

# ПОНИЖЕНИЕ РАЗМЕРНОСТИ НАЧАЛЬНО-КРАЕВОЙ ЗАДАЧИ ДЛЯ ОДНОЙ МОДЕЛИ ВИРУСНОЙ ДИНАМИКИ

А.А. Арчибасов

Самарский государственный аэрокосмический университет им. академика С.П. Королёва  
(национально исследовательский университет)

В работе рассматривается начально-краевая задача для модели вирусной эволюции в пространстве фенотипов. Данная модель представляет собой систему интегро-дифференциальных уравнений. После введения безразмерных переменных последняя принимает вид сингулярно возмущённой системы с двумя малыми параметрами. Доказывается допустимость предельного перехода к решению укороченной задачи для подобных систем. Полученный результат позволяет свести исходную задачу для системы из трёх уравнений к одному уравнению. Приведены результаты численного интегрирования исходной и редуцированной систем.

## Введение

Основополагающими в вопросе анализа систем сингулярно возмущённых уравнений являются работы А. Н. Тихонова (см., например, [1]). Сингулярно возмущённые уравнения часто возникают в результате математического моделирования биологических процессов, что обусловлено наличием ряда процессов, протекающих на несоизмеримых временных шкалах. Вышесказанное справедливо для математических моделей эволюционной биологии, где крайне медленный процесс биологической эволюции протекает на фоне ряда значительно более быстрых взаимодействий различной природы.

## Описание модели

Рассмотрим систему интегро-дифференциальных уравнений с частными производными [2]

$$\begin{aligned}u_t &= b - u \int_0^{\infty} \alpha(s)x(t,s)ds - qu, \\x_t &= kv - cx, \\v_t &= \mu v_{ss} - mv + \alpha ux\end{aligned}\tag{1}$$

с начальными и граничными условиями

$$u(0) = u^0, \quad x(0,s) = x^0(s), \quad v(0,s) = v^0(s), \quad v_s(t,0) = 0, \quad v(t,\infty) = 0.\tag{2}$$

Система (1) описывает динамику концентрации неинфицированных, восприимчивых к вирусу клеток  $u(t)$  (единица измерения -  $кл/мм^3$ ), плотностей распределения в пространстве фенотипов свободных вирусов  $x(t,s)$  и инфицированных вирусами клеток  $v(t,s)$  (единицы измерения -  $кл/мм^3$ , так как в данной модели пространство фенотипов  $s \in [0, +\infty)$  является безразмерной величиной). Соответственно,  $X(t) = \int_0^{\infty} x(t,s)ds$ ,  $V(t) = \int_0^{\infty} v(t,s)ds$  есть суммарные концентрации свободных вирусных частиц и инфицированных клеток. Предполагается, что неинфицированные восприимчивые к вирусу клетки производятся с постоянной скоростью  $b$ ,  $кл/(мм^3 \cdot сут)$  и умирают по естественным, не связанным с вирусной инфекцией причинам со скоростью  $qu$ . Неинфицированные клетки заражаются свободными вирусными частицами со скоростью  $\alpha ux$ , где  $\alpha$  измеряется в  $мм^3/(кл \cdot сут)$ . Инфицированные клетки производят со скоростью  $kv$  свободные вирусные частицы и умирают в результате инфекции и от естественных причин со скоростью  $mv$ . Свободные вирусы умирают или выводятся из

организма со скоростью  $cx$ . Таким образом, параметры  $q, k, c, m$  положительны и измеряются в  $1/\text{сут}$ . В рамках данной модели множители  $\alpha, m, k$  и  $c$  являются характеристиками вирусного фенотипа, поэтому являются функциями переменной  $s$ . Случайные мутации вируса в модели (1) описываются дисперсией  $\mu v_{ss}$ , где коэффициент дисперсии  $\mu > 0$  измеряется в  $1/\text{сут}$ .

После введения безразмерных переменных и параметров (подробно эта процедура описывается в [3]) систему (1) можно записать в виде:

$$\begin{aligned} \varepsilon u_t &= 1 - u - u \int_0^\infty \alpha x ds, \\ \varepsilon \eta x_t &= -x + v, \\ v_t &= v_{ss} - mv + p \alpha u x, \end{aligned} \quad (3)$$

где  $0 < \varepsilon \ll 1$ ,  $0 < \eta \ll 1$  - малые параметры. Для упрощения в последней системе используются те же обозначения, что и в исходной системе. Начально-краевые условия для системы (3) имеют вид, аналогичный (2). Отметим, что система (3) имеет три временных масштаба, и в оригинальной работе [1] рассматривалась система с несколькими временными масштабами.

