

УДК 519.24:51-76

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НАЧАЛЬНОГО ЭТАПА РАЗВИТИЯ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ В ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ НА ОСНОВЕ СТАДИЯ-ЗАВИСИМОЙ СТОХАСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Логинов К.К., Перцев Н.В. (Москва)

Введение

При заражении человека вирусами ВИЧ-1 инфекции в организм проникает небольшое количество вирусных частиц, которые локализуются в одном или нескольких лимфатических узлах. Попавшие в лимфатический узел вирусные частицы заражают клетки-мишени, что приводит к появлению новых вирусных частиц за счет размножения в указанных клетках. Если в организм инфицированного человека проникает от одной до десяти вирусных частиц, например, при незащищенных сексуальных контактах, то в начальный период развития ВИЧ-1 инфекции (7–10 суток) популяции вирусных частиц и зараженных клеток являются малочисленными. Поэтому известные математические модели динамики ВИЧ-1 инфекции в форме дифференциальных уравнений (см. [1]–[4] и приведенные в этих работах ссылки на других авторов) не вполне подходят для изучения динамики ВИЧ-1 инфекции в начальный период ее развития. Здесь требуется привлечение целочисленных переменных, отражающих текущие численности вирусных частиц и зараженных клеток. Кроме того, с учетом относительно небольшой длительности начального периода развития ВИЧ-1 инфекции существенное значение имеют длительности пребывания зараженных клеток в промежуточных стадиях своего развития (от нескольких часов до полутора суток). В стохастической постановке распределения длительностей стадий развития зараженных клеток, отличные от экспоненциального или геометрического распределений, приводят к немарковским ограничениям для описания динамики изучаемых популяций. Как следствие, возникает необходимость использования дополнительных переменных, учитывающих историю формирования популяций зараженных клеток, находящихся в той или иной стадии своего развития.

В настоящей работе приведена простейшая стохастическая стадия-зависимая модель развития ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфатическом узле в течение первых нескольких суток после инфицирования человека. Для построения модели использованы материалы работ [5]–[10] и публикации, указанные в списке литературы работы [9] (статьи № 7, 8, 11, 12, 26, 28, 29, 30). Специфика и новизна модели проявляется в использовании целочисленных переменных и семейств уникальных типов зараженных клеток, отражающих полную историю формирования соответствующих популяций в отдельно взятом лимфатическом узле. Важным этапом построения модели является выбор переменных в форме численности популяции клеток-мишеней для вирусных частиц. В качестве клеток-мишеней выступает популяция CD4+ Т-лимфоцитов. Популяция зараженных CD4+ Т-лимфоцитов является неоднородной и включает клетки в стадиях покоя, размножения и производства вирусных частиц. Явное описание динамики численности неоднородной популяции зараженных CD4+ Т-лимфоцитов дает возможность учесть появление продуктивно-инфицированных клеток (клеток, производящих вирусные частицы) и латентно-инфицированных клеток (клеток, не производящих вирусные частицы). Латентно-инфицированные клетки вместе с вирусными частицами могут поступать в другие лимфатические узлы, что приводит к распространению ВИЧ-1 инфекции в организме зараженного человека.

Представлены алгоритм численного моделирования на основе метода Монте-Карло и результаты численного моделирования на конечном промежутке времени. Разработка алгоритма численного моделирования, планирование и обработка результатов вычислительного эксперимента опирается на работы [11]–[15].

1. Описание модели

Будем изучать начальный этап динамики развития ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле, в который проникло небольшое число вирусных частиц после инфицирования человека в момент времени $t = 0$. Промежуток моделирования обозначим через $[0; T_{mod}]$ и примем, что длительность промежутка $[0; T_{mod}]$ составляет несколько суток. Пусть далее сокращение ЛУ означает лимфатический узел. При построении модели учтем только несколько факторов и событий, отражающих процесс развития ВИЧ-1 инфекции в ЛУ. Полагаем, что клетками-мишенями для вирусных частиц являются $CD4^+$ Т-лимфоциты в состоянии покоя – клетки T_0 . Активация зараженных клеток T_0 к размножению происходит в результате их контактов с антиген-презентирующими клетками A . Примем, что численность популяций клеток T_0 и A в ЛУ принята постоянной и равной соответственно $T_0^* > 0$, $A^* > 0$. Кроме того, не будем учитывать уменьшение численности популяций зараженных клеток вследствие естественного старения и гибели под воздействием заражения вирусами.

Введем следующие популяции клеток и вирусных частиц:

- V – вирусные частицы;
- I_0 – зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазе G_0 клеточного цикла;
- I_1 – зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазе G_1 клеточного цикла;
- I_2 – зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла;
- I_3 – зараженные клетки-мишени, остановленные в фазе G_2 клеточного цикла;
- I_+ – зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла и продолжающие размножение за счет деления, но они и их потомки не способны к производству вирусных частиц;
- I_4 – продуктивно-инфицированные зараженные клетки-мишени (клетки, производящие вирусные частицы).

