

## ПРЯМОЕ СТАТИСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ ПОПУЛЯЦИЙ НА ОСНОВЕ НЕМАРКОВСКОЙ МОДЕЛИ

**Н.В. Перцев, В.А. Топчий, К.К. Логинов (Новосибирск)**

Методы стохастического моделирования динамики популяций используют различный математический аппарат, в том числе, теорию случайных процессов рождения и гибели, ветвящихся случайных процессов и их различные модификации.

Немарковский подход предполагает рассмотрение популяций  $A_1, A_2, \dots, A_m$ , индивидуумы которых описываются с помощью уникальных типов. Уникальный тип индивидуума обусловлен его принадлежностью к конкретной популяции, моментом времени поступления индивидуума в популяцию и длительностью его пребывания в популяции до последующего изменения в «судьбе» индивидуума. Семейства уникальных типов индивидуумов отражают в явной форме предысторию развития популяций. Применение этих семейств дает возможность описать закон изменения текущего состояния популяций, опираясь на процессы, происходящие с индивидуумами не только в текущий, но и в предшествующие моменты времени. Принято, что интенсивности взаимодействия тех или иных популяций пропорциональны произведению их численностей. Притоки индивидуумов из внешних источников задаются в виде пуассоновских потоков. Примеры немарковских моделей динамики взаимодействующих популяций приведены в [1]–[4].

Для описания динамики популяций  $A_1, A_2, \dots, A_m$  используется случайный процесс  $\Phi(t) = (X(t), N(t))$ ,  $t \in \mathbb{R}$ ,  $0 \leq t \leq T_{\text{mod}}$ ,  $[0, T_{\text{mod}}]$  – заданный промежуток моделирования. При каждом фиксированном  $t \in [0, T_{\text{mod}}]$  компоненты случайного вектора  $X(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_m(t))$  – целочисленные неотрицательные случайные величины, означающие текущие численности популяций, тогда как элементы, входящие в компоненты  $N_i(t)$  множества  $N(t) = (N_1(t), N_2(t), \dots, N_m(t))$ , отражают уникальные типы индивидуумов популяций. Пусть для фиксированного  $t \in [0, T_{\text{mod}}]$  и индекса  $1 \leq i \leq m$  популяция  $A_i$  такова, что  $x_i(t) = k > 0$ . Тогда полагаем, что

$$N_i(t) = \{t_{i,1} + \tau_{i,1}, t_{i,2} + \tau_{i,2}, \dots, t_{i,k} + \tau_{i,k}\},$$

где  $t_{i,j} \leq t < t_{i,j} + \tau_{i,j}$ , величина  $t_{i,j}$  означает момент поступления некоторого индивидуума  $\hat{A}_{i,j}$  в популяцию  $A_i$ , величина  $\tau_{i,j}$  – максимально допустимую длительность пребывания индивидуума  $\hat{A}_{i,j}$  в популяции  $A_i$ ,  $1 \leq j \leq k$ . Величина  $\tau_{i,j}$  может задаваться одним из следующих способов: константа; функция, зависящая от времени; случайная величина, распределенная по некоторому закону на конечном промежутке времени,  $1 \leq j \leq k$ .

Полагаем, что для любой пары индивидуумов  $\hat{A}_{i,j}, \hat{A}_{i,l}$  популяции  $A_i$  вероятность совпадения случайных величин  $t_{i,j} + \tau_{i,j}$  и  $t_{i,l} + \tau_{i,l}$  равна нулю. Если индивидуум  $\hat{A}_{i,j}$  погиб в течение промежутка времени  $(t_{i,j}, t_{i,j} + \tau_{i,j})$  в силу некоторых факторов, например, в результате взаимодействия с индивидуумами других популяций, то он завершает свое пребывание в популяции  $A_i$  в момент времени  $t_{i,j} + \tau_{i,j}$ ,  $1 \leq i \leq m$ . Если для фиксированного момента времени  $t \in [0, T_{\text{mod}}]$   $x_i(t) = 0$ , т.е. популяция  $A_i$  не содержит ни одного индивидуума, то полагаем, что  $N_i(t) = \emptyset$ ,  $1 \leq i \leq m$ . Приведенное описание представляет собой совмещение популяционного и индивидуум-ориентированного (агентного) подходов. Каждый индивидуум  $\hat{A}_{i,j}$  некоторой популяции представлен тройкой  $(i, t_{i,j}, \tau_{i,j})$ , на основе которой формируется множество  $N(t)$ .

