

Стохастическое моделирование динамики ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле с учетом контактных взаимодействий CD4+ Т-лимфоцитов и дендритных клеток

Логинов К.К.*^{1,2}, Перцев Н.В.^{†1,2}

¹Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, Россия

²Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН,
Москва, Россия

Аннотация. Представлена непрерывно-дискретная стохастическая модель, описывающая динамику ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле в начальный период развития инфекции. В модели использованы два типа клеток-мишеней для вирусных частиц: CD4+ Т-лимфоциты и дендритные клетки. Контакты вирусных частиц с CD4+ Т-лимфоцитами приводят к поглощению вирусных частиц и превращению CD4+ Т-лимфоцитов в латентно-инфицированные клетки. Дендритные клетки, захватившие вирусные частицы, проходят промежуточную стадию развития и превращаются в антиген-презентирующие клетки, способные осуществлять контактное взаимодействие с латентно-инфицированными и неинфицированными CD4+ Т-лимфоцитами. В результате осуществления контактного взаимодействия указанных клеток образуются комплексы, обеспечивающие активацию размножения CD4+ Т-лимфоцитов с последующим образованием продуктивно-инфицированных клеток. Для проведения вычислительных экспериментов с моделью использован метод Монте-Карло. Планирование вычислительных экспериментов и предварительные вычисления осуществлялись на основе детерминированного аналога модели в форме нелинейной системы дифференциальных уравнений с запаздыванием. Приведены результаты вычислений по оценке параметров моделей при подгонке решений к реальным данным по численности вирусных частиц в крови в острой фазе кинетики ВИЧ-1 инфекции, включая фазу элипса. Изучены условия развития и затухания ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле в зависимости от параметров, отражающих конкуренцию CD4+ Т-лимфоцитов и дендритных клеток за контакты с вирусными частицами, от длительности промежуточной стадии формирования антиген-презентирующих дендритных клеток и среднего времени до активации размножения неинфицированных и латентно-инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: ВИЧ-1 инфекция, лимфатический узел, CD4+ Т-лимфоциты, дендритные клетки, стохастическая модель, дифференциальные уравнения с запаздыванием, метод Монте-Карло, вычислительный эксперимент

*kloginov85@mail.ru

†homlab@ya.ru

ВВЕДЕНИЕ

Настоящая работа продолжает цикл исследований [1]–[3] по стохастическому моделированию динамики ВИЧ-1 инфекции в ее острой фазе [4] при заражении человека небольшим количеством вирусных частиц. Приведенная ниже модель отражает один из путей развития ВИЧ-1 инфекции в некотором лимфоузле, обусловленный контактными взаимодействиями клеток-мишеней для вирусных частиц двух типов: CD4+ Т-лимфоцитов и дендритных клеток. При разработке модели принято, что развитие ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле обусловлено следующими событиями: а) поступление в Т-зону лимфоузла некоторого количества вирусных частиц из числа попавших в организм человека; б) проникновение в Т-зону лимфоузла дендритных клеток, захвативших в слизистых оболочках определенную часть вирусных частиц, попавших в организм человека.

Для описания последующего развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле в модели рассматриваются два процесса. Первый из них связан с инфицированием CD4+ Т-лимфоцитов, находящихся в состоянии покоя (фаза G_0 клеточного цикла). В результате осуществления взаимодействия между CD4+ Т-лимфоцитами и вирусными частицами указанные лимфоциты превращаются в латентно-инфицированные клетки, а вирусные частицы поглощаются CD4+ Т-лимфоцитами. Второй процесс отражает контактные взаимодействия CD4+ Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток в форме дендритных клеток, захвативших первоначальные или образованные в лимфоузле вирусные частицы. Дендритные клетки, захватившие вирусные частицы в слизистых оболочках или в лимфоузле и прошедшие промежуточную стадию развития, могут осуществлять контактное взаимодействие с латентно-инфицированными и неинфицированными CD4+ Т-лимфоцитами, находящимися в состоянии покоя. В результате осуществления контактного взаимодействия указанных клеток происходит активация размножения CD4+ Т-лимфоцитов с последующим возможным образованием из них продуктивно-инфицированных клеток. В [5] указано, что в случае, когда антиген-специфичный наивный Т-лимфоцит распознает антиген, представленный дендритной клеткой, то этот лимфоцит временно задерживается на дендритной клетке, и она инициирует в нем программу активации размножения. Контактное взаимодействие антиген-презентирующих дендритных клеток с антиген-специфичными наивными Т-лимфоцитами и активация их размножения продолжаются в течение 12–18 и более часов [5]. Здесь следует учитывать важное свойство дендритных клеток, состоящее в том, что каждая антиген-презентирующая дендритная клетка способна поддерживать активацию размножения одновременно нескольких CD4+ Т-лимфоцитов [6, 7].

Специфика и новизна приведенной в работе модели состоит в следующем. Вирусные частицы, находящиеся в лимфоузле, испытывают определенную конкуренцию за контакты с CD4+ Т-лимфоцитами и дендритными клетками, а также подвержены миграционному оттоку из лимфоузла, что существенно важно при малой численности вирусных частиц. Дендритные клетки, захватившие вирусные частицы, проходят промежуточную стадию своего развития и пополняют популяцию антиген-презентирующих клеток. Промежуточная стадия развития дендритных клеток, захвативших вирусные частицы, учитывает изменения, которые претерпевают дендритные клетки и становятся клетками, способными представлять (презентировать) вирусные молекулы – антигены CD4+ Т-лимфоцитам, находящимся в лимфоузле. Популяция антиген-презентирующих клеток является неоднородной по количеству мест, доступных для контактного взаимодействия с CD4+ Т-лимфоцитами. Количество мест, доступных для указанных контактов, динамически изменяется при осуществлении контактных взаимодействий и после завершения активации CD4+ Т-лимфоцитов к

размножению. После завершения активации к размножению CD4+ Т-лимфоцит проходит последовательно фазы G_1 , $S - G_2 - M$ клеточного цикла и может превратиться в одну (без деления) или две продуктивно-инфицированные клетки.

В каждый фиксированный момент времени переменными модели являются неотрицательные целочисленные случайные величины, отражающие численность вирусных частиц и клеток различных популяций. Для описания дендритных клеток, захвативших вирусные частицы и находящихся в промежуточной стадии развития, используется семейство уникальных типов клеток, содержащее информацию о моментах времени возникновения клеток и длительности их пребывания в промежуточной стадии. Аналогично для описания CD4+ Т-лимфоцитов, находящихся в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла, используются два семейства уникальных типов клеток, содержащие информацию о моментах времени возникновения клеток и длительности их пребывания в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла. Фактически при построении стохастической модели применяется сочетание марковского и немарковского подходов, а также агентного подхода, ориентированного на описание отдельно взятых дендритных клеток и CD4+ Т-лимфоцитов, находящихся на определенных этапах развития.

Вычислительный алгоритм основан на рекуррентных соотношениях для переменных модели и методе Монте-Карло. Для планирования вычислительных экспериментов использованы результаты вычислений на основе детерминированного аналога стохастической модели. В качестве детерминированного аналога выступает система нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием, дополненная начальными данными, и содержащая те же самые параметры, что и стохастическая модель.

Отметим, что приведенная ниже модель не учитывает ряд факторов, влияющих на динамику развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле в ее начальный период. В частности, в модели отсутствует приток вирусных частиц и латентно-инфицированных клеток из лимфоидной и кровеносной систем, не отражено инфицирование макрофагов вирусными частицами, не рассматривается возможность инфицирования пролиферирующих CD4+ Т-лимфоцитов за счет взаимодействия с вирусными частицами и межклеточных контактов с продуктивно-инфицированными клетками. Перечисленные и другие факторы приводят к существенному усложнению изучаемой модели, и могут составить основу для построения модели более общего вида.

Целью работы является исследование темпа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле в зависимости от вариации некоторых из параметров модели, а именно: 1) параметров, отражающих «конкуренцию» вирусных частиц за контакты с CD4+ Т-лимфоцитами и дендритными клетками; 2) параметра, задающего длительность процесса формирования антиген-презентирующих дендритных клеток после захвата ими в лимфоузле вирусных частиц; 3) параметров, описывающих процесс размножения инфицированных активированных CD4+ Т-лимфоцитов, превращающихся в продуктивно-инфицированные клетки. Подбор параметров модели осуществляется на основе ранее опубликованных работ и вычислительных экспериментов с моделью по сопоставлению результатов моделирования с реальными данными по численности вирусных частиц в крови в острой фазе кинетики ВИЧ-1 инфекции, включая фазу эклипса [4]. В задачи работы также входит изучение условий развития и затухания ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле и распространения инфекции по организму инфицированного человека.

Настоящая статья дополняет ряд современных работ по моделированию динамики ВИЧ-1 инфекции в детерминированной постановке. Работы [8, 9] связаны с вопросами построения компартментных моделей, описывающих распространение ВИЧ-1 инфекции по организму инфицированного индивидуума. Работы [10, 11] посвящены

моделированию динамики ВИЧ-1 инфекции с использованием антиретровирусной терапии. В [10, 11, 12] решались задачи по оцениванию параметров моделей на основе обработки реальных клинических данных. Работы [13, 14] посвящены моделированию динамики ВИЧ-1 инфекции на основе изучения процессов, происходящих в отдельно взятой инфицированной вирусом клетке-мишени. В работах [15, 16] представлены математические модели, учитывающие межклеточные взаимодействия, приводящие к появлению инфицированных клеток в дополнение к процессу их образования за счет взаимодействия клеток-мишеней с вирусными частицами. В работе [17] приведена модель, в которой учитывается популяция латентно-инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов. Построенная ниже модель не пересекается с перечисленными работами по задачам исследования и используемому математическому аппарату, включая высокоразмерную систему дифференциальных уравнений с запаздыванием, применяемую для планирования вычислительных экспериментов.

Статья имеет следующую структуру. Раздел 1 содержит описание предположений модели и перечень используемых типов клеток и вирусных частиц. В разделе 2 введены переменные модели и построены вероятностные законы их изменения. В разделе 3 приведены рекуррентные соотношения для переменных модели и кратко описан алгоритм моделирования, основанный на методе Монте-Карло. Раздел 4 содержит детерминированный аналог модели в форме системы дифференциальных уравнений с запаздыванием, дополненной начальными данными. В разделе 5 приведены результаты вычислительных экспериментов со стохастической моделью и дана интерпретация полученным решениям. Заключительный раздел содержит обсуждение результатов исследования.

1. ОБОЗНАЧЕНИЯ И ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В МОДЕЛИ

Развитие ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле будем изучать на промежутке времени $t \in [0, T_{mod}]$ длительностью 10 суток после проникновения в лимфоузел некоторого количества вирусных частиц и дендритных клеток, захвативших вирусные частицы в слизистых оболочках (острая фаза кинетики ВИЧ-1 инфекции, включая фазу эклипса [4]). Введем следующие популяции клеток и вирусных частиц, находящихся в лимфоузле:

V — вирусные частицы;

T_0 — CD4+ Т-лимфоциты, находящиеся в фазе G_0 клеточного цикла;

I_0 — инфицированные CD4+ Т-лимфоциты, находящиеся в фазе G_0 клеточного цикла (латентно-инфицированные клетки);

I_1 — инфицированные CD4+ Т-лимфоциты, находящиеся в фазе G_1 клеточного цикла;

I_2 — инфицированные CD4+ Т-лимфоциты, находящиеся в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла;

I_3 — инфицированные CD4+ Т-лимфоциты, остановленные в фазе G_2 клеточного цикла;

I_4 — продуктивно-инфицированные CD4+ Т-лимфоциты (клетки, производящие вирусные частицы V);

D_0 — дендритные клетки;

D_1 — дендритные клетки, возникающие из клеток D_0 , захвативших вирусные частицы в лимфоузле, и находящиеся в промежуточной стадии развития;

$D_2 = (D_{2,0}, D_{2,1}, \dots, D_{2,j}, \dots, D_{2,m})$ — составная популяция антиген-презентирующих дендритных клеток, где

$D_{2,0}$ — дендритные клетки, состоящие из клеток, захвативших вирусные частицы в слизистых оболочках и мигрировавших в лимфоузел, а также клеток, образующихся из клеток D_1 после завершения процессов, связанных с презентацией вирусных молекул;

$D_{2,1}$ — дендритные клетки, поддерживающие активацию размножения одной клетки T_0 или I_0 после их контактного взаимодействия с клетками $D_{2,0}$;

$D_{2,j}$ — дендритные клетки, поддерживающие активацию размножения j клеток T_0 или I_0 после их контактного взаимодействия с клетками $D_{2,j-1}$, $j = 2, 3, \dots, m-1$;

$D_{2,m}$ — дендритные клетки, поддерживающие активацию размножения m клеток T_0 , I_0 после их контактного взаимодействия с клетками $D_{2,m-1}$, но не способные к контактному взаимодействию с клетками T_0 , I_0 вследствие исчерпания доступных для контактов мест.

Отметим, что каждая клетка $D_{2,j}$ фактически образует комплекс, включающий как эту клетку, так и j клеток T_0 или I_0 в разном составе. Клетка $D_{2,j}$ имеет $m-j$ мест, доступных для контактного взаимодействия с клетками T_0 , I_0 и их активации к размножению, $0 \leq j \leq m$, где m — заданная целочисленная константа.

