

# ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВИЧ

М.А. Лапшова

Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королёва (национальный исследовательский университет) (СГАУ), Самара, Россия

В данной статье рассматривается динамическая модель вируса иммунодефицита человека. Получено нулевое приближение медленного интегрального многообразия. Рассчитаны условия для стабилизации состояния больного ВИЧ в зависимости от функций, отражающих разный характер вмешательства врачей в процесс лечения.

**Ключевые слова:** метод интегральных многообразий, устойчивость особых точек, условия стабилизации, бифуркация Андронова-Хопфа.

На сегодняшний день существует много болезней, приводящих к смерти, и одна из самых распространенных – это вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). ВИЧ – это медленно прогрессирующее вирусное заболевание иммунной системы, приводящее к ослаблению иммунной защиты от инфекций. Последняя стадия ВИЧ – это синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), при котором концентрация иммунных клеток настолько низкая, что организм не способен бороться с вирусом. Исследование этой инфекции очень важно, ведь с момента начала эпидемии ВИЧ заразились почти 60 миллионов человек и 25 миллионов человек умерли от СПИДа.

Исследование математической модели позволяет определить динамику развития вируса и борьбы клеток реакции организма с ним в зависимости от функции, которая характеризует вмешательство врачей, например, прививки.

Изучаемую модель распространения вируса описывает система дифференциальных уравнений [1]:

$$\dot{x}(t) = \alpha - \lambda xv - dx - f(y, v)x, \quad (1)$$

$$\dot{y}(t) = \lambda xv - ay, \quad (2)$$

$$\dot{v}(t) = ky - uv, \quad (3)$$

$$\dot{z}(t) = \mu v - bz, \quad (4)$$

где  $x(t)$  – концентрация здоровых CD4+T иммунных клеток,  $y(t)$  – концентрация инфицированных клеток, а  $v(t)$  – концентрация свободных частиц вируса,  $z(t)$  – концентрация ядов, выделяемая вирусами,  $\alpha$  – коэффициент концентрации произведенных иммунных клеток,  $d$  – показатель смертности,  $\lambda$  отражает уровень заражения здоровых клеток вирусом,  $a$  – смертность инфицированных клеток, параметры  $k$  и  $u$  характеризуют воспроизводство и гибель вирусных частиц,  $\mu$  и  $b$  – распространение и гибель токсинов. Все параметры системы неотрицательны. Функция  $f$  отражает защиту иммунных клеток от вторжения вирусных частиц, она может зависеть от концентрации зараженных клеток и от концентрации частиц вируса. В зависимости от этого и от характера выпуклости этой

функции, динамика решений системы различна. Нашей задачей является исследование основных случаев.

Система (1)-(4) является многомасштабной по времени. Уравнение (3) – быстрая фаза (цикл соответствует 12 часам), (4) – самая быстрая фаза (цикл соответствует 3-4 часам).

Поэтому можно ввести малые положительные параметры  $\varepsilon_1$  и  $\varepsilon_2$ , чтобы представить систему (1)-(4) в сингулярно возмущенной форме:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \alpha - \lambda xv - dx - f(y,v)x, \\ \dot{y}(t) &= \lambda xv - ay, \\ \varepsilon_1 \dot{v}(t) &= ky - uv, \\ \varepsilon_1 \varepsilon_2 \dot{z}(t) &= \mu v - bz; \end{aligned} \tag{5}$$

Медленные поверхности  $v = ky/u$  и  $z = \mu ky/ub$  устойчивы, следовательно, можно произвести редукцию системы и вместо системы (5) рассмотреть ее проекцию на медленное интегральное многообразие [2], ограничиваясь при этом его нулевым приближением. В результате получаем систему:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \alpha - \beta xy - dx - f(y,v)x, \\ \dot{y}(t) &= \beta xy - ay, \end{aligned} \tag{6}$$

где  $\beta = k\lambda/u$  - степень инфицированности.

Для случая функция  $f(y) = y^2$  установлены условия, при которых состояние зараженного человека можно стабилизировать. Случай отсутствия вируса в организме отвечает стационарной точке с координатами  $(\alpha/d, 0)$ . В этом случае концентрация здоровых клеток увеличивается и стабилизируется на значении, существенно превышающем концентрацию клеток зараженных, см. рисунок 1.