Совместная динамика популяций  $A_1, A_2, \dots, A_m$  задается с помощью рекуррентных соотношений для пары  $(t_n, \Phi(t_n))$ , а именно:

$$t_{n+1} = t_n + \delta(t_n), \quad \Phi(t_{n+1}) = \Phi(t_n) + \delta(\Phi(t_n)), \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

В этих соотношениях  $\delta(t_n) > 0$  – приращение  $t_n$ ,  $\delta(\Phi(t_n))$  – приращение  $\Phi(t_n)$ , обусловленное исключением элементов из некоторых компонент  $H(t_n)$  и уменьшением соответствующих компонент  $X(t_n)$ , а также пополнением некоторых компонент  $H(t_n)$  и увеличением соответствующих компонент  $X(t_n)$ . Распределение пары  $(\delta(t_n), \delta(\Phi(t_n)))$  задается с помощью закона распределения, зависящего от  $(t_n, \Phi(t_n))$  и конкретного описания модели. Принято, что  $t_0 = 0$  и  $\Phi(t_0)$  имеет явное (фиксированное) описание.

Рекуррентные соотношения относительно пары  $(t_n, \Phi(t_n))$  применяются для пошагового моделирования динамики процесса  $\Phi(t) = (X(t), H(t))$  на основе алгоритмов генерации случайных величин, используемых в приращениях  $\delta(t_n), \delta(\Phi(t_n))$  при каждом фиксированном  $t_n$ . Для  $t_n \leq t < t_{n+1}$  принято, что  $\Phi(t) = \Phi(t_n)$ .

Пошаговое моделирование процесса  $\Phi(t) = (X(t), H(t))$  на промежутке  $t \in [0, T_{\text{mod}}]$  осуществляется с помощью метода Монте-Карло. В моделирующей программе применяются датчики псевдослучайных чисел, разработанные в Институте вычислительной математики и математической геофизики СО РАН [5], [6], [7].

Специфика представленного подхода состоит в том, что при разработке и исследовании стохастических немарковских моделей дополнительно используются технологии аналитического моделирования. Возможность применения технологии аналитического моделирования обусловлена структурой и формализацией объекта исследования. Здесь возникает два основных случая. В первом из них индивидуумы некоторой популяции могут находиться в определенной стадии развития, и локальные переменные, отражающие поведение этих индивидуумов, описываются с помощью конкретных случайных величин или процессов. Указанные локальные переменные исследуются с помощью аналитических методов теории вероятностей, на основе которых строятся относительно простые алгоритмы численного моделирования с использованием метода Монте-Карло.

Во втором случае структура стохастических немарковских моделей такова, что для них можно записать детерминированные аналоги в форме нелинейных систем дифференциальных уравнений с запаздыванием вида:

