

УДК 519.615, 519.63

АНАЛИЗ МОДЕЛИ ВИЧ: ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ И ЧИСЛЕННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ

© С.И. Солодушкин, И.Ф. Юманова

Ключевые слова: уравнение переноса с запаздыванием; численные методы; ВИЧ. Рассматривается модель динамики ВИЧ — система функционально-дифференциальных уравнений в обыкновенных и частных производных. Задача идентификации параметров по наблюдениям за динамикой системы формализуется, как задача минимизации функционала рассогласования, которая сводится к системе нелинейных уравнений. Для решения последней предложен адаптивный алгоритм на базе метода Вегстейна.

Функционально-дифференциальные уравнения в частных производных возникают при моделировании взаимодействия иммунной системы и ВИЧ. Например,

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= \nu(t) - \mu_T T(t) + rT(t - \tau_1) \frac{V(t - \tau_1)}{C + V(t - \tau_1)} - k_V T(t)V(t) \\ I(t, 0) &= k_V T(t)V(t) \\ \frac{\partial I(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial I(t, a)}{\partial a} &= -\mu_I I(t, a) - rI(t - \tau_2, a - \tau_2) \frac{V(t - \tau_2)}{C + V(t - \tau_2)} \\ \frac{dV(t)}{dt} &= Nr \frac{V(t - \tau_2)}{C + V(t - \tau_2)} \int_0^{a_{max}} I(t - \tau_2, a - \tau_2) da - k_T T(t)V(t) + \frac{g_V V(t)}{B + V(t)}, \end{aligned} \quad (1)$$

где T, I, V — число неинфицированных $CD4^+$, инфицированных $CD4^+$ и ВИЧ на мл крови, соответственно, является обобщением [1]. Введено временное запаздывание τ_1 — время, требующееся на пролиферацию после встречи $CD4^+$ с ВИЧ; инфицированные клетки также могут быть стимулированы к пролиферации, в результате чего гибнут ввиду высокой вирусной нагрузки [2]; τ_2 — время, в течение которого гибнут пролиферирующие инфицированные $CD4^+$. Популяция $I(t, a)$ структурирована по длительности инфицирования a , $a \in [0, a_{max}]$, a_{max} — время жизни инфицированных $CD4^+$. Динамика системы изучается на временном промежутке $[0, \theta]$.

Для проведения экспериментов необходимо оценить параметры модели. Введем следующие обозначения: $p^* = (p_1^*, \dots, p_l^*)$ — вектор оцениваемых параметров; $T(t; p)$, $I(t, a; p)$, $V(t; p)$ — решение (1) при некотором p ; $T^*(t)$, $I^*(t, a)$, $V^*(t)$ — наблюдаемое решение, причем $\|T^*(t) - T(t; p^*)\| < \xi_T$, $\|I^*(t, a) - I(t, a; p^*)\| < \xi_I$, $\|V^*(t) - V(t; p^*)\| < \xi_V$. Задачу идентификации формализуем как задачу минимизации функционала рассогласования

$$\Psi(p) = \int_0^\theta \left[\frac{(T(t; p) - T^*(t))^2}{\xi_T} + \frac{(V(t; p) - V^*(t))^2}{\xi_V} + \int_0^{a_{max}} \frac{(I(t, a; p) - I^*(t, a))^2}{\xi_I} da \right] dt$$

Перейдем от задачи минимизации к задаче решения системы нелинейных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Psi(p)}{\partial p_q} &= 2 \int_0^\theta \left[\frac{T(t; p) - T^*(t)}{\xi_T} \frac{\partial T(t; p)}{\partial p_q} + \frac{V(t; p) - V^*(t)}{\xi_V} \frac{\partial V(t; p)}{\partial p_q} + \right. \\ &\quad \left. + \int_0^{a_{max}} \frac{I(t, a; p) - I^*(t, a)}{\xi_I} \frac{\partial I(t, a; p)}{\partial p_q} da \right] dt = 0, \quad q = 1, \dots, l. \end{aligned} \quad (2)$$