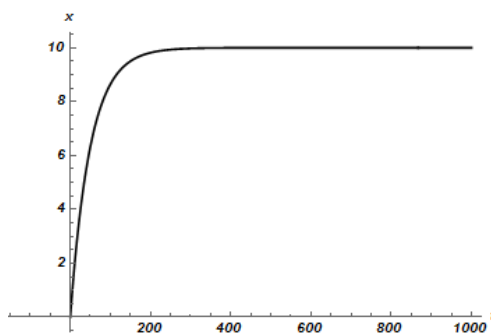


Рис. 1. Концентрации здоровых клеток при отсутствии вируса

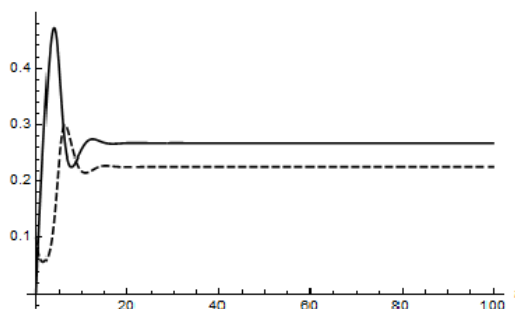
При наличии инфицированных частиц особая точка имеет координаты  $\left(\frac{a}{\beta}, \frac{-a\beta + \psi}{2a}\right)$ , где  $\psi = \sqrt{-4a^2d + 4a\alpha\beta + a^2\beta^2}$ . Переменная  $y$  должна быть вещественная, это условие обеспечивает неравенство:

$$\alpha\beta > ad. \tag{7}$$

В этом случае состояние больного может быть стабилизировано при некотором дополнительном условии, налагаемом на параметры системы:

$$\left(\frac{\alpha\beta}{a}\right)^2 < 4\left(-2ad + 2\alpha\beta + \frac{a\beta^2}{2} - \frac{1}{2}\beta\psi\right) \quad (8)$$

При таких параметрах точка является устойчивым фокусом. На рисунках 2 и 3 представлены графики решений и фазовый портрет в окрестности особой точки (0,267; 0,226), построенной для значений параметров  $\beta = 3; a = 0,8; \alpha = 0,2; d = 0,02$ , удовлетворяющих условиям (7) и (8). Из рисунка 2 видно, что при таких условиях концентрации здоровых (сплошная кривая) и зараженных клеток (пунктирная кривая) представляют собой затухающие колебания с последующей стабилизацией. Количество здоровых клеток превышает количество зараженных после установления равновесия.



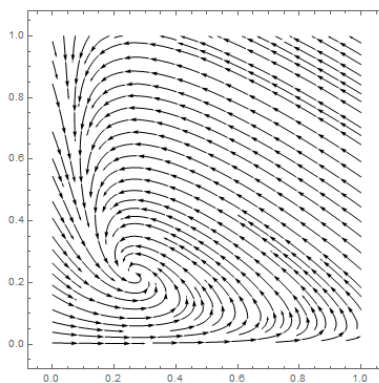
**Рис. 2.** Концентрации здоровых (сплошная линия) и зараженных (пунктирная линия) клеток для  $f(y) = y^2$  при выполнении условий (7), (8)

При значениях параметров, удовлетворяющим неравенствам

$$\left(\frac{\alpha\beta}{a}\right)^2 > 4\left(-2ad + 2\alpha\beta + \frac{a\beta^2}{2} - \frac{1}{2}\beta\psi\right),$$

$$\frac{1}{2}\sqrt{8ad - 8\alpha\beta - 2a\beta^2 + \frac{\alpha^2\beta^2}{a^2} + 2\beta\psi} < \frac{\alpha\beta}{2a}, \quad (9)$$

точка  $\left(\frac{a}{\beta}, \frac{-a\beta + \psi}{2a}\right)$  является устойчивым узлом.



**Рис. 3.** Фазовый портрет при условиях стабилизации (7), (8)

На рисунках 4 и 5 представлены графики решений и фазовый портрет системы в окрестности особой точки  $(0,100; 0,557)$ , значения параметров:

$$\beta = 3; a = 0,3; \alpha = 0,2; d = 0,02 .$$

Из рисунка 4 видно, что концентрация здоровых (сплошная кривая) и инфицированных (пунктирная кривая) клеток сначала возрастает, но далее число инфицированных клеток продолжает свой рост и стабилизируется, в то время как количество здоровых клеток уменьшается и стабилизируется одновременно с зараженными. Таким образом, при выполнении условий (9) хотя состояние больного, зараженного вирусом, будет и стабилизировано, но инфицированных клеток больше, чем здоровых. Этот случай отвечает тяжелому состоянию больного.