Дополнительно обозначим:

V_b — вирусные частицы V , покинувшие лимфоузел в силу миграционного оттока и находящиеся в кровеносной системе;

W — вирусные частицы, поглощенные клетками T_0 или захваченные дендритными клетками D_0 ;

Q — вирусные частицы V , погибшие вследствие различных причин, а также клетки I_4 , погибшие под влиянием процесса производства вирусных частиц V ;

B — вирусные частицы V_b , погибшие вследствие различных причин или покинувшие кровеносную систему;

Z — клетки I_0 , покинувшие лимфоузел в силу миграционного оттока;

I_+ — инфицированные CD4+ Т-лимфоциты, 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.

Популяция вирусных частиц V_b рассматривается как популяция, доступная наблюдению и измерению, что используется при сопоставлении результатов моделирования с реальными данными по численности вирусных частиц в крови в острой фазе кинетики ВИЧ-1 инфекции, включая фазу эклипса [4].

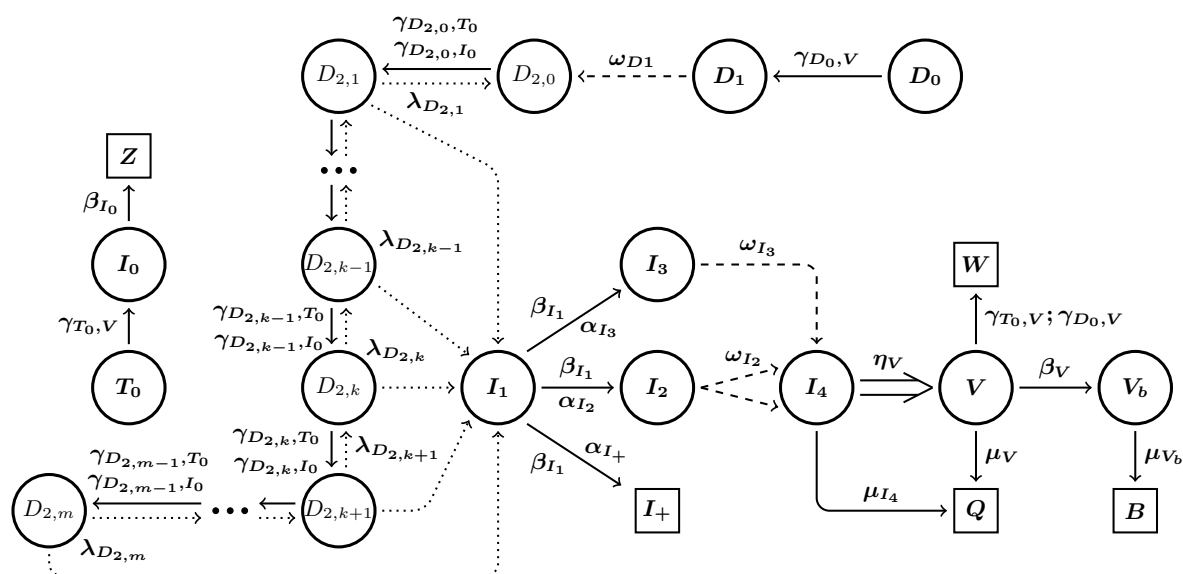
Символы W , Q , B , Z , I_+ применяются для схематического описания модели.

Примем, что в течение всего промежутка моделирования $[0, T_{mod}]$ численность популяций клеток T_0 и D_0 в лимфоузле изменяется по следующему закону. Имеется постоянный внешний приток клеток и поддерживается гомеостатическая пролиферация небольшой части CD4+ Т-лимфоцитов, которые уравнивают процессы миграционного оттока клеток из лимфоузла и их гибели вследствие естественного механизма апоптоза. При отсутствии ВИЧ-1 инфекции численность популяций клеток T_0 и D_0 является постоянной и равной соответственно $T_0^{(*)} > 0$, $D_0^{(*)} > 0$ — целочисленные константы, численность остальных указанных популяций равна нулю. Развитие ВИЧ-1 инфекции начинается при появлении в лимфоузле вирусных частиц V и дендритных клеток $D_{2,0}$ в некотором количестве $V^{(*)} > 0$, $D_{2,0}^{(*)} > 0$ — целочисленные константы. В процессе развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле численность популяций клеток T_0 и D_0 уменьшается в результате инфицирования клеток T_0 вирусными частицами V и захвата клетками D_0 вирусных частиц V .

Численность популяций вирусных частиц и остальных клеточных популяций изменяется в соответствии с набором предположений, приведенных ниже.

Полагаем, что в течение всего промежутка моделирования $[0, T_{mod}]$ отсутствует уменьшение численности популяций клеток I_0 , I_1 , I_2 , I_3 и клеток составной популяции D_2 вследствие естественного старения и возможной гибели под влиянием вирусных частиц.

Принимаем, что вирусные частицы и клетки всех указанных популяций ведут себя



Схему развития ВИЧ-1 инфекции и ее интерпретацию представим в следующей форме (см. рисунок 1).

$$T_0 + V \xrightarrow{\gamma_{T_0,V}} I_0 + W, \quad D_0 + V \xrightarrow{\gamma_{D_0,V}} D_1 + W, \quad (1.1)$$

$$V \xrightarrow{\mu_V} Q, V \xrightarrow{\beta_V} V_b, \quad (1.2)$$

$$I_0 \xrightarrow{\beta_{I_0}} Z, \quad (1.3)$$

$$V_b \xrightarrow{\mu_{V_b}} B. \quad (1.4)$$

Опираясь на (1.2), полагаем, что вирусная частица V погибает с интенсивностью $\mu_V > 0$ или покидает лимфоузел и превращается в вирусную частицу V_b с интенсивностью $\beta_V > 0$.

Исходя из (1.3), (1.4), принимаем, что клетка I_0 покидает лимфоузел с интенсивностью $\beta_{I_0} > 0$, а вирусная частица V_b покидает кровеносную систему с интенсивностью $\mu_{V_b} > 0$. Другими словами, времена пребывания клетки I_0 и вирусной частицы V в лимфоузле задаются случайными величинами, распределенными экспоненциально с параметрами β_{I_0} , β_V . Вирусная частица V имеет время жизни, распределенное экспоненциально с параметром μ_V , время пребывания вирусной частицы V_b в кровеносной системе задается случайной величиной, распределенной экспоненциально с параметром μ_{V_b} .

• Вторая группа соотношений:

$$D_1|_{t_{D_1}} \longrightarrow D_{2,0}|_{t_{D_1}+\omega_{D_1}}, \quad (1.5)$$

$$D_{2,j} + T_0 \xrightarrow{\gamma_{D_{2,j},T_0}} D_{2,j+1}, \quad D_{2,j} + I_0 \xrightarrow{\gamma_{D_{2,j},I_0}} D_{2,j+1}, \quad 0 \leq j \leq m-1, \quad (1.6)$$

$$D_{2,k} \xrightarrow{\lambda_{D_{2,k}}} I_1 + D_{2,k-1}, \quad 1 \leq k \leq m. \quad (1.7)$$

Опираясь на (1.5), полагаем, что клетка D_1 , возникшая в момент времени t_{D_1} , проходит определенную стадию развития, длительность которой задается константой $\omega_{D_1} > 0$. В момент времени $t_{D_1} + \omega_{D_1}$ клетка D_1 превращается в клетку $D_{2,0}$.

Обратимся к (1.6) при фиксированном $0 \leq j \leq m-1$. Полагаем, что клетки $D_{2,j}$ осуществляют контактное взаимодействие как с клетками T_0 , так и с клетками I_0 соответственно с интенсивностями $\gamma_{D_{2,j},T_0} > 0$, $\gamma_{D_{2,j},I_0} > 0$ в расчете на одну пару $(D_{2,j}, T_0)$ и $(D_{2,j}, I_0)$. Другими словами, одна пара $(D_{2,j}, T_0)$ имеет экспоненциально распределенное время до контактного взаимодействия с параметром $\gamma_{D_{2,j},T_0}$, и одна пара $(D_{2,j}, I_0)$ имеет экспоненциально распределенное время до контактного взаимодействия с параметром $\gamma_{D_{2,j},I_0}$. Принимаем, что интенсивности $\gamma_{D_{2,j},T_0}$, $\gamma_{D_{2,j},I_0}$ пропорциональны количеству мест, доступных для контактов каждой из пар клеток $D_{2,j}$, T_0 и $D_{2,j}$, I_0 :

$$\gamma_{D_{2,j},T_0} = \gamma_{D_{2,T_0}}(m-j), \quad \gamma_{D_{2,j},I_0} = \gamma_{D_{2,I_0}}(m-j), \quad 0 \leq j \leq m-1,$$

где $\gamma_{D_{2,T_0}} > 0$, $\gamma_{D_{2,I_0}} > 0$ — некоторые константы. В результате осуществления контактного взаимодействия возникает клетка $D_{2,j+1}$, поддерживающая активацию размножения очередной клетки T_0 или I_0 , которая исключается из циркуляции в лимфоузле. Константы $\gamma_{D_{2,T_0}}$, $\gamma_{D_{2,I_0}}$ интерпретируются как интенсивности межклеточных контактов в расчете на одну пару $(D_{2,j}, T_0)$, $(D_{2,j}, I_0)$ и одно доступное для контактов место.

Следуя (1.7), полагаем, что для фиксированного $1 \leq k \leq m$ клетка $D_{2,k}$ с интенсивностью $\lambda_{D_{2,k}} > 0$ завершает процесс активации размножения некоторой клетки T_0 или I_0 . В результате завершения процесса активации к размножению некоторой клетки T_0 или I_0 возникает клетка I_1 , а клетка $D_{2,k}$ превращается в клетку $D_{2,k-1}$. Продолжительность процесса активации к размножению некоторой клетки T_0 или I_0 со стороны клетки $D_{2,k}$ задается экспоненциально распределенной случайной величиной с параметром $\lambda_{D_{2,k}}$. Принимаем, что интенсивность $\lambda_{D_{2,k}}$ пропорциональна количеству клеток, находящихся в процессе активации к размножению:

$$\lambda_{D_{2,k}} = \lambda_{D_2} k, \quad 1 \leq k \leq m,$$

Константа $\lambda_{D_2} > 0$ интерпретируется как интенсивность процесса активации к размножению отдельно взятой клетки T_0 или I_0 (процесса перехода из фазы G_0 в фазу G_1 клеточного цикла).

• Третья группа соотношений:

$$I_1 \xrightarrow{\beta_{I_1}} \{\alpha_{I_2}; I_2\} + \{\alpha_{I_3}; I_3\} + \{\alpha_{I_+}; I_+\}, \quad (1.8)$$

$$I_2|_{t_{I_2}} \longrightarrow 2 I_4|_{t_{I_2}+\omega_{I_2}}, \quad I_3|_{t_{I_3}} \longrightarrow I_4|_{t_{I_3}+\omega_{I_3}}, \quad (1.9)$$

$$I_4 \xrightarrow{\eta_V} I_4 + V, \quad I_4 \xrightarrow{\mu_{I_4}} Q. \quad (1.10)$$

Исходя из (1.8), полагаем, что клетка I_1 находится в фазе G_1 клеточного цикла, и

длительность этой фазы распределена экспоненциально с параметром $\beta_{I_1} > 0$. Параметр β_{I_1} интерпретируется как интенсивность прохождения клеткой I_1 фазы G_1 клеточного цикла. В конце фазы G_1 клеточного цикла клетка I_1 превращается в одну из клеток I_2, I_3, I_+ с вероятностями $\alpha_{I_2}, \alpha_{I_3}, \alpha_{I_+}, \alpha_{I_2} + \alpha_{I_3} + \alpha_{I_+} = 1$.

Опираясь на (1.9), полагаем, что клетка I_2 , возникшая в момент времени t_{I_2} , находится в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла, суммарная длительность которых задана константой $\omega_{I_2} > 0$. В момент времени $t_{I_2} + \omega_{I_2}$ клетка I_2 делится, образуя две клетки I_4 . Клетка I_3 , возникшая в момент времени t_{I_3} , останавливается в фазе G_2 клеточного цикла и не способна к делению. Суммарная длительность фаз $S - G_2$ для этих клеток задана константой $\omega_{I_3} > 0$. В момент времени $t_{I_3} + \omega_{I_3}$ клетка I_3 превращается (без деления) в клетку I_4 .

Следуя (1.10), принимаем, что отдельно взятая клетка I_4 производит вирусные частицы V с интенсивностью $\eta_V > 0$. Последнее означает, что продолжительность времени до производства клеткой I_4 очередной вирусной частицы V задается экспоненциально распределенной случайной величиной с параметром η_V . Клетка I_4 имеет продолжительность жизни с экспоненциальным распределением с параметром $\mu_{I_4} > 0$.

Все перечисленные случайные величины с экспоненциальным распределением являются взаимно-независимыми. Если «судьба» той или иной клетки или вирусной частицы определяется несколькими случайными величинами с экспоненциальным распределением, то время до осуществления изменений с клеткой или вирусной частицей задается минимумом из указанных случайных величин.

Моменты времени $t_{D_1}, t_{D_1} + \omega_{D_1}, t_{I_2}, t_{I_2} + \omega_{I_2}, t_{I_3}, t_{I_3} + \omega_{I_3}$ зависят от экспоненциально распределенных случайных величин, определяющих изменения в «судьбе» отдельно взятых вирусных частиц и клеток, представленных в соотношениях (1.1), (1.6)–(1.9).

2. ПЕРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ И ЗАКОНЫ ИХ ИЗМЕНЕНИЯ

2.1. Первая группа переменных модели

Обозначим через

$$\begin{aligned} X(t) &= (X_1(t), X_2(t), X_3(t), X_4(t), X_5(t), X_6(t), X_7(t), X_8(t)) \\ &= (V(t), V_b(t), T_0(t), I_0(t), I_1(t), I_2(t), I_3(t), I_4(t)), \\ Y(t) &= (Y_1(t), Y_2(t), Y_3(t), \dots, Y_{m+3}(t)) = (D_0(t), D_1(t), D_{2,0}(t), \dots, D_{2,m}(t)) \end{aligned} \quad (2.1)$$

численность рассматриваемых популяций вирусных частиц и клеток в момент времени $t \in [0, T_{mod}]$.

