

УДК 519.24:51-76

**ЧИСЛЕННОЕ СТОХАСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ЗАДАЧАХ ИММУНОЛОГИИ****Н.В. Перцев, К.К. Логинов (Москва)****Введение**

Настоящая работа продолжает исследования [1]–[3] по моделированию динамики взаимодействующих популяций в задачах иммунологии. Важной спецификой межклеточных взаимодействий в иммунных процессах является формирование комплексов, состоящих из пар клеток различных типов, существующих некоторое конечное время. Так, например, при моделировании врожденного иммунитета возникает необходимость рассмотрения контактного взаимодействия зараженных клеток и естественных клеток-киллеров (NK-клеток). NK-клетки разрушают зараженные клетки в результате контактного цитолиза, длительность которого составляет 1–2 часа [4] (С. 160). При моделировании адаптивного иммунитета необходимо учитывать контактное взаимодействие антиген-специфичных наивных Т-лимфоцитов и дендритных клеток, презентующих антиген в лимфатическом узле. В случае, когда антиген-специфичный наивный Т-лимфоцит распознает антиген, то этот лимфоцит временно задерживается на дендритной клетке, и та инициирует в нем программу активации размножения с последующим образованием клеток памяти и эффекторных клеток. Контактное взаимодействие антиген-презентирующих дендритных клеток с антиген-специфичными наивными Т-лимфоцитами и активации их размножения продолжается в течение 12–18 и более ч [5] (С. 75, 142). В [6] отмечено, что при моделировании динамики ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле следует учитывать контактные взаимодействия размножающихся наивных CD4+ Т-лимфоцитов и продуктивно-инфицированных клеток (клеток, производящих вирусные частицы). Контактное взаимодействие указанных клеток приводит к формированию неких «каналов» или «трубочек», по которым в еще не зараженную клетку переносятся отдельные компоненты, необходимые для сборки вирусных частиц. Длительность переноса компонент, необходимых для сборки вирусных частиц, составляет от 10 мин до нескольких часов *in vitro* [6] (С. 559). В каждом из приведенных примеров контакты клеток приводят к формированию так называемого иммунного синапса, назначение которого состоит в эффективном поддержании межклеточных контактов и протекающих процессов.

В следующих разделах приведена технология построения стохастической модели, описывающей динамику двух клеточных популяций с учетом контактного взаимодействия клеток и формирования комплекса из пар клеток различных популяций. Длительность существования комплекса, состоящего из пары клеток, описывается произвольным распределением, сосредоточенным на конечном промежутке времени. Представлены рекуррентные соотношения для переменных модели, алгоритм и результаты численного моделирования на основе метода Монте-Карло. В качестве приложения рассмотрена стохастическая модель, описывающая динамику популяций зараженных клеток и естественных клеток-киллеров (NK-клеток) в течение нескольких первых суток после заражения органа-мишени для вирусных частиц.

1. Базовая стохастическая модель

Будем изучать динамику двух клеточных популяций A_1 и A_2 , расположенных в одном компартменте K , например, в некотором лимфоузле. Обозначим:

- S – внешний источник пополнения популяций A_1, A_2 ;

- B – совокупность всех клеток, не рассматриваемых в этой модели (клетки популяций A_1, A_2 , превратившиеся в клетки других популяций, погибшие или покинувшие компартмент K клетки популяций A_1, A_2);
- $A_{1,2} = A_1 \oplus A_2$ – временно существующий комплекс, состоящий из пары клеток популяций A_1, A_2 .

Принимаем, что клетки популяций A_1, A_2 ведут себя независимо друг от друга и от наличия (отсутствия) комплексов $A_{1,2}$. Формирование комплексов $A_{1,2}$ зависит от контактных взаимодействий клеток популяций A_1, A_2 . Существование каждого из образованных комплексов $A_{1,2}$ не зависит от других существующих комплексов и клеток популяций A_1, A_2 .

Схему модели представим в следующей форме:

$$S \xrightarrow{\rho_1} S + A_1, S \xrightarrow{\rho_2} S + A_2, \quad (1.1)$$

$$A_1 \xrightarrow{\mu_1} B, A_2 \xrightarrow{\mu_2} B, \quad (1.2)$$

$$A_1 + A_2 \xrightarrow{\gamma_{1,2}} A_{1,2}, \quad (1.3)$$

$$A_{1,2}|_{t_{A_{1,2}}} \rightarrow (B + \{1 - \delta_2; B\} + \{\delta_2; A_2\})|_{t_{A_{1,2}} + \omega_{A_{1,2}}}. \quad (1.4)$$

Соотношение (1.1) означает, что популяции A_1, A_2 пополняются из внешнего источника S с постоянными скоростями $\rho_1 > 0, \rho_2 > 0$. Продолжительность времени до поступления очередной клетки из источника S в популяцию A_i задается случайной величиной ξ_i , распределенной экспоненциально с параметром $\rho_i, i = 1, 2$.