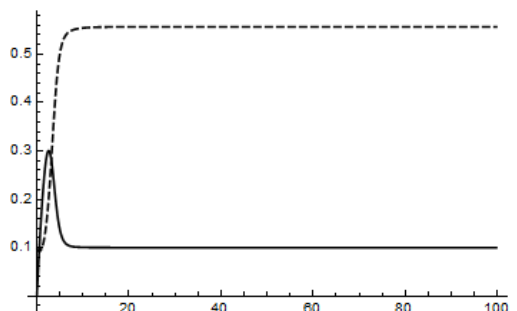


Рис. 4. График концентрации здоровых и зараженных клеток для  $f(y) = y^2$  при условиях (9)

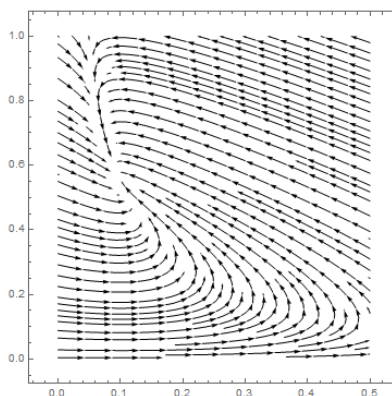


Рис. 5. Фазовый портрет при условиях стабилизации (9)

По теореме Коробейникова [3], точка  $\left(\frac{a}{\beta}, \frac{-a\beta + \psi}{2a}\right)$  глобально неустойчива. При  $\alpha = 0$  и при выполнении условия:

$$\left(\frac{\alpha\beta}{a}\right)^2 < 4\left(-2ad + 2\alpha\beta + \frac{a\beta^2}{2} - \frac{1}{2}\beta\psi\right) \quad (10)$$

в системе наблюдается бифуркация Андронова-Хопфа [4, 5]. Например, при значениях параметров

$$\beta = -0,645; a = 0,8; \alpha = 0; d = 0,1$$

точка  $(-1,24; 0,386)$  является циклом (рисунок 6). Условие (10) выполняется только при отрицательных значениях концентрации клеток, но физически это невозможно.

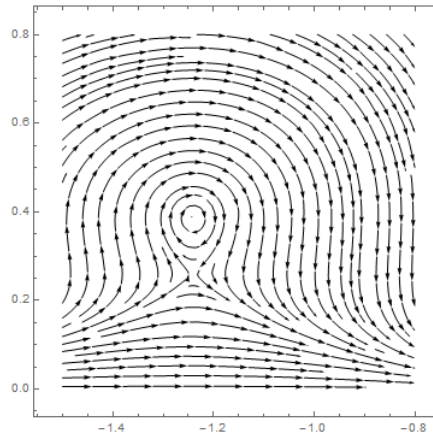


Рис. 6. Фазовый портрет при  $\alpha = 0$  и условии (10)

Во втором случае функция имеет вид  $f(y) = \frac{cy}{1 + \gamma y}$ . Отсутствие вируса в организме отвечает стационарной точке  $\left(\frac{\alpha}{d}, 0\right)$ . Как и в первом случае, концентрация здоровых клеток увеличивается и стабилизируется. При наличии инфицированных клеток особая точка имеет координаты

$$\left(\frac{a}{\beta}, \frac{1}{2a\beta\gamma}(-ac - a\beta - ad\gamma + \alpha\beta\gamma + \xi)\right),$$

где  $\xi = \sqrt{-4a\beta(ad - \alpha\beta)\gamma + (ac + a\beta + ad\gamma - \alpha\beta\gamma)^2}$ .

