



MATHEMATICAL MODELING OF HIV WITH DELAY МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВІЛ ІЗ ЗАТРИМКОЮ

Zelensky K. / Зеленський К.Х.

Doctor of Technical Sciences, prof./ Доктор технічних наук, проф

ORCID: 0000-0003-1501-8214

Samolovov H./ Самоловов Є. Г.

Undergraduate / Магістр

*National Technical University of Ukraine, "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute",
department of biomedical cybernetics, 37 Peremohy Avenue, 03056, Kyiv, Ukraine.*

*Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського", кафедра біомедичної кібернетики,
Проспект Перемоги, 37, 03056, Київ, Україна.*

Анотація. Розглядається задача математичного моделювання ВІЛ-інфекції із затримкою та лікуванням. Математична модель процесу описується системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням. Розв'язання цієї системи рівнянь здійснюється ітераційним числово - аналітичним методом із застосуванням інтегрального перетворення Лапласа. Отримані результати математичного моделювання надають можливість вирішувати задачі дослідження і прогнозування розвитку інфекційних захворювань та застосовувати результати моделювання для діагностики персоніфікованих хворих.

Ключові слова: задача Коші, інфекційні захворювання, імунна система, інтегральне перетворення, ітераційні схеми, нелінійні диференціальні рівняння.

Вступ Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) — це вірус, який викликає синдром набутого імунодефіциту (СНІД), стан у людей, при якому імунна система починає слабшати, що призводить до небезпечних для життя інфекцій. Існує кілька інших шляхів передачі інфекції, наприклад, відкриті рани, слина та виразки. Існують деякі антиретровірусні (АРВ) препарати, які сьогодні допомагають імунній системі запобігати ВІЛ-інфекції, навіть якщо її неможливо вилікувати. Інгібітори зворотної транскриптази (ІЗТ) є одними з них, хіміотерапія, яка протидіє перетворенню РНК вірусу в ДНК (зворотна транскрипція), так що вірусна популяція буде мінімальною, а з іншого боку кількість у $CD4^+$ залишається більшою, і господар може вижити. Інший є інгібіторами протеази (ІП), які перешкоджають виробленню вірусів з активно інфікованих $CD4^+$ Т-клітин [1-4].

Інфекція вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) характеризується трьома різними фазами: а саме первинна інфекція, клінічно безсимптомна стадія (хронічна інфекція), і синдром набутого імунодефіциту (СНІД) або медикаментозна терапія. Під час первинної інфекції вірусне навантаження в периферичній крові відчуває значне підвищення до пікового рівня, після чого спостерігається зниження до стійкого стану, який називають вірусною контрольною точкою [13]. Надзвичайно високе вірусне навантаження під час первинної інфекції призводить до активації $CD4^+$ Т-клітин, які визнані цитотоксичними Т-клітинами (CTL), здатними пригнічувати реплікацію вірусу.

Математичні моделі ВІЛ-інфекції можуть надати уявлення про динаміку вірусного навантаження *in vivo* і відігравати значну роль для кращого розуміння ВІЛ/СНІДу та медикаментозної терапії.



Вважається, що ЦТЛ є основним імунним фактором господаря для визначення вірусного навантаження. Коли ВІЛ проникає в організм, він націлений на $CD4^+$ Т-клітини. Ці клітини можна вважати командними центрами імунної системи.

CTL – це клітини, які мають на меті ліквідувати інфекцію шляхом знищення інфікованих клітин [6].

У математичні моделі для вивчення динаміки вірусів були включені часові затримки [15,16]. Припускаючи, що рівень клітин-мішеней постійний і що інгібітор протеази 100% ефективний, у [11] отримано експресію вірусного навантаження.

Поєднання внутрішньоклітинної затримки із антиретровірусним лікуванням призвело до значного збільшення оціненої величини загибелі інфекції.

Часова затримка являє або час, необхідний інфікованим клітинам для вироблення віріонів після проникнення вірусу, або час, необхідний для виникнення імунної відповіді $CD4^+$ Т-клітин.

Загалом, включення більш за одну часову затримку створює проблеми для математичного аналізу моделі та порівняння прогнозів моделі з експериментальними даними.

Постановка задачі

Модель розглядає чотири змінні стану: $Z(t)$ -- концентрація неінфікованих клітин, $I(t)$ -- концентрація інфікованих клітин, $V(t)$ -- концентрація вільних вірусних частинок, а $T(t)$ -- концентрація CTL в момент часу t .