Для каждого фиксированного $t > 0$ под переменными (2.1) понимаются неотрицательные целочисленные случайные величины. Для начального момента времени $t = 0$ полагаем, что

$$\begin{aligned} V(0) &= V^{(*)}, V_b(0) = 0, T_0(0) = T_0^{(*)}, I_0(0) = I_1(0) = I_2(0) = I_3(0) = I_4(0) = 0, \\ D_0(0) &= D_0^{(*)}, D_1(0) = 0, D_{2,0}(0) = D_{2,0}^{(*)}, D_{2,j}(0) = 0, 1 \leq j \leq m, \end{aligned} \quad (2.2)$$

где константы $T_0^{(*)}, D_0^{(*)}, V^{(*)}, D_{2,0}^{(*)}$ указаны в разделе 1.

Зафиксируем некоторый момент времени $t_n \in [0, T_{mod})$ и значения $X(t_n), Y(t_n)$. Положим

$$X(t_n) = x = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8),$$

$$Y(t_n) = y = (y_1, y_2, y_3, \dots, y_{m+3}), \quad (2.3)$$

где компоненты x, y , указанные в (2.3), понимаются как неотрицательные целочисленные константы:

$$\begin{aligned} x_1 &= V(t_n), \quad x_2 = V_b(t_n), \quad x_3 = T_0(t_n), \quad x_4 = I_0(t_n), \\ x_5 &= I_1(t_n), \quad x_6 = I_2(t_n), \quad x_7 = I_3(t_n), \quad x_8 = I_4(t_n), \\ y_1 &= D_0(t_n), \quad y_2 = D_1(t_n), \quad y_{j+3} = D_{2,j}(t_n), \quad 0 \leq j \leq m. \end{aligned} \quad (2.4)$$

Обратимся к соотношениям (1.1)–(1.10), не учитывая (1.5) и (1.9). Используя (2.2), (2.3), (2.4), обозначим

$$r(x, y) = r_1(x, y) + r_2(x, y) + r_3(x, y), \quad (2.5)$$

где

$$\begin{aligned} r_1(x, y) &= \gamma_{T_0, V} x_3 x_1 + \gamma_{D_0, V} y_1 x_1 + (\mu_V + \beta_V) x_1 + \beta_{I_0} x_4 + \mu_{V_b} x_2, \\ r_2(x, y) &= \sum_{j=0}^{m-1} \gamma_{D_{2,j}, T_0} y_{j+3} x_3 + \sum_{j=0}^{m-1} \gamma_{D_{2,j}, I_0} y_{j+3} x_4 + \sum_{k=1}^m \lambda_{D_{2,k}} y_{k+3}, \\ r_3(x, y) &= (\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3}) \beta_{I_1} x_5 + (\eta_V + \mu_{I_4}) x_8. \end{aligned}$$

Примем, что в (2.5) $r(x, y) > 0$. Тогда под $\tau_{x,y}$ будем понимать случайную величину с экспоненциальным распределением, параметр которого равен (2.5). Если в (2.5) $r(x, y) = 0$, то положим $\tau_{x,y} = \tau_\infty > T_{mod}$ — некоторая константа.

Пусть $r(x, y) > 0$ и $t_n + \tau_{x,y} \leq T_{mod}$. Тогда в момент времени $t_n + \tau_{x,y}$ на промежутке $[0, T_{mod}]$ происходят скачкообразные изменения компонент $X(t_n), Y(t_n)$:

$$X(t_n + \tau_{x,y}) = x + \Delta_x, \quad Y(t_n + \tau_{x,y}) = y + \Delta_y, \quad (2.6)$$

$$\Delta_x = (\Delta_{x,1}, \Delta_{x,2}, \Delta_{x,3}, \Delta_{x,4}, \Delta_{x,5}, \Delta_{x,6}, \Delta_{x,7}, \Delta_{x,8}), \quad (2.7)$$

$$\Delta_y = (\Delta_{y,1}, \Delta_{y,2}, \Delta_{y,3}, \Delta_{y,4}, \dots, \Delta_{y,m+2}, \Delta_{y,m+3}). \quad (2.8)$$

В (2.6), (2.7), (2.8) используются случайные величины Δ_x, Δ_y с дискретными компонентами, возможные значения и закон распределения которых представлены ниже:

$$\Delta_x^{(1)} = (-1; 0; -1; 1; 0; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(1)} = (0; 0; 0; \dots; 0),$$

$$\Delta_x^{(2)} = (-1; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(2)} = (-1; 1; 0; \dots; 0),$$

$$\Delta_x^{(3)} = (-1; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(3)} = (0; 0; 0; \dots; 0),$$

$$\Delta_x^{(4)} = (-1; 1; 0; 0; 0; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(4)} = (0; 0; 0; \dots; 0),$$

$$\Delta_x^{(5)} = (0; 0; 0; -1; 0; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(5)} = (0; 0; 0; \dots; 0),$$

$$\Delta_x^{(6)} = (0; -1; 0; 0; 0; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(6)} = (0; 0; 0; \dots; 0),$$

$$\Delta_x^{(7+j)} = (0; 0; -1; 0; 0; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(7+j)} = (0; 0; \dots; \Delta_{y,j+3}; \Delta_{y,j+4}; \dots; 0),$$

$$\Delta_x^{(7+m+j)} = (0; 0; 0; -1; 0; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(7+m+j)} = (0; 0; \dots; \Delta_{y,j+3}; \Delta_{y,j+4}; \dots; 0),$$

$$\text{где } \Delta_{y,j+3} = -1, \Delta_{y,j+4} = 1, \quad 0 \leq j \leq m-1,$$

$$\Delta_x^{(6+2m+k)} = (0; 0; 0; 0; 1; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(6+2m+k)} = (0; 0; \dots; \Delta_{y,k+2}; \Delta_{y,k+3}; \dots; 0),$$

$$\text{где } \Delta_{y,k+2} = 1, \Delta_{y,k+3} = -1, \quad 1 \leq k \leq m,$$

$$\begin{aligned}
\Delta_x^{(7+3m)} &= (0; 0; 0; 0; -1; 1; 0; 0), \quad \Delta_y^{(7+3m)} = (0; 0; 0; \dots; 0), \\
\Delta_x^{(8+3m)} &= (0; 0; 0; 0; -1; 0; 1; 0), \quad \Delta_y^{(8+3m)} = (0; 0; 0; \dots; 0), \\
\Delta_x^{(9+3m)} &= (1; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0), \quad \Delta_y^{(9+3m)} = (0; 0; 0; \dots; 0), \\
\Delta_x^{(10+3m)} &= (0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; -1), \quad \Delta_y^{(10+3m)} = (0; 0; 0; \dots; 0), \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(1)}, \Delta_y = \Delta_y^{(1)}\} &= \frac{\gamma_{T_0, V} x_3 x_1}{r(x, y)}, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(2)}, \Delta_y = \Delta_y^{(2)}\} &= \frac{\gamma_{D_0, V} y_1 x_1}{r(x, y)}, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(3)}, \Delta_y = \Delta_y^{(3)}\} &= \frac{\mu_V x_1}{r(x, y)}, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(4)}, \Delta_y = \Delta_y^{(4)}\} &= \frac{\beta_V x_1}{r(x, y)}, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(5)}, \Delta_y = \Delta_y^{(5)}\} &= \frac{\beta_{I_0} x_4}{r(x, y)}, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(6)}, \Delta_y = \Delta_y^{(6)}\} &= \frac{\mu_{V_6} x_2}{r(x, y)}, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(7+j)}, \Delta_y = \Delta_y^{(7+j)}\} &= \frac{\gamma_{D_{2,j}, T_0} y_{j+3} x_3}{r(x, y)}, \quad 0 \leq j \leq m-1, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(7+m+j)}, \Delta_y = \Delta_y^{(7+m+j)}\} &= \frac{\gamma_{D_{2,j}, I_0} y_{j+3} x_4}{r(x, y)}, \quad 0 \leq j \leq m-1, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(6+2m+k)}, \Delta_y = \Delta_y^{(6+2m+k)}\} &= \frac{\lambda_{D_{2,k}} y_{k+3}}{r(x, y)}, \quad 1 \leq k \leq m, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(7+3m)}, \Delta_y = \Delta_y^{(7+3m)}\} &= \frac{\alpha_{I_2} \beta_{I_1} x_5}{r(x, y)}, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(8+3m)}, \Delta_y = \Delta_y^{(8+3m)}\} &= \frac{\alpha_{I_3} \beta_{I_1} x_5}{r(x, y)}, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(9+3m)}, \Delta_y = \Delta_y^{(9+3m)}\} &= \frac{\eta_V x_8}{r(x, y)}, \\
P\{\Delta_x = \Delta_x^{(10+3m)}, \Delta_y = \Delta_y^{(10+3m)}\} &= \frac{\mu_{I_4} x_8}{r(x, y)}. \tag{2.9}
\end{aligned}$$

Отметим, что сумма вероятностей, приведенных в (2.9), равна 1.

Если $t_n + \tau_{x,y} > T_{mod}$, то изменения (2.6) происходят за границами промежутка моделирования $[0, T_{mod}]$ и в дальнейшем не учитываются.

Обратимся к соотношениям (1.5), (1.9). Обозначим через C некоторую клетку из тройки клеток $\{D_1, I_2, I_3\}$. В соответствии с (1.5), (1.9) клетка C возникает в момент времени $t_C > 0$, где $t_C \in \{t_{D_1}, t_{I_2}, t_{I_3}\}$. Исходя из (1.5), (1.9), (2.6), (2.7), (2.8), принимаем, что момент времени t_C обусловлен случайной величиной с экспоненциальным распределением, параметр которого зависит от значений $X(t_*)$, $Y(t_*)$ при некотором $0 \leq t_* < t_C$ (по аналогии с (2.4), (2.5)). Зафиксируем t_C и положим

$$x_1 = V(t_C), \quad x_2 = V_b(t_C), \quad x_3 = T_0(t_C), \quad x_4 = I_0(t_C),$$

$$x_5 = I_1(t_C), \quad x_6 = I_2(t_C), \quad x_7 = I_3(t_C), \quad x_8 = I_4(t_C),$$

$$y_1 = D_0(t_C), y_2 = D_1(t_C), y_{j+3} = D_{2,j}(t_C), 0 \leq j \leq m, \quad (2.10)$$

где компоненты векторов

$$x = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_8), y = (y_1, y_2, y_3, \dots, y_{m+3}), \quad (2.11)$$

указанные в (2.10), понимаются как неотрицательные целочисленные константы. Если не учитывать (1.1)–(1.4), (1.6), (1.7), (1.8), (1.9), то, используя (2.10), (2.11), можно записать следующие соотношения, дополняющие (2.6).

Пусть $t_C = t_{D_1}$ и $t_{D_1} + \omega_{D_1} \leq T_{mod}$. Тогда

$$X(t_{D_1} + \omega_{D_1}) = x + \Delta_x^{(11+3m)}, Y(t_{D_1} + \omega_{D_1}) = y + \Delta_y^{(11+3m)}, \quad (2.12)$$

$$\Delta_x^{(11+3m)} = (0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0), \Delta_y^{(11+3m)} = (0; -1; 1; 0; \dots; 0). \quad (2.13)$$

Пусть $t_C = t_{I_2}$ и $t_{I_2} + \omega_{I_2} \leq T_{mod}$. Тогда

$$X(t_{I_2} + \omega_{I_2}) = x + \Delta_x^{(12+3m)}, Y(t_{I_2} + \omega_{I_2}) = y + \Delta_y^{(12+3m)}, \quad (2.14)$$

$$\Delta_x^{(12+3m)} = (0; 0; 0; 0; 0; -1; 0; 2), \Delta_y^{(12+3m)} = (0; 0; 0; \dots; 0). \quad (2.15)$$

Пусть $t_C = t_{I_3}$ и $t_{I_3} + \omega_{I_3} \leq T_{mod}$. Тогда

$$X(t_{I_3} + \omega_{I_3}) = x + \Delta_x^{(13+3m)}, Y(t_{I_3} + \omega_{I_3}) = y + \Delta_y^{(13+3m)}, \quad (2.16)$$

$$\Delta_x^{(13+3m)} = (0; 0; 0; 0; 0; 0; -1; 1), \Delta_y^{(13+3m)} = (0; 0; 0; \dots; 0). \quad (2.17)$$

Если для $C \in \{D_1, I_2, I_3\}$ выполнено неравенство $t_C + \omega_C > T_{mod}$, то соответствующие изменения из (2.12)–(2.17) происходят за границами промежутка моделирования $[0, T_{mod}]$ и в дальнейшем не учитываются.

Примем далее, что для конкретной клетки $C \in \{D_1, I_2, I_3\}$ выполнены неравенства

$$t_C \leq t_n < t_C + \omega_C \leq t_n + \tau_{x,y} \leq T_{mod}. \quad (2.18)$$

Тогда некоторые компоненты переменных (2.1) изменяются в момент времени $t_C + \omega_C$, и это влияет на закон распределения случайной величины $\tau_{x,y}$ в связи с изменением параметра (2.5).

