

Редукция сложных моделей вирусной динамики

М.А. Ситникова¹

¹Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Московское шоссе 34А, Самара, Россия, 443086

Аннотация. Уменьшение порядка вирусных динамических моделей в настоящее время является очень актуальной задачей. В данной статье рассматривается модель динамики ВИЧ-инфекции «Новак-Мей». Производится редукция модели при помощи метода интегральных многообразий. Приводятся основные результаты численного решения описанной модели

1. Введение

Какой моделью описывается динамика ВИЧ-инфекции? При помощи какого метода возможно уменьшение порядка модели? Какие физические параметры необходимы для численного решения? Каков результат вычислений? Именно этот круг вопросов рассматривается в настоящей работе.

2. Описание модели

ВИЧ-инфекция – заболевание вызванное вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В Международной Классификации Болезней X редакции (МКБ-10) выделяют пять основных проявлений ВИЧ-инфекции: в виде инфекционных и паразитарных болезней, злокачественных новообразований, других уточненных болезней и состояний, а так же неуточненное. Многообразие форм, которые принимает данное заболевание, вызвано особенностями патогенеза ВИЧ. Источником и резервуаром ВИЧ-инфекции является человек на всех стадиях заболевания. Проникая в организм человека, вирус иммунодефицита поражает только специфические клетки, имеющие на своей поверхности CD4+-рецепторы, главным образом, клетки иммунной системы – Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и клетки микроглии. В результате пораженная клетка становится неспособной выполнять свою функцию и погибает от непосредственного разрушения вирусом, взаимодействия с Ткиллером или апоптоза, что приводит к постепенному развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) с последующим летальным исходом.

Рассмотрим модель динамики ВИЧ-инфекции «Новак-Мей»:

$$\begin{aligned}\frac{dx(t)}{dt} &= b - \sigma x(t) - \alpha x(t)v(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} &= \alpha x(t)v(t) - \mu y(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} &= \kappa y(t) - c v(t).\end{aligned}$$

Здесь $x(t)$ и $y(t)$ - концентрации неинфицированных (восприимчивых) и инфицированных клеток-мишеней соответственно. В этом случае клетки-мишени являются клетками CD4 + или

T-хелперными клетками, или T-клетками (это разные названия одного и того же класса лимфоцитов). $v(t)$ - концентрация свободных вирусных частиц. $b, \sigma, \alpha, m, k, c$ - положительные константы.

Чтобы преобразовать эту модель в модель эволюции вируса, мы должны предположить, что существует множество вирусных вариантов, связанных с различными фенотипами и возможностями случайных мутаций. Предположим так же, что существуют n ($n \rightarrow \infty$) различных типов вируса (штаммы) с концентрациями $v_i(t)$ ($i=1, 2, \dots, n$). Затем инфицированные клетки также следует разделить в соответствии с вирусным типом, что они являются инфицированными - c_i (или по типу вируса, который они производят).

Модель многообразия, соответствующая модели «Новак-Мей»:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= b - \sigma x(t) - \sum_{j=1}^n \alpha_j x(t) v_j(t), \\ \frac{dy_i(t)}{dt} &= \alpha_i x(t) v_i(t) - m_i y_i(t), \\ \frac{dv_i(t)}{dt} &= k_i y_i(t) - c_i v_i(t). \end{aligned}$$

Здесь параметры α_i, m_i, k_i, c_i являются вариантно-специфическими, тогда как b и σ являются характерными для клеток-мишеней и, следовательно, не имеют субиндекса.

Заметим, что эта модель по-прежнему не имеет механизма мутаций. В рамках модели «Новак-Мей» есть возможности для трёх различных механизмов мутаций, рассмотрим одну из них.

Предположим, что мутация происходит в процессе клеточной инфекции и что с вероятностью $p_{ij}^{(1)}$ клетка, инфицированная вирусом типа j , производит исключительно вирус типа i . В данном случае модель имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= b - \sigma x(t) - \sum_{j=1}^n \alpha_j x(t) v_j(t), \\ \frac{dy_i(t)}{dt} &= \sum_{j=1}^n p_{ij}^{(1)} \alpha_j x(t) v_j(t) - m_i y_i(t), \\ \frac{dv_i(t)}{dt} &= k_i y_i(t) - c_i v_i(t). \end{aligned}$$

Заметим, что $\sum_{i=1}^n p_{ij}^{(1)} = 1$ - клетка, инфицирована вирусом типа, относящегося к одному из n типов. Матрица $P^{(1)} = \left\| p_{ij}^{(1)} \right\|$ имеет сильную диагональную распространённость. Она может быть асимметричной.