$$dy(t)/dt = f(t, y_t) - \mu y(t) - g(t, y_t)y(t), \quad t > 0.$$

Здесь  $y(t) = (y_1(t), y_2(t), \dots, y_m(t))^T$  – вещественная вектор-функция, описывающая численность популяций  $A_1, A_2, \dots, A_m$  в момент времени  $t$ ,  $y_t$  – запаздывающая переменная, определенная по правилу:  $y_t(\theta) = y(t+\theta)$ ,  $-\omega \leq \theta \leq 0$ ,  $\omega > 0$  – константа, отражающая длительность предыстории развития популяций. Векторное отображение  $f(t, y_t) = (f_1(t, y_t), f_2(t, y_t), \dots, f_m(t, y_t))$  задает скорость поступления или производства индивидуумов различных популяций. Диагональная матрица  $\mu = \text{diag}(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_m)$  отражает интенсивности естественной гибели или миграции индивидуумов популяций,  $\mu_i > 0$ ,  $1 \leq i \leq m$ . Диагональная матрица  $g(t, y_t) = \text{diag}(g_1(t, y_t), g_2(t, y_t), \dots, g_m(t, y_t))$  содержит на главной диагонали элементы  $g_i(t, y_t)$  – некоторое отображение, описывающее интенсивность взаимодействия индивидуумов популяций,  $1 \leq i \leq m$ . Принято, что для всех  $t \geq 0$  и  $y_t \geq 0$  (покомпонентно)  $f_i(t, y_t) \geq 0$ ,  $g_i(t, y_t) \geq 0$ ,  $1 \leq i \leq m$ . Конкретная форма отображения  $f(t, y_t)$ , диагональных матриц  $\mu$  и  $g(t, y_t)$  задается при формулировке предположений той или иной модели. Указанная выше система дифференциальных уравнений дополняется неотрицательными начальными данными при  $-\omega \leq t \leq 0$ . Свойства решений задачи Коши для приведенной системы дифференциальных уравнений детально исследованы в [8], [9]. Для ряда детерминированных моделей имеется возможность аналитического исследования поведения решений, например, существование и устойчивость по Ляпунову положений равновесия, интерпретируемых как стационарные режимы динамики популяций. Результаты аналитического исследования детерминированных моделей используются для планирования вычислительных экспериментов со стохастическими моделями.

Далее представлены примеры стохастических немарковских моделей, возникающих в задачах иммунологии, и результаты их исследования, включая применение технологии аналитического моделирования.

В первом примере рассматривается стохастическая модель развития ВИЧ-1 инфекции в организме инфицированного человека [2]. На рис. 1 приведена блок-схема этой модели.

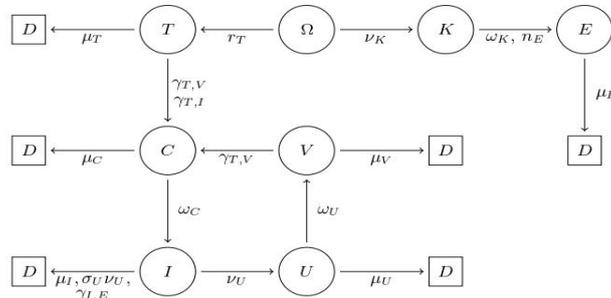


Рис. 1. Блок-схема развития ВИЧ-1 инфекции: Т – клетки-мишени, Е – лимфоциты-эффекторы, К – клетки-предшественники для Е; С, I – инфицированные и продуктивно-инфицированные клетки; U, V – незрелые и зрелые вирусные частицы;  $\Omega$  – внешний источник клеток; D – все погибшие клетки и вирусные частицы

Указанные на рис. 1 положительные константы отражают интенсивности различных процессов, происходящих с клетками и вирусными частицами перечисленных популяций, а также максимально допустимые длительности  $\omega_C$ ,  $\omega_U$ ,  $\omega_K$  процессов, связанных с формированием инфицированных клеток I, вирусных частиц V и лимфоцитов-эффекторов E.