Пусть в противоположность к (2.18) имеет место неравенство

$$t_C \leq t_n, t_n + \tau_{x,y} < t_C + \omega_C \leq T_{mod}, \quad (2.19)$$

и в момент времени $t_{C_{new}} = t_n + \tau_{x,y}$ образуется клетка $C_{new} \in \{D_1, I_2, I_3\}$. Клетка C_{new} завершает свое пребывание в соответствующей популяции в момент времени $t_{C_{new}} + \omega_{C_{new}}$. Примем, что клетки C, C_{new} принадлежат одной популяции, и клетка C была образована в момент времени $0 < t_C < t_n + \tau_{x,y}$. Тогда $\omega_C = \omega_{C_{new}}$ и

$$0 < t_C + \omega_C < t_n + \tau_{x,y} + \omega_C = t_{C_{new}} + \omega_{C_{new}}. \quad (2.20)$$

Соотношение (2.20) означает, что клетки C , принадлежащие одной популяции, можно рассматривать как совокупность, упорядоченную как по моментам времени их поступления в популяцию, так и по моментам времени завершения их пребывания в популяции. Примем, что клетки C, C_{new} принадлежат разным популяциям. Учитывая, что экспоненциальное распределение относится к распределениям абсолютно непрерывного типа, получаем, что вероятность совпадения $t_C + \omega_C$ и $t_{C_{new}} + \omega_{C_{new}}$ равна нулю.

2.2. Вторая группа переменных модели

Рассмотрим некоторую популяцию клеток из тройки $C \in \{D_1, I_2, I_3\}$. Длительность пребывания клеток в популяции C задана константой ω_C . Следовательно, наряду с переменной $C(t) \in \{D_1(t), I_2(t), I_3(t)\}$ — численность популяции клеток C в момент времени $t \in [0, T_{mod}]$ необходимо учитывать не только текущее состояние соответствующей популяции, но и предысторию формирования этой популяции.

Введем семейство уникальных типов $\Omega_C(t)$ клеток популяции C , $t \in [0, T_{mod}]$.

Пусть $t = 0$. Опираясь на (2.2), положим

$$\Omega_C(0) = \emptyset. \quad (2.21)$$

Пусть $t > 0$. Обозначим через $N_C(t)$ неотрицательную целочисленную случайную величину, отражающую количество клеток популяции C , образованных за промежуток времени $[0, t]$. Примем, что индекс $i = 1, 2, \dots, N_C(t)$ означает порядковый номер очередной образованной клетки популяции C , символ $C(i)$ — клетка популяции C , имеющая порядковый номер i . Положим

$$\Omega_C(t) = \emptyset, \text{ если } N_C(t) = 0, \quad (2.22)$$

$$\Omega_C(t) = \{ (t_{C(i)}, \omega_C), 1 \leq i \leq N_C(t) \}, \text{ если } N_C(t) \geq 1. \quad (2.23)$$

Каждая пара $(t_{C(i)}, \omega_C)$, входящая в (2.23), включает величину $t_{C(i)}$ — момент появления клетки $C(i)$ в популяции до момента времени t (включительно). Величина $t_{C(i)}$ обусловлена случайной величиной с экспоненциальным распределением, параметр которого (2.5) зависит от фиксированной численности изучаемых популяций. Константа ω_C задает длительность пребывания клетки $C(i)$ в популяции.

Здесь существенно, что переменная $C(t)$ означает текущую численность клеток популяции C , таких, что

$$t_{C(i)} \leq t, t_{C(i)} + \omega_C > t, 1 \leq i \leq N_C(t),$$

то есть количество клеток C , которые появились в популяции до момента времени t (включительно) и покидают популяцию после момента времени t . Если некоторая клетка $C(i)$ возникла в момент времени $t_{C(i)} < t$ и $t_{C(i)} + \omega_C \leq t$, то эта клетка покинула популяцию до момента t (включительно).

3. РЕКУРРЕНТНЫЕ СООТНОШЕНИЯ ДЛЯ ПЕРЕМЕННЫХ МОДЕЛИ И АЛГОРИТМ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Для описания динамики популяций используем непрерывно-дискретный случайный процесс

$$H(t) = (X(t), Y(t), N_{D_1}(t), N_{I_2}(t), N_{I_3}(t), \Omega_{D_1}(t), \Omega_{I_2}(t), \Omega_{I_3}(t)), t \in [0, T_{mod}]. \quad (3.1)$$

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

$$(t_n, H(t_n)), n = 0, 1, 2, \dots, t_n \leq T_{mod}, \quad (3.2)$$

где $t_0 = 0$ — начальный момент времени. Опираясь на (2.2), (2.21), примем, что компоненты $H(t_0)$ таковы, что

$$\begin{aligned} X_1(t_0) &= V(t_0) = V^{(*)}, X_2(t_0) = V_b(t_0) = 0, \\ X_3(t_0) &= T_0(t_0) = T_0^{(*)}, X_4(t_0) = I_0(t_0) = 0, \\ X_5(t_0) &= I_1(t_0) = 0, X_6(t_0) = I_2(t_0) = 0, \\ X_7(t_0) &= I_3(t_0) = 0, X_8(t_0) = I_4(t_0) = 0, \\ Y_1(t_0) &= D_0(t_0) = D_0^{(*)}, Y_2(t_0) = D_1(t_0) = 0, \\ Y_3(t_0) &= D_{2,0}(t_0) = D_{2,0}^{(*)}, Y_{j+3}(t_0) = D_{2,j}(t_0) = 0, 1 \leq j \leq m, \\ N_{D_1}(t_0) &= N_{I_2}(t_0) = N_{I_3}(t_0) = 0, \\ \Omega_{D_1}(t_0) &= \Omega_{I_2}(t_0) = \Omega_{I_3}(t_0) = \emptyset. \end{aligned} \quad (3.3)$$

Построим рекуррентные соотношения для последовательности (3.2), опираясь на (2.6)–(2.20) и (3.3).

Зафиксируем $n = 0, 1, 2, \dots$ и компоненты процесса $H(t_n)$:

$$H(t_n) = (X(t_n), Y(t_n), N_{D_1}(t_n), N_{I_2}(t_n), N_{I_3}(t_n), \Omega_{D_1}(t_n), \Omega_{I_2}(t_n), \Omega_{I_3}(t_n)), \quad (3.4)$$

$$\Omega_C(t_n) = \emptyset, \text{ если } N_C(t_n) = 0, C \in \{D_1, I_2, I_3\}, \quad (3.5)$$

$$\Omega_C(t_n) = \{ (t_{C(i)}, \omega_C), 1 \leq i \leq N_C(t_n) \}, \text{ если } N_C(t_n) \geq 1, C \in \{D_1, I_2, I_3\}. \quad (3.6)$$

Для фиксированного $C \in \{D_1, I_2, I_3\}$ семейство (3.6) содержит заданные (неслучайные) пары $(t_{C(i)}, \omega_C)$, для которых $t_{C(i)} \leq t_n, 1 \leq i \leq N_C(t_n)$.

Введем вспомогательные величины $\psi_{D_1,n}, \psi_{I_2,n}, \psi_{I_3,n}$ и τ_n . Обозначим:

$$\psi_{C,n} = \min_{1 \leq i \leq N_C(t_n)} \{t_{C(i)} + \omega_C : t_{C(i)} + \omega_C > t_n\}, \text{ если } N_C(t_n) \geq 1, \quad (3.7)$$

$$\psi_{C,n} = \psi_\infty, \text{ если } N_C(t_n) = 0, C \in \{D_1, I_2, I_3\}, \quad (3.8)$$

где $\psi_\infty > T_{mod}$ — некоторая константа. Отметим, что для каждого $C \in \{D_1, I_2, I_3\}$ в (3.7) равенство $\psi_{C,n} = t_{C(i)}^{(*)} + \omega_C$ достигается на единственной паре $(t_{C(i)}^{(*)}, \omega_C)$ из (3.6). Кроме того, $\psi_{D_1,n}, \psi_{I_2,n}, \psi_{I_3,n}$, отличные от ψ_∞ , не совпадают.

Используя (2.5), введем константу $r(x, y)$, где компоненты $x = X(t_n), y = Y(t_n)$ взяты из (3.4). Пусть $r(x, y) = 0$. Тогда примем, что $\tau_n = \tau_\infty > T_{mod}$ — некоторая константа, $\tau_\infty > \psi_\infty$. Пусть $r(x, y) > 0$. Тогда под τ_n будем понимать случайную величину, распределенную экспоненциально с параметром $r(x, y) > 0$.

Положим

$$t_{n+1} = \min \{T_{mod}, \psi_{D_1,n}, \psi_{I_2,n}, \psi_{I_3,n}, t_n + \tau_n\}. \quad (3.9)$$

Примем, что

$$H(t) = H(t_n), t \in [t_n, t_{n+1}). \quad (3.10)$$

Если в (3.9) $t_{n+1} = T_{mod}$, то

$$H(t_{n+1}) = H(t_n). \quad (3.11)$$

Соотношения (3.10), (3.11) завершают описание процесса $H(t)$.

Примем далее, что $t_{n+1} < T_{mod}$, и для всех указанных ниже случаев предварительно

ПОЛОЖИМ, ЧТО

$$\begin{aligned} X(t_{n+1}) &= X(t_n), Y(t_{n+1}) = Y(t_n), \\ N_C(t_{n+1}) &= N_C(t_n), \Omega_C(t_{n+1}) = \Omega_C(t_n), C \in \{D_1, I_2, I_3\}. \end{aligned} \quad (3.12)$$

Соотношения (3.12) дополним соотношениями, описывающими изменения отдельных компонент процесса $H(t)$ в момент времени t_{n+1} .

Пусть в (3.9) $t_{n+1} = \psi_{D_1, n}$. Из (1.5), (2.12), (2.13) получаем

$$Y(t_{n+1}) = Y(t_n) + \Delta_y^{(11+3m)}. \quad (3.13)$$

Пусть в (3.9) $t_{n+1} = \psi_{I_2, n}$. Из (1.9), (2.14), (2.15) получаем

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(12+3m)}. \quad (3.14)$$

Пусть в (3.9) $t_{n+1} = \psi_{I_3, n}$. Из (1.9), (2.16), (2.17) получаем

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(13+3m)}. \quad (3.15)$$

Примем, что в (3.9) $t_{n+1} = t_n + \tau_n$. Используем (1.1)–(1.10) и (2.6)–(2.9). Обозначим через P_ℓ вероятность выполнения соотношений, обусловленных приращениями $\Delta_x^{(\ell)}$, $\Delta_y^{(\ell)}$ из (2.9). Приходим к соотношениям:

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(1)}, P_1 = \frac{\gamma_{T_0, V} X_3(t_n) X_1(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))},$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(2)}, Y(t_{n+1}) = Y(t_n) + \Delta_y^{(2)}, N_{D_1}(t_{n+1}) = N_{D_1}(t_n) + 1,$$

$$\Omega_{D_1}(t_{n+1}) = \Omega_{D_1}(t_n) \cup (t_{n+1}, \omega_{D_1}), P_2 = \frac{\gamma_{D_0, V} Y_1(t_n) X_1(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))},$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(3)}, P_3 = \frac{\mu_V X_1(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))},$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(4)}, P_4 = \frac{\beta_V X_1(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))},$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(5)}, P_5 = \frac{\beta_{I_0} X_4(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))},$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(6)}, P_6 = \frac{\mu_{V_b} X_2(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))},$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(7+j)}, Y(t_{n+1}) = Y(t_n) + \Delta_y^{(7+j)},$$

$$P_{7+j} = \frac{\gamma_{D_{2,j}, T_0} Y_{j+3}(t_n) X_3(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))}, 0 \leq j \leq m-1,$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(7+m+j)}, Y(t_{n+1}) = Y(t_n) + \Delta_y^{(7+m+j)},$$

$$P_{7+m+j} = \frac{\gamma_{D_{2,j}, I_0} Y_{j+3}(t_n) X_4(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))}, 0 \leq j \leq m-1,$$

$$X(t_{n+1}) = X(t_n) + \Delta_x^{(6+2m+k)}, Y(t_{n+1}) = Y(t_n) + \Delta_y^{(6+2m+k)},$$

$$P_{6+2m+k} = \frac{\lambda_{D_{2,k}} Y_{k+3}(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))}, 1 \leq k \leq m,$$

$$\begin{aligned}
 X(t_{n+1}) &= X(t_n) + \Delta_x^{(7+3m)}, N_{I_2}(t_{n+1}) = N_{I_2}(t_n) + 1, \\
 \Omega_{I_2}(t_{n+1}) &= \Omega_{I_2}(t_n) \cup (t_{n+1}, \omega_{I_2}), P_{7+3m} = \frac{\alpha_{I_2} \beta_{I_1} X_5(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))}, \\
 X(t_{n+1}) &= X(t_n) + \Delta_x^{(8+3m)}, N_{I_3}(t_{n+1}) = N_{I_3}(t_n) + 1, \\
 \Omega_{I_3}(t_{n+1}) &= \Omega_{I_3}(t_n) \cup (t_{n+1}, \omega_{I_3}), P_{8+3m} = \frac{\alpha_{I_3} \beta_{I_1} X_5(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))}, \\
 X(t_{n+1}) &= X(t_n) + \Delta_x^{(9+3m)}, P_{9+3m} = \frac{\eta_V X_8(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))}, \\
 X(t_{n+1}) &= X(t_n) + \Delta_x^{(10+3m)}, P_{10+3m} = \frac{\mu_{I_4} X_8(t_n)}{r(X(t_n), Y(t_n))}.
 \end{aligned} \tag{3.16}$$

Заменяем n на $n + 1$ и возвращаемся к соотношениям (3.4)–(3.16).

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

Для генерации возникающих случайных величин применяются формулы и датчики псевдослучайных чисел, описанные в [18]–[20].

