

**ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ В ЛИМФОУЗЛЕ
С УЧЕТОМ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ ТРЕХ ТИПОВ**

Н.В. ПЕРЦЕВ^{1),2)}

1) Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН

2) Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23–11–00116

Москва, ИВМ РАН, 2024 г.

Введение.

Доклад продолжает работу по моделированию начального этапа динамики ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле (ЛУ).

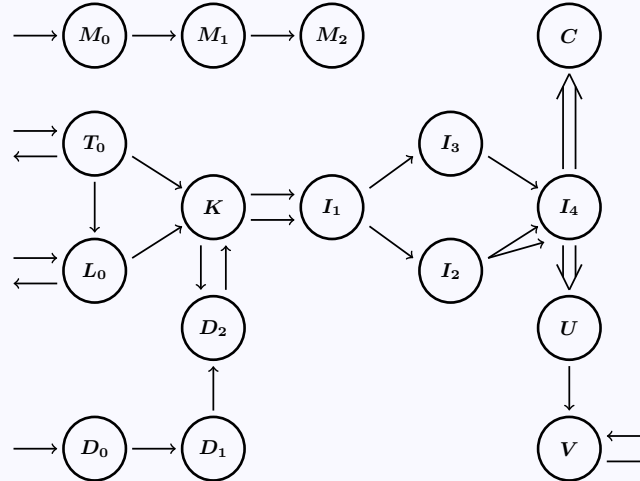
Модель учитывает

- 1) клетки-мишени для вирионов: наивные CD4⁺ Т-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги,
- 2) компоненты погибших продуктивно-инфицированных клеток, способствующих формированию антиген-презентирующих клеток.

Принято, что развитие ВИЧ-1 инфекции начинается в ЛУ, в который проникли дендритные клетки, захватившие вирионы в слизистых оболочках.

Основная цель работы – поиск возможных новых решений по сравнению с решениями ранее построенных моделей.

1. Компоненты и схема модели.



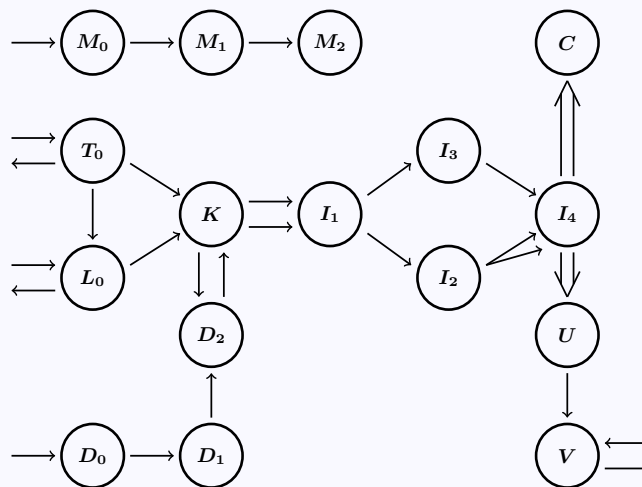
T_0 – naive CD4+ T-lymphocytes in the G_0 cell cycle phase,

L_0 – latently infected cells, arising from T_0 cells,

D_0 – mature dendritic cells (DC), located in the lymph node,

D_1 – DC, arising from D_0 cells, having captured virions V or having ingested fragments C of dead productively infected cells I_4 in the lymph node,

D_2 – sites available for contact with T_0 , L_0 cells, located on DC, having captured virions V in mucous membranes and having migrated to the lymph node, and cells formed from D_1 cells after completion of processes related to presentation of viral molecules,

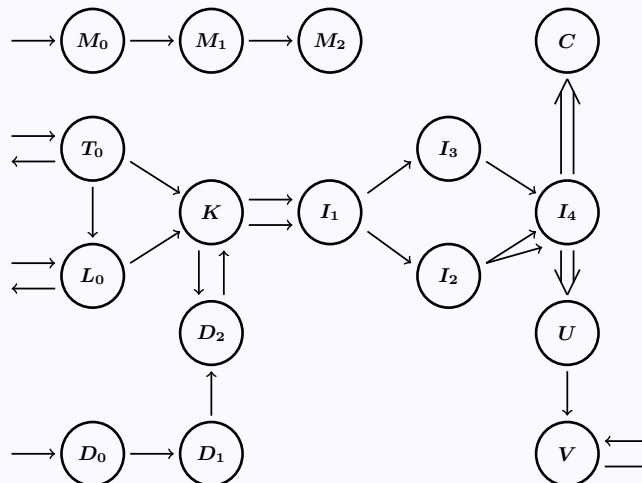


K – комплекс, возникающий после контакта клеток D_2 и T_0 или D_2 и L_0 и поддерживающий активацию клеток T_0 , L_0 к размножению,

I_1 – зараженные клетки в фазе G_1 клет. цикла, возникающие из клеток T_0 , L_0 после их выхода из K ,

I_2 – зараженные клетки в фазах $S - G_2 - M$ клет. цикла, возникающие из клеток I_1 и способные к однократному делению,

I_3 – зараженные клетки, остановленные в фазе G_2 клет. цикла, возникающие из клеток I_1 и прекратившие размножение,



I_4 – продуктивно-инфицированные клетки, возникающие из клеток I_2 , I_3 ,

U , V – незрелые и зрелые вирусные частицы (вирионы),

C – фрагменты погибших клеток I_4 ,

M_0 – макрофаги, M_1 – клетки M_0 , которые поглотили некоторое количество C , и находящиеся в промежуточной стадии развития,

M_2 – зараженные макрофаги, образующиеся из клеток M_1 и способные заразить клетки T_0 .