Соотношение (1.2) отражает отток из K клеток популяций A_1, A_2 и их поступление в совокупность B по различным причинам с постоянными интенсивностями $\mu_1 > 0, \mu_2 > 0$. Продолжительность времени до оттока из K и поступления в B отдельно взятой клетки популяции A_i задается случайной величиной φ_i , распределенной экспоненциально с параметром $\mu_i, i = 1, 2$.

Соотношение (1.3) описывает контактное взаимодействие пары клеток популяций A_1, A_2 с постоянной интенсивностью $\gamma_{1,2} > 0$ в расчете на одну пару этих клеток. Продолжительность времени до контактного взаимодействия отдельно взятой пары клеток популяций A_1, A_2 и формирования из них комплекса $A_{1,2}$ задается случайной величиной $\eta_{1,2}$, распределенной экспоненциально с параметром $\gamma_{1,2}$.

Соотношение (1.4) определяет «судьбу» отдельно взятого комплекса $A_{1,2}$, образованного в момент времени $t_{A_{1,2}}$ в результате осуществления контактного взаимодействия пары клеток популяций A_1, A_2 . Каждый образованный комплекс $A_{1,2}$ существует время $\omega_{A_{1,2}}$, где $\omega_{A_{1,2}}$ – случайная величина, распределенная на промежутке $[a, b]$, $0 < a < b$, с функцией распределения $G_{1,2}(\theta)$, такой, что $G_{1,2}(+a) = 0$ (для дальнейшего изложения будем писать $\omega_{A_{1,2}} \sim G_{1,2}$). При распаде комплекса $A_{1,2}$ в момент времени $t_{A_{1,2}} + \omega_{A_{1,2}}$ клетка популяции A_1 попадает в совокупность B , а клетка популяции A_2 попадает в совокупность B с вероятностью $1 - \delta_2$ или возвращается обратно в популяцию A_2 с вероятностью $\delta_2, 0 < \delta_2 \leq 1$.

Полагаем, что случайные величины $\xi_1, \xi_2, \varphi_1, \varphi_2, \eta_{1,2}, \omega_{A_{1,2}}$ являются взаимно-независимыми и не зависят от $t_{A_{1,2}}$.

2. Рекуррентные соотношения для переменных базовой модели и алгоритм численного моделирования

2.1. Первая группа переменных модели

Обозначим через $A_1(t), A_2(t)$ численность популяций A_1, A_2 в момент времени $t \in [0, T_{mod}]$, где $t = 0$ – начальный момент времени, константа $T_{mod} > 0$ задает

длительность промежутка моделирования. Положим, что $A_{1,2}(t)$ – количество комплексов $A_{1,2}$, существующих в момент времени $t \in [0, T_{mod}]$. Для каждого фиксированного $t > 0$ под $A_1(t)$, $A_2(t)$, $A_{1,2}(t)$ понимаются неотрицательные целочисленные случайные величины. Если $t = 0$, то $A_1(0) = A_1^{(0)}$, $A_2(0) = A_2^{(0)}$, $A_{1,2}(0) = A_{1,2}^{(0)}$ – заданные целочисленные неотрицательные константы.

Зафиксируем $t_1 \in [0, T_{mod}]$. Положим $A_1(t_1) = x_1$, $A_2(t_1) = x_2$, $A_{1,2}(t_1) = x_3$, где x_1, x_2, x_3 – неотрицательные целочисленные константы. Обратимся к соотношениям (1.1)–(1.3), не учитывая (1.4). Пусть τ_{x_1, x_2} – случайная величина с экспоненциальным распределением, параметр которого равен

$$r(x_1, x_2) = \rho_1 + \rho_2 + \mu_1 x_1 + \mu_2 x_2 + \gamma_{1,2} x_1 x_2 > 0. \quad (2.1)$$

Полагаем, что в момент времени $t_1 + \tau_{x_1, x_2}$ происходят скачкообразные изменения численности популяций A_1, A_2 или количества комплексов $A_{1,2}$:

$$\begin{aligned} A_1(t_1 + \tau_{x_1, x_2}) &= x_1 + \Delta_1, A_2(t_1 + \tau_{x_1, x_2}) = x_2 + \Delta_2, \\ A_{1,2}(t_1 + \tau_{x_1, x_2}) &= x_3 + \Delta_3. \end{aligned} \quad (2.2)$$