Дополнительно обозначим: W – вирусные частицы, поглощенные зараженными клетками T_0 ; D – клетки I_0 и вирусные частицы V , покинувшие ЛУ в силу миграционного оттока, а также вирусные частицы V , погибшие вследствие естественной смертности; K – клетки I_4 , погибшие под влиянием процесса производства вирусных частиц. Схему модели представим в следующей форме:

$$V \xrightarrow{\gamma_{T_0,V} T_0^*} I_0 + W, \quad (1.1)$$

$$I_4 \xrightarrow{\gamma_{T_0,I_4} T_0^*} I_0 + I_4, \quad I_4 \xrightarrow{\eta_V} I_4 + V, \quad (1.2)$$

$$I_0 \xrightarrow{\mu_{I_0}} D, \quad I_0 \xrightarrow{\gamma_{A,I_0} A^*} I_1, \quad (1.3)$$

$$I_1 \xrightarrow{\beta_{I_1}} \{\alpha_{I_2}; I_2\} + \{\alpha_{I_3}; I_3\} + \{\alpha_{I_+}; I_+\}, \quad (1.4)$$

$$I_2|_{t_{I_2}} \rightarrow 2 I_4|_{t_{I_2} + \omega_{I_2}}, \quad I_3|_{t_{I_3}} \rightarrow I_4|_{t_{I_3} + \omega_{I_3}}, \quad (1.5)$$

$$I_4|_{t_{I_4}} \rightarrow K|_{t_{I_4} + \omega_{I_4}}, \quad (1.6)$$

$$V \xrightarrow{\mu_V} D. \quad (1.7)$$

Константы $\gamma_{T_0,V} T_0^*$, $\gamma_{T_0,I_4} T_0^*$, η_V , μ_{I_0} , $\gamma_{A,I_0} A^*$, β_{I_1} , α_{I_2} , α_{I_3} , α_{I_+} , ω_{I_2} , ω_{I_3} , μ_V , используемые в (1.1)–(1.7), положительны, $\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3} + \alpha_{I_+} = 1$. Величина ω_{I_4} , приведенная в (1.6),

является случайной и распределена на конечном промежутке времени $[a; b]$, $0 < a < b$, с абсолютно непрерывной функцией распределения $F_{\omega_{I_4}}$.

Схему (1.1)–(1.7) будем интерпретировать в терминах ветвящихся случайных процессов [14]. Принимаем, что вирусные частицы и клетки всех указанных популяций ведут себя независимо друг от друга, а эволюция всего сообщества вирусных частиц и клеток определяется следующим набором предположений.

Опираясь на (1.1) и (1.7), полагаем, что вирусная частица V имеет экспоненциально распределенное время жизни с параметром $\mu_V + \gamma_{T_0, V} T_0^*$. В конце своей жизни вирусная частица V с вероятностью $\mu_V / (\mu_V + \gamma_{T_0, V} T_0^*)$ погибает, не оставляя потомства; с вероятностью $\gamma_{T_0, V} T_0^* / (\mu_V + \gamma_{T_0, V} T_0^*)$ контактирует с некоторой клеткой T_0 и превращает ее в клетку I_0 , при этом вирусная частица поглощается возникшей клеткой I_0 .

Опираясь на (1.3), полагаем, что клетка I_0 имеет экспоненциально распределенное время жизни с параметром $\mu_{I_0} + \gamma_{A, I_0} A^*$. В конце своей жизни клетка I_0 с вероятностью $\mu_{I_0} / (\mu_{I_0} + \gamma_{A, I_0} A^*)$ покидает ЛУ, не оставляя потомства; с вероятностью $\gamma_{A, I_0} A^* / (\mu_{I_0} + \gamma_{A, I_0} A^*)$ превращается в клетку I_1 .

Исходя из (1.4), принимаем, что клетка I_1 имеет экспоненциально распределенное время жизни с параметром β_{I_1} и в конце своей жизни с вероятностями $\alpha_{I_2}, \alpha_{I_3}, \alpha_{I_+}$ превращается соответственно в клетку I_2, I_3, I_+ .

Следуя (1.5), полагаем, что клетка I_2 , возникшая в момент времени t_{I_2} , имеет фиксированное (неслучайное) время жизни ω_{I_2} и в момент времени $t_{I_2} + \omega_{I_2}$ делится, образуя две клетки I_4 . Клетка I_3 , возникшая в момент времени t_{I_3} , имеет фиксированное (неслучайное) время жизни ω_{I_3} и в момент времени $t_{I_3} + \omega_{I_3}$ превращается (без деления) в клетку I_4 .

Следуя (1.6), полагаем, что клетка I_4 , возникшая в момент времени t_{I_4} , имеет случайное время жизни с функцией распределения $F_{\omega_{I_4}}$. В момент времени $t_{I_4} + \omega_{I_4}$ клетка I_4 погибает, не оставляя потомства. Используя (1.2), принимаем, что за период $(t_{I_4}; t_{I_4} + \omega_{I_4})$ клетка I_4 контактирует с клетками T_0 и превращает их в ν_{I_0} клеток I_0 , а также производит ν_V вирусных частиц V . Случайные величины ν_{I_0}, ν_V являются независимыми и для фиксированного $\omega_{I_4} = \omega_4$ имеют распределения Пуассона соответственно с параметрами $\gamma_{T_0, I_4} T_0^* \omega_4, \eta_V \omega_4$.

