

Численное исследование начального этапа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле на основе стохастической модели и метода Монте–Карло

Логинов К.К.^{1, 2}

¹ Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН (Омский филиал), Новосибирск, Россия

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

kloginov85@mail.ru

Ключевые слова: лимфатический узел; стохастическая модель; иммунология; ВИЧ-1 инфекция; метод Монте-Карло; вычислительный эксперимент

Мотивация и цель: Одним из активно развивающихся направлений математического моделирования в иммунологии является использование различных детерминированных и стохастических стадия-зависимых моделей. Детерминированные модели иммунных процессов обычно строятся на основе систем дифференциальных уравнений, включая уравнения с запаздыванием [1, 2]. Настоящая работа посвящена моделированию начального этапа динамики ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле, в который проникло небольшое число вирусных частиц после инфицирования здорового человека в момент времени $t = 0$. Длительность промежутка моделирования $[0; T_{mod}]$ составляет несколько суток. В этом случае численность популяций вирусных частиц и инфицированных клеток достаточно мала, что делает не совсем пригодным применение известных детерминированных моделей для изучения динамики инфекции в указанный период. Для построения стохастической модели требуется использование целочисленных переменных, отражающих текущее количество вирусных частиц и клеток, а также дополнительных переменных, учитывающих предысторию формирования популяций вирусных частиц, инфицированных и продуктивно-инфицированных клеток [3, 4]. Целью работы является оценка вероятности завершения инфекционного процесса в зависимости от начального количества вирусных частиц и параметров модели, влияющих на распространение инфекции.

Методы и алгоритмы: При построении модели учитывается несколько факторов и событий, отражающих процесс развития ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле [5]. Принято, что клетками-мишенями для вирусных частиц являются CD4+ Т-лимфоциты в состоянии покоя – клетки T_0 . Клетки T_0 могут контактировать как с вирусными частицами V , так и с продуктивно-инфицированными клетками I_4 (клетками, производящими новые вирусные частицы V). В результате указанных контактов клетка T_0 превращается в зараженную клетку I_0 . Клетка I_0 может покидать лимфатический узел вследствие миграционного оттока. Активация клеток I_0 к размножению происходит в результате их контактов с антиген-презентирующими клетками A . Численность популяций клеток T_0 и A в лимфатическом узле принята постоянной.

Активированная клетка I_0 превращается в клетку I_1 , находящуюся в фазе G_1 клеточного цикла. После завершения фазы G_1 клеточного цикла клетка I_1

превращается соответственно в клетку I_2 , I_3 , I_+ с вероятностями α_{I_2} , α_{I_3} , α_{I_+} , $\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3} + \alpha_{I_+} = 1$. Здесь:

- I_2 – зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазах S – G_2 – M клеточного цикла;
- I_3 – зараженные клетки-мишени, остановленные в фазе G_2 клеточного цикла;
- I_+ – зараженные клетки-мишени, находящиеся в фазах S – G_2 – M клеточного цикла и продолжающие размножение за счет деления, но они и их потомки не способны к производству вирусных частиц (эти клетки в модели не рассматриваются).

Клетка I_2 спустя время $\omega_{I_2} = \text{const} > 0$ после своего появления завершает деление и образует две продуктивно-инфицированные клетки I_4 . Клетка I_3 спустя время $\omega_{I_3} = \text{const} > 0$ после своего появления превращается в продуктивно-инфицированную клетку I_4 (без деления). Выражение $2\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3}$ означает среднюю численность продуктивно-инфицированного потомства I_4 от одной клетки I_1 .

Клетка I_4 не способна к делению. Клетка I_4 после своего появления в течение периода длительностью ω_{I_4} производит новые вирусные частицы V с интенсивностью $\eta > 0$. Величина ω_{I_4} является случайной, ее распределение задается функцией дожития

$$P(\omega_{I_4} \geq a) = L_{I_4}(a), \quad 0 \leq a < \infty, \quad L_{I_4}(0) = 1.$$

При завершении периода длительностью ω_{I_4} клетка I_4 теряет свою продуктивную способность и в дальнейшем погибает под влиянием разрушительных для нее процессов, обусловленных производством вирусных частиц.