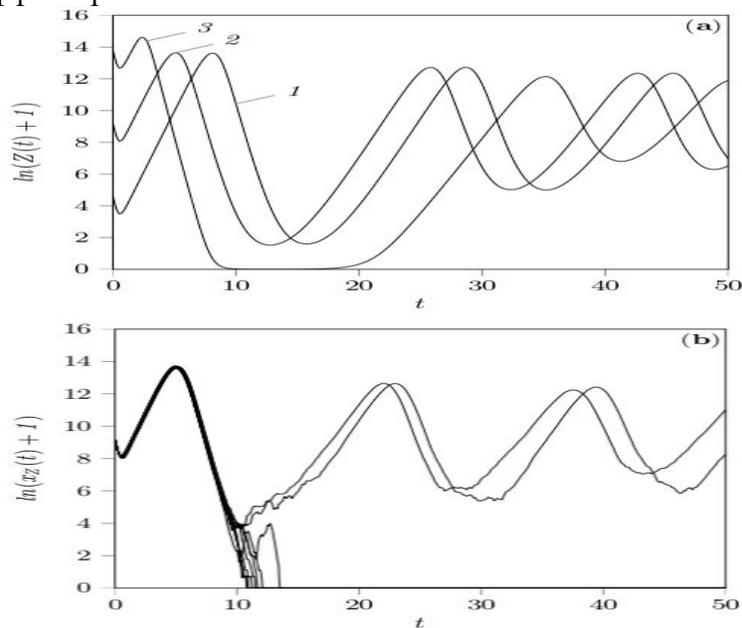


Рис. 2. Динамика ВИЧ-1 инфекции при  $R_0 > 1$ ;  $Z(t)$ ,  $x_z(t)$  – общая численность инфицированных клеток и вирусных частиц в детерминированной (а) и стохастической (б) моделях; для модели (а) цифрами 1–3 указаны различные варианты начального числа вирусных частиц; для модели (б) приведено десять типичных реализаций переменной  $x_z(t)$  при начальных данных, заданных цифрой 2; время  $t$  в сутках

Рис. 2 демонстрирует результаты моделирования динамики численности инфекционных компонент в рамках детерминированной модели (а) и стохастической модели (б). Проиллюстрирован вариант расчетов для набора параметров моделей, при

котором  $R_0 > 1$ , где  $R_0$  – базовое репродуктивное число, найденное аналитически для детерминированной модели. Базовое репродуктивное число  $R_0$  интерпретируется как коэффициент воспроизводства инфицированных клеток и вирусных частиц. Траектории, приведенные на рис. 2, указывают на успешное совмещение исследования поведения решений детерминированной модели и отдельных реализаций стохастической модели. В частности, при  $R_0 > 1$  в рамках стохастической модели с положительной вероятностью возможно полное искоренение ВИЧ-1 инфекции за промежуток времени от 0 до 15 суток. Этот результат невозможен для модели в детерминированной постановке, так как положение равновесия, соответствующее случаю отсутствия инфекции, является не устойчивым по Ляпунову.

Второй пример посвящен моделированию динамики ВИЧ-1 инфекции в рамках двух-компарментной стохастической модели [4].

На рис. 3 и 4 представлена блок-схема двух-компарментной модели динамики ВИЧ-1 инфекции. Первый компармент  $N_1$  – лимфоузел, через который осуществляется распространение проникших в организм человека вирусных частиц, второй компармент  $N_2$  – совокупность остальных лимфоузлов организма. В основу модели для отдельно взятого компартамента положена упрощенная версия одно-компарментной модели, не учитывающая промежуточные стадии развития инфицированных клеток и незрелых вирусных частиц.

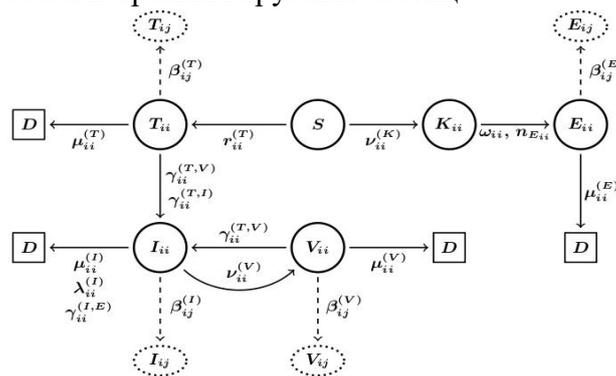


Рис. 3. Блок-схема развития ВИЧ-1 инфекции в компарменте  $N_i$ :

- $T_{ii}$  – клетки-мишени,  $I_{ii}$  – инфицированные клетки;  $E_{ii}$  – лимфоциты-эффекторы,  $K_{ii}$  – клетки-предшественники для  $E_{ii}$ ;  $V_{ii}$  – вирусные частицы;
- $T_{ij}$ ,  $I_{ij}$ ,  $E_{ij}$ ,  $V_{ij}$  – клетки и вирусные частицы, перемещающиеся из  $N_i$  в  $N_j$ ;
- $S$  – внешний источник клеток;  $D$  – все погибшие клетки и вирусные частицы

В отличие от описанной выше модели в двух-компарментной модели динамики ВИЧ-1 инфекции появляются новые компоненты моделируемого процесса. Первая новая компонента связана с описанием «судьбы» клеток и вирусных частиц, перемещающихся из одного компартамента в другой. Так, в частности, если  $t_{ij}^I$  – момент времени, означающий начало перемещения инфицированной клетки  $I_{ij}$  из  $N_i$  в  $N_j$ , то длительность ее перемещения равна  $\tau = \Delta_{ij}(t_{ij}^I)$ , где  $\Delta_{ij}(s)$  – заданная положительная и ограниченная сверху монотонно возрастающая функция аргумента  $s$ . Вероятность успешного перемещения (перемещения, при котором клетка или вирусная частица не погибает) равна  $\exp(-\lambda\tau)$ , где  $\tau > 0$  – длительность перемещения между компартаментами,  $\lambda > 0$  – интенсивность гибели клетки или вирусной частицы.