2. Уравнения модели.

Подсистема 1 включает 6 переменных:

$$x(t) = \int_0^\omega e^{-\mu_1 \theta} h(y(t - \theta)) d\theta, \quad t \geq 0, \quad (1)$$

μ_1 – диаг. матрица с неотриц. диагональю, $h(\cdot)$ содержит переменные $y(t)$ из подсистемы 2.

Подсистема 2 включает 10 переменных:

$$\frac{dy(t)}{dt} = f(y_t) - \mu_2 y(t) - g(y(t))y(t), \quad t \geq 0, \quad (2)$$

неотриц., непр. начальные функции при $t \leq 0$, (3)

$\mu_2, g(y(t))$ – диаг. матрицы с неотриц. диагональю,
 $f(y_t)$ зависит от $y_t = y(t + \theta), \theta \leq 0$.

Примеры уравнений из (2.1):

$$\bullet \frac{dU(t)}{dt} = \eta_{I_4} I_4(t) - \mu_U U(t) - e^{-\mu_U \omega_U} \eta_{I_4} I_4(t - \omega_U),$$

$$\sim U(t) = \int_0^{\omega_U} e^{-\mu_U \theta} \eta_{I_4} I_4(t - \theta) d\theta,$$

$$\bullet \frac{dK(t)}{dt} = (\gamma_{T_0, D_2} T_0(t) + \gamma_{L_0, D_2} L_0(t)) D_2(t) \\ - (\gamma_{T_0, D_2} T_0(t - \omega_K) + \gamma_{L_0, D_2} L_0(t - \omega_K)) D_2(t - \omega_K)$$

$$\sim K(t) = \int_0^{\omega_K} (\gamma_{T_0, D_2} T_0(t - \theta) + \gamma_{L_0, D_2} L_0(t - \theta)) D_2(t - \theta) d\theta.$$

Примеры уравнений из (2.2):

$$\bullet \frac{dT_0(t)}{dt} = \rho_{T_0} - (\mu_{T_0} + \beta_{T_0})T_0(t) + \sigma_{T_0}\beta_{T_0}T_0(t - \tau_{T_0}) \\ - (\gamma_{T_0,V}V(t) + \gamma_{T_0,I_4}I_4(t) + \gamma_{T_0,M_2}M_2(t) + \gamma_{T_0,D_2}D_2(t))T_0(t),$$

$$\bullet \frac{dI_1(t)}{dt} = (\gamma_{T_0,D_2}T_0(t - \omega_K) + \gamma_{L_0,D_2}L_0(t - \omega_K))D_2(t - \omega_K) \\ - (\mu_{I_1} + \nu_{I_1})I_1(t),$$

- $\frac{dI_4(t)}{dt} = 2\alpha_{I_2}\nu_{I_1}I_1(t - \omega_{I_2}) + \alpha_{I_3}\nu_{I_1}I_1(t - \omega_{I_3}) - \mu_{I_4}I_4(t),$

- $\frac{dC(t)}{dt} = n_C\mu_{I_4}I_4(t) - \mu_C C(t) - \varphi(C(t))M_0(t) - \psi(C(t))D_0(t),$

$$\varphi(C(t)) = \gamma_{M_0,C} \min\{n_{M_0}, C(t)\},$$

$$\psi(C(t)) = \gamma_{D_0,C} \min\{n_{D_0}, C(t)\},$$

уравнение вида «ресурс-потребитель» или, равносильно,

$$\frac{dC(t)}{dt} = n_C\mu_{I_4}I_4(t) + \gamma_{M_0,C} \max\{0, C(t) - m_{M_0}\}M_0(t)$$

$$+ \gamma_{D_0,C} \max\{0, C(t) - m_{D_0}\}D_0(t)$$

$$- (\mu_C + \gamma_{M_0,C}M_0(t) + \gamma_{D_0,C}D_0(t))C(t).$$

3. Свойства решений и вычислительный эксперимент.

Система (1)–(3) имеет единственное решение на промежутке $t \in [0, \infty)$, компоненты решения неотрицательны.

Асимптотика поведения решений модели определяется показателем распространения инфекции R_0 , в частности,

$$R_0 \leq \hat{R}_0 = \frac{n_{D_2} \gamma_{T_0, D_2} T_0^{(*)}}{\mu_{D_2}} \left(n_C \frac{\gamma_{D_0, C} D_0^{(*)}}{\gamma_{D_0, C} D_0^{(*)} + \gamma_{M_0, C} M_0^{(*)}} + e^{-\mu_U \omega_U} \frac{\eta_{I_4}}{\mu_{I_4}} \right).$$

Для численного решения модели применяется явно-неявная схема Эйлера для задачи (2), (3).