Но значения концентраций клеток должны быть вещественными. С учетом этого условия стабилизации состояния инфицированного принимают вид

$$\frac{d}{2} + \frac{\alpha\beta}{2a} + \frac{\xi}{2a\gamma} + \frac{c\alpha}{\gamma\eta} > \frac{cda}{\eta} + \frac{c}{2\gamma} + \frac{c\alpha\beta + c^2a}{\gamma\eta}, \quad (11)$$

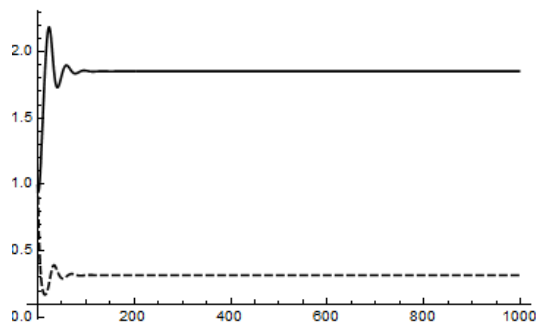
где  $\eta = 2a\beta - ac - a\beta - ad\gamma + \alpha\beta\gamma + \xi$ ,

и  $\alpha\beta - (ac + a\beta - \xi) / \gamma - acd / \beta(1 + \gamma)^2 +$

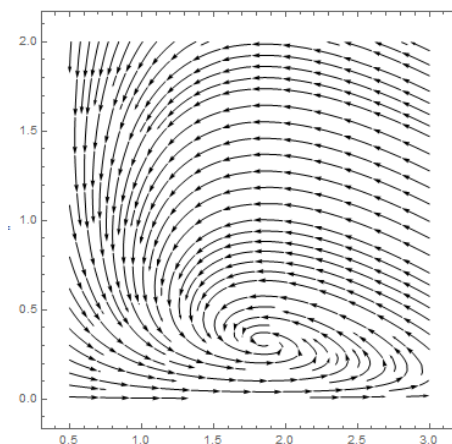
$$+ \frac{c\alpha\gamma - ac}{\gamma(1 + \gamma)^2} - \frac{ac^2 + c\xi}{\beta\gamma(1 + \gamma)^2} > ad.$$

На рисунках 7 и 8 представлены графики решений и фазовый портрет системы в окрестности особой точки (1,852; 0,317). Эти условия выполняются при значениях параметров:  $\beta = 0,216; a = 0,4; \alpha = 0,2; d = 0,02; c = 0,1; \gamma = 2$ .

Как видно из рисунка 7, концентрация здоровых клеток и концентрация зараженных клеток стабилизируются одновременно после нескольких периодов затухающих колебаний. Число здоровых клеток преобладает над количеством инфицированных клеток. В этом случае человек продолжает жить и чувствует себя удовлетворительно.



**Рис. 7.** Концентрации здоровых и зараженных клеток для  $f(y) = \frac{cy}{1 + \gamma y}$  при условиях стабилизации (11)



**Рис. 8.** Фазовый портрет для  $f(y) = \frac{cy}{1 + \gamma y}$  при условиях стабилизации (11)

Для функции  $f(y) = \frac{cy^2}{1 + \gamma y}$  особые точки:  $\left(\frac{\alpha}{d}, 0\right)$ , соответствующая случаю, когда концентрация зараженных клеток равна нулю, и  $\left(\frac{a}{\beta}, \frac{-a\beta - a\delta\gamma + \alpha\beta\gamma + \varphi}{2(ac + a\beta\gamma)}\right)$ ,

где  $\varphi = \sqrt{-4(ad - \alpha\beta)(ac + a\beta\gamma) + (a\beta + a\delta\gamma - \alpha\beta\gamma)^2}$ .

Условия стабилизации второй точки имеют вид:

$$\begin{aligned} & (2a^2c^2d - a^2c^2\beta - a^2c\beta^2 - a^2c^2\delta\gamma + ac^2\alpha\beta\gamma - a^2c\beta^2\gamma + \\ & + 3ac\alpha\beta^2\gamma - a^2cd^2\gamma^2 - a^2cd\beta\gamma^2 + acd\alpha\beta\gamma^2 + \\ & + ac\alpha\beta^2\gamma^2 + a\alpha\beta^3\gamma^2 - ad\alpha\beta^2\gamma^3 + \alpha^2\beta^3\gamma^3 + ac^2\varphi + \\ & + ac\beta\varphi + ac\delta\gamma\varphi + ac\beta\gamma\varphi + \alpha\beta^2\gamma^2\varphi) / (a(c + \beta\gamma)) \times \\ & \times (2ac + a\beta\gamma - a\delta\gamma^2 + \alpha\beta\gamma^2 + \gamma\varphi) > 0 \end{aligned}$$