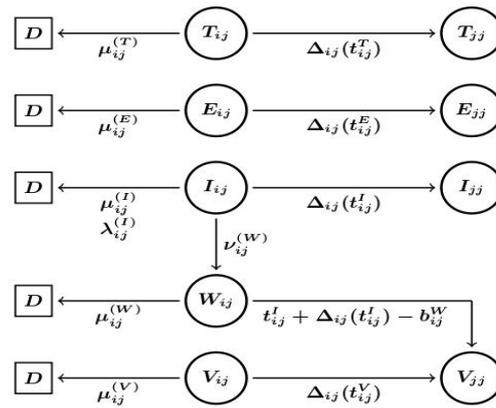


Рис. 4. Блок-схема, отражающая перемещение клеток  $T_{ij}$ ,  $I_{ij}$ ,  $E_{ij}$  и вирусных частиц  $V_{ij}$ ,  $W_{ij}$  из  $N_i$  в  $N_j$  с учетом производства вирусных частиц  $W_{ij}$  клетками  $I_{ij}$ ; функция  $\Delta_{ij}(s)$  описывает длительность перемещения перечисленных клеток и вирусных частиц

Если в модели принять, что вирусные частицы и инфицированные клетки отсутствуют (человек не инфицирован), а длительности перемещений клеток-мишеней  $T_{ij}$  между компартментами являются постоянными, то модель допускает детальное аналитическое исследование с помощью аналитических методов теории массового обслуживания (более подробно см. [3]).

Вторая новая компонента модели обусловлена производством вирусных частиц инфицированными клетками  $I_{ij}$  в течение их перемещения между компартментами. Здесь были использованы аналитические результаты теории ветвящихся случайных процессов для частиц нескольких типов. Установлено, что условное распределение случайной величины  $\psi_w(\tau)$  – численность вирусных частиц  $W_{ij}$ , произведенных инфицированной клеткой  $I_{ij}$  и доживших до завершения перемещения длительностью  $\tau$ , задается Пуассоновским законом. Параметр условного Пуассоновского закона зависит от продолжительности жизни клетки  $I_{ij}$  в процессе ее перемещения между двумя компартментами. Безусловное распределение случайной величины  $\psi_w(\tau)$  имеет достаточно сложный вид и не выражается в элементарных функциях.

На рис. 5 и 6 приведены типичные гистограммы безусловного распределения  $\psi_w(\tau)$ , построенные по выборке из  $n = 500$  реализаций в случае, когда длительность  $\tau$  перемещения клетки  $I_{ij}$  между компартментами составляет соответственно несколько минут и несколько десятков минут. Вычисления показали, что при относительно длительном перемещении клетки  $I_{ij}$  между компартментами с положительной вероятностью может быть образовано большое число вирусных частиц  $W_{ij}$  (см. рис. 6). Эту ситуацию можно интерпретировать как создание в лимфатическом сосуде временного «депо» или «накопителя» вирусных частиц. Одновременное появление большого числа вирусных частиц во втором лимфоузле (за счет их производства в процессе перемещения инфицированной клетки из первого лимфоузла) может привести к активизации процесса инфицирования клеток-мишеней и быстрому развитию ВИЧ-1 инфекции во втором лимфоузле.

Описанная выше модель имеет детерминированный аналог в форме системы из восьми нелинейных дифференциальных уравнений с четырьмя запаздываниями [4]. Аналитическое и численное (на основе явно-неявной схемы Эйлера) исследование детерминированной модели позволило установить соотношения между параметрами, определяющими различные режимы динамики популяций клеток и вирусных частиц. Полученные соотношения между параметрами использовались для подбора их

значений с целью описания имеющихся реальных данных (материалы предоставлены Г.А. Бочаровым, Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН).