Для опису динаміки клітин зроблено такі припущення: неінфіковані клітини виробляються з постійною швидкістю λ і гинуть зі швидкістю m . Виробляються інфіковані клітини від неінфікованих клітин і вільних вірусів зі швидкістю r і гинуть зі швидкістю u (середня тривалість життя інфікованої клітини $1/u$). З інфікованих клітин виробляються вільні віруси зі швидкістю kI і спадають зі швидкістю v (середній час життя вільної вірусної частинки дорівнює $1/v$). Швидкість проліферації CTL у відповідь на антиген визначається за допомогою a .

За відсутності стимуляції CTL розпадаються зі швидкістю n . Інфіковані клітини вбиваються CTL зі швидкістю s . Внутрішньоклітинна затримка, τ , є час, необхідний для інфікованих клітин, щоб виробити віріони після проникнення вірусу. Модель задається такою системою звичайних диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dZ(t)}{dt} = \lambda - mZ(t) - rV(t)Z(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = rV(t+\tau)Z(t+\tau) - uI(t) - sI(t)T(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} = kI(t) - vV(t), \\ \frac{dT(t)}{dt} = aI(t)T(t) - nT(t) \end{cases} \quad (1)$$



Початковими умовами для системи (1) є

$$Z(\theta) = \varphi_1(\theta), I(\theta) = \varphi_2(\theta), V(\theta) = \varphi_3(\theta), T(\theta) = \varphi_4(\theta), -\tau \leq \theta \leq 0 \quad (2)$$

$$\varphi = [\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4]^T \in C([-\tau, 0]).$$

Моделювання динаміки ВІЛ-інфекції

Запишемо цю систему рівнянь у "стандартному" вигляді із відокремленням нелінійних частин:

$$\begin{cases} \frac{dZ(t)}{dt} + mZ(t) = \lambda + N_Z(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} + uI(t) = N_I(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} + vV(t) = kI(t), \\ \frac{dT(t)}{dt} + nT(t) = N_T(t) \end{cases} \quad (3)$$

$$N_Z(t) = -rV(t)Z(t); \quad N_I(t) = rV(t-\tau)Z(t-\tau) - sI(t)T(t); \quad N_T(t) = aI(t)T(t) \quad (4)$$

Розв'язок лінійної частини отримуємо у вигляді (із урахуванням початкових умов)

$$Z^{(0)}(t) = z_0 + z_1 e^{-mt}, \quad I^{(0)}(t) = I_0 e^{-ut}, \quad V^{(0)}(t) = V_0 e^{-vt}, \quad T^{(0)}(t) = T_0 e^{-nt}. \quad (5)$$

Застосуємо (згідно [17]) до системи рівнянь (3) інтегральне перетворення Лапласа.

$$\begin{cases} \bar{Z}(p) = \frac{T_0}{p+m} + \frac{\lambda}{p(p+m)} + \frac{1}{p+m} \mathcal{L}[N_Z(t)], \\ \bar{I}(p) = \frac{I_0}{p+u} + \frac{1}{p+u} \mathcal{L}[N_I(t)], \\ \bar{V}(p) = \frac{V_0}{p+v} + \frac{1}{p+v} \mathcal{L}[kI(t)], \\ \bar{T}(p) = \frac{T_0}{p+n} + \frac{1}{p+n} \mathcal{L}[N_T(t)] \end{cases} \quad (6)$$

Замістимо вирази (5) у (4).

$$N_Z^{(0)}(t) = -r[z_0 + z_1 e^{-mt}] I_0 e^{-ut} = -rI_0 [z_0 e^{-ut} + z_1 e^{-(m+u)t}] \rightarrow \frac{c_0^Z + c_1^Z p}{c_3^Z + c_4^Z p + c_5^Z p^2}; \quad (7)$$

$$N_I(t) = rV(t+\tau)Z(t+\tau) - sI(t)T(t) = rV_0 [(z_0 e^{-v(t+\tau)} + z_1 e^{-(v+m)(t+\tau)}) - sV_0 T_0 e^{-(v+n)t}].$$

