

Вычисление и анализ стационарных решений модели динамики инфекции COVID-19

Христиченко М.^{1*}, Нечепуренко Ю.¹, Гребенников Д.^{1, 2}, Бочаров Г.^{1, 2}

¹ Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

* misha.hrist@gmail.com

Ключевые слова: дифференциальные уравнения с запаздыванием; стационарные решения; методы вычислительной алгебры; анализ устойчивости; трассировка по параметру

Мотивация и цель: Одним из широко применяемых в настоящее время теоретических подходов к исследованию возможных хронических форм инфекционных заболеваний и разработке методов их лечения является использование математических моделей динамики заболеваний и иммунного ответа, представляющих собой системы дифференциальных уравнений с запаздыванием. Устойчивые нетривиальные стационарные решения таких моделей с достаточно высокой вирусной нагрузкой можно интерпретировать как хронические формы заболевания. Поэтому для исследования таких форм заболеваний необходимо вычислять и выполнять анализ стационарных решений систем с запаздыванием. В работах [1–4] авторами доклада были предложены методы вычисления стационарных решений систем с запаздыванием, исследования их устойчивости и их трассирования по параметрам моделей (исследования зависимости от параметров моделей). Ранее эти методы были успешно использованы для вычисления и анализа стационарных решений двух широко известных математических моделей вирусных инфекций: модели динамики экспериментальной инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита [5], и модели инфекции человека вирусами гепатита В, являющейся калиброванной версией модели противовирусного иммунного ответа Марчука–Петрова [6]. В частности, были впервые вычислены стационарные решения этих моделей, соответствующие хроническим формам заболеваний. Также впервые были найдены значения параметров моделей, при которых у них есть свойства гистерезиса (зависимости состояния модели от предыстории при изменении значений параметров) и бистабильности (наличие при одних и тех же значениях параметров двух устойчивых стационарных решений). Данный доклад посвящен применению разработанных методов для анализа стационарных решений модели динамики инфекции COVID-19, предложенной в [7].

Методы и алгоритмы: В работах [1–4] авторами доклада были предложены методы вычисления стационарных решений систем с запаздыванием, исследования их устойчивости и их трассирования по параметрам систем. Для вычисления стационарных решений предлагается использовать методы вычислительной алгебры, в частности реализованные в процедуре NSolve пакета Mathematica. Исследование асимптотической устойчивости стационарного решения сводится к решению нелинейной проблемы собственных значений с линейным и экспоненциальным вхождением спектрального параметра и к

проверке того, что все найденные собственные значения лежат строго в левой полуплоскости. Ведущие собственные значения вычисляются методом последовательных линейных проблем. Для вычисления начальных приближений исходная нелинейная проблема собственных значений аппроксимируется рациональной проблемой собственных значений, которая, в свою очередь, сводится к полиномиальной. Одновременное трассирование всех вещественных стационарных решений по параметру сводится к построению подмножеств некоторой действительной алгебраической кривой, на которых стационарные решения являются однозначными функциями варьируемого параметра.

Результаты: С помощью предложенных методов были вычислены стационарные решения модели COVID-19, соответствующие хроническим формам заболевания различной тяжести. Выполнен анализ зависимости стационарных решений модели и их устойчивости от значений различных параметров модели.

Выводы: Предложенные методы позволяют эффективно вычислять стационарные решения модели COVID-19 и выполнять их анализ. Эти методы позволяют эффективно искать в областях значений параметров модели те значения, при которых возможно хроническое течение заболевания, а также значения, при которых у модели появляются такие важные свойства как бистабильность и гистерезис. Полученные результаты позволяют глубже понять