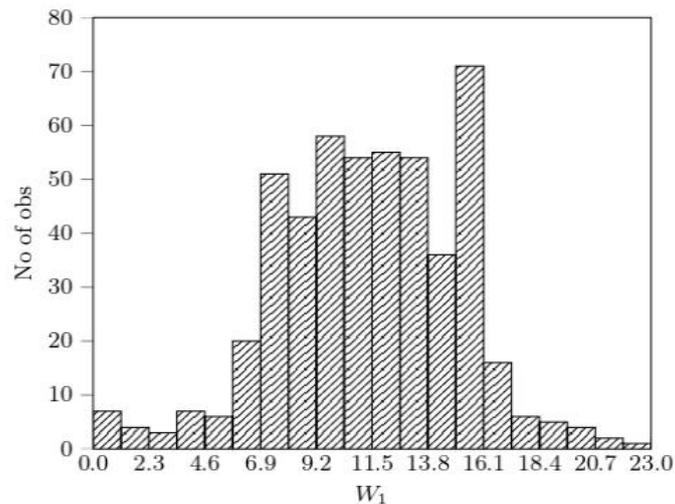


Рис. 5. Гистограмма распределения  $\psi_w(\tau)$  в случае относительно короткой (несколько минут) длительности перемещения  $\tau$  клетки  $I_{ij}$ ; переменная  $W_1$  задает диапазон значений  $\psi_w(\tau)$  от 0 до 23 штук

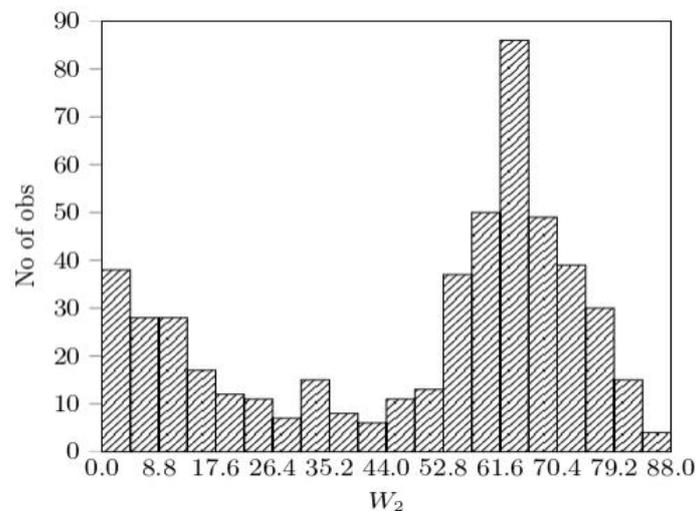


Рис. 6. Гистограмма распределения  $\psi_w(\tau)$  в случае относительно большой (несколько десятков минут) длительности перемещения  $\tau$  клетки  $I_{ij}$ ; переменная  $W_2$  задает диапазон значений  $\psi_w(\tau)$  от 0 до 88 штук

На рис. 7 представлены результаты моделирования динамики численности инфекционной компоненты в рамках двух-компарментной стохастической модели, где  $I(t)$ ,  $V(t)$  – численность всех существующих в организме человека инфицированных клеток и вирусных частиц. Приведенные результаты воспроизводят известные реальные данные по динамике ВИЧ-1 инфекции в организме инфицированного человека в локальной фазе инфекции (искоренение ВИЧ-1 инфекции при инфицировании человека небольшим количеством вирусных частиц).

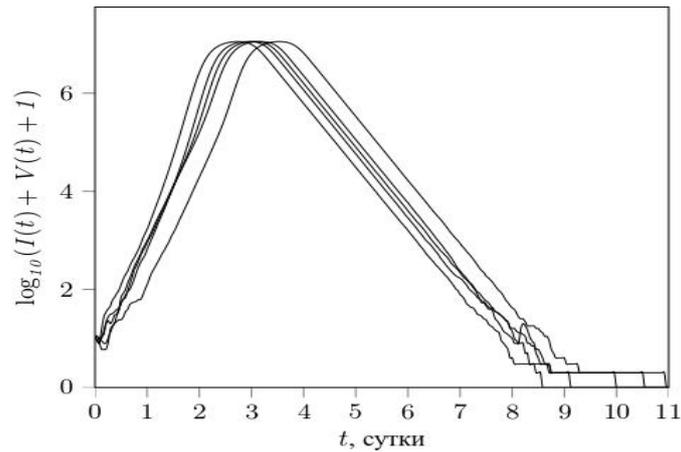


Рис. 7. Пять типичных реализаций «инфекционной» переменной для двух-комpartmentной модели в случае искоренения ВИЧ-1 инфекции