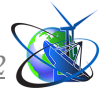
Щоб урахувати затримку τ у цьому виразі, скористаємося відомою формулою операційного числення []:

$$g(t+\tau) \rightarrow G(p) = e^{p\tau} \left[F(p) - \int_0^\tau e^{-p\xi} f(\xi) d\xi \right]. \quad (8)$$

$$\bar{N}_I^{(0)}(p) = V_0 \left[\frac{rz_0(1+e^{-v\tau})}{p+v} + \frac{rz_1(1+e^{-(m+v)\tau})}{p+v+m} - \frac{sV_0 T_0}{p+v+n} \right] \rightarrow \frac{c_0^I + c_1^I p}{c_3^I + c_4^I p + c_5^I p^2}. \quad (9)$$

Замістимо тепер вираз (7) у перше рівняння (6), а вираз (8) у друге рівняння (6).

$$Z^{(1)}(t) = Z^{(0)}(t) + \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{p+m} \frac{c_0^Z + c_1^Z p}{c_3^Z + c_4^Z p + c_5^Z p^2} \right\}.$$



У просторі оригіналів цьому виразу відповідає вираз

$$Z^{(1)}(t) = Z^{(0)}(t) + \int_0^t e^{-m(t-\xi)} e^{-\alpha^Z \xi} [b_1^Z f_1(\omega^Z \xi) + b_2^Z f_2(\omega^Z \xi)] d\xi. \quad (10)$$

Маємо інтеграл згортки, що дорівнює

$$\int_0^t e^{-\gamma(t-\xi)} e^{-\alpha \xi} [b_1 f_1(\omega \xi) + b_2 f_2(\omega \xi)] d\xi = e^{-\alpha t} [c_1 f_1(\omega t) + c_2 f_2(\omega t)] - c_2 e^{-\gamma t}. \quad (11)$$

Стосовно $Z(t)$ коефіцієнти обчислюються так:

$$c_1^Z = \frac{-\beta b_1 + \omega^Z b_2}{\beta^2 + (\omega^Z)^2}; c_2^Z = -\frac{\beta b_2 \pm \omega^Z b_1}{\beta^2 + (\omega^Z)^2}, \beta = \alpha^Z - m; (\gamma = m); \alpha^Z = \frac{b_4^Z}{2}, (\omega^Z)^2 = b_3^Z - (\alpha^Z)^2.$$

Тоді вираз (10) набуває вигляду

$$Z^{(1)}(t) = e^{-\alpha^Z t} [c_1^Z f_1(\omega t) + c_2^Z f_2(\omega^T t)] + c_6^Z e^{-m t}, c_6^Z = z_1 - c_2^T, c_0^Z = z_0. \quad (12)$$

Із урахуванням викладеного для решти невідомих функцій отримаємо аналогічні вирази:

$$I^{(1)}(t) = e^{-\alpha^I t} [c_1^I f_1(\omega^I t) + c_2^I f_2(\omega^I t)] + c_6^I e^{-m t}. \quad (13)$$

Із урахуванням (13) для $V^{(1)}(t)$, $T^{(1)}(t)$ маємо вирази, аналогічні (13) з коефіцієнтами $c_k^V, c_k^T, k = \overline{0, 6}$.

$$V^{(1)}(t) = V_0 e^{-m t} + k I^{(1)}(t); \quad (14)$$

$$T^{(1)}(t) = T_0 e^{-m t} [1 + I^{(1)}(t)]. \quad (15)$$

Друга ітерація. Отримаємо зображення за Лапласом члену $rV^{(1)}(t)Z^{(1)}(t)$.

$$\begin{aligned} & \mathcal{L}\{rV^{(1)}(t)Z^{(1)}(t)\} \\ &= r\mathcal{L}\left\{ \left[e^{-\alpha^Z t} [c_1^Z f_1(\omega t) + c_2^Z f_2(\omega^T t)] + c_6^Z e^{-m t} \right] \cdot \left[e^{-\alpha^I t} [c_1^I f_1(\omega^I t) + c_2^I f_2(\omega^I t)] + c_6^I e^{-m t} \right] \right\} \\ &= \frac{d_0^Z + d_1^Z p}{d_3^Z + d_4^Z p + d_5^Z p^2} + \frac{d_2^Z}{p}. \end{aligned}$$

Коефіцієнти d_k^Z отримано за допомогою застосування алгоритмів еквівалентного спрощення дробово-раціональних виразів і реалізації мовою програмування С.