Закон распределения тройки $(\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3)$ имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} P\{(\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3) = (1; 0; 0)\} &= \rho_1 / r(x_1, x_2), \\ P\{(\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3) = (0; 1; 0)\} &= \rho_2 / r(x_1, x_2), \\ P\{(\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3) = (-1; 0; 0)\} &= \mu_1 x_1 / r(x_1, x_2), \\ P\{(\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3) = (0; -1; 0)\} &= \mu_2 x_2 / r(x_1, x_2), \\ P\{(\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3) = (-1; -1; 1)\} &= \gamma_{1,2} x_1 x_2 / r(x_1, x_2). \end{aligned} \quad (2.3)$$

Предположим, что некоторый комплекс $A_{1,2}$ возник в момент времени $t_{1,2}$. Исходя из (2.1)–(2.3), принимаем, что $t_{1,2} > 0$ обусловлен случайной величиной с экспоненциальным распределением, параметр которого зависит от текущей численности популяций A_1, A_2 в некоторый момент времени $0 \leq t_2 < t_{1,2}$. Если $t_{1,2} = 0$, то этот момент времени свяжем с одним из первоначально существующих комплексов при условии, что $A_{1,2}(0) = A_{1,2}^{(0)} \geq 1$. Зафиксируем $t_{1,2}$ и положим $A_1(t_{1,2}) = x_1$, $A_2(t_{1,2}) = x_2$, $A_{1,2}(t_{1,2}) = x_3$. Обратимся к соотношению (1.4), используя величину $\omega_{A_{1,2}}$ – длительность существования комплекса $A_{1,2}$ при условии, что $x_3 \geq 1$. Если не учитывать (1.1)–(1.3), то (2.2), (2.3) можно дополнить соотношениями

$$A_1(t_{1,2} + \omega_{A_{1,2}}) = x_1, A_2(t_{1,2} + \omega_{A_{1,2}}) = x_2 + \Delta_2, A_{1,2}(t_{1,2} + \omega_{A_{1,2}}) = x_3 - 1, \quad (2.4)$$

$$P\{\Delta_2 = 1\} = \delta_2, P\{\Delta_2 = 0\} = 1 - \delta_2. \quad (2.5)$$

Отметим, что при $t_1 + \tau_{x_1, x_2} > T_{mod}$ или $t_{1,2} + \omega_{A_{1,2}} > T_{mod}$ соответствующие изменения (2.2), (2.3) или (2.4), (2.5) происходят за границами промежутка моделирования $[0, T_{mod}]$.

2.2. Вторая группа переменных модели

Следуя (1.4), обратимся к случайной величине $\omega_{A_{1,2}} \sim G_{1,2}$ с распределением, отличным от экспоненциального или геометрического, которые «не имеют памяти». Тогда, наряду с переменной $A_{1,2}(t)$, необходимо учитывать не только текущее состояние совокупности комплексов $A_{1,2}$, но и предысторию формирования этой совокупности, включая моменты возникновения каждого комплекса и длительность его существования. Используем подход, предложенный в [1]–[3] (см. также ссылки, приведенные в этих работах).

Введем семейство уникальных типов $\Omega_{A_{1,2}}(t)$ комплексов $A_{1,2}$, $t \in [0, T_{mod}]$.

Пусть $t = 0$. Под $J_0 = N_{A_{1,2}}(0) = A_{1,2}^{(0)}$ будем понимать количество первоначально существующих комплексов $A_{1,2}$ ($A_{1,2}^{(0)}$ – заданная неотрицательная целочисленная

константа). При $t > 0$ переменная $J_t = N_{A_{1,2}}(t)$ означает неотрицательную целочисленную константу или случайную величину, отражающую количество комплексов $A_{1,2}$, существующих как первоначально, так и образованных за промежуток времени $(0, t]$. Примем, что индекс $j = 1, 2, \dots, J_t$ означает порядковый номер первоначального комплекса или очередного образованного комплекса $A_{1,2}$, символ $A_{1,2}(j)$ – комплекс с порядковым номером j .