Приведенный в работе подход можно рассматривать как пример разработки так называемых гибридных моделей, в рамках которых динамика взаимодействующих популяций исследуется с помощью стохастических и детерминированных моделей. Особенность этого подхода проявляется в том, что содержательное описание «судьбы» индивидуумов различных популяций опирается на набор предположений, общих для каждой из моделей, а набор параметров имеет одну и ту же интерпретацию. В рамках стохастических моделей динамика популяций описывается не только с помощью вектора численности популяций  $X(t)$ , но и уникальных типов индивидуумов, заданных множеством  $H(t)$ . Такое описание представляет собой совмещение популяционного и индивидуум-ориентированного подходов и позволяет перейти к марковскому случайному процессу  $\Phi(t) = (X(t), H(t))$  и построить алгоритмы моделирования реализаций  $\Phi(t)$ .

Следует отметить, что детерминированные модели не в полной мере отражают возможные режимы динамики популяций, возникающие в стохастических моделях. Если детерминированные модели имеют несколько положений равновесия (устойчивых или неустойчивых по Ляпунову), то отдельные реализации случайного процесса, полученные в рамках стохастических моделей, могут существенно отличаться от решений детерминированных моделей. Более того, в ряде случаев процедура усреднения реализаций моделируемого случайного процесса должна опираться на вычисление условных средних значений.

*Статья подготовлена в рамках государственного задания Института математики им. С.Л. Соболева СО РАН, проект № 0314-2019-0009. Кроме того, Н.В. Перцев и К.К. Логинов поддержаны Российским научным фондом, проект № 18-11-00171.*

### Литература

1. **Pichugin B.J., Pertsev N.V., Topchii V.A., Loginov K.K.** Stochastic modeling of age-structured population with time and size dependence of immigration rate // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling, 2018, Vol. 33, № 5, p. 289-299.
2. **Pertsev N.V., Pichugin B.Yu., Loginov K.K.** Stochastic Analog of the Dynamic Model of HIV-1 Infection Described by Delay Differential Equations // Journal of Applied and Industrial Mathematics, 2019, Vol. 13, № 1, p. 103-117.

3. **Логинов К.К., Перцев Н.В., Топчий В.А.** Стохастическое моделирование компартментных систем с трубками // Математическая биология и биоинформатика, 2019. Т. 14, № 1. С. 188-203.
4. **Бочаров Г.А., Логинов К.К., Перцев Н.В., Топчий В.А.** Прямое статистическое моделирование динамики ВИЧ-1 инфекции на основе немарковской стохастической модели // Журнал вычислительной математики и математической физики, 2021, Т. 61, № 8. С. 1245-1268.
5. **Marchenko M.A., Mikhailov G.A.** Parallel realization of statistical simulation and random number generators // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling, 2002, Vol. 17, № 2, p. 113-124.
6. **Михайлов Г.А., Войтишек А.В.** Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло. М.: Академия, 2006.
7. **Marchenko M.** PARMONC – A Software Library for Massively Parallel Stochastic Simulation. In: Parallel Computing Technologies. PaCT 2011. Lecture Notes in Computer Science. Ed. Malyshev V.: Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, Vol. 6873, p. 302-316.
8. **Pertsev N.V.** Global solvability and estimates for solutions to the Cauchy problem for the retarded functional differential equations that are used to the model living systems // Siberian Mathematical Journal, 2018, Vol.59, № 1, p. 113-125.
9. **Pertsev N.V.** Exponential decay estimates for some components of solutions to the nonlinear delay differential equations of the living system models // Siberian Mathematical Journal, 2020, Vol. 61, № 4, p. 715-724.