Хотя модель сформулирована для  $s \in [0, +\infty)$ , обычно  $s$  рассматривается принадлежащим конечному промежутку  $[0, l]$  при данной нормировке, а условие  $v(t, \infty) = 0$  заменяется на  $v_s(t, l) = 0$ . Итак, окончательно получаем следующую начально-краевую задачу для сингулярно возмущённой системы с двумя малыми параметрами:

$$\begin{aligned} \varepsilon u_t &= 1 - u - u \int_0^l \alpha x ds, \\ \varepsilon \eta x_t &= -x + v, \\ v_t &= v_{ss} - mv + p \alpha u x, \end{aligned} \quad (4)$$

$$u(0) = u^0, \quad x(0, s) = x^0(s), \quad v(0, s) = v^0(s), \quad v_s(t, 0) = 0, \quad v_s(t, l) = 0. \quad (5)$$

Положив  $\eta = 0$  в (4), придём к вырожденной системе (см. [1]) первого порядка:

$$\begin{aligned} \varepsilon u_t &= 1 - u - u \int_0^l \alpha v ds, \\ x &= v, \\ v_t &= v_{ss} - mv + p \alpha u v, \end{aligned} \quad (6)$$

Заметим, что размерность системы понизилась на единицу, поскольку второе уравнение системы (6) алгебраическое, а не дифференциальное.

Далее в системе (6) положим  $\varepsilon = 0$ . Получим так называемую вырожденную систему второго порядка:

$$\begin{aligned} u &= 1 / \left( 1 + \int_0^l \alpha v ds \right), \\ x &= v, \\ v_t &= v_{ss} - mv + p \alpha u v, \end{aligned} \quad (7)$$

Размерность понизилась ещё на единицу. Фактически имеем одно интегро-параболическое уравнение

$$v_t = v_{ss} - mv + p \alpha v / \left( 1 + \int_0^l \alpha v ds \right), \quad (8)$$

решение которого должно удовлетворять начально-краевым условиям:

$$v(0, s) = v^0(s), \quad v_s(t, 0) = v_s(t, l) = 0. \quad (9)$$

Обозначим решение системы (7), удовлетворяющее (9), через  $\bar{u}(t)$ ,  $\bar{x}(t, s)$ ,  $\bar{v}(t, s)$ , а решение задачи (4)-(5) -  $u(t, \varepsilon, \eta)$ ,  $x(t, s, \varepsilon, \eta)$ ,  $v(t, s, \varepsilon, \eta)$ . Естественно возникает вопрос: будет ли решение  $(u(t, \varepsilon, \eta), x(t, s, \varepsilon, \eta), v(t, s, \varepsilon, \eta))$  полной задачи (4)-(5) стремиться к

решению  $(\bar{u}(t), \bar{x}(t, s), \bar{v}(t, s))$  при  $\varepsilon \rightarrow +0, \eta \rightarrow +0$ ? Сразу можно сказать, что  $\bar{u}(t), \bar{x}(t, s)$  не будут в общем случае удовлетворять начальным условиям из (5), так как заданные начальные значения  $u^0, x^0(s)$  вообще не участвовали в определении  $\bar{u}(t), \bar{x}(t, s)$ . Поэтому по крайней мере в некоторой окрестности начальной точки вышеупомянутый предельный переход не имеет места, возникает так называемый пограничный слой. Результаты численного интегрирования показывают (см. рисунок 1), что вне этой окрестности решения полной и укороченной задач достаточно «близки».