Отметим, что каждое семейство (3.6) можно рассматривать как список, упорядоченный по возрастанию значений $t_{C(i)} + \omega_C$, и это позволяет достаточно быстро находить значения (3.7), а также экономить память используемой ЭВМ.

Перечисленные методы, формулы, датчики случайных чисел и алгоритмы работы с семействами уникальных типов различных индивидуумов апробированы в [1]–[3] и ряде других работ авторов по стохастическому моделированию динамики взаимодействующих популяций.

4. ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЙ АНАЛОГ МОДЕЛИ

Следуя [1], для планирования вычислительных экспериментов и проведения предварительных вычислений используем детерминированный аналог стохастической модели. Детерминированная модель строится в форме системы дифференциальных уравнений с запаздыванием, дополненной начальными данными. Переменные детерминированной модели имеют тот же содержательный смысл, но представляют собой вещественные функции переменной t . Уравнения детерминированной модели строятся на основе предположений и параметров стохастической модели. Вывод системы дифференциальных уравнений аналогичен приведенному в [21].

Уравнения для переменных $T_0(t)$, $I_0(t)$:

$$\frac{dT_0(t)}{dt} = -(\gamma_{T_0,V} V(t) + \sum_{j=0}^{m-1} \gamma_{D_{2,j},T_0} D_{2,j}(t)) T_0(t), \tag{4.1}$$

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = \gamma_{T_0,V} T_0(t) V(t) - (\beta_{I_0} + \sum_{j=0}^{m-1} \gamma_{D_{2,j},I_0} D_{2,j}(t)) I_0(t). \tag{4.2}$$

Уравнения для переменных $D_0(t)$, $D_1(t)$, $D_{2,j}(t)$:

$$\frac{dD_0(t)}{dt} = -\gamma_{D_0,V} V(t) D_0(t), \tag{4.3}$$

$$\frac{dD_1(t)}{dt} = \gamma_{D_0,V} D_0(t) V(t) - \theta(t - \omega_{D_1}) \gamma_{D_0,V} D_0(t - \omega_{D_1}) V(t - \omega_{D_1}), \quad (4.4)$$

$$\begin{aligned} \frac{dD_{2,0}(t)}{dt} = & \theta(t - \omega_{D_1}) \gamma_{D_0,V} D_0(t - \omega_{D_1}) V(t - \omega_{D_1}) + \lambda_{D_{2,1}} D_{2,1}(t) \\ & - (\gamma_{D_{2,0},T_0} T_0(t) + \gamma_{D_{2,0},I_0} I_0(t)) D_{2,0}(t), \end{aligned} \quad (4.5)$$

$$\begin{aligned} \frac{dD_{2,1}(t)}{dt} = & (\gamma_{D_{2,0},T_0} T_0(t) + \gamma_{D_{2,0},I_0} I_0(t)) D_{2,0}(t) + \lambda_{D_{2,2}} D_{2,2}(t) \\ & - (\gamma_{D_{2,1},T_0} T_0(t) + \gamma_{D_{2,1},I_0} I_0(t) + \lambda_{D_{2,1}}) D_{2,1}(t), \end{aligned} \quad (4.6)$$

$$\begin{aligned} \frac{dD_{2,j}(t)}{dt} = & (\gamma_{D_{2,j-1},T_0} T_0(t) + \gamma_{D_{2,j-1},I_0} I_0(t)) D_{2,j-1}(t) + \lambda_{D_{2,j+1}} D_{2,j+1}(t) \\ & - (\gamma_{D_{2,j},T_0} T_0(t) + \gamma_{D_{2,j},I_0} I_0(t) + \lambda_{D_{2,j}}) D_{2,j}(t), \quad 2 \leq j \leq m-1, \end{aligned} \quad (4.7)$$

$$\frac{dD_{2,m}(t)}{dt} = (\gamma_{D_{2,m-1},T_0} T_0(t) + \gamma_{D_{2,m-1},I_0} I_0(t)) D_{2,m-1}(t) - \lambda_{D_{2,m}} D_{2,m}(t). \quad (4.8)$$

Уравнения для переменных $I_1(t)$, $I_2(t)$, $I_3(t)$, $I_4(t)$:

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \sum_{j=1}^m \lambda_{D_{2,j}} D_{2,j}(t) - (\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3}) \beta_{I_1} I_1(t), \quad (4.9)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t) - \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2}), \quad (4.10)$$

$$\frac{dI_3(t)}{dt} = \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t) - \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3}), \quad (4.11)$$

$$\frac{dI_4(t)}{dt} = 2 \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2}) + \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3}) - \mu_{I_4} I_4(t). \quad (4.12)$$

Уравнения для переменных $V(t)$, $V_b(t)$:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \eta_V I_4(t) - (\mu_V + \beta_V + \gamma_{T_0,V} T_0(t) + \gamma_{D_0,V} D_0(t)) V(t), \quad (4.13)$$

$$\frac{dV_b(t)}{dt} = \beta_V V(t) - \mu_{V_b} V_b(t). \quad (4.14)$$

Система (4.1)–(4.14) рассматривается при $t \in [0, T_{mod}]$. В уравнениях (4.4) и (4.5) используется функция $\theta(t - \omega_{D_1})$, такая, что $\theta(t - \omega_{D_1}) = 0$ при $0 \leq t \leq \omega_{D_1}$ и $\theta(t - \omega_{D_1}) = 1$ при $t > \omega_{D_1}$. Фактически эта функция задает две системы дифференциальных уравнений, рассматриваемых последовательно на промежутках $t \in [0, \omega_{D_1}]$, $t \in [\omega_{D_1}, T_{mod}]$. Введение функции $\theta(t - \omega_{D_1})$ обусловлено описанием механизма формирования популяций клеток D_1 и D_2 на промежутках времени $t \in [0, \omega_{D_1}]$, $t \in [\omega_{D_1}, T_{mod}]$, что отражает предположения модели относительно начала процесса развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле. Производные всех переменных при $t = 0$ понимаются как их правосторонние производные. Производные переменных $D_1(t)$, $D_{2,0}(t)$ в точке $t = \omega_{D_1}$ понимаются как правосторонние.

Система (4.1)–(4.14) дополняется начальными данными:

$$V(0) = V^*, V_b(0) = 0, T_0(0) = T_0^*, I_0(0) = I_1(0) = I_2(0) = I_3(0) = I_4(0) = 0,$$

$$D_0(0) = D_0^*, D_1(0) = 0, D_{2,0}(0) = D_{2,0}^*, D_{2,j}(0) = 0, 1 \leq j \leq m,$$

$$I_1(s) = 0, s \in [-\max\{\omega_{I_2}, \omega_{I_3}\}, 0]. \quad (4.15)$$

Для численного решения системы (4.1)–(4.14), (4.15) используется полунеевная схема Эйлера в предположении, что шаг интегрирования h кратен запаздываниям ω_{D_1} , ω_{I_2} , ω_{I_3} . Обоснование и разностные соотношения для полунеевной схемы Эйлера аналогичны приведенным в работах [1, 12].

5. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ

Цель вычислительных экспериментов состояла в исследовании темпа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле на промежутке времени $[0, T_{mod}] = [0, 10]$ суток в зависимости от вариации некоторых из параметров модели.

Были использованы вариации: 1) параметров $\gamma_{T_0,V}$, $\gamma_{D_0,V}$, отражающих «конкуренцию» вирусных частиц за контакты с CD4+ Т-лимфоцитами и дендритными клетками; 2) параметра ω_{D_1} , задающего длительность процесса формирования антиген-презентирующих дендритных клеток после захвата ими в лимфоузле вирусных частиц; 3) параметров $\lambda_{D_2,k}$, $1 \leq k \leq m$, описывающих интенсивность процессов активации к размножению CD4+ Т-лимфоцитов со стороны антиген-презентирующих дендритных клеток.

Числовые значения некоторых из параметров модели выбирались из работ [1]–[7], [21]. Для подбора значений части параметров были использованы результаты моделирования, обусловленные подгонкой численного решения модели к описанию кинетики переменной $V_b(t)$ в острой фазе развития ВИЧ-1 инфекции [4] (стр. 124, 125). Предварительные вычисления выполнялись в рамках детерминированной модели. Найденные значения параметров уточнялись с помощью интервальных оценок для математического ожидания $V_b(t)$, полученного в стохастической модели. Здесь использованы данные о том, что начало острой инфекции длится порядка 10 дней. В этот период численность вирусной популяции растет и концентрация вирусных РНК в крови достигает порога обнаружения ($\approx 10^2$ копий РНК/мл).

В модели исследовалась динамика $V_b(t)$ и оценивалось количество вирусных частиц (вирионов) на один мл. крови с учетом объема 4–5 литров крови в организме человека:

$$W(t) = V_B(t)/4500, t \geq 0. \quad (5.1)$$

Динамика переменной $W(t)$ из (5.1) сравнивалась с «порогом обнаружения», заданного диапазоном $W_{(+)} = (W_{low}, W_{up}) \sim 100 - 300$ вирионов/мл.

Решение детерминированной модели находилось с помощью полунеевной схемы Эйлера, шаг интегрирования $h = 0.0002$ суток. В стохастической модели изучались типичные реализации $W(t)$ и строились интервальные оценки математического ожидания $W(t)$ в заданные моменты времени. Проведенные вычисления для стохастической модели показали, что отдельные реализации численности клеток и вирусных частиц являются самоподобными и не существенно различаются между собой на всем промежутке моделирования $[0, 10]$ суток. Поэтому для иллюстрации динамики клеток и вирусных частиц на каждом из рисунков показано по пять типичных реализаций, а для статистического оценивания математических ожиданий переменных модели использованы выборки объемом $n = 100$ реализаций и применялись формулы для выборок большого объема [22].

5.1. Первый эксперимент. Ниже представлены исходные числовые значения параметров моделей для первого эксперимента. Каждая строка содержит числовые значения параметров с указанием размерности, приведенной в скобках, или содержит

числовые значения безразмерных параметров:

$$\begin{aligned}
 \gamma_{T_0,V} &= 0.24 \cdot 10^{-7}, \gamma_{D_0,V} = 3.85 \cdot 10^{-7} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\
 \gamma_{D_{2,j},T_0} &= \gamma_{D_{2,j},I_0} = 5.75 \cdot 10^{-8}(m-j), 0 \leq j \leq m-1 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\
 \lambda_{D_{2,k}} &= (1/1.2)k, 1 \leq k \leq m \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\
 \beta_{I_0} &= 1/0.25, \beta_V = 1/0.1, \mu_V = 1/3.5, \mu_{V_B} = \mu_V + 1/0.1 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\
 \beta_{I_1} &= 1/0.5, \mu_{I_4} = 1.2, \eta_V = 120 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\
 \omega_{D_1} &= 0.2, \omega_{I_2} = 0.4, \omega_{I_3} = 0.8 \text{ (сут.)}, \\
 \alpha_{I_2} &= 0.45, \alpha_{I_3} = 0.25, m = 10.
 \end{aligned} \tag{5.2}$$

Начальные данные заданы целочисленными константами:

$$T_0^{(*)} = 7.52 \cdot 10^8, D_0^{(*)} = 8.5 \cdot 10^5, V^{(*)} = 10, D_{2,0}^{(*)} = 15. \tag{5.3}$$

На рисунке 2 приведены результаты вычислений для четырех вариантов значений параметра $\gamma_{T_0,V}$ (при неизменных остальных из набора (5.2) и указанной выше размерности):

Вариант 1: $\gamma_{T_0,V} = 0.3 \cdot 10^{-7}$; Вариант 2: $\gamma_{T_0,V} = 0.25 \cdot 10^{-7}$;

Вариант 3 (исходный): $\gamma_{T_0,V} = 0.24 \cdot 10^{-7}$; Вариант 4: $\gamma_{T_0,V} = 0.2 \cdot 10^{-7}$. (5.4)

В таблице 1 представлены интервальные оценки $EW(t)$ математического ожидания переменной $W(t)$ для вариантов (5.4) в различные моменты времени t .

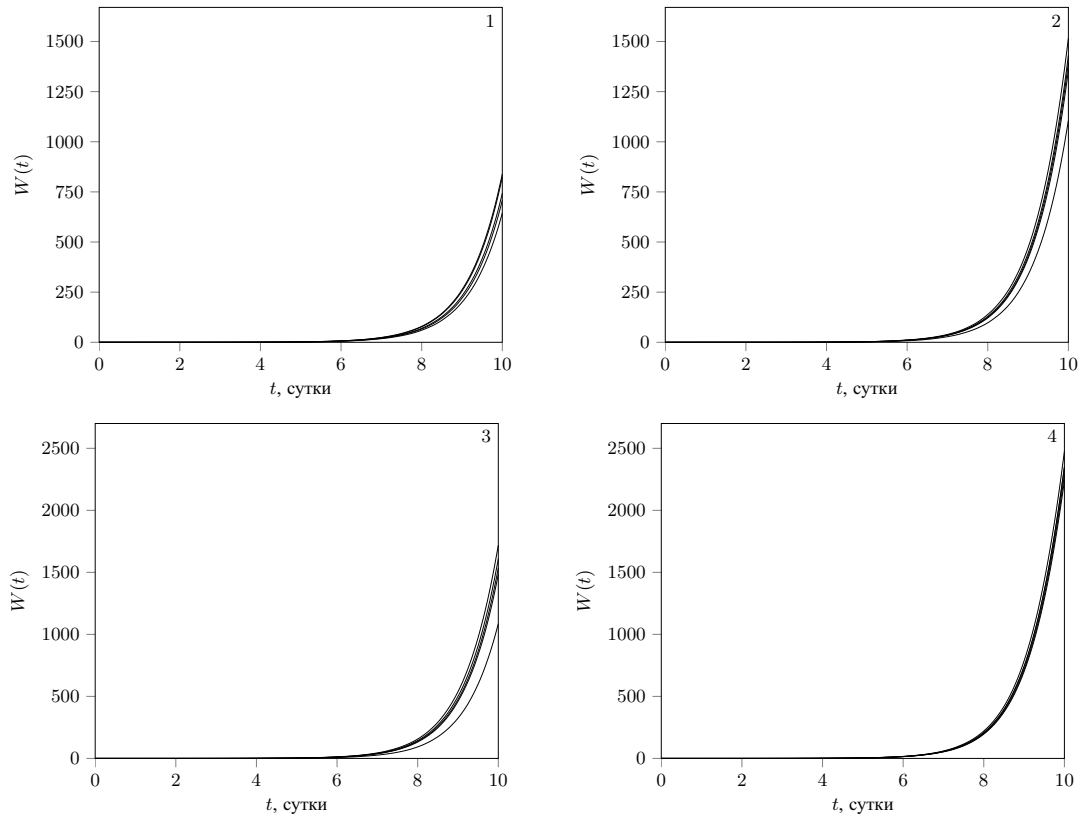


Рис. 2. Динамика пяти типичных реализаций переменной $W(t)$ в первом эксперименте при вариации $\gamma_{T_0, V}$, варианты (5.4); цифрами обозначены номера вариантов.