Вирусная частица V может покидать лимфатический узел вследствие миграционного оттока, а также может погибнуть в результате воздействия некоторых факторов. В модели не учитывается уменьшение численности популяций зараженных вирусами клеток I_0 , I_1 , I_2 , I_3 вследствие естественного старения и гибели под воздействием вирусного заражения. На рис. 1 представлена схема модели.

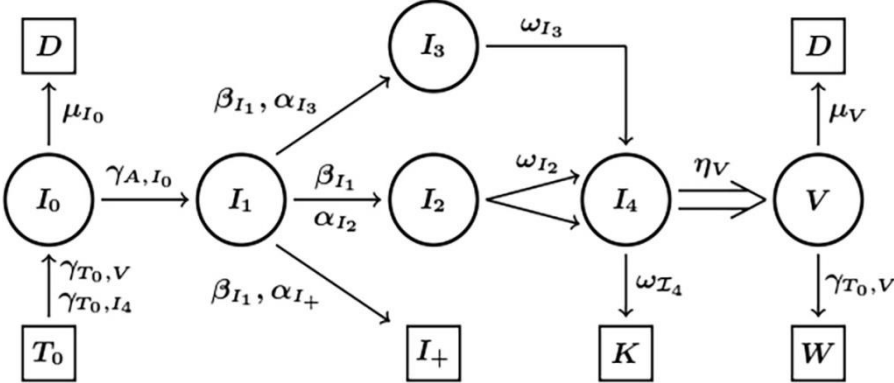


Рис. 1. Схема модели

В работе приведено описание модели в форме случайного процесса, переменными которого в каждый фиксированный момент времени являются: 1) численности популяций клеток и вирусных частиц – неотрицательные целочисленные случайные величины; 2) семейства уникальных типов клеток, учитывающие предысторию формирования популяций клеток I_2 , I_3 , I_4 . Представлен алгоритм численного моделирования на основе метода Монте-Карло [6, 7].

Результаты: Исследована динамика популяций вирусных частиц и клеток, получены оценки вероятности искоренения ВИЧ-1 инфекции в лимфатическом узле для различных значений коэффициента распространения инфекции R_0 , начальной численности вирусных частиц V_0 , а также различных законов распределения случайной величины ω_{I_4} с одним и тем же математическим ожиданием $E\omega_{I_4}$. Параметры модели выбирались в соответствии с работой [4], интервальные оценки численностей клеток, вирусных частиц и вероятности искоренения инфекции получены по выборке из 10 000 реализаций случайного процесса на уровне доверия 0.99. Для задания функции дожития $L_{I_4}(a)$ использовался экспоненциальный закон распределения, а также рассматривались степенное и равномерное на некотором конечном интервале распределения величины ω_{I_4} .

Выводы: Вычисления показывают, что для используемых распределений оценки вероятности искоренения инфекции в лимфатическом узле различаются в основном для экспоненциального и остальных распределений. Кроме того, при экспоненциальном законе распределения случайной величины ω_{I_4} основная часть траекторий общей численности инфицированных клеток и вирусных частиц попадает в нулевое поглощающее состояние за более короткий промежуток времени, чем при равномерном и степенном законах распределения.

Финансирование: Исследование поддержано Российским научным фондом (проект № 23-11-00116).