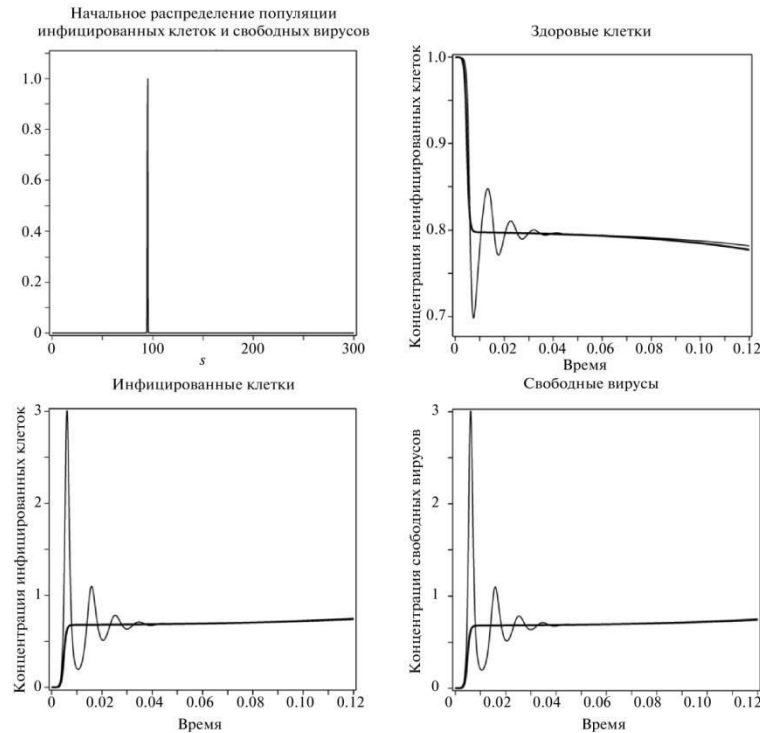


Рисунок 1 – Решения полной (4) и редуцированной (7) систем с начально-краевыми условиями (5) и (9) соответственно.

### Теорема о предельном переходе

Рассмотрим сингулярно возмущённую систему интегро-дифференциальных уравнений с двумя малыми параметрами:

$$\begin{aligned} \varepsilon u_t &= f\left(u, \int_0^l ax ds\right), \\ \varepsilon \eta x_t &= h(x, v), \\ v_t &= v_{ss} + r(s, u, x, v) \end{aligned} \quad (10)$$

с начально-краевыми условиями (5), где  $u, v \in R, t \in R, \varepsilon, \eta$  - малые положительные параметры.

Будем предполагать, что для системы (10) выполнены следующие условия:

I. Функции  $f(u, z), h(x, v), r(s, u, x, v)$  равномерно непрерывны и ограничены вместе с частными производными по всем переменным в соответствующих областях  $\Omega_1 = \{u \leq a, |z| \leq b\}, \Omega_2 = \{x \leq c, |v| \leq d\}, \Omega_3 = \{0 \leq s \leq l, |u| \leq a, |x| \leq c, |v| \leq d\}$ .

II. Уравнение  $h(x, v) = 0$  имеет изолированный корень  $x = \varphi(v)$  в области  $\{|v| \leq d\}$ , и в этой области функция  $x = \varphi(v)$  непрерывно дифференцируема.

III.  $h_x(\varphi(v), v) \leq -\alpha < 0$  при  $|v| \leq d$ . Это условие означает, что точка покоя  $\tilde{x} = \varphi(v)$  присоединённой системы первого порядка

$$\tilde{x}_t = h(\tilde{x}, v), \quad (11)$$

в которую  $v$  входит как параметр, является асимптотически устойчивой по Ляпунову при  $\tau \rightarrow \infty$  равномерно относительно  $v$ ,  $|v| \leq d$ . Если предположение III выполняется, то корень  $\varphi(v)$  называется устойчивым корнем.

IV. Решение задачи

$$\tilde{x}_\tau = h(\tilde{x}, v^0(s)), \quad (12)$$

$$\tilde{x}(0, s) = x^0(s) \quad (13)$$

существует при  $\tau \geq 0$ ,  $s \in [0, l]$  и стремится к точке покоя  $\varphi(v^0(s))$  при  $\tau \rightarrow \infty$ , т. е.  $x^0(s)$  принадлежит области влияния устойчивого корня.

V. Уравнение  $f(u, z) = 0$  имеет изолированный корень  $u = \psi(z)$  в области  $\{|z| \leq b\}$ , и в этой области функция  $u = \psi(z)$  непрерывно дифференцируема.

VI.  $f_u(\psi(z), z) \leq -\beta < 0$  при  $|z| \leq b$ , т. е. точка покоя  $\tilde{u} = \psi(z)$  присоединённой системы второго порядка

$$\tilde{u}_\tau = f\left(\tilde{u}, \int_0^l g(s, \varphi(v)) ds\right), \quad (14)$$

в которую  $v$  входит как параметр, является асимптотически устойчивой по Ляпунову при  $\tau \rightarrow \infty$  равномерно относительно  $v$ ,  $|v| \leq d$ .

VI. Решение задачи

$$\tilde{u}_\tau = f\left(\tilde{u}, \int_0^l g(s, \varphi(v)) ds\right), \quad (15)$$

$$\tilde{u}(0) = u^0 \quad (16)$$

существует при  $\tau \geq 0$ ,  $s \in [0, l]$  и стремится к точке покоя  $\psi\left(\int_0^l g(s, \varphi(v^0(s))) ds\right)$  при  $\tau \rightarrow \infty$ , т. е.  $u^0$  принадлежит области влияния устойчивого корня.