Вероятностная интерпретация схемы (1.1)–(1.7) приводит к стохастической модели в форме ветвящегося случайного процесса [14], описывающего эволюцию сообщества частиц шести типов. Модель можно рассматривать в форме процесса Севастьянова. Это обусловлено тем, что численность клеток I_0 и вирусных частиц V , образованных за счет одной клетки I_4 , зависит от продолжительности времени ее жизни. Детальное аналитическое исследование такого ветвящегося процесса является очень затруднительным и достаточно трудоемким, и здесь требуется применение численных методов. В следующем разделе приведены рекуррентные соотношения для переменных модели и алгоритм численного моделирования на заданном промежутке времени.

2. Рекуррентные соотношения для переменных модели и алгоритм численного моделирования

Численность популяций $I_0, I_1, I_2, I_3, I_4, V$ в момент времени $t \in [0; T_{mod}]$ обозначим через

$$X(t) = (I_0(t), I_1(t), I_2(t), I_3(t), I_4(t), V(t)). \quad (2.1)$$

Для каждого фиксированного $t > 0$ под компонентами вектора $X(t)$, приведенного в (2.1), понимается набор неотрицательных целочисленных случайных величин. Примем, что в начальный момент времени ($t = 0$) в ЛУ отсутствуют клетки популяций $I_0 - I_4$, то есть $I_k(0) = 0$, $k = 0, \dots, 4$, и присутствуют вирусные частицы в количестве $V(0) = V^0 = const > 0$. Для учета предыстории формирования клеточных популяций I_2, I_3, I_4 в дополнение к переменным (2.1) введем семейства уникальных типов $\Omega_{I_2}(t), \Omega_{I_3}(t), \Omega_{I_4}(t)$ клеток этих популяций, $t \in [0; T_{mod}]$.

Пусть A означает фиксированную популяцию клеток из набора популяций I_2, I_3, I_4 . Учитывая нулевые численности клеточных популяций I_2, I_3, I_4 при $t = 0$, положим, что переменная $N_A(t)$ означает случайную величину, задающую количество клеток, поступивших в популяцию A за промежуток времени $(0; t] \subset [0; T_{mod}]$.

Введем семейство $\Omega_A(t)$ уникальных типов клеток популяции A . Положим:

$$\Omega_A(t) = \{(t_{\mathcal{A}(j)}, \varphi_{\mathcal{A}(j)}) : 0 < t_{\mathcal{A}(j)} \leq t, 1 \leq j \leq N_A(t)\}, \text{ если } N_A(t) \geq 1, \quad (2.2)$$

$$\Omega_A(t) = \emptyset, \text{ если } N_A(t) = 0. \quad (2.3)$$

В формуле (2.2) уникальные типы клеток популяции A представлены парами

$$(t_{\mathcal{A}(j)}, \varphi_{\mathcal{A}(j)}), \quad (2.4)$$

где $j = 1, 2, \dots, N_A(t)$ порядковый номер поступления очередного индивидуума \mathcal{A} в популяцию A , $\mathcal{A}(j)$ – индивидуум \mathcal{A} с порядковым номером поступления j в A , набор

$$0 < t_{\mathcal{A}(1)}, t_{\mathcal{A}(2)}, \dots, t_{\mathcal{A}(j)}, \dots, t_{\mathcal{A}(N_A(t))} \leq t \quad (2.5)$$

задает моменты поступления индивидуумов в популяцию A до момента времени t (включительно). Компонента $\varphi_{\mathcal{A}(j)}$, используемая в (2.4), такова. Если $A = I_2$, то $\varphi_{\mathcal{A}(j)} = \omega_{I_2}$, если $A = I_3$, то $\varphi_{\mathcal{A}(j)} = \omega_{I_3}$ (константы, указанные в (1.5)). Для $A = I_4$ полагаем, что $\varphi_{\mathcal{A}(j)} = \omega_{j_4}$ – случайная величина, введенная в (1.6). Отметим, что моменты (2.5) появления клеток в популяциях I_2, I_3, I_4 обусловлены случайными величинами с экспоненциальным распределением, содержащим различные параметры. Длительности пребывания клеток в популяциях I_2, I_3 заданы константами, а длительность пребывания клеток в популяции I_4 задана распределением $F_{\omega_{I_4}}$. Указанные распределения относятся к распределениям абсолютно непрерывного типа. Исходя из структуры элементов семейства (2.2), имеем, что все клетки, находящиеся в популяциях I_2, I_3, I_4 в текущий момент времени, различимы между собой по времени $t_{\mathcal{A}(j)} + \varphi_{\mathcal{A}(j)} > t$ завершения пребывания в той или иной популяции.