Таблица 1. Интервальные оценки $EW(t)$ на уровне доверия $P = 0.99$ в эксперименте 1 для вариантов (5.4)

	$EW(t)$			
t , сутки	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
0	0	0	0	0
1	0.011 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.014 ± 0.001
3	0.185 ± 0.007	0.224 ± 0.010	0.229 ± 0.010	0.275 ± 0.012
5	2.060 ± 0.077	2.812 ± 0.113	2.942 ± 0.116	3.849 ± 0.161
7	23.022 ± 0.853	34.595 ± 1.404	37.181 ± 1.481	53.451 ± 2.215
8	76.507 ± 2.805	121.013 ± 4.868	131.296 ± 5.175	197.047 ± 8.055
9	252.494 ± 9.152	415.813 ± 16.362	455.075 ± 17.498	704.358 ± 27.583
10	808.492 ± 28.076	1346.050 ± 48.506	1474.969 ± 51.612	2245.251 ± 74.901

В таблице 2 приведено число реализаций при $t = 8$ и $t = 9$ суток для вариантов (5.4), в которых значения переменной $W(8)$ и $W(9)$ попадают в следующие промежутки:

$$[0, 100], (100, 200], (200, 300], (300, +\infty). \quad (5.5)$$

Таблица 2. Количество реализаций из $n = 100$, в которых значения $W(8)$, $W(9)$ попадают в промежутки (5.5) для эксперимента 1, варианты (5.4)

		Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
[0, 100]	$W(8)$	98	14	7	0
	$W(9)$	0	0	0	0
(100, 200]	$W(8)$	2	86	93	50
	$W(9)$	9	0	0	0
(200, 300]	$W(8)$	0	0	0	50
	$W(9)$	80	1	2	0
(300, $+\infty$)	$W(8)$	0	0	0	0
	$W(9)$	11	99	98	100

Таблица 2 отражает эмпирические распределения случайных величин $W(8)$ и $W(9)$, построенные с учетом промежутков (5.5). Здесь и далее эмпирические распределения имеют ярко выраженный характер, поскольку практически все наблюдаемые значения $W(8)$, $W(9)$ близки к 0 или 100 (при объеме выборки $n = 100$).

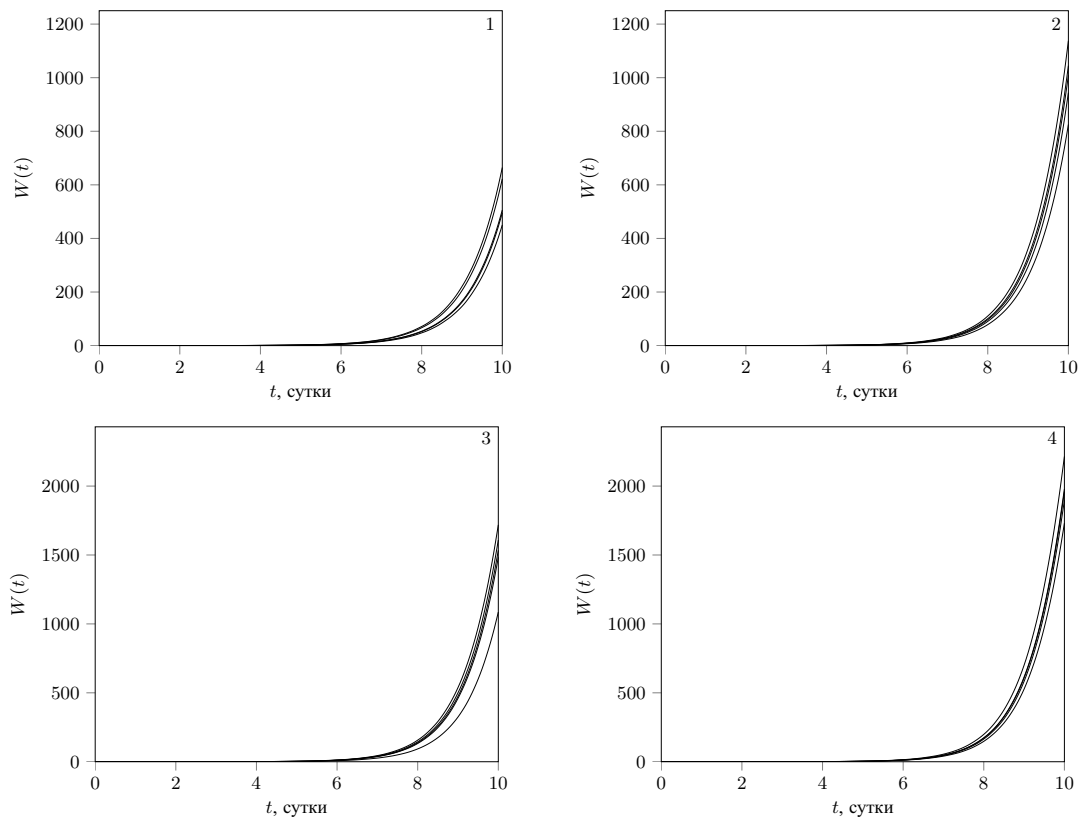


Рис. 3. Динамика пяти типичных реализаций переменной $W(t)$ в первом эксперименте при вариации $\gamma_{D_0, V}$, варианты (5.6); цифрами обозначены номера вариантов.

На рисунке 3 приведены результаты вычислений для четырех вариантов значений параметра $\gamma_{D_0, V}$ (при неизменных остальных из набора (5.2) и указанной выше

размерности):

Вариант 1: $\gamma_{D_0,V} = 2.85 \cdot 10^{-7}$; Вариант 2: $\gamma_{D_0,V} = 3.35 \cdot 10^{-7}$;

Вариант 3 (исходный): $\gamma_{D_0,V} = 3.85 \cdot 10^{-7}$; Вариант 4: $\gamma_{D_0,V} = 4.15 \cdot 10^{-7}$. (5.6)

В таблице 3 приведены интервальные оценки $EW(t)$ математического ожидания переменной $W(t)$ для вариантов (5.6) в различные моменты времени t .

Таблица 3. Интервальные оценки $EW(t)$ на уровне доверия $P = 0.99$ в эксперименте 1 для вариантов (5.6)

	$EW(t)$			
t , сутки	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
0	0	0	0	0
1	0.013 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.014 ± 0.001
3	0.193 ± 0.007	0.210 ± 0.008	0.229 ± 0.010	0.248 ± 0.010
5	1.914 ± 0.067	2.363 ± 0.084	2.942 ± 0.116	3.358 ± 0.115
7	18.651 ± 0.617	26.446 ± 0.931	37.181 ± 1.481	45.380 ± 1.509
8	58.038 ± 1.906	88.064 ± 3.128	131.296 ± 5.175	165.471 ± 5.423
9	179.544 ± 5.819	290.337 ± 10.166	455.075 ± 17.498	587.423 ± 18.597
10	546.325 ± 17.278	923.466 ± 30.717	1474.969 ± 51.612	1898.772 ± 52.673

В таблице 4 приведено число реализаций при $t = 8$ и $t = 9$ суток для вариантов (5.6), в которых значения переменной $W(8)$ и $W(9)$ попадают в промежутки (5.5).

Таблица 4. Количество реализаций из $n = 100$, в которых значения $W(8)$, $W(9)$ попадают в промежутки (5.5) для эксперимента 1, варианты (5.6)

		Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
[0, 100]	$W(8)$	100	81	7	0
	$W(9)$	0	0	0	0
(100, 200]	$W(8)$	0	19	93	95
	$W(9)$	81	1	0	0
(200, 300]	$W(8)$	0	0	0	5
	$W(9)$	19	57	2	0
(300, $+\infty$)	$W(8)$	0	0	0	0
	$W(9)$	0	42	98	100

Типичные реализации, приведенные на рисунках 2, 3, а также значения $EW(t)$ при $t = 10$ из таблиц 1, 3 согласуются с указанными выше реальными данными: период острой инфекции длится порядка 10 дней, численность вирусной популяции растет и концентрация вирусных РНК в крови достигает порога обнаружения ($\approx 10^2$ копий РНК/мл).

Анализ таблиц 1–4 также показывает, что снижение значений параметра $\gamma_{T_0,V}$ в рамках вариантов (5.4) или увеличение значений параметра $\gamma_{D_0,V}$ в рамках вариантов (5.6) приводит к существенному росту во времени $EW(t)$ и заметному изменению эмпирических распределений случайных величин $W(8)$, $W(9)$.

Следует отметить, что приведенные значения параметров модели могут быть дополнены и другими наборами, в которых небольшие изменения одних параметров «компенсируются» небольшими изменениями других параметров. Аналогично допустимы и небольшие отклонения начальных данных по переменным $V(t)$, $D_{2,0}(t)$, отличные от (5.3). Вместе с тем вариация ряда параметров может приводить к существенному изменению динамики переменной $W(t)$. Возможные варианты такого изменения представлены в следующих экспериментах.

Для более детального изучения динамики переменной $W(t)$ и всего процесса в целом введем дополнительную переменную. Обозначим через $I_{0,b}(t)$ количество латентно-инфицированных клеток I_0 , покинувших лимфоузел за промежуток времени $[0, t]$, $t \in [0, 10]$ суток. Переменная $I_{0,b}(t)$ отражает поток латентно-инфицированных клеток из лимфоузла как источника распространения скрытой ВИЧ-1 инфекции. Положим

$$N_{I_0,b}(t) = \log_{10}(I_{0,b}(t) + 1), t \in [0, 10] \text{ (сут.)}. \quad (5.7)$$

В детерминированной постановке для переменной $I_{0,b}(t)$ используем дифференциальное уравнение

$$I_{0,b}(0) = 0, \frac{dI_{0,b}(t)}{dt} = \beta_{I_0} I_0(t), t \geq 0. \quad (5.8)$$

В стохастической постановке будем опираться на (3.9) при $t_{n+1} = t_n + \tau_n$, приращение $\Delta_x^{(5)}$ из (2.9) и вероятность P_5 из (3.16). Положим:

$$I_{0,b}(t_0) = 0, I_{0,b}(t_{n+1}) = I_{0,b}(t_n) + \Delta_{I_0}, n = 0, 1, 2, \dots, t_n \leq T_{mod}, \quad (5.9)$$

$$\Delta_{I_0} = 1, P = P_5, \Delta_{I_0} = 0, P = 1 - P_5. \quad (5.10)$$

5.2. Второй эксперимент. Рассмотрим случай вариации параметров $\gamma_{T_0,V}$, $\gamma_{D_0,V}$, отражающих «конкуренцию» вирусных частиц за контакты с CD4+ Т-лимфоцитами и дендритными клетками. Для проведения вычислений за основу возьмем набор параметров (5.2) и начальные данные (5.3).

Используем расширенный набор значений параметров $\gamma_{T_0,V}$, $\gamma_{D_0,V}$ (при неизменных остальных из набора (5.2) и указанной выше размерности). Варианты таковы:

$$\text{Вариант 1: } \gamma_{T_0,V} = 1.41 \cdot 10^{-7}, \gamma_{D_0,V} = 3.05 \cdot 10^{-7};$$

$$\text{Вариант 2: } \gamma_{T_0,V} = 0.21 \cdot 10^{-7}, \gamma_{D_0,V} = 2.05 \cdot 10^{-7};$$

$$\text{Вариант 3: } \gamma_{T_0,V} = 0.4 \cdot 10^{-7}, \gamma_{D_0,V} = 4.5 \cdot 10^{-7};$$

$$\text{Вариант 4: } \gamma_{T_0,V} = 0.15 \cdot 10^{-7}, \gamma_{D_0,V} = 3.5 \cdot 10^{-7}. \quad (5.11)$$

В таблице 5 приведены интервальные оценки $EW(t)$ математического ожидания

переменной $W(t)$ для вариантов (5.11) в различные моменты времени t .