Numerical study of the initial stage of spread of HIV-1 infection in a lymphatic node based on a stochastic model and the Monte Carlo method

Loginov K.K.^{1, 2}

¹ Sobolev Institute of Mathematics (Omsk Branch), SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Marchuk Institute of Numerical Mathematics, RAS, Moscow, Russia

kloginov85@mail.ru

Key words: lymphatic node; stochastic model; immunology; HIV-1 infection; Monte Carlo method; computational experiment

Motivation and Aim: One of the actively developing directions of mathematical modeling in immunology is the use of various deterministic and stochastic stage-dependent models. Deterministic models of immune processes are usually research on the base of differential equations systems, including equations with delays [1, 2]. This work is devoted to modeling the initial period of the dynamics of HIV-1 infection in a lymphatic node into which a few numbers of viral particles have penetrated after

infection of a healthy individual at time $t = 0$. Simulation interval duration $[0; T_{mod}]$ is several days. In this case, the population size of viral particles and infected cells is quite small, and known deterministic models not entirely suitable for studying the dynamics of infection during the concerned period. To build a stochastic model, it is necessary to use integer variables reflecting the current quantity of viral particles and cells, as well as additional variables that take into account the history of the formation of populations of viral particles, infected and productively infected cells [3, 4]. The aim of the work is to estimate the probability of infectious process termination depending on the initial number of viral particles and model parameters influencing the spread of infection.

Methods and Algorithms: Several factors and events taking into account the development of HIV-1 infection in the lymphatic node is reflected for construction of model [5]. We assume that the target cells for viral particles are CD4+ T lymphocytes in a resting state – T_0 cells. Cells T_0 can contact both virus particles V and productively infected cells I_4 (cells producing new virus particles V). As a result of these contacts, T_0 cell become the infected I_0 cell. Cell I_0 may leave the lymphatic node due to migratory outflow. Activation of cells I_0 to reproduce occurs as a result of their contacts with antigen-presenting cells A . The population size of T_0 and A cells in the lymphatic node is assumed to be constant.

The activated cell I_0 become the cell I_1 in the G_1 phase of the cell cycle. After the completion of phase G_1 of the cell cycle, the cell I_1 become the cell I_2 , I_3 , I_+ , respectively, with probabilities α_{I_2} , α_{I_3} , α_{I_+} , $\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3} + \alpha_{I_+} = 1$. Designations:

- I_2 – infected target cells in the S – G_2 – M phases of the cell cycle;
- I_3 – infected target cells aborted in the G_2 phase of the cell cycle;
- I_+ – infected target cells in the S – G_2 – M phases of the cell cycle and continue to reproduce through fission, but they and their descendants are not capable of producing viral particles (these cells are not considered in the model).

The cell I_2 after time $\omega_{I_2} = const > 0$ after its appearance, completes division and forms two productively infected cells I_4 . The cell I_3 after time $\omega_{I_3} = const > 0$ after its appearance, become a productively infected cell I_4 (without division). Expression $2\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3}$ means the average number of productively infected progeny I_4 from one cell I_1 .

The cell I_4 is not capable of division. The cell I_4 after its appearance during a period of duration ω_{I_4} produces new viral particles V with intensity $\eta > 0$. The variable ω_{I_4} is random and its distribution is specified by the survival function

$$P(\omega_{I_4} \geq a) = L_{I_4}(a), \quad 0 \leq a < \infty, \quad L_{I_4}(0) = 1.$$

At the end of a period of duration ω_{I_4} the cell I_4 loses its productive ability and subsequently dies under the influence of destructive processes as the result of the production of viral particles.

Viral particle V can leave the lymphatic node due to migratory outflow and can also die as a result of exposure to some factors. The model does not take into account the decrease in the population of virus-infected cells I_0 , I_1 , I_2 , I_3 owing to natural aging and death under the influence of viral infection.

The diagram of the model is shown in the Fig. 1.