Динамику изучаемых популяций будем описывать помощью случайного процесса

$$H(t) = (X(t), Y(t), \Omega(t)), \quad t \in [0; T_{mod}], \quad (2.6)$$

где

$$Y(t) = (N_{I_2}(t), N_{I_3}(t), N_{I_4}(t), I_+(t)), \quad \Omega(t) = (\Omega_{I_2}(t), \Omega_{I_3}(t), \Omega_{I_4}(t)). \quad (2.7)$$

Компоненты $X(t), Y(t), \Omega(t)$, используемые в (2.6), (2.7), указаны в (2.1), (2.2), (2.3). Под $I_+(t)$ понимается переменная, отражающая количество клеток, поступивших в популяцию I_+ за промежуток времени $[0; t]$, и $I_+(0) = 0$.

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

$$(t_m, H(t_m)), \quad m = 0, 1, 2, \dots, \quad t_m \leq T_{mod}, \quad (2.8)$$

где $t_0 = 0$ – начальный момент времени, $H(t_0)$ – начальное состояние процесса $H(t)$. Зафиксируем $m = 0, 1, 2, \dots$ и компоненты процесса

$$H(t_m) = (X(t_m), Y(t_m), \Omega(t_m)). \quad (2.9)$$

В формулу (2.9) входят $X(t_m), Y(t_m)$, компоненты которых представляют собой неотрицательные целочисленные константы. Компоненты

$$\Omega(t_m) = (\Omega_{I_2}(t_m), \Omega_{I_3}(t_m), \Omega_{I_4}(t_m)), \quad (2.10)$$

используемые в (2.9), имеют следующую структуру. Пусть $A \in \{I_2, I_3, I_4\}$. Если $N_A(t_m) \geq 1$, то (2.10) включает семейство $\Omega_A(t_m)$, заданное (2.2), каждый элемент которого содержит две вещественные положительные константы. Если $N_A(t_m) = 0$, то (2.10) включает семейство $\Omega_A(t_m) = \emptyset$. Отметим, что в случае $t_0 = 0$ все компоненты $X(t_0)$, $Y(t_0)$ имеют нулевые значения, за исключением $V(t_0) = V^0$, и все компоненты $\Omega(t_0)$ – пустые множества.

Используя (2.9), введем величины $\tau^{(m)}$, $\psi_A^{(m)}$, $A \in \{I_2, I_3, I_4\}$. Обозначим:

$$\begin{aligned} \rho(t_m) = & \gamma_{T_0, V} T_0^* V(t_m) + \gamma_{T_0, I_4} T_0^* I_4(t_m) + \mu_{I_0} I_0(t_m) + \\ & + \gamma_{A, I_0} A^* I_0(t_m) + \beta_{I_1} I_1(t_m) + \eta_V I_4(t_m) + \mu_V V(t_m). \end{aligned} \quad (2.11)$$

Пусть в (2.11) $\rho(t_m) > 0$. Тогда $\tau^{(m)}$ – экспоненциально распределенная случайная величина с параметром $\rho(t_m)$. Если в (2.11) $\rho(t_m) = 0$, то $\tau^{(m)} = const = \tau^{(\infty)} > T_{mod}$.

Для фиксированного $A \in \{I_2, I_3, I_4\}$ величину $\psi_A^{(m)}$ зададим соотношениями

$$\psi_A^{(m)} = \min_{1 \leq j \leq N_A(t_m)} \{t_{\mathcal{A}(j)} + \varphi_{\mathcal{A}(j)} : t_{\mathcal{A}(j)} + \varphi_{\mathcal{A}(j)} > t_m\}, \text{ если } A(t_m) \geq 1, \quad (2.12)$$

$$\psi_A^{(m)} = const = \psi_A^{(\infty)} > T_{mod}, \text{ если } A(t_m) = 0. \quad (2.13)$$

Положим

$$t_{m+1} = \min\{T_{mod}, \psi_{I_2}^{(m)}, \psi_{I_3}^{(m)}, \psi_{I_4}^{(m)}, t_m + \tau^{(m)}\}. \quad (2.14)$$

Предварительно примем, что

$$H(t) = H(t_m), \quad t \in [t_m, t_{m+1}]. \quad (2.15)$$

Если в (2.14) $t_{m+1} = T_{mod}$, то (2.15) завершает описание процесса $H(t)$.

Если в (2.14) $t_{m+1} < T_{mod}$, то часть компонент $H(t)$ подвержена изменению в точке $t = t_{m+1}$. Изменения соответствующих компонентов $H(t)$ отражены в приведенных ниже соотношениях.

Пусть в (2.14) $t_{m+1} = \psi_{I_2}^{(m)}$. Тогда $I_2(t_{m+1}) = I_2(t_m) - 1$, $I_4(t_{m+1}) = I_4(t_m) + 2$,

$$N_{I_4}(t_{m+1}) = N_{I_4}(t_m) + 2, \quad j = N_{I_4}(t_{m+1}) - 1, \quad k = N_{I_4}(t_{m+1}),$$

$$t_{\mathcal{J}_4(j)} = t_{\mathcal{J}_4(k)} = t_{m+1}, \quad \Omega_{I_4}(t_{m+1}) = \Omega_{I_4}(t_m) \cup (t_{\mathcal{J}_4(j)}, \varphi_{\mathcal{J}_4(j)}) \cup (t_{\mathcal{J}_4(k)}, \varphi_{\mathcal{J}_4(k)}),$$

где $\varphi_{\mathcal{J}_4(j)}$, $\varphi_{\mathcal{J}_4(k)}$ – независимые случайные величины, каждая из которых имеет функцию распределения $F_{\omega_{I_4}}$.