Таблица 5. Интервальные оценки $EW(t)$ на уровне доверия $P = 0.99$ в эксперименте 2 для вариантов (5.11)

	$EW(t)$			
t , сутки	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
0	0	0	0	0
1	0.004 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.016 ± 0.001
3	0.030 ± 0.001	0.187 ± 0.007	0.151 ± 0.006	0.336 ± 0.014
5	0.110 ± 0.004	1.489 ± 0.054	1.632 ± 0.057	4.915 ± 0.197
7	0.403 ± 0.016	11.837 ± 0.437	17.569 ± 0.594	71.724 ± 2.885
8	0.769 ± 0.029	33.245 ± 1.241	57.445 ± 1.943	270.561 ± 10.716
9	1.471 ± 0.055	93.237 ± 3.455	186.668 ± 6.262	975.283 ± 36.216
10	2.820 ± 0.106	259.883 ± 9.529	595.918 ± 19.492	3004.736 ± 89.692

В таблице 6 приведены интервальные оценки $EN_{I_0,b}(t)$ математического ожидания переменной $N_{I_0,b}(t)$ для вариантов (5.11) в различные моменты времени t .

Таблица 6. Интервальные оценки $EN_{I_0,b}(t)$ на уровне доверия $P = 0.99$ в эксперименте 2 для вариантов (5.11)

	$EN_{I_0,b}(t)$			
t , сутки	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
0	0	0	0	0
1	2.296 ± 0.046	2.033 ± 0.047	2.168 ± 0.051	1.967 ± 0.043
3	4.160 ± 0.014	4.013 ± 0.014	4.153 ± 0.015	4.015 ± 0.016
5	4.842 ± 0.015	4.956 ± 0.015	5.210 ± 0.015	5.203 ± 0.018
7	5.430 ± 0.016	5.859 ± 0.016	6.244 ± 0.015	6.368 ± 0.018
8	5.717 ± 0.016	6.308 ± 0.016	6.758 ± 0.015	6.946 ± 0.018
9	6.001 ± 0.017	6.755 ± 0.016	7.267 ± 0.014	7.508 ± 0.017
10	6.283 ± 0.017	7.199 ± 0.016	7.763 ± 0.014	8.020 ± 0.014

В таблице 7 приведено число реализаций при $t = 8$ и $t = 9$ суток для вариантов (5.11), в которых значения переменной $W(8)$ и $W(9)$ попадают в промежутки (5.5).

Варианты (5.11) отражают отклонения $\gamma_{T_0,V}$ и $\gamma_{D_0,V}$ от значений из исходного набора параметров (5.2) в меньшую или большую стороны.

Таблица 7. Количество реализаций из $n = 100$, в которых значения $W(8)$, $W(9)$ попадают в промежутки (5.5) для эксперимента 2, варианты (5.11)

		Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
[0, 100]	$W(8)$	100	100	100	0
	$W(9)$	100	73	0	0
(100, 200]	$W(8)$	0	0	0	3
	$W(9)$	0	27	74	0
(200, 300]	$W(8)$	0	0	0	72
	$W(9)$	0	0	26	0
(300, $+\infty$)	$W(8)$	0	0	0	25
	$W(9)$	0	0	0	100

Таблицы 5, 6, 7 демонстрируют снижение $EW(10)$, $EN_{I_0,b}(10)$ и изменение эмпирических распределений случайных величин $W(8)$, $W(9)$ при увеличении параметра $\gamma_{T_0,V}$ и незначительной вариации параметра $\gamma_{D_0,V}$. В этом случае возрастает интенсивность контактов $CD4^+$ Т-лимфоцитов T_0 и вирусных частиц V , причем последние уходят из циркуляции за счет проникновения в указанные клетки. В итоге снижается количество вирусных частиц, способных «добраться» до дендритных клеток D_0 и быть захваченными этими клетками. Количество образующихся антиген-презентирующих клеток $D_{2,0}$ (с учетом клеток D_1 в промежуточной стадии развития) снижается, что приводит к меньшей скорости производства продуктивно-инфицированных клеток I_4 и, как следствие, к снижению производства вирусных частиц V и формированию популяции латентно-инфицированных клеток I_0 .

Таблицы 5, 6, 7 демонстрируют возрастание $EW(10)$, $EN_{I_0,b}(10)$ и изменение эмпирических распределений случайных величин $W(8)$, $W(9)$ при увеличении параметра $\gamma_{D_0,V}$ и незначительной вариации параметра $\gamma_{T_0,V}$. Результаты вычислений отражают ситуацию, при которой увеличивается количество вирусных частиц, способных «добраться» до дендритных клеток D_0 и быть захваченными этими клетками. Количество образующихся антиген-презентирующих клеток $D_{2,0}$ (с учетом клеток D_1 в промежуточной стадии развития) возрастает. Рост числа клеток $D_{2,0}$ повышает скорость производства продуктивно-инфицированных клеток I_4 и соответственно вирусных частиц V , а также скорость формирования популяции латентно-инфицированных клеток I_0 .

5.3. Третий эксперимент. Рассмотрим случай вариации параметров ω_{D_1} , $\lambda_{D_{2,k}}$, $1 \leq k \leq m$, отражающих процесс формирования антиген-презентирующих дендритных клеток $D_{2,0}$, продуктивно-инфицированных клеток I_4 и производства ими вирусных частиц V . Из схемы построения модели следует, что снижение значений перечисленных параметров приводит к замедлению скорости процесса формирования продуктивно-инфицированных клеток I_4 и количества образующихся вирусных частиц V .

На первом этапе за основу возьмем набор параметров (5.2), начальные данные (5.3) и будем варьировать параметр ω_{D_1} (с учетом указанной выше размерности). Варианты

таковы:

$$\begin{aligned} \text{Вариант 1: } \omega_{D_1} &= 0.1; \text{ Вариант 2 (исходный): } \omega_{D_1} = 0.2; \\ \text{Вариант 3: } \omega_{D_1} &= 0.25; \text{ Вариант 4: } \omega_{D_1} = 0.3. \end{aligned} \quad (5.12)$$

В таблице 8 приведены интервальные оценки $\mathbf{EW}(t)$ математического ожидания переменной $W(t)$ для вариантов (5.12) в различные моменты времени t .

Таблица 8. Интервальные оценки $\mathbf{EW}(t)$ на уровне доверия $P = 0.99$ в эксперименте 3 для вариантов (5.12)

	$\mathbf{EW}(t)$			
t , сутки	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
0	0	0	0	0
1	0.013 ± 0.001	0.0128 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.013 ± 0.001
3	0.270 ± 0.012	0.229 ± 0.010	0.207 ± 0.008	0.197 ± 0.008
5	3.870 ± 0.168	2.942 ± 0.116	2.568 ± 0.099	2.305 ± 0.086
7	55.042 ± 2.410	37.181 ± 1.481	30.718 ± 1.168	26.108 ± 0.977
8	205.176 ± 8.853	131.296 ± 5.175	105.736 ± 3.998	87.599 ± 3.299
9	738.195 ± 30.232	455.075 ± 17.498	358.965 ± 13.329	290.974 ± 10.780
10	2342.951 ± 80.219	1474.969 ± 51.612	1160.587 ± 40.175	932.677 ± 32.774

В таблице 9 приведены интервальные оценки $\mathbf{EN}_{I_0,b}(t)$ математического ожидания переменной $N_{I_0,b}(t)$ для вариантов (5.12) в различные моменты времени t .

Таблица 9. Интервальные оценки $\mathbf{EN}_{I_0,b}(t)$ на уровне доверия $P = 0.99$ в эксперименте 3 для вариантов (5.12)

	$\mathbf{EN}_{I_0,b}(t)$			
t , сутки	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
0	0	0	0	0
1	2.074 ± 0.047	2.075 ± 0.050	2.047 ± 0.054	2.043 ± 0.051
3	4.126 ± 0.017	4.081 ± 0.016	4.060 ± 0.015	4.043 ± 0.015
5	5.307 ± 0.019	5.211 ± 0.018	5.165 ± 0.017	5.127 ± 0.016
7	6.460 ± 0.019	6.314 ± 0.018	6.243 ± 0.017	6.183 ± 0.017
8	7.032 ± 0.018	6.862 ± 0.018	6.779 ± 0.017	6.708 ± 0.017
9	7.589 ± 0.018	7.401 ± 0.017	7.309 ± 0.016	7.228 ± 0.016
10	8.099 ± 0.015	7.913 ± 0.016	7.818 ± 0.015	7.732 ± 0.016

В таблице 10 приведено число реализаций при $t = 8$ и $t = 9$ суток для вариантов (5.12), в которых значения переменной $W(8)$ и $W(9)$ попадают в промежутки (5.5).

Таблица 10. Количество реализаций из $n = 100$, в которых значения $W(8)$, $W(9)$ попадают в промежутки (5.5) для эксперимента 3, варианты (5.12)

		Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
[0, 100]	$W(8)$	0	7	40	84
	$W(9)$	0	0	0	0
(100, 200]	$W(8)$	47	93	60	16
	$W(9)$	0	0	0	1
(200, 300]	$W(8)$	52	0	0	0
	$W(9)$	0	2	12	54
(300, $+\infty$)	$W(8)$	1	0	0	0
	$W(9)$	100	98	88	45

Результаты вычислений из таблицы 8 согласуются с указанными выше реальными данными по развитию ВИЧ-1 инфекции (см. эксперимент 1). Кроме того, из таблиц 8, 9, 10 видно, что происходит снижение численности образованных вирусных частиц и латентно-инфицированных клеток за счет увеличения продолжительности промежуточной стадии развития дендритных клеток D_1 , захвативших вирусные частицы в лимфоузле. Последнее говорит о том, что относительно длительная задержка в формировании клеток $D_{2,0}$ из клеток D_1 снижает эффективность процесса производства вирусных частиц V и, как следствие, процесса формирования латентно-инфицированных клеток I_0 .

На втором этапе будем варьировать параметр $\theta_2 = 1/\lambda_{D_2}$, используемый в выражении для параметров $\lambda_{D_{2,k}} = \lambda_{D_2}k$, $1 \leq k \leq m$ (с учетом указанной выше размерности). Константа θ_2 интерпретируется как среднее время (в сутках) до завершения активации к размножению отдельно взятой клетки T_0 или I_0 (процесса перехода из фазы G_0 в фазу G_1 клеточного цикла) со стороны антиген-презентирующих дендритных клеток $D_{2,k}$, $1 \leq k \leq m$. За основу возьмем набор параметров (5.2) и начальные данные (5.3). Варианты таковы:

Вариант 1: $\theta_2 = 1.1$; Вариант 2 (исходный): $\theta_2 = 1.2$;

Вариант 3: $\theta_2 = 1.3$; Вариант 4: $\theta_2 = 1.5$. (5.13)

В таблице 11 приведены интервальные оценки $\mathbf{E}W(t)$ математического ожидания переменной $W(t)$ для вариантов (5.13) в различные моменты времени t .

В таблице 12 приведены интервальные оценки $\mathbf{E}N_{I_0,b}(t)$ математического ожидания переменной $N_{I_0,b}(t)$ для вариантов (5.13) в различные моменты времени t .

В таблице 13 приведено число реализаций при $t = 8$ и $t = 9$ суток для вариантов (5.13), в которых значения переменной $W(8)$ и $W(9)$ попадают в промежутки (5.5).

Таблицы 11, 12, 13 указывают на достаточно большие значения численности вирусных частиц и латентно-инфицированных клеток, обусловленные малыми средними значениями времени до активации размножения отдельно взятых клеток T_0 или I_0 со

Таблица 11. Интервальные оценки $EW(t)$ на уровне доверия $P = 0.99$ в эксперименте 3 для вариантов (5.13)

	$EW(t)$			
t , сутки	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
0	0	0	0	0
1	0.014 ± 0.001	0.0128 ± 0.001	0.012 ± 0.001	0.010 ± 0.001
3	0.264 ± 0.010	0.229 ± 0.010	0.207 ± 0.008	0.160 ± 0.006
5	3.670 ± 0.141	2.942 ± 0.116	2.445 ± 0.094	1.698 ± 0.062
7	49.956 ± 1.915	37.181 ± 1.481	28.832 ± 1.102	17.616 ± 0.649
8	183.198 ± 6.936	131.296 ± 5.175	98.327 ± 3.745	56.494 ± 2.059
9	654.300 ± 23.925	455.075 ± 17.498	330.897 ± 12.325	180.074 ± 6.552
10	2130.247 ± 68.537	1474.969 ± 51.612	1059.167 ± 36.695	558.125 ± 19.432

Таблица 12. Интервальные оценки $EN_{I_0,b}(t)$ на уровне доверия $P = 0.99$ в эксперименте 3 для вариантов (5.13)

	$EN_{I_0,b}(t)$			
t , сутки	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
0	0	0	0	0
1	2.107 ± 0.047	2.075 ± 0.050	2.059 ± 0.045	1.987 ± 0.048
3	4.133 ± 0.015	4.081 ± 0.016	4.048 ± 0.015	3.961 ± 0.015
5	5.293 ± 0.017	5.211 ± 0.018	5.146 ± 0.017	5.009 ± 0.016
7	6.428 ± 0.017	6.314 ± 0.018	6.218 ± 0.017	6.029 ± 0.016
8	6.992 ± 0.017	6.862 ± 0.018	6.751 ± 0.017	6.536 ± 0.016
9	7.543 ± 0.016	7.401 ± 0.017	7.278 ± 0.016	7.040 ± 0.016
10	8.056 ± 0.014	7.913 ± 0.016	7.784 ± 0.015	7.532 ± 0.015

стороны антиген-презентирующих дендритных клеток $D_{2,k}$, $1 \leq k \leq m$.