Для фиксированного $t \in [0, T_{mod}]$ под $\Omega_{A_{1,2}}(t)$ будем понимать семейство уникальных типов комплексов $A_{1,2}$:

$$\Omega_{A_{1,2}}(t) = \emptyset, \text{ если } J_t = 0, \quad (2.6)$$

$$\Omega_{A_{1,2}}(t) = \{(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)}), 1 \leq j \leq J_t\}, \text{ если } J_t \geq 1. \quad (2.7)$$

В (2.7) используется набор

$$(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)}), t_{A_{1,2}(j)} \leq t, 1 \leq j \leq J_t, \quad (2.8)$$

элементы которого имеют следующую интерпретацию. Каждая пара $(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)})$ из (2.8) задает момент $t_{A_{1,2}(j)}$ формирования комплекса $A_{1,2}(j)$ до момента времени t (включительно) и длительность $\omega_{A_{1,2}(j)}$ существования комплекса $A_{1,2}(j)$ до его распада в момент времени $t_{A_{1,2}(j)} + \omega_{A_{1,2}(j)}$, $1 \leq j \leq J_t$. Здесь существенно, что переменная $A_{1,2}(t)$ означает текущее количество комплексов $A_{1,2}(j)$, таких, что

$$t_{A_{1,2}(j)} \leq t, t_{A_{1,2}(j)} + \omega_{A_{1,2}(j)} > t, 1 \leq j \leq J_t,$$

то есть количество комплексов $A_{1,2}(j)$, которые появились до момента времени t (включительно) и завершают свое существование после момента времени t . Если некоторый комплекс $A_{1,2}(j)$ возник в момент времени $t_{A_{1,2}(j)} < t$ и $t_{A_{1,2}(j)} + \omega_{A_{1,2}(j)} \leq t$, то этот комплекс завершил свое существование до момента t (включительно).

Примем, что при $t = 0$ каждая пара $(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)})$ в (2.7) состоит из заданных констант, таких, что

$$t_{A_{1,2}(j)} \leq 0, \omega_{A_{1,2}(j)} \in [a, b], 1 \leq j \leq J_0,$$

$$0 < t_{A_{1,2}(1)} + \omega_{A_{1,2}(1)} < \dots < t_{A_{1,2}(j)} + \omega_{A_{1,2}(j)} < \dots < t_{A_{1,2}(J_0)} + \omega_{A_{1,2}(J_0)}. \quad (2.9)$$

Пары из набора (2.8) с учетом (2.9) рассматриваются как начальные данные, отражающие совокупность первоначально существующих комплексов $A_{1,2}$. Если $J_0 = 0$, то первоначальные комплексы $A_{1,2}$ отсутствуют.

Пусть $t > 0$. Каждая пара $(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)})$, входящая в (2.7), включает случайную величину $t_{A_{1,2}(j)}$, обусловленную случайной величиной с экспоненциальным распределением, параметр которого зависит от фиксированной численности популяций A_1, A_2 . Более конкретно, предположим, что в (2.2) тройка $(\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3) = (-1; -1; 1)$. Тогда новый комплекс $A_{1,2}$ возникает в момент времени $t_{A_{1,2}} = t_1 + \tau_{x_1, x_2}$, где τ_{x_1, x_2} – экспоненциально распределенная случайная величина с параметром (2.1), компонента $\omega_{A_{1,2}(j)} \sim G_{1,2}$. Полагаем, что случайные величины $\omega_{A_{1,2}(1)}, \omega_{A_{1,2}(2)}, \dots, \omega_{A_{1,2}(J_t)}$ взаимно независимы и не зависят от моментов времени $t_{A_{1,2}(1)}, t_{A_{1,2}(2)}, \dots, t_{A_{1,2}(J_t)}$.

При $t = T_{mod}$ семейство (2.7) учитывает комплексы $A_{1,2}$, существующие как первоначально, так и образованные за весь период $(0, T_{mod}]$. Отметим, что поступление клеток популяций A_1, A_2 из источника S при $t > 0$ можно описывать в терминах пуассоновских процессов с интенсивностями $\rho_1 > 0, \rho_2 > 0$ (см. соотношение (1.1)). Отсюда следует, что неограниченный рост количества комплексов $A_{1,2}$ на промежутке $[0, T_{mod}]$ невозможен, поскольку в каждую из популяций A_1, A_2 за промежуток времени $[0, T_{mod}]$ поступает конечное случайное количество клеток, распределенных по закону Пуассона с параметрами $\rho_1 T_{mod}, \rho_2 T_{mod}$.

Если $t = 0$, то в силу (2.9) первоначально существующие комплексы различимы между собой по моментам времени $t_{A_{1,2}(j)} + \omega_{A_{1,2}(j)} > 0$, в которые эти комплексы распадаются. Поскольку экспоненциальное распределение относится к распределениям абсолютно непрерывного типа, то возникающие при $t > 0$ комплексы $A_{1,2}$ различимы между собой по моментам времени $t_{A_{1,2}(j)} + \omega_{A_{1,2}(j)} > t$, в которые эти комплексы распадаются. Следовательно, можно говорить о том, что каждая пара $(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)})$ в (2.7) задает уникальный тип комплекса $A_{1,2}(j)$, $1 \leq j \leq J_t$.