На рисунке представлены значения переменной

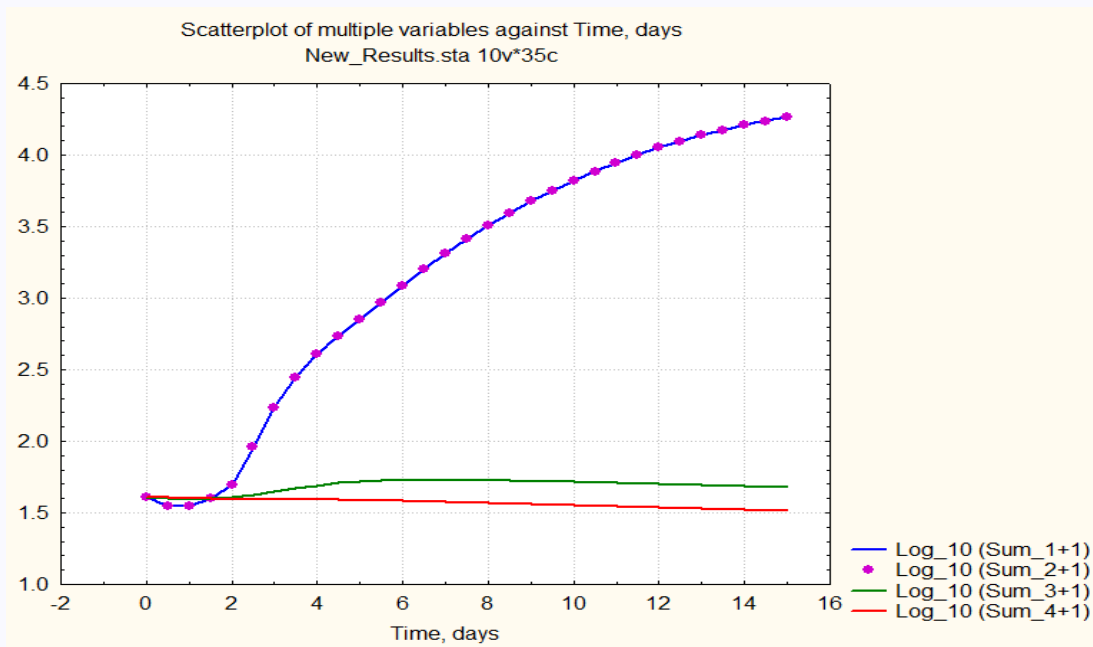
$$Sum(t) = V(t) + L_0(t) + I_1(t) + I_4(t) + D_2(t) + M_2(t),$$

отражающей динамику инфекционных компонент в ЛУ.

Динамика $Sum_j(t)$ (в логарифмической форме) для вариантов $j = 1, 2, 3, 4$.

Варианты: 1) исходный, $R_0 > 1$; 2) $\gamma_{D_0, V} \rightarrow 0.01 \gamma_{D_0, V}$, $R_0 > 1$;

3) $\gamma_{T_0, D_2} \rightarrow 0.1 \gamma_{T_0, D_2}$, $R_0 > 1$; 4) $\gamma_{T_0, D_2} \rightarrow 0.015 \gamma_{T_0, D_2}$, $R_0 < 1$.



Вариант 4 с течением времени приводит к затуханию ВИЧ-1 инфекции в ЛУ, хотя и поддерживает ее длительное время на относительно низком уровне.

Литература

1. Ярилин А.А. Иммунология. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
2. Аббас А.К., Лихтман Э.Г, Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. М.: Гэотар-Медиа, 2022.
3. Sattentau Q.J., Stevenson M. Macrophages and HIV-1: An Unhealthy Constellation // Cell Host & Microbe 19, March 9, 2016, pp. 304–310.
4. Dimopoulos Y., Moysi E., Petrovas C. The Lymph Node in HIV Pathogenesis // Curr HIV/AIDS Rep (2017), 14:133–140, doi: 10.1007/s11904-017-0359-7.
5. Patel A.A, Ginhoux F., Yona S. Monocytes, macrophages, dendritic cells and neutrophils: an update on lifespan kinetics in health and disease // Immunology, 2021, V.163, pp.250–261. doi: 10.1111/imm.13320.
6. Huang W.-z., Hu W-h., Wang Y., Chen J., et. al. A Mathematical Modelling of Initiation of Dendritic Cells-Induced T Cell Immune Response // International Journal of Biological Sciences, 2019, V. 15(7), pp.1396–1403. doi: 10.7150/ijbs.33412.
7. Pertsev N.V., Loginov K.K., Bocharov G.A. Nonlinear effects in the dynamics of HIV-1 infection predicted by mathematical model with multiple delays // Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series S. 2020. V. 13. No. 9. pp. 2365–2384. doi: 10.3934/dcdss.2020141.
8. Перцев Н.В., Бочаров Г.А., Логинов К.К. Математическое моделирование начального этапа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле // Математическая биология и биоинформатика 2024. Т. 19. №. 1. С. 112–154. doi: 10.17537/2024.19.112.

Спасибо за внимание !