и

$$\begin{aligned}
 & - \left( 2(a^3(4c^2d + d\gamma^2(\beta - d\gamma)^2 - c(\beta^2 - 2d\beta\gamma + 5d^2\gamma^2)) - \right. \\
 & - \alpha^2\beta^2\gamma^3(\alpha\beta\gamma + \vartheta - a\alpha\beta\gamma(c(5\alpha\beta\gamma + 3\vartheta + \gamma(\alpha\beta\gamma(2\beta - 3d\gamma) + \\
 & + (\beta - 2d\gamma)\vartheta) + a^2(-4c^2\alpha\beta - \gamma^2(-\beta + d\gamma))(-\alpha\beta(\beta - 3d\gamma) + \quad \text{где} \\
 & + d\vartheta + c(-2\alpha\beta\gamma(\beta - 5d\gamma) + (\beta + 3d\gamma)\vartheta))) / (2ac + a\beta\gamma - \\
 & - ad\gamma^2 + \alpha\beta\gamma^2 + \gamma\varphi) > 0, \\
 & \vartheta = \sqrt{\alpha^2\beta^2\gamma^2 + 2a\alpha\beta(2c + \gamma(\beta - d\gamma)) + a^2(-4cd + (\beta - d\gamma)^2)}. \quad (12)
 \end{aligned}$$

На рисунках 9, 10 представлены графики решений системы при значении параметров

$$\beta = 0,216; a = 0,4; \alpha = 0,2; d = 0,02; c = 0,1; \gamma = 2.$$

Особая точка устойчива.

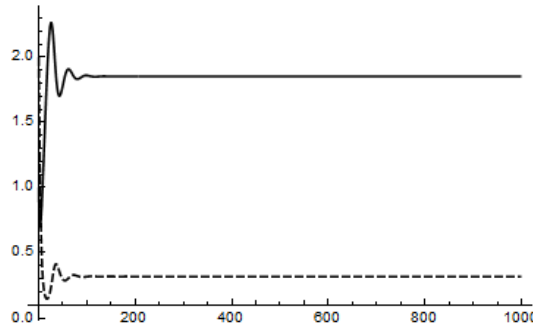


Рис. 9. График концентрации здоровых и зараженных клеток для  $f(y) = \frac{cy^2}{1 + \gamma y}$  при условиях стабилизации (12)

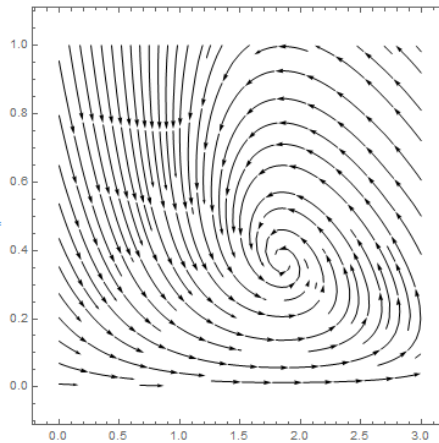


Рис. 10. Фазовый портрет для  $f(y) = \frac{cy^2}{1 + \gamma y}$  при условиях стабилизации (12)

Таким образом, во всех рассмотренных случаях состояние зараженного вирусом организма может быть стабилизировано при определенных условиях, которые могут быть достигнуты, например, подбором соответствующего лечения.

## Литература

1. Huang, G. HIV evolution and progression of the infection to AIDS / G. Huang, Y. Takeuchi, A. Korobeinikov // *Journal of Theoretical Biology*. – 2012. - Vol. 307. – P. 149-159.
2. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике / Соболев В.А., Щепкина Е.А. – М.:ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 320 с.
3. Korobeinikov, A. Global properties of a general predator-prey model with non-symmetric attack and consumption rate / Andrei Korobeinikov // *Dynamical systems series B* – Vol. 14 - P. 1095–1103.
4. Бифуркация рождения цикла и ее приложения / Дж. Е. Марсден, Дэниел Д. Мак-Кракен – М.: Мир, 1980 г. – 368с.
5. Методы анализа нелинейных динамических моделей / Холодниок М., Клич А., Кубичек М., Марек М. – М.: Мир, 1991. – 368 с.