2.3. Рекуррентные соотношения для переменных модели

Динамику численности популяций A_1 , A_2 и комплексов $A_{1,2}$ будем описывать с помощью случайного процесса

$$H(t) = (A_1(t), A_2(t), A_{1,2}(t), N_{A_{1,2}}(t), \Omega_{A_{1,2}}(t)), t \in [0, T_{mod}]. \quad (2.10)$$

Закономерности изменения компонент процесса $H(t)$ (его выборочные функции) на промежутке времени $[0, T_{mod}]$ зададим с помощью последовательности пар

$$(t_m, H(t_m)), m = 0, 1, 2, \dots, t_m \leq T_{mod}, \quad (2.11)$$

где $t_0 = 0$ – начальный момент времени. Примем, что компоненты $H(t_0)$ таковы, что

$$A_1(t_0) = A_1^{(0)}, A_2(t_0) = A_2^{(0)}, A_{1,2}(t_0) = A_{1,2}^{(0)}, N_{A_{1,2}}(t_0) = A_{1,2}^{(0)}, \quad (2.12)$$

$$\Omega_{A_{1,2}}(t_0) = \Omega_{A_{1,2}}^{(0)}, \text{ если } N_{A_{1,2}}(t_0) \geq 1; \Omega_{A_{1,2}}(t_0) = \emptyset, \text{ если } N_{A_{1,2}}(t_0) = 0. \quad (2.13)$$

Семейство $\Omega_{A_{1,2}}^{(0)}$ имеет вид

$$\Omega_{A_{1,2}}^{(0)} = \{(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)}), 1 \leq j \leq N_{A_{1,2}}(t_0)\} \quad (2.14)$$

и содержит заданные (неслучайные) пары $(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)})$, для элементов которых выполнены соотношения (2.9).

Построим рекуррентные соотношения для последовательности (2.11), опираясь на (2.12)–(2.14). Зафиксируем $m = 0, 1, 2, \dots$, и компоненты процесса $H(t_m)$:

$$H(t_m) = (A_1(t_m), A_2(t_m), A_{1,2}(t_m), N_{A_{1,2}}(t_m), \Omega_{A_{1,2}}(t_m)), \quad (2.15)$$

$$\Omega_{A_{1,2}}(t_m) = \emptyset, \text{ если } N_{A_{1,2}}(t_m) = 0, \quad (2.16)$$

$$\Omega_{A_{1,2}}(t_m) = \{(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)}), 1 \leq j \leq N_{A_{1,2}}(t_m)\}, \text{ если } N_{A_{1,2}}(t_m) \geq 1. \quad (2.17)$$

Семейство (2.17) содержит заданные (неслучайные) пары

$$(t_{A_{1,2}(j)}, \omega_{A_{1,2}(j)}), t_{A_{1,2}(j)} \leq t_m, 1 \leq j \leq N_{A_{1,2}}(t_m).$$

Следуя (2.1) и используя (2.15)–(2.17), введем вспомогательные величины τ_m и ψ_m . Обозначим

$$\begin{aligned} x_{1,m} &= A_1(t_m), x_{2,m} = A_2(t_m), x_{3,m} = A_{1,2}(t_m), \\ r_m &= \rho_1 + \rho_2 + \mu_1 x_{1,m} + \mu_2 x_{2,m} + \gamma_{1,2} x_{1,m} x_{2,m} > 0. \end{aligned} \quad (2.18)$$

Положим, что величина τ_m имеет экспоненциальное распределение с параметром r_m . Величину ψ_m зададим соотношениями

$$\begin{aligned} \psi_m &= \min_{1 \leq j \leq N_{A_{1,2}}(t_m)} \{t_{A_{1,2}(j)} + \omega_{A_{1,2}(j)} : t_{A_{1,2}(j)} + \omega_{A_{1,2}(j)} > t_m\}, \\ &\text{если } A_{1,2}(t_m) \geq 1, \end{aligned} \quad (2.19)$$

$$\psi_m = \psi_\infty, \text{ если } A_{1,2}(t_m) = 0, \quad (2.20)$$

где $\psi_\infty > T_{mod}$ – некоторая константа. Отметим, что в (2.19) равенство

$$\psi_m = t_{A_{1,2}(j)}^{(*)} + \omega_{A_{1,2}(j)}^{(*)}$$

достигается на единственной паре $(t_{A_{1,2}(j)}^{(*)}, \omega_{A_{1,2}(j)}^{(*)})$ из (2.17).