Пусть в (2.14) $t_{m+1} = \psi_{I_3}^{(m)}$. Тогда $I_3(t_{m+1}) = I_3(t_m) - 1$, $I_4(t_{m+1}) = I_4(t_m) + 1$,

$$N_{I_4}(t_{m+1}) = N_{I_4}(t_m) + 1, \quad j = N_{I_4}(t_{m+1}),$$

$$t_{\mathcal{J}_4(j)} = t_{m+1}, \quad \Omega_{I_4}(t_{m+1}) = \Omega_{I_4}(t_m) \cup (t_{\mathcal{J}_4(j)}, \varphi_{\mathcal{J}_4(j)}),$$

где $\varphi_{\mathcal{J}_4(j)}$ – случайная величина с функцией распределения $F_{\omega_{I_4}}$.

Пусть в (2.14) $t_{m+1} = \psi_{I_4}^{(m)}$. Тогда $I_4(t_{m+1}) = I_4(t_m) - 1$.

Пусть в (2.14) $t_{m+1} = t_m + \tau^{(m)}$. Изменения компонент $H(t)$ в точке $t = t_{m+1}$ обусловлены событиями, вероятности наступления которых $P = p_n$, $1 \leq n \leq 9$, учитывают интенсивности, входящие в (2.11) в форме отдельных слагаемых.

Изменения таковы:

- 1) $I_0(t_{m+1}) = I_0(t_m) + 1$, $V(t_{m+1}) = V(t_m) - 1$, $P = p_1 = \gamma_{T_0, V} T_0^* V(t_m) / \rho(t_m)$;
- 2) $I_0(t_{m+1}) = I_0(t_m) + 1$, $P = p_2 = \gamma_{T_0, I_4} T_0^* I_4(t_m) / \rho(t_m)$;
- 3) $I_0(t_{m+1}) = I_0(t_m) - 1$, $P = p_3 = \mu_{I_0} I_0(t_m) / \rho(t_m)$;
- 4) $I_0(t_{m+1}) = I_0(t_m) - 1$, $I_1(t_{m+1}) = I_1(t_m) + 1$, $P = p_4 = \gamma_{A, I_0} A^* I_0(t_m) / \rho(t_m)$;
- 5) $I_1(t_{m+1}) = I_1(t_m) - 1$, $I_2(t_{m+1}) = I_2(t_m) + 1$, $N_{I_2}(t_{m+1}) = N_{I_2}(t_m) + 1$,
 $j = N_{I_2}(t_{m+1})$, $t_{\mathcal{J}_2(j)} = t_{m+1}$, $\varphi_{\mathcal{J}_2(j)} = \omega_{I_2}$, $\Omega_{I_2}(t_{m+1}) = \Omega_{I_2}(t_m) \cup (t_{\mathcal{J}_2(j)}, \varphi_{\mathcal{J}_2(j)})$,
 $P = p_5 = \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t_m) / \rho(t_m)$;
- 6) $I_1(t_{m+1}) = I_1(t_m) - 1$, $I_3(t_{m+1}) = I_3(t_m) + 1$, $N_{I_3}(t_{m+1}) = N_{I_3}(t_m) + 1$,

- $$j = N_{I_3}(t_{m+1}), t_{j_3(j)} = t_{m+1}, \varphi_{j_3(j)} = \omega_{I_3}, \Omega_{I_3}(t_{m+1}) = \Omega_{I_3}(t_m) \cup (t_{j_3(j)}, \varphi_{j_3(j)}),$$
- $$P = p_6 = \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t_m) / \rho(t_m);$$
- 7) $I_1(t_{m+1}) = I_1(t_m) - 1, I_+(t_{m+1}) = I_+(t_m) + 1, P = p_7 = \alpha_{I_+} \beta_{I_1} I_1(t_m) / \rho(t_m);$
- 8) $V(t_{m+1}) = V(t_m) + 1, P = p_8 = \eta_V I_4(t_m) / \rho(t_m);$
- 9) $V(t_{m+1}) = V(t_m) - 1, P = p_9 = \mu_V V(t_m) / \rho(t_m).$

Заменяем t на $t+1$, фиксируем пару $(t_{m+1}, H(t_{m+1}))$ и, используя приведенные выше соотношения, начиная с (2.9), находим $(t_{m+2}, H(t_{m+2}))$.

Для генерации возникающих в алгоритме случайных величин применяются формулы и датчики псевдослучайных чисел, описанные в [11]–[13].