Перетворення аналогічної складової у рівнянні для $I(t)$ (друге рівняння системи (10) ускладнюється із-за наявності аргументу запізнення τ . Відповідно до формули (8) після виконання відповідних перетворень отримаємо:

$$r\mathcal{L}_i[Z^{(1)}(t+\tau)V^{(1)}(t+\tau)] = \left[\frac{d_0^I + d_1^I p}{d_3^I + d_4^I p + p^2} + \frac{d_2^I}{p} + \frac{d_6^I}{p+u} \right].$$

У цьому виразі коефіцієнти $d_k^I = d_k^I(\tau)$, $k = \overline{0, 6}$, залежать від параметра затримки τ .

Заміщення цього виразу у друге рівняння системи (6) і виконання відповідних перетворень дає для $I^{(1)}(t)$

$$I^{(1)}(t) = e^{-\alpha^I t} [c_1^I f_1(\omega^I t) + c_2^I f_2(\omega^I t)] + c_6^I e^{-m t}. \quad (16)$$

Відповідно, на другій ітерації коефіцієнти в усіх розв'язках залежатимуть від параметра затримки τ . Подальші ітерації реалізуються за аналогічною



схемою. $m = 1, 2, \dots$

$$V^{(m)}(t) = e^{-\alpha^V t} [c_1^V f_1(\omega^V t) + c_2^V f_2(\omega^V t)] + c_6^V e^{-\nu t}.$$

$$T^{(m)}(t) = e^{-\alpha^T t} [c_1^T f_1(\omega^T t) + c_2^T f_2(\omega^T t)] + c_6^T e^{-\mu t}.$$

Результати моделювання

Розроблений програмний код мовою С реалізує ітераційний процес пошуку розв'язків системи нелінійних рівнянь (3) із відповідними початковими умовами та значеннями параметрів [4].

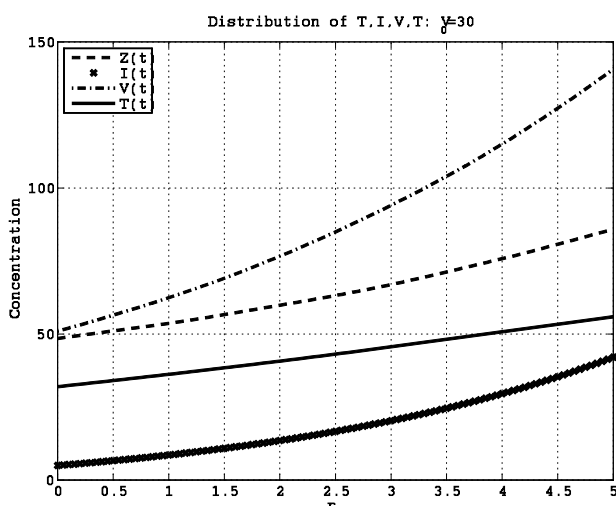


Рис.1 Густина за $V_0 = 50$

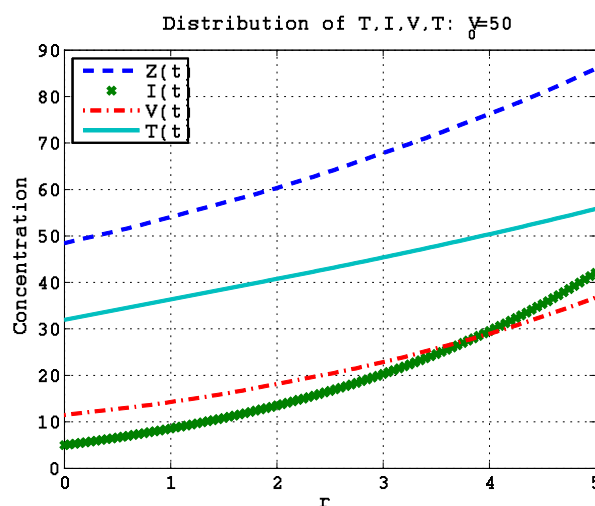


Рис.2 Густина за $V_0 = 30$

На рис. 1, 2 приведено результати моделювання -- розподіл функцій $Z(t)$, $I(t)$, $V(t)$ і $T(t)$ після реалізації трьох ітерацій числово-аналітичного методу розв'язання систем нелінійних рівнянь.