Положим

$$t_{m+1} = \min\{T_{mod}, \psi_m, t_m + \tau_m\}. \quad (2.21)$$

Примем, что

$$H(t) = H(t_m), t \in [t_m, t_{m+1}). \quad (2.22)$$

Если в (2.21) $t_{m+1} = T_{mod}$, то

$$H(t_{m+1}) = H(t_m). \quad (2.23)$$

Соотношения (2.22), (2.23) завершают описание процесса $H(t)$.

Обозначим через $P_{2,n}$ вероятность выполнения соотношений, указанных в формуле с номером (2.n).

Пусть в (2.21) $t_{m+1} = \psi_m$. Тогда, следуя (2.4), (2.5), положим

$$\begin{aligned} A_1(t_{m+1}) &= A_1(t_m), A_2(t_{m+1}) = A_2(t_m) + \Delta_{2,m}, A_{1,2}(t_{m+1}) = A_{1,2}(t_m) - 1, \\ N_{A_{1,2}}(t_{m+1}) &= N_{A_{1,2}}(t_m), \Omega_{A_{1,2}}(t_{m+1}) = \Omega_{A_{1,2}}(t_m), \end{aligned} \quad (2.24)$$

$$\Delta_{2,m} = 1, P_{2,25} = \delta_2, \quad (2.25)$$

$$\Delta_{2,m} = 0, P_{2,26} = 1 - \delta_2. \quad (2.26)$$

Пусть в (2.21) $t_{m+1} = t_m + \tau_m$. Обозначим:

$$\Delta_m = (\Delta_{1,m}, \Delta_{2,m}), \Delta_{\Omega,m} = (t_{m+1}, \omega_{A_{1,2},m}), \omega_{A_{1,2},m} \sim G_{1,2}.$$

Следуя (2.2), (2.3), положим

$$\begin{aligned} A_1(t_{m+1}) &= A_1(t_m) + \Delta_{1,m}, A_2(t_{m+1}) = A_2(t_m) + \Delta_{2,m}, A_{1,2}(t_{m+1}) = A_{1,2}(t_m), \\ N_{A_{1,2}}(t_{m+1}) &= N_{A_{1,2}}(t_m), \Omega_{A_{1,2}}(t_{m+1}) = \Omega_{A_{1,2}}(t_m), \end{aligned} \quad (2.27)$$

$$\Delta_m = (1; 0), P_{2,28} = \rho_1/r_m, \quad (2.28)$$

$$\Delta_m = (0; 1), P_{2,29} = \rho_2/r_m, \quad (2.29)$$

$$\Delta_m = (-1; 0), P_{2,30} = \mu_1 x_{1,m}/r_m, \quad (2.30)$$

$$\Delta_m = (0; -1), P_{2,31} = \mu_2 x_{2,m}/r_m, \quad (2.31)$$

$$\begin{aligned} A_1(t_{m+1}) &= A_1(t_m) - 1, A_2(t_{m+1}) = A_2(t_m) - 1, \\ A_{1,2}(t_{m+1}) &= A_{1,2}(t_m) + 1, N_{A_{1,2}}(t_{m+1}) = N_{A_{1,2}}(t_m) + 1, \\ \Omega_{A_{1,2}}(t_{m+1}) &= \Omega_{A_{1,2}}(t_m) \cup \Delta_{\Omega,m}, P_{2,32} = \gamma_{1,2} x_{1,m} x_{2,m}/r_m. \end{aligned} \quad (2.32)$$

Заменяем m на $m + 1$ и возвращаемся к соотношениям (2.15)–(2.32).

Приведенные соотношения используются для получения реализаций случайного процесса $H(t)$ с помощью метода Монте-Карло. Моделирование конкретной реализации останавливается, когда $t_{m+1} \geq T_{mod}$. Моделирование процесса $H(t)$ завершается при получении заданного количества реализаций.

Для генерации возникающих случайных величин применяются формулы и датчики псевдослучайных чисел, описанные в [7]–[9].

3. Пример

Положим, что популяция A_1 состоит из зараженных вирусами клеток некоторого органа-мишени, популяция A_2 – из естественных клеток-киллеров (НК-клеток). Клетки популяции A_2 разрушают клетки популяции A_1 в результате контактного цитолиза с учетом формирования временно существующего комплекса $A_{1,2}$, состоящего из зараженных клеток и НК-клеток. Известно, что в организме здорового взрослого человека содержится $(0.5 - 1.0) \cdot 10^{12}$ лимфоцитов [5] (С. 21). Значительная часть НК-клеток находится в циркуляции, составляя от 5 до 15% числа лимфоцитов периферической крови (численность которых в свою очередь составляет 20–25% от общей численности лимфоцитов). Кроме того, естественные киллеры – короткоживущие клетки, время их полужизни варьирует в диапазоне 7–10 сут [4] (С. 153). Процесс контактного цитолиза продолжается 1–2 ч [4] (С. 160).