3. Результаты вычислительного эксперимента

Целью вычислительного эксперимента является изучение динамики типичных реализаций и математического ожидания переменной

$$I_5(t) = \log_{10}(I_0(t) + I_1(t) + I_2(t) + I_3(t) + I_4(t) + V(t) + 1), t \in [0; T_{mod}], \quad (3.1)$$

отражающей динамику суммы всех компонент инфекционного процесса на указанном промежутке времени. Для подбора параметров модели используем [9], [16]. Примем, что $T_0^* = 5 \cdot 10^8$, $A^* = 2 \cdot 10^6$. Далее: $\mu_{I_0} = 2.5$, $\beta_{I_1} = 0.8$, $\eta_V = 150$, $\mu_V = 3.5$, $\gamma_{T_0, V} = 1.2 \cdot 10^{-9}$, $\gamma_{T_0, I_4} = 2.5 \cdot 10^{-7}$ (размерность сутки⁻¹), $\omega_{I_2} = 0.75$, $\omega_{I_3} = 1.25$ (размерность сутки). Положим, что $\omega_{I_4} = 0.75 + 0.6 \xi^{2.5}$, где случайная величина ξ распределена равномерно на промежутке $[0; 1]$ и $[a; b] = [0.75; 1.35]$, математическое ожидание $E\omega_{I_4} = E_4 = 0.921$ (размерность сутки). Будем говорить, что приведенные значения параметров составляют опорный набор.

Для выбора значений остальных параметров используем результаты аналитического исследования модели с точки зрения теории ветвящихся процессов. Опираясь на описание модели, рассмотрим $X(t)$ как ветвящийся процесс Севастьянова [14]. Опуская детали, находим, что процесс $X(t)$ является докритическим, критическим, надкритическим, если выполнены неравенства $R_0 < 1$, $R_0 = 1$, $R_0 > 1$, где

$$R_0 = \frac{(2\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3}) E_4 \gamma_{A, I_0} A^* (\eta_V \gamma_{T_0, V} T_0^* + \gamma_{T_0, I_4} T_0^* (\mu_V + \gamma_{T_0, V} T_0^*))}{(\mu_{I_0} + \gamma_{A, I_0} A^*) (\mu_V + \gamma_{T_0, V} T_0^*)}. \quad (3.2)$$

Рассмотрим динамику переменной (3.1) на промежутке $[0; T_{mod}] = [0; 7]$ суток для параметров модели, которые включают параметры из опорного набора и двух дополнительных наборов:

$$\alpha_{I_2} = 0.45, \alpha_{I_3} = 0.25, \gamma_{A, I_0} = 7.3 \cdot 10^{-9} \text{ (размерность сутки}^{-1}\text{)}, \quad (3.3)$$

$$\alpha_{I_2} = 0.25, \alpha_{I_3} = 0.65, \gamma_{A, I_0} = 4.5 \cdot 10^{-8} \text{ (размерность сутки}^{-1}\text{)} \quad (3.4)$$

Из (3.2) находим, что $R_0 = 0.9037$, $R_0 = 5.4084$ для базового набора параметров, дополненного соответственно наборами (3.3), (3.4).

На рис. 1, 2 приведено по десять типичных реализаций $I_5(t)$ для наборов параметров (3.3), (3.4) соответственно и различных V^0 . В табл. 1, 2 представлены интервальные оценки вероятности события $\mathbf{P}\{I_5(7) = 0\}$ (искоренение ВИЧ-1 инфекции на седьмые сутки) и математического ожидания $\mathbf{E}I_5(7)$ соответственно для $R_0 = 0.9037$ (набор параметров (3.3)) и $R_0 = 5.4084$ (набор параметров (3.4)), полученные по выборке из 10000 реализаций случайного процесса $H(t)$, на уровне доверия $P = 0.99$ [15].