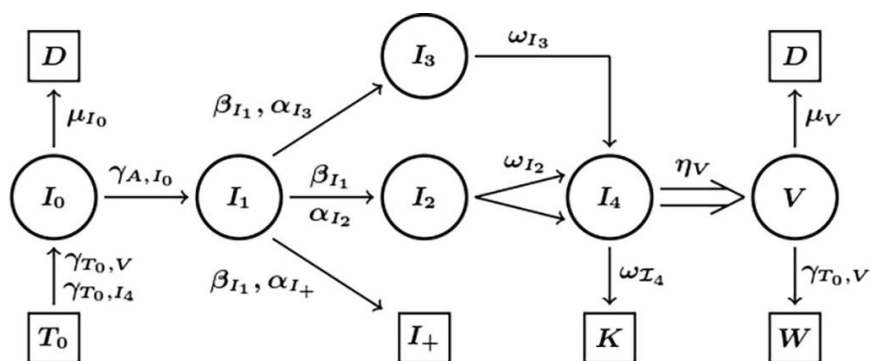


Fig. 1. Scheme of the model

Description of the model in the form of a random process is presented at work. The variables of this process at each fixed time point are: (1) the number of populations of cells and viral particles – non-negative integer random variables; (2) families of unique cell types taking into account the history of the formation of cell populations I_2, I_3, I_4 . A numerical simulation algorithm based on the Monte Carlo method is presented [6, 7]. **Results:** The dynamics of populations of viral particles and cells is studied, and estimates of the probability of HIV-1 infection eradication in the lymphatic node is obtained for various values of the infection spread coefficient R_0 , the initial quantity of viral particles V_0 as well as various laws of distribution of the random variable ω_{I_4} with the same mathematical expectation $E\omega_{I_4}$. The model parameters are chosen in accordance with [4], the numbers of cells, viral particles and the probabilities of infection eradication are estimated from a sample of 10000 realizations of the random process at a confidence level of 0.99. To set the survival function $L_{I_4}(a)$, the exponential distribution law is used, and also power law and uniform distribution on a some finite interval of the variable ω_{I_4} is considered.

Conclusion: Calculations show that for the specified distributions, estimates of the probability of infection eradication in a lymphatic node differ mostly for the exponential and other distributions. In addition, for the exponential law of distribution of the random variable ω_{I_4} , the main part of the trajectories of the total number of infected cells and viral particles get to zero absorbing state in a shorter period of time than for the uniform and power law of distribution.

Funding: The study is supported Russian Science Foundation (project No. 23-11-00116).

Список литературы/References

1. Bocharov G. et al. Human Immunodeficiency Virus Infection: From Biological Observations to Mechanistic Mathematical Modelling. *Math Model Nat Phenom.* 2012;7(5):78-104. doi 10.1051/mmnp/20127507
2. Черешнев В.А. и др. Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ инфекции. М.; Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2016 [Chereshnev V.A. et al. Introduction to the problems of modeling and managing the dynamics of HIV infection. Moscow; Izhevsk: Institute of Computer Research, 2016 (in Russian)]
3. Bocharov G.A., Loginov K.K., Pertsev N.V., Topchii V.A. Direct statistical modeling of HIV-1 infection based on a non-Markovian stochastic model. *Comp Math Math Phys.* 2021;61(8):1229-1251. doi 10.1134/S0965542521060026
4. Pertsev N.V., Loginov K.K. Stochastic Modeling in Immunology Based On a Stage-Dependent Framework with Non-Markov Constraints for Individual Cell and Pathogen Dynamics. *Math Biol Bioinf.* 2023;18(2):543-567. doi 10.17537/2023.18.543

5. Аббас А.К., Лихтман Э.Г, Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. М.: Гэотар-Медиа, 2022
[Abbas A.K., Likhtman E.G., Pillai Sh. Fundamentals of immunology. Functions of the immune system and their disorders. Moscow: Geotar-Media, 2022 (in Russian)]
6. Михайлов Г.А., Войтишек А.В. Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло. М.: Академия, 2006
[Mikhailov G.A., Voitishchek A.V. Numerical Statistical Simulation. Monte-Carlo Methods. Moscow: Akademia, 2006 (in Russian)]
7. Marchenko M. PARMONC – A Software Library for Massively Parallel Stochastic Simulation. In: Malyshkin V. (Ed.). Parallel Computing Technologies. Lecture Notes in Computer Science. Vol. 6873. Springer, 2011;302-316. doi 10.1007/978-3-642-23178-0_27