Пусть $[0, T_{mod}] = [0, 12]$ суток. Используемая длительность $[0, T_{mod}]$ сопоставима с промежутком времени, в течение которого развивается адаптивный иммунный ответ с образованием цитотоксических (специализированных) Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, антител и т.д. При $t > T_{mod}$ модель должна включать

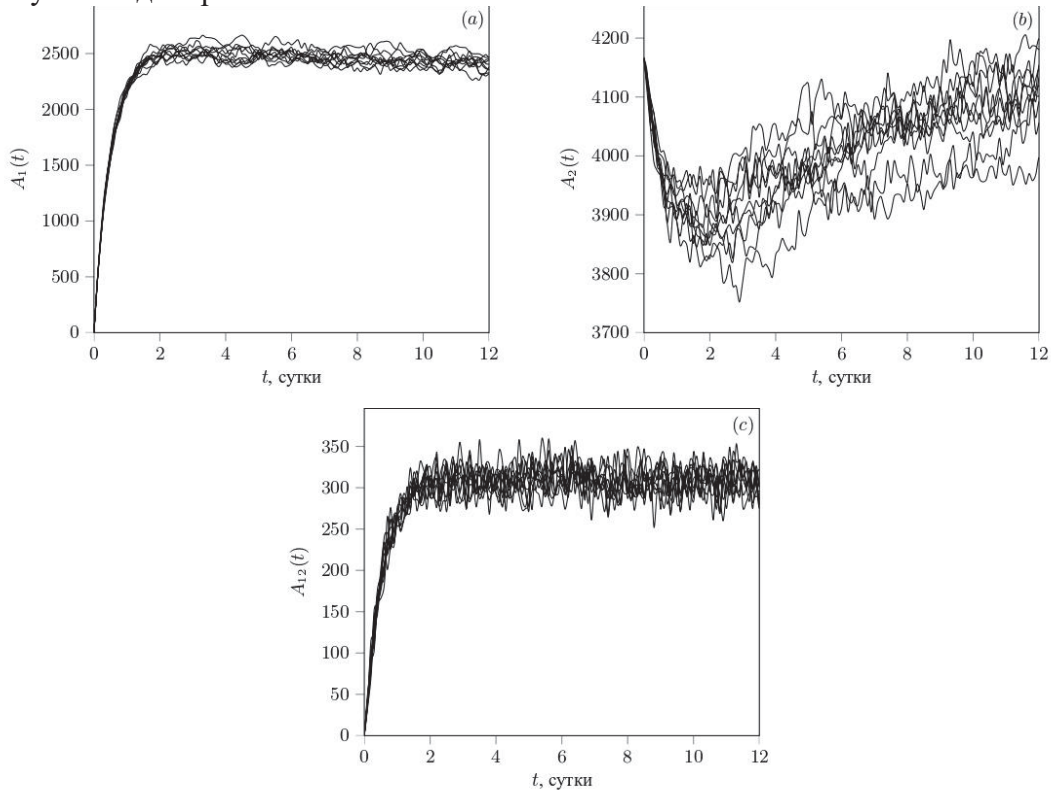
набор других переменных, отражающих развитие и искоренение инфекционного процесса в терминах адаптивного иммунитета.

Примем, что случайная величина $\omega_{A_{1,2}}$ распределена равномерно на промежутке $[1/24, 1/12]$ (сут), параметр $\delta_2 = 1$ – все НК-клетки, покидающие комплекс, возвращаются в свою популяцию (феномен рециклинга [4] (С. 161)). Положим, что $A_1(0) = 0, A_2(0) = A_2^{(0)} = [\rho_2/\mu_2], A_{1,2}(0) = 0$, где выражение $[\cdot]$ означает целую часть. Начальные данные $A_1(0) = A_{1,2}(0) = 0$ интерпретируются как отсутствие первоначально существующих зараженных клеток и комплексов, которые появляются в дальнейшем за счет формирования зараженных клеток со скоростью ρ_1 . Будем считать, что параметр ρ_2 задает скорость притока НК-клеток из крови в очаг заражения.

Для проведения вычислений использован следующий набор параметров (в скобках указана размерность):

$$\rho_1 = 5000, \rho_2 = 500, \mu_1 = 0.025, \mu_2 = 0.12, \gamma_{1,2} = 0.0005 \text{ (сутки}^{-1}\text{)}.$$

На рисунке представлено 10 типичных реализаций переменных $A_1(t), A_2(t), A_{1,2}(t)$. Приведенный рисунок демонстрирует динамику указанных переменных в начале промежутка моделирования и выход на стационарный уровень в конце промежутка моделирования.