Таблица 13. Количество реализаций из $n = 100$, в которых значения $W(8)$, $W(9)$ попадают в промежутки (5.5) для эксперимента 3, варианты (5.13)

		Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
[0, 100]	$W(8)$	0	7	57	100
	$W(9)$	0	0	0	0
(100, 200]	$W(8)$	71	93	43	0
	$W(9)$	0	0	0	82
(200, 300]	$W(8)$	29	0	0	0
	$W(9)$	0	2	28	18
(300, $+\infty$)	$W(8)$	0	0	0	0
	$W(9)$	100	98	72	0

В завершение приведем результаты вычислений для набора параметров (5.2), начальных данных (5.3) и следующих значений параметров (с учетом указанной выше размерности):

$$\gamma_{T_0,V} = 2.41 \cdot 10^{-7}, \omega_{D_1} = 2.0, \theta_2 = 2.2. \quad (5.14)$$

Набор (5.14) интерпретируется как случай, в котором за счет некоторых факторов усилена интенсивность контактов клеток T_0 и вирусных частиц V , и одновременно увеличены длительность формирования клеток $D_{2,0}$ из клеток D_1 и среднее время до активации размножения отдельно взятых клеток T_0 или I_0 со стороны антиген-презентирующих дендритных клеток $D_{2,k}$, $1 \leq k \leq m$. Результаты вычислений

$$\mathbf{E}W(10) = 0.048 \pm 0.002, \mathbf{E}N_{I_0,b}(10) = 5.084 \pm 0.012 \quad (5.15)$$

показывают практически нулевой уровень численности вирусных частиц и относительно небольшой уровень численности латентно-инфицированных клеток. Из (5.15) следует, что в течение всего промежутка моделирования ВИЧ-1 инфекция в организме человека в явной форме практически не развивается, но формируется скрытый источник инфекции в форме популяции латентно-инфицированных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная в работе стохастическая модель использована для анализа динамики ВИЧ-1 инфекции в период первых 10 суток после инфицирования человека за счет проникновения в отдельно взятый лимфоузел небольшого количества вирусных частиц. При разработке модели основное внимание уделено неоднородности популяции антиген-презентирующих дендритных клеток с точки зрения их возможности активации и поддержки размножения одновременно нескольких неинфицированных и латентно-инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов. Важной особенностью модели является описание динамики изучаемых популяций в терминах целочисленных стохастических переменных и семейств уникальных типов клеток трех популяций, отражающих историю формирования указанных популяций. В силу большого числа переменных и сложного описания закономерностей их изменения вычислительный алгоритм и моделирующая программа являются достаточно трудоемкими по времени вычисления отдельно взятой

реализации. Вместе с тем детерминированный аналог модели позволяет произвести вычисления для широкого набора параметров и выбрать из них один или несколько вариантов, которые используются в стохастической модели.

Результаты вычислительных экспериментов наглядно указывают на определенную конкуренцию $CD4^+$ Т-лимфоцитов (T_0) и дендритных клеток (D_0) за вирусные частицы с точки зрения развития ВИЧ-1 инфекции. Так, в частности, повышенная интенсивность взаимодействия клеток T_0 и вирусных частиц V приводит к увеличению популяции латентно-инфицированных клеток I_0 . Учитывая отток вирусных частиц V и клеток I_0 из лимфоузла, можно ожидать появление небольших по численности популяций антиген-презентирующих дендритных клеток $D_2 = (D_{2,0}, D_{2,1}, \dots, D_{2,m})$ в других лимфоузлах и активное размножение большой по численности популяции клеток I_0 , приводящее к появлению продуктивно-инфицированных клеток I_4 (и новых вирусных частиц). Повышенная интенсивность взаимодействия клеток D_0 и вирусных частиц V усиливает процесс формирования клеток популяции D_2 в лимфоузле и, как следствие, снижение численности популяции клеток I_0 и их оттока в другие лимфоузлы, но и одновременно возрастание в лимфоузле численности популяции клеток I_4 (и новых вирусных частиц). Появившиеся вирусные частицы V и клетки I_0 будут способствовать распространению ВИЧ-1 инфекции по организму человека, включая формирование популяций клеток D_2 в лимфоузлах. По-видимому, не только клетки I_0 , но и малочисленная популяция клеток D_2 , находящихся в нескольких лимфоузлах, могут представлять собой скрытый источник инфекции.

Отметим, что работы [13, 14] отражают современные тенденции в моделировании динамики ВИЧ-1 инфекции, связанные с изучением процессов, происходящих в отдельно взятой инфицированной вирусом клетке-мишени (процессы, связанные с внутриклеточной репликацией вирусных частиц). При нарушении или блокировке процессов, обеспечивающих репликацию вирусных частиц, продуктивно-инфицированная клетка не образуется.

Результаты настоящей работы совместно с [13, 14] указывают на один из возможных способов снижения темпа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле и в организме человека: 1) использование факторов, повышающих интенсивность взаимодействия клеток T_0 и вирусных частиц V в лимфоузле (изъятие вирусных частиц V из Т-зоны лимфоузла за счет их поглощения клетками T_0); 2) негативное воздействие некоторых препаратов на репликацию вирусных частиц в инфицированной клетке (снижение количества продуктивно-инфицированных клеток I_4); 3) воздействие некоторых препаратов, снижающих эффективность созревания вирусных частиц, произведенных продуктивно-инфицированной клеткой, до превращения в зрелую вирусную частицу (существенное уменьшение численности вирионов, способных к взаимодействию с $CD4^+$ Т-лимфоцитами и дендритными клетками); 4) использование факторов, снижающих интенсивность взаимодействия клеток D_0 и вирусных частиц V (существенное уменьшение численности антиген-презентирующих дендритных клеток D_2 , обеспечивающих активацию и последующее размножение клеток T_0 , I_0 с последующим превращением в продуктивно-инфицированные клетки I_4). Очевидно, что перечисленные способы должны иметь медико-биологическое обоснование для возможности их реализации.

В заключение отметим, что представленная модель в относительно простой форме отражает механизм участия дендритных клеток в развитии ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле. Здесь используется математическая формализация процессов захвата дендритными клетками вирусных частиц, контактного взаимодействия антиген-презентирующих дендритных клеток и $CD4^+$ Т-лимфоцитов и активации последних к размножению,

но не отражены многочисленные вспомогательные процессы и участвующие в них компоненты. Для более детального исследования динамики ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле требуется построение и анализ решений математической модели, учитывающей не только дендритные клетки и CD4⁺ Т-лимфоциты в состоянии покоя (фаза G_0 клеточного цикла), но и неинфицированные CD4⁺ Т-лимфоциты, подверженные фоновой или гомеостатической пролиферации, а также макрофаги, незрелые вирусные частицы и клетки, возникающие в процессе формирования Т-клеточного иммунного ответа.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)

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](https://doi.org/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. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2023. V. 18. No. 2. P. 543–567. doi: [10.17537/2023.18.543](https://doi.org/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. В: *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. Черешнев В.А., Бажан С.И., Бахметьев Б.А., Гайнова И.А., Бочаров Г.А. Системный анализ патогенеза ВИЧ-инфекции. *Успехи современной биологии*. 2012. Т. 132. № 2. С. 115–140.
5. Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш. *Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения*. М.: Гэотар-Медиа, 2022. 408 с.
6. Bousso P., Robey E. Dynamics of CD8⁺ T cell priming by dendritic cells in intact lymph nodes. *Nature Immunology*. 2003. V. 4. P. 579–585. doi: [10.1038/ni928](https://doi.org/10.1038/ni928)
7. Huang W.-z., Hu W.-h., Wang Y., Chen J., Hu Z.-q., Zhou J., Liu L., Qiu W., Tang F.-z., Zhang Sh.-c. et al. A Mathematical Modelling of Initiation of Dendritic Cells-Induced T Cell Immune Response. *International Journal of Biological Sciences*. 2019. V. 15. No. 7. P. 1396–1403. doi: [10.7150/ijbs.33412](https://doi.org/10.7150/ijbs.33412)
8. Savinkov R., Grebennikov D., Puchkova D., Chereshev V., Sazonov I., Bocharov G. Graph Theory for Modeling and Analysis of the Human Lymphatic System. *Mathematics*. 2020. V. 8. No. 12. Article No. 2236. doi: [10.3390/math8122236](https://doi.org/10.3390/math8122236)
9. Перцев Н.В. Применение дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием в компартментных моделях живых систем. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2021. Т. 24. № 3. С. 55–73. doi: [10.33048/SIBJIM.2021.24.305](https://doi.org/10.33048/SIBJIM.2021.24.305)
10. Deng Q., Guo T., Qiu Z., Chen Y. A mathematical model for HIV dynamics with multiple infections: implications for immune escape. *J. Math. Biol.* 2024. V. 89. Article No. 6. doi: [10.1007/s00285-024-02104-w](https://doi.org/10.1007/s00285-024-02104-w)
11. Murugan P., Mani P. Threshold dynamics of time-delay in HIV infection model with immune impairment. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*. 2025. V. 18. No. 9. P. 2356–2378.

doi: [10.3934/dcdss.2024066](https://doi.org/10.3934/dcdss.2024066)

12. Mainou E., Ribeiro R.M., Conway J.M. Modeling dynamics of acute HIV infection incorporating density-dependent cell death and multiplicity of infection. *PLoS Comput. Biol.* 2024. V. 20. No. 6. Article No. e1012129. doi: [10.1371/journal.pcbi.1012129](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1012129)
13. Shcherbatova O., Grebennikov D., Sazonov I., Meyerhans A., Bocharov G. Modeling of the HIV-1 Life Cycle in Productively Infected Cells to Predict Novel Therapeutic Targets. *Pathogens*. 2020. V. 9. No. 4. Article No. 255. doi: [10.3390/pathogens9040255](https://doi.org/10.3390/pathogens9040255)
14. Ghosh T., Roy P.K. Critical Analysis of FDA-Approved Dual Inhibitor Cabenuva to HIV Replication Kinetics: A Mathematical Study. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2025. V. 20. No. 2. P. 236–268. doi: [10.17537/2025.20.236](https://doi.org/10.17537/2025.20.236)
15. Rong S.Y., Guo T., Smith J.T., Wang X. The role of cell-to-cell transmission in HIV infection: insights from a mathematical modeling approach. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2023. V. 20. No. 7. P. 12093–12117. doi: [10.3934/mbe.2023538](https://doi.org/10.3934/mbe.2023538)
16. Guo T., Qiu Z., Kitagawa K., Iwami S., Rong L. Modeling HIV multiple infection. *Journal of Theoretical Biology*. 2021. V. 509. Article No. 110502. doi: [10.1016/j.jtbi.2020.110502](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110502)
17. Pankavich S. The Effects of Latent Infection on the Dynamics of HIV. *Differ. Equ. Dyn. Syst.* 2016. V. 24. P. 281–303. doi: [10.1007/s12591-014-0234-6](https://doi.org/10.1007/s12591-014-0234-6)
18. Marchenko M.A., Mikhailov G.A. Parallel realization of statistical simulation and random number generators. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*. 2002. V. 17. No. 1. P. 113–124. doi: [10.1515/rnam-2002-0107](https://doi.org/10.1515/rnam-2002-0107)
19. Marchenko M. PARMONC – A Software Library for Massively Parallel Stochastic Simulation. In: *Parallel Computing Technologies (PaCT 2011)*. Ed. Malyshev V. Berlin, Heidelberg: Springer, 2011. P. 302–316. (Lecture Notes in Computer Science, V. 6873). doi: [10.1007/978-3-642-23178-0_27](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23178-0_27)
20. Михайлов Г.А., Войтишек А.В. Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло. М.: Академия, 2006. 368 с.
21. Перцев Н.В., Бочаров Г.А., Логинов К.К. Математическое моделирование начального этапа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле. *Математическая биология и биоинформатика*. 2024. Т. 19. № 1. С. 112–154. doi: [10.17537/2024.19.112](https://doi.org/10.17537/2024.19.112)
22. Крамер Г. Математические методы статистики. М.: Мир, 1975. 648 с.

Рукопись поступила в редакцию 21.11.2025

Переработанный вариант поступил 02.12.2025

Дата опубликования 18.12.2025

Stochastic Modeling of HIV-1 Infection Dynamics in the Lymph Node Taking Into Account Contact Interactions between CD4+ T-Lymphocytes and Dendritic Cells

Loginov K.^{1,2}, Pertsev N.^{1,2}

¹*Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

²*Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

Abstract. A continuously discrete stochastic model describing the dynamics of HIV-1 infection in the lymph node during the initial period of infection development is presented. The model uses two types of target cells for viral particles: CD4+ T lymphocytes and dendritic cells. The contacts of viral particles with CD4+ T lymphocytes lead to the absorption of viral particles and the transformation of CD4+ T lymphocytes into latently infected cells. Dendritic cells that capture viral particles go through an intermediate stage of development and turn into antigen-presenting cells capable of making contact with latently infected and uninfected CD4+ T lymphocytes. As a result of the contact interaction of these cells, complexes are formed that activate the proliferation of CD4+ T-lymphocytes, followed by the formation of productively infected cells. The Monte Carlo method was used to perform computational experiments with the model. The planning of computational experiments and preliminary calculations were carried out on the basis of a deterministic analogue of the model in the form of a nonlinear system of delay differential equations. The results of calculations for estimating model parameters when fitting solutions to real data on the number of viral particles in the blood in the acute phase of HIV-1 infection kinetics, including the eclipse phase, are presented. The conditions of development and attenuation of HIV-1 infection in the lymph node were studied depending on the parameters reflecting the competition of CD4+ T-lymphocytes and dendritic cells for contacts with viral particles, from the duration of the intermediate stage of formation of antigen-presenting dendritic cells and the average time to activation of reproduction of uninfected and latently infected CD4+ T-lymphocytes.

Key words: HIV-1 infection, lymph node, CD4+ T-lymphocytes, dendritic cells, stochastic model, delay differential equations, Monte Carlo method, computational experiment