Система (2) решается с помощью адаптивного алгоритма на базе метода Вегстейна:

1. Сводим систему (2) к задаче о неподвижной точке $p = \Phi(p)$, где $\Phi: \mathbb{R}^l \rightarrow \mathbb{R}^l$.
2. Выполняем построение итерационного процесса типа Манна–Ишикавы (иначе, процессов фейеровского типа) вида

$$p^{(k+1)} = \frac{\lambda^{(k)}}{1 + \lambda^{(k)}} p^{(k)} + \frac{1}{1 + \lambda^{(k)}} \Phi(p^{(k)}) \quad (k = 1, 2, \dots),$$

где $\lambda^{(k)} = (\lambda_1^{(k)}, \dots, \lambda_l^{(k)})$ — векторный параметр; $p^{(0)}$ — задаваемое начальное приближение, $p^{(1)} = \Phi(p^{(0)})$. В основе выбора параметров $\lambda^{(k)}$ покомпонентное, более тонко отслеживающее смещение приближений по каждой координате, применение метода Вегстейна к решению нелинейных систем в виде задачи о неподвижной точке [3].

Преимущество предложенного метода в том, что на каждом итерационном шаге производится одно вычисление функции Φ , не требуется вычисления ее производных и обращения матрицы Якоби.

Уравнения для T и V решаем методами типа Рунге–Кутты [4]. Уравнение для I решаем на сетке $x_i = ih$, $t_j = j\Delta$, где $\Delta = \theta/M$, $h = X/N$. Приближенное значение $I(t_j, a_i)$ обозначим I_j^i . Пусть $\lfloor \tau_2/h \rfloor = n$, $\lfloor \tau_2/\Delta \rfloor = m$; для вычисления $I(t_j - \tau_2, a_i - \tau_2)$ применяется кусочно-билинейная интерполяция, результат интерполяции обозначим $\tilde{I}_{j-m}^{i-n}$. При $s = 0.8$

$$\frac{I_{j+1}^i - I_j^i}{\Delta} + s \frac{I_{j+1}^{i+1} - I_{j+1}^i}{h} + (1-s) \frac{I_j^{i+1} - I_j^i}{h} = -\mu_I I_j^i - r \tilde{I}_{j-m}^{i-n} \frac{\tilde{V}_{j-n}}{C + \tilde{V}_{j-n}} \quad (3)$$

разностная схема является устойчивой [5, с. 324], и разностный метод (3) сходится.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirschner D. Using mathematics to understand HIV Immune Dynamics // Notices of the AMS, 1996. V. 43. № 2. P. 191-202.
2. Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection // Nature. 1995. Jan. V. 12. № 373 (6510). P. 123-126.
3. Юманова И.Ф. О применении метода Вегстейна к нелинейным системам // Современные проблемы математики. Тезисы международной (44 Всероссийской) молодежной школы-конференции. Екатеринбург: Институт математики и механики УрО РАН, 2013. С. 166-169.
4. Ким А.В., Пименов В.Г. i-гладкий анализ и численные методы решения функционально-дифференциальных уравнений. Москва; Ижевск: Регулярная и хаотическая динамика, 2004.
5. Самарский А.А. Теория разностных схем. М.: Наука, 1989.

Работа проведена при поддержке гранта РФФИ 13-01-00089 и АВЦП 1.994.2011.

Solodushkin S.I., Yumanova I.F. ANALYSIS OF HIV MODEL: PARAMETER ESTIMATION AND NUMERICAL EXPERIMENTS

We consider a model of HIV dynamics which is described by system of equations functional-differential equations. A parameter estimation problem according to the observations of the system dynamics is formalized as a mismatch functional minimization problem. The last is reduced to a system of nonlinear equations. To solve this system an adaptive algorithm based on Wegstein method is offered.

Key words: advection equation with time delay; numerical methods; HIV.