3. Уменьшение порядка модели

Итак, произведём уменьшение размерности и сокращение порядка модели. Это возможно благодаря использованию метода интегральных многообразий. Обозначим:

$$t = T\bar{t}, \quad x(t) = X\bar{x}(\bar{t}), \quad y_i = Y_i \bar{y}_i(\bar{t}), \quad v_i = V_i \bar{v}_i(\bar{t}) \tag{1}$$

и

$$T = \frac{1}{\mu^{(1)} \sigma}, \quad X = \frac{b}{\sigma}, \quad Y_i = \frac{b}{m_i}, \quad V_i = \frac{k_i b}{c_i m_i}. \tag{2}$$

Обратите внимание, что T измеряется в единицах времени, тогда как X, Y и V являются концентрациями клеток-мишеней и свободного вируса. Здесь μ определяется выражением $P^i = I - \mu^i Q^i$, ($i = 1, 2, 3$). Подставляя (1) и (2) в модель, мы получим следующие уравнения:

$$\mu^{(1)} \frac{d\bar{x}}{d\bar{t}} = 1 - \bar{x} - \sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{x} \bar{v}_j,$$

$$\mu^{(1)} \frac{\sigma}{m_i} \frac{d\bar{y}_i}{dt} = \sum_{j=1}^n p_{ij}^{(1)} R_j^0 \bar{x} \bar{v}_j - \bar{y}_i$$

$$\mu^{(1)} \frac{\sigma}{c_i} \frac{d\bar{v}_i}{dt} = \bar{y}_i - \bar{v}_i.$$

Здесь $R_j^0 = \frac{b a_j k_j}{\sigma m_j c_j}$ является основным номером воспроизводства i -го вида вируса.

Используя (1) и замену $\bar{m}_i = \frac{m_i}{\sigma}$, $\varepsilon = \mu^{(1)}$ и $v_i = \frac{\sigma}{c_i}$, получим следующие уравнения:

$$\varepsilon \frac{d\bar{x}}{dt} = 1 - \bar{x} - \sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{x} \bar{v}_j,$$

$$\frac{d\bar{y}_i}{dt} = \frac{\bar{m}_i}{\mu^{(1)}} (R_i^0 \bar{x} \bar{v}_i - \bar{y}_i) - \bar{m}_i \sum_{j=1}^n q_{ij}^{(1)} R_j^0 \bar{x} \bar{v}_j, \tag{3}$$

$$\varepsilon v_i \frac{d\bar{v}_i}{dt} = \bar{y}_i - \bar{v}_i.$$

Обратите внимание, что все параметры этой системы являются безразмерными. Предполагая, что $v_i = 0$ и $\varepsilon = 0$, получим равенства:

$$\bar{y}_i = \bar{v}_i, \quad \bar{x} = \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{v}_j}.$$

Подставляя равенства в (3), получим уравнение:

$$\dot{\bar{v}}_i = \frac{\bar{m}_i}{\mu^{(1)}} \left(\frac{R_i^0}{1 + \sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{v}_j} - 1 \right) \bar{v}_i - \frac{\bar{m}_i}{1 + \sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{v}_j} \times \sum_{j=1}^n q_{ij}^{(1)} R_j^0 \bar{v}_j =$$

$$= \frac{\bar{m}_i}{\mu^{(1)}} \frac{R_i^0 - 1}{1 + \sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{v}_j} \times \bar{v}_i \times \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{v}_j}{R_i^0 - 1} \right) - \frac{\bar{m}_i}{1 + \sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{v}_j} \times \sum_{j=1}^n q_{ij}^{(1)} R_j^0 \bar{v}_j.$$

