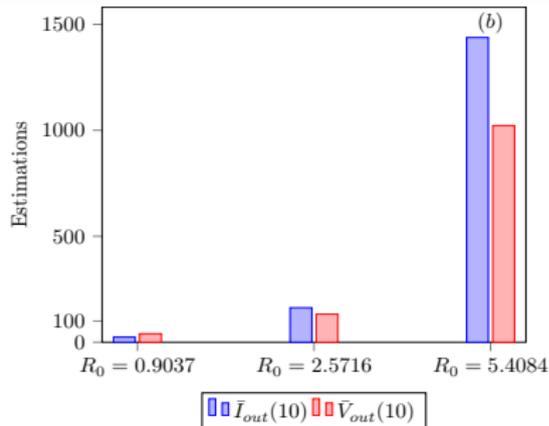
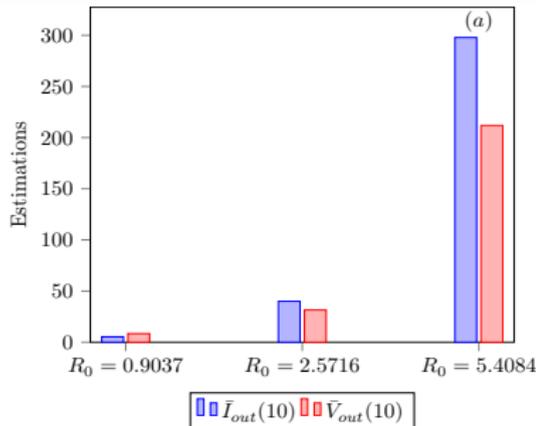
при $R_0 = 5.4084$;

(a) $V_0 = 10$;

(b) $V_0 = 50$;

(c) $V_0 = 100$.

Вычислительные эксперименты



Точные оценки $\bar{I}_{out}(10)$, $\bar{V}_{out}(10)$ математических ожиданий $\mathbf{E}I_{out}(10)$, $\mathbf{E}V_{out}(10)$ соответственно при различных R_0 ;

(a) $V_0 = 10$;

(b) $V_0 = 50$;

(c) $V_0 = 100$.

Вычислительные эксперименты

Интервальные оценки математического ожидания $E I_{out}(10)$
на уровне доверия $P = 0.99$ в зависимости от R_0 и V_0

	$E I_{out}(10)$		
R_0	$V_0 = 10$	$V_0 = 50$	$V_0 = 100$
0.9037	5.347 ± 1.648	23.617 ± 3.229	50.015 ± 5.140
2.5716	40.014 ± 8.767	162.799 ± 17.713	320.057 ± 24.773
5.4084	297.835 ± 53.062	1437.796 ± 113.064	2924.625 ± 161.858

Интервальные оценки математического ожидания $E V_{out}(10)$
на уровне доверия $P = 0.99$ в зависимости от R_0 и V_0

	$E V_{out}(10)$		
R_0	$V_0 = 10$	$V_0 = 50$	$V_0 = 100$
0.9037	8.418 ± 1.040	40.140 ± 2.037	81.951 ± 3.234
2.5716	31.465 ± 5.788	132.323 ± 11.682	261.038 ± 16.332
5.4084	211.903 ± 36.877	1022.588 ± 78.512	2077.983 ± 112.318

Вычислительные эксперименты

Интервальные оценки вероятности события $\mathbf{P}\{X_S(t) = 0\}$ на уровне доверия $P = 0.99$ при $R_0 = 0.9037$ и различных V_0

t , сутки	$\mathbf{P}\{X_S(t) = 0\}$		
	$V_0 = 10$	$V_0 = 50$	$V_0 = 100$
0	0	0	0
0.1	0	0	0
0.4	0.0489 ± 0.0056	0	0
0.7	0.3542 ± 0.0123	0.0046 ± 0.0017	0
1.0	0.6595 ± 0.0122	0.1237 ± 0.0085	0.0151 ± 0.0031
5.0	0.9942 ± 0.0019	0.9730 ± 0.0042	0.9465 ± 0.0058
10.0	0.9972 ± 0.0014	0.9863 ± 0.0031	0.9738 ± 0.0041

Вычислительные эксперименты

Интервальные оценки вероятности события $\mathbf{P}\{X_S(t) = 0\}$
на уровне доверия $P = 0.99$ при $R_0 = 2.5716$ и различных V_0

t , сутки	$\mathbf{P}\{X_S(t) = 0\}$		
	$V_0 = 10$	$V_0 = 50$	$V_0 = 100$
0	0	0	0
0.1	0	0	0
0.4	0.0505 ± 0.0056	0	0
0.7	0.3486 ± 0.0123	0.0050 ± 0.0018	0
1.0	0.6483 ± 0.0123	0.1121 ± 0.0081	0.0133 ± 0.0029
5.0	0.9772 ± 0.0038	0.9015 ± 0.0077	0.8121 ± 0.0101
10.0	0.9792 ± 0.0037	0.9104 ± 0.0074	0.8290 ± 0.0099

Вычислительные эксперименты

Интервальные оценки вероятности события $\mathbf{P}\{X_S(t) = 0\}$ на уровне доверия $P = 0.99$ при $R_0 = 5.4084$ и различных V_0

t , сутки	$\mathbf{P}\{X_S(t) = 0\}$		
	$V_0 = 10$	$V_0 = 50$	$V_0 = 100$
0	0	0	0
0.1	0	0	0
0.4	0.0482 ± 0.0055	0	0
0.7	0.3420 ± 0.0122	0.0042 ± 0.0017	0
1.0	0.6406 ± 0.0124	0.1065 ± 0.0079	0.0112 ± 0.0027
5.0	0.9541 ± 0.0054	0.7964 ± 0.0104	0.6302 ± 0.0124
10.0	0.9548 ± 0.0054	0.7990 ± 0.0103	0.6340 ± 0.0124

Стохастическое моделирование развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле
на основе линейной стадия-зависимой модели

Благодарю за внимание