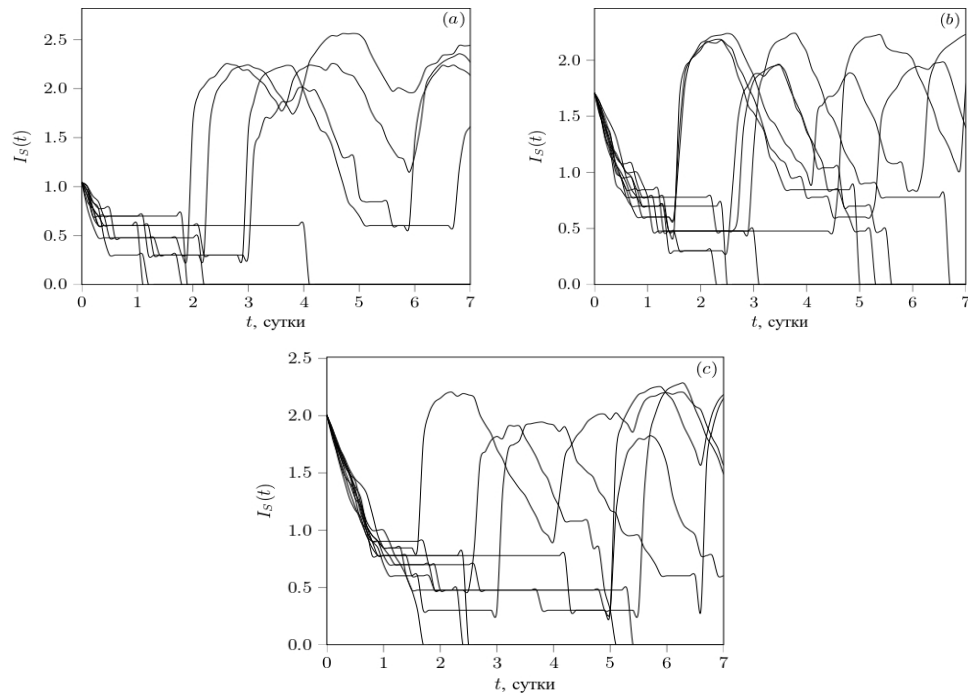


Рис. 1. Типичные реализации $I_S(t)$ при $R_0 = 0.9037$ для набора параметров (3.3) и $V^0 = 10$ (a); $V^0 = 50$ (b); $V^0 = 100$ (c)

Из рис. 1 видно, что при $R_0 < 1$ большинство из приведенных $n = 10$ реализаций переменной $I_S(t)$ уходят в ноль за достаточно короткий промежуток времени, другие же, осциллируя, поддерживаются на некотором уровне. Табл. 1 показывает, что вероятность $\mathbf{P}\{I_S(7) = 0\}$ близка к единице (см. также табл. 2).

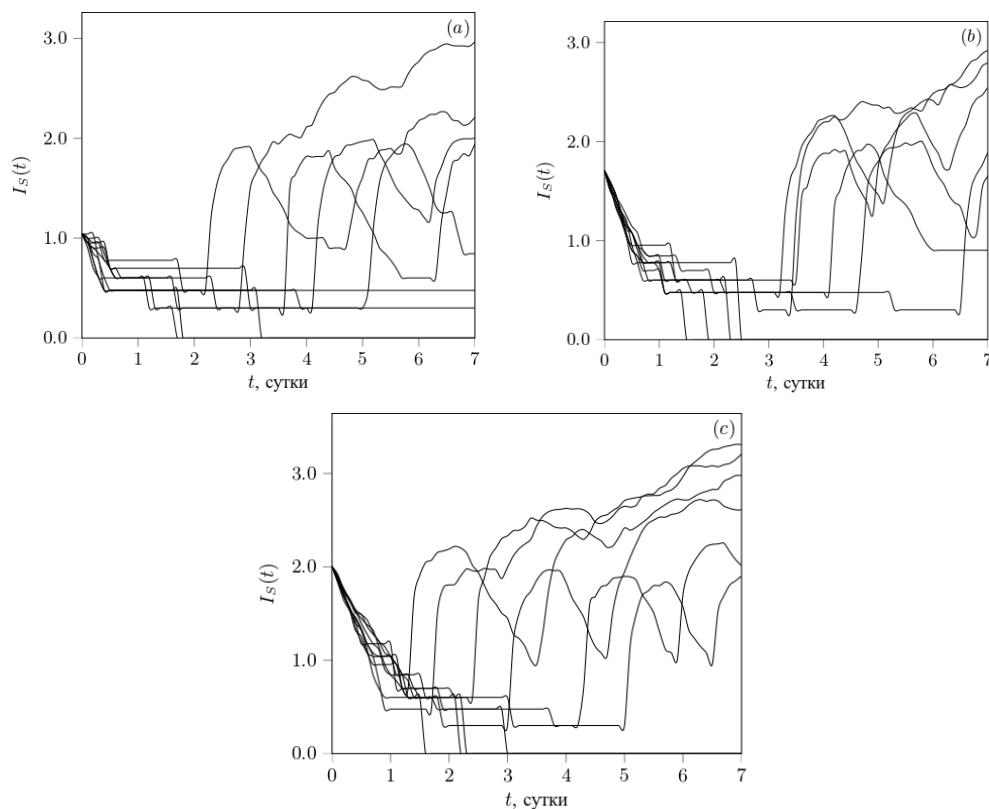


Рис. 2. Типичные реализации $I_S(t)$ при $R_0 = 5.4084$ для набора параметров (3.4) и $V^0 = 10$ (a); $V^0 = 50$ (b); $V^0 = 100$ (c)

Рис. 2 демонстрирует значительный рост более половины из $n = 10$ реализаций. Табл. 1, 2 показывают, что в случае $R_0 > 1$ (набор параметров (3.4)) при увеличении V^0 вероятность искоренения ВИЧ-1 инфекции в ЛУ на седьмые сутки $P\{I_S(7) = 0\}$ значительно уменьшается по сравнению со случаем $R_0 < 1$ (набор параметров (3.3)).