Используя матрицу P вместо Q , мы можем записать одно и то же уравнение в форме, удобной для численного моделирования:

$$\dot{\bar{v}}_i = \frac{\bar{m}_i}{\mu^{(1)}} \times \left(\frac{\sum_{j=1}^n p_{ij}^{(1)} R_j^0 \bar{v}_j}{1 + \sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{v}_j} - \bar{v}_i \right) =$$

$$= \frac{\bar{m}_i}{\mu^{(1)}} \times \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^n R_j^0 \bar{v}_j} \left(\sum_{j=1}^n p_{ij}^{(1)} R_j^0 \bar{v}_j \right).$$

4. Численное решение

Перечислим физические параметры для вычислений. n должно быть большим, порядка 1000. Однако $n > 4000$ не имеет большого смысла. Интервал времени должен быть от 0 до 3000-4000 дней. Другие параметры:

$$b = 20 \text{ клетка} \times \text{мм}^{-1} \times \text{день}^{-1},$$

$$m = 0.8 \text{ день}^{-1},$$

$$\sigma = 0.02 \text{ день}^{-1},$$

$$k_i = k = 10^3 \text{ день}^{-1},$$

$$c_i = c = 8 \text{ день}^{-1},$$

$$\alpha_i = \alpha_1 + a(i-1),$$

где $\alpha_1 = 8 \times 10^{-6} \text{ клетка}^{-1} \times \text{мм}^3 \times \text{день}^{-1}$ и $a = 2.5 \times 10^{-3} \text{ клетка}^{-1} \times \text{мм}^3 \times \text{день}^{-1}$.

Это даёт $R_1^0 = 1.25$ и $R_{4000}^0 = 12.5$.

Матрицы P являются трёхдиагональными. $p_{ii} = 1 - 2\mu$ для всех i , но $p_{i,i+1} = p_{i,i-1} = \mu$ и $p_{1,1} = p_{n,n} = 1 - \mu$.

При моделировании $\mu^{(1)}$ берётся равным 2.5×10^{-6} , 2.5×10^{-5} и 2.5×10^{-4} .

В результате численного решения было установлено, что использование упрощённой модели приводит к тем же результатам, что использование исходной модели.

Таким образом, было установлено, что упрощённая модель имеет более удобную для численного решения форму.

5. Литература

- [1] Носова, Е.А. Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции / Е.А. Носова // Математическое моделирование. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 632-675.
- [2] Archibasov, A.A. Passage to the limits in a singularly perturbed partial integro-differential system / A.A. Archibasov, A. Korobeinikov, V.A. Sobolev // Differential Equations. – 2016. – Vol. 52(9). – P. 1115-1122. DOI: 10.1134/S0012266116090020.
- [3] Korobeinikov, A. Multi-scale problem in the model of RNA virus evolution / A. Korobeinikov, A. Archibasov, V. Sobolev // J. Phys. Conf. Ser. – 2016. – P. 727. DOI: 10.1088/1742-6596/727/1/012007.
- [4] Korobeinikov, A. Order reduction for an RNA virus evolution model / A. Korobeinikov, A. Archibasov, V. Sobolev // Math. Biosci. – 2015. – Vol. 12(5). – P. 1007-1016. DOI: 10.3934/mbe.2015.12.1007.
- [5] Archibasov, A.A. Asymptotic expansions of solutions for a singularly perturbed model of viral evolution / A.A. Archibasov, A. Korobeinikov, V.A. Sobolev // Computational Mathematics and Mathematical Physics. – 2015. – Vol. 55(2). – P. 240-250. DOI: 10.1134/S0965542515020037.
- [6] Korobeinikov, A. A continuous phenotype space model of RNA virus evolution within a host / A. Korobeinikov, C. Dempsey // Math. Biosci. – 2014. – Vol. 11(4). – P. 919-927. DOI: 10.3934/mbe.2014.11.919.

Complex viral dynamics models reduction

M.A. Sitnikova¹

¹Samara National Research University, Moskovskoe Shosse 34A, Samara, Russia, 443086

Abstract. Complex viral dynamics models reduction is a very urgent task at nowadays. This paper considers the model of the dynamics of HIV infection Nowak-May. The main results of numerical solution of the described model are presented.