Динамика десяти типичных реализаций $A_1(t)$ (a), $A_2(t)$ (b), $A_{1,2}(t)$ (c)

Результаты моделирования могут интерпретироваться как начальные данные для модели, описывающей динамику инфекционного процесса с учетом компонент адаптивного иммунного ответа.

Заключение

Предложенный в работе подход представляет собой технологию разработки стохастических моделей в иммунологии с учетом локальных взаимодействий клеток. Локальные взаимодействия клеток предполагают детальное описание отдельных процессов, происходящих в популяциях малого размера, в частности, в отдельно

взятых клонах размножающихся или зараженных клеток. Более того, возникающие комплексы могут описывать процессы формирования зараженных клеток, что, в частности, очень существенно для распространения ВИЧ-1 инфекции при межклеточных взаимодействиях.

Разработанная стохастическая модель, рекуррентные соотношения для переменных и алгоритм численного моделирования являются конструктивным и практическим дополнением к аппарату дифференциальных уравнений с запаздыванием, традиционно используемому в математической иммунологии (см., например, [10]–[16]).

Исследование выполнено за счет гранта № 23-11-00116 Российского научного фонда, <https://rscf.ru/project/23-11-00116/>.

Литература

1. **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. DOI: 10.31857/S0044466921060028.
2. **Pertsev N.V., Loginov K.K.** Stochastic Modeling in Immunology Based On a Stage-Dependent Framework with Non-Markov Constraints for Individual Cell and Pathogen Dynamics. *Math. biol. and bioinf.* 2023, Vol. 18, No. 2, pp. 543–567. DOI: 10.17537/2023.18.543.
3. **Логинов К.К., Перцев Н.В.** Численное моделирование начального этапа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле на основе стадия-зависимой стохастической модели // Имитационное моделирование. Теория и практика (ИММОД-2023). Сборник трудов одиннадцатой всероссийской научно-практической конференции по имитационному моделированию и его применению в науке и промышленности. Казань, 2023. С. 130–138.
4. **Ярилин А.А.** Иммунология. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 752 с.
5. **Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш.** Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. М.: Гэотар-Медиа, 2022. 408 с.
6. **Graw F., Perelson A.S.** Modeling Viral Spread. *Annu. Rev. Virol.* 2016, Vol. 3, pp. 555–572. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042249.
7. **Marchenko M.A., Mikhailov G.A.** Parallel realization of statistical simulation and random number generators. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling.* 2002, Vol. 17, No. 1, P. 113–124. DOI: 10.1515/rnam-2002-0107.
8. **Marchenko M.** PARMONC – A Software Library for Massively Parallel Stochastic Simulation. In: *Parallel Computing Technologies. PaCT 2011. Lecture Notes in Computer Science*. Ed. Malyshkin V.: Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, Vol. 6873, P. 302–316. DOI: 10.1007/978-3-642-23178-0_27.
9. **Михайлов Г.А., Войтишек А.В.** Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло. М.: Академия, 2006. 368 с.
10. **Марчук Г.И.** Математические модели в иммунологии: вычислительные методы и эксперименты. 3-изд. М.: Наука, 1991. 300 с.
11. **Бочаров Г.А., Марчук Г.И.** Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2000. Т. 40. № 12. С. 1905–1920.
12. **Baker C.T.H., Bocharov G.A., Paul C.A.H., Rihan F.A.** Computational modelling with functional differential equations: Identification, selection, and sensitivity. *Appl. Num. Math.* 2005, Vol. 53, pp. 107–129. DOI: 10.1016/j.apnum.2004.08.014.

13. **Pawelek K.A., Liu S., Pahlevani F., Rong L.** A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data. *Math. Biosci.* 2012, Vol. 235, No. 1, pp. 98–109. DOI: 10.1016/j.mbs.2011.11.002.
14. **Pitchaimani M., Monica C.** Global stability analysis of HIV-1 infection model with three time delays. *J. Appl. Math. Comput.* 2014, Vol. 48, pp. 293–319. DOI: 10.1007/s12190-014-0803-4.
15. **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. *DCDS–Series S.* 2020, Vol. 13, No. 9, pp. 2365–2384. DOI: 10.3934/dcdss.2020141.
16. **Христиченко М.Ю., Нечепуренко Ю.М., Гребенников Д.С., Бочаров Г.А.** Численный анализ стационарных решений систем с запаздывающим аргументом в математической иммунологии // Современная математика. Фундаментальные направления. 2022. Т. 68. № 4. С. 686–703. DOI: 10.22363/2413-3639-2022-68-4-686-703.