Таблица 1. Интервальные оценки вероятности события $P\{I_S(7) = 0\}$ на уровне доверия $P = 0.99$ в зависимости от R_0 и V^0

R_0	$P\{I_S(7) = 0\}$		
	$V^0 = 10$	$V^0 = 50$	$V^0 = 100$
0.9037	0.9957 ± 0.0017	0.9805 ± 0.0036	0.9619 ± 0.0049
5.4084	0.9543 ± 0.0054	0.7985 ± 0.0103	0.6330 ± 0.0124

Таблица 2. Интервальные оценки математического ожидания $E I_S(7)$ на уровне доверия $P = 0.99$ в зависимости от R_0 и V^0

R_0	$E I_S(7)$		
	$V^0 = 10$	$V^0 = 50$	$V^0 = 100$
0.9037	0.007 ± 0.003	0.028 ± 0.006	0.056 ± 0.008
5.4084	0.107 ± 0.013	0.482 ± 0.026	0.901 ± 0.032

Представленные выше вычисления свидетельствуют о хорошем согласовании результатов численного моделирования с теоретическими выкладками.

Заключение

В работе [9] показано, что при определенных параметрах двух-компарментной стохастической модели (отдельно взятый лимфатический узел – организм человека) возможно искоренение ВИЧ-1 инфекции в течение 7–10 суток после заражения. Как отмечено в [9], этот результат согласуется с реальными данными из работы [17]. Вместе с тем, для более детального изучения проблемы искоренения ВИЧ-1 инфекции необходимо дальнейшее развитие модели из [9], и требуется разработка семейства моделей, в разной степени учитывающих процессы, происходящие в лимфатическом узле после попадания туда вирусных частиц. Один из подходов к построению такой модели приведен в настоящей статье. Предложенная модель и алгоритм численного моделирования обобщаются на случай нескольких лимфатических узлов, включения в модель дополнительных переменных и явного учета контактов вирусных частиц и клеток, а также межклеточных контактов.

Работа выполнена в Институте вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН (ИВМ РАН) в рамках проекта Российского научного фонда, № 23-11-00116.

Литература

1. **Banks H.T., Bortz D.M.** A parameter sensitivity methodology in the context of HIV delay equation models // J. Math. Biol. – 2005. – Vol. 50. – Pp. 607–625. doi: 10.1007/s00285-004-0299-x
2. **Pawelek K.A., Liu S., Pahlevani F., Rong F.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

3. **Pitchaimani M., Monica C.** Global stability analysis of HIV-1 infection model with three time delays // *J. Appl. Math. Comput.* – 2015. – Vol. 48. – Pp. 293–319. doi: 10.1007/s12190-014-0803-4
4. **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 // *Discrete and Continuous Dynamical Systems. – Series S.* – 2020. – Vol. 13. No. 9. – Pp. 2365–2384. doi: 10.3934/dcdss.2020141
5. **Sattentau Q.J., Stevenson M.** Macrophages and HIV-1: An Unhealthy Constellation // *Cell Host & Microbe.* – 2016. – Vol. 19. No. 3. – Pp. 304–310. doi: 10.1016/j.chom.2016.02.013
6. **Dimopoulos Y., Moysi E., Petrovas C.** The Lymph Node in HIV Pathogenesis // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2017. – Vol. 14. – Pp. 133–140, doi: 10.1007/s11904-017-0359-7
7. **Черешнев В.А., Бочаров Г.А., Ким А.В., Бажан С.И., Гайнова И.А., Красовский А.Н., Шмагель Н.Г., Иванов А.В., Сафронов М.А., Третьякова Р.М.** Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ инфекции. – М. – Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2016. – 230 с.
8. **Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш.** Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. – М.: Гэотар-Медиа, 2022. – 408 с.
9. **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
10. **Перцев Н.В., Топчий В.А., Логинов К.К.** Численное стохастическое моделирование динамики взаимодействующих популяций // *Сибирский журнал индустриальной математики.* – 2022. – Т. 25. № 3. – С. 135–153. doi: 10.33048/SIBJIM.2021.25.312
11. **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. – Pp. 113–124. doi: 10.1515/rnam-2002-0107
12. **Marchenko M.** PARMONC – A Software Library for Massively Parallel Stochastic Simulation // *Parallel Computing Technologies. PaCT 2011. Lecture Notes in Computer Science.* / Ed. Malyshkin V. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. – Vol. 6873. – Pp. 302–316. doi: 10.1007/978-3-642-23178-0_27
13. **Михайлов Г.А., Войтишек А.В.** Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло. – М.: Академия, 2006. – 368 с.
14. **Севастьянов Б.А.** Ветвящиеся процессы. – М.: Наука, 1971. – 436 с.
15. **Крамер Г.** Математические методы статистики. – М.: Мир, 1975. – 648 с.
16. **Перцев Н.В., Бочаров Г.А., Логинов К.К.** Численное моделирование динамики популяции Т-лимфоцитов в лимфоузле // *Сибирский журнал индустриальной математики.* – 2022. – Т. 25. № 4. – С. 136–152. doi: 10.33048/SIBJIM.2021.25.411
17. **Rolland M., Tovanabutra S., Dearlove B., Li Y., Owen C.L., Lewitus E.** Molecular dating and viral load growth rates suggested that the eclipse phase lasted about a week in HIV-1 infected adults in East Africa and Thailand // *PLoS Pathog.* – 2020. – Vol. 16 (2). – e1008179. doi: 10.1371/journal.ppat.1008179