Висновки Сформульована задача дослідження виникнення та розповсюдження ВІЛ-інфекції. Оскільки система диференціальних рівнянь, що описують динаміку ВІЛ-інфекції, є системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням, у роботі запропоновано метод розв'язання цієї системи числово-аналітичним методом, що надало змогу вирішити складну задачу розв'язання нелінійних рівнянь із запізненням і отримати результат у квадратурах.

Суттєва перевага застосування ітераційного числово-аналітичного методу розв'язання задач, що описуються системами нелінійних диференціальних рівнянь із початковими умовами (задача Коші) полягає у можливості аналізу процесів, що досліджуються, за різних значень визначальних параметрів без необхідності кожного разу вирішувати цю задачу методами, що ґрунтуються на різницевих апроксимаціях вихідної системи рівнянь.

Бібліографія

1. Akinboro F., Alao S., Akinpelu F. Optimal Control of Drug in an HIV Immunological Model, *IOSR Journal of Mathematics (IOSR-JM)*, 2014, V.10, N.4, зб. 98-105
2. Joshi H. Optimal Control of an HIV Immunology Model, *Optimal. Control Appl. Meth.*, 2002, vol 23, pp. 199-213.



3. Pawelek K., Liu S., Pahlevani F. A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data *Math Biosci.*, 2012, V. 235, №1, pp. 98–109.
4. Rodrigues F., Silva C., Torres D. Optimal control of a delayed HIV model. *Discrete and continuous dynamical systems series B*, V. 23, N 1, 2018, pp. 443--458
5. Allali K., Harroudi S., Torres D. Analysis and optimal control of an intracellular delayed HIV model with CTL immune response, *Math. Comput. Sci.*, 12, 2018, pp. 111--127.
6. Ciupe M., Bivort B., Bortz D. Estimating kinetic parameters from HIV primary infection data through the eyes of three different mathematical models. *Math Biosci.*, 200, 2006, pp. 1–27.
7. Culshaw R., Ruan S., Spiteri R. Optimal HIV treatment by maximising immune response, *J. Math. Biol.*, 48, 2004, pp. 545--562.
8. Culshaw R., Ruan S, Webb G. A mathematical model of cell-to-cell spread of HIV-1 that includes a time delay. *J Math Biol.*, 46, 2003, pp. 425–44.
9. Li J., Kuang Y. Analysis of a model of the glucose-insulin regulatory system with two delays. *SIAM J Appl Math.*, 67, 2007, pp. 757–76.
10. Nelson P., Murray J., Perelson A.. A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay. *Math Biosci.*, 163, 2000, pp. 201–15.
11. Nelson P., Perelson A. Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection. *Math Biosci.*, 179, 2002, pp. 73–94.
12. Wang L., Li M. Mathematical analysis of the global dynamics of a model for HIV infection of CD4+ T cells. *Math Biosci.*, 200, 2006, pp. 44–57.
13. Zhu H., Zou X. Dynamics of a HIV-1 infection model with cell-mediated immune response and intracellular delay. *Disc Cont Dyan Syst B*, 12, 2009, pp. 511–24.
14. Marsudi N., Wibowo R. Application of optimal control strategies for the spread of HIV in a Population, *Research Journal of Life Science*, 4 (1), 2017, pp. 1-9.
15. Tarfulea N. A Mathematical Model of HIV Infection with Cellular and Immune Delays. *Applied Mathematics & Information Sciences*, 12, No. 5, 2018, pp. 917-921.
16. Tarfulea N. Drug therapy model with time delays for HIV infection with virus-to-cell and cell-to-cell transmissions, *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 2018. <https://doi.org/10.1007/s12190-018-1196-6>
17. Zelensky K.Kh. Mathematical modeling of nonlinear polymer materials in extruders. Author. diss... of Doctor of Technical Sciences, 2021, Kyiv, 43 p

Summary. The problem of mathematical modeling of HIV infection with delay and treatment is considered. The mathematical model of the process is described by a system of nonlinear differential equations with a delay. The solution of this system of equations is carried out by an iterative numerical-analytical method using the integral Laplace transform. The obtained results of mathematical modeling provide an opportunity to solve the problems of research and forecasting the development of infectious diseases and to apply the results of modeling for the diagnosis of personalized patients.

Key words: Cauchy problem, infectious diseases, immune system, integral transformation, iterative schemes, nonlinear differential equations.