VII. Укороченная задача

$$\begin{aligned} v_t &= v_{ss} + r(s, \psi(z), \varphi(v), v), \\ u &= \psi(z), \\ x &= \varphi(v), \\ z &= \int_0^l g(s, \varphi(v)) ds, \end{aligned} \quad (17)$$

$$v(0, s) = v^0(s), \quad v_s(t, 0) = v_s(t, l) = 0$$

имеет единственное решение  $\bar{v}(t, s)$ ,  $\bar{u}(t) = \psi\left(\int_0^l g(s, \varphi(\bar{v}(t, s))) ds\right)$ ,  $\bar{x}(t, s) = \varphi(\bar{v}(t, s))$ .

**Теорема.** Если выполнены условия I-VII, то при достаточно малых  $\varepsilon, \eta$  задача (10), (5) имеет единственное решение  $(u(t, \varepsilon, \eta), x(t, s, \varepsilon, \eta), v(t, s, \varepsilon, \eta))$ , связанное с решением  $(\bar{u}(t), \bar{x}(t, s), \bar{v}(t, s))$  укороченной задачи (17) предельными соотношениями

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0, \eta \rightarrow 0} u(t, \varepsilon, \eta) = \bar{u}(t) = \psi\left(\int_0^l g(s, \varphi(\bar{v}(t, s))) ds\right), \quad 0 < t \leq T, \quad (18)$$

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0, \eta \rightarrow 0} x(t, s, \varepsilon, \eta) = \bar{x}(t, s) = \varphi(\bar{v}(t, s)), \quad 0 < t \leq T, \quad 0 \leq s \leq l, \quad (19)$$

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0, \eta \rightarrow 0} v(t, s, \varepsilon, \eta) = \bar{v}(t, s), \quad 0 \leq t \leq T, \quad 0 \leq s \leq l. \quad (20)$$

Здесь  $T$  - произвольное число, такое, что  $u = \psi\left(\int_0^l g(s, \varphi(\bar{v}(t, s))) ds\right)$ ,  $x = \varphi(\bar{v}(t, s))$  являются изолированными устойчивыми корнями уравнений  $f\left(u, \int_0^l g(s, \varphi(\bar{v}(t, s))) ds\right) = 0$ ,  $h(\varphi(\bar{v}(t, s)), \bar{v}(t, s)) = 0$  при  $0 \leq t \leq T$  соответственно.

Для доказательства теоремы можно последовательно перейти в окрестность корней вырожденных уравнений и дважды применить теорему об интегральном неравенстве. Либо использовать метод дифференциальных неравенств, изложенный, например, в [4]. Вернёмся к задаче (4)-(5) для модели вирусной динамики. Выполнение условий I-VI теоремы очевидно. Единственность решения укороченной задачи можно доказать используя подход, основанный на теории непрерывных полугрупп ([5]). В [3] были получены асимптотические формулы для рассмотренной модели, позволяющие с любой степенью точности находить приближённые решения задачи (4), (5). Естественно, что пограничный слой отсутствует, если начальная точка попадает на медленную поверхность (см. [6], [7]). В этом случае решение укороченной задачи удовлетворяет начальным условиям.

### Заключение

В работе доказана теорема о предельном переходе к решению укороченной задачи для сингулярно возмущённой системы интегро-дифференциальных уравнений с частными производными с двумя малыми параметрами. На примере модели вирусной динамики показано, как можно понизить размерность системы, применяя вышеупомянутую теорему. Результаты численного интегрирования показывают, что решение редуцированной системы достаточно хорошо приближает решение полной систем.

### Литература

1. Тихонов А.Н. Системы дифференциальных уравнений, содержащие малые параметры при производных// Мат. сб. 1952. Т. 31 (73). № 3. С. 575–586.
2. Korobeinikov A., Dempsey C. A continuous phenotype space model of RNA virus evolution within a host// Math. Biosci. Eng. 2014. V. 11. № 4. P. 919–927.
3. Арчибасов А. А., Коробейников А., Соболев В. А. Асимптотические разложения решений в сингулярно возмущённой модели вирусной эволюции// Ж. вычисл. матем. и матем. физ. 2015. Т. 55. № 2. С. 242-252.
4. Нефёдов Н. Н., Никитин А. Г. Метод дифференциальных неравенств для сингулярно возмущённых интегро-дифференциальных уравнений// Диф. ур. 2000. Т. 36. № 10. С. 1398-1404.
5. Хенри Д. Геометрическая теория полулинейных параболических уравнений. М.: Мир, 1985. – 376 с.
6. Соболев В.А., Тропкина Е.А. Асимптотические разложения медленных инвариантных многообразий и редукция моделей химической кинетики // Ж. вычисл. матем. и матем. физ. 2012. Т. 52. № 1. С. 81–96.
7. Соболев В.А., Щепаккина Е.А. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике. М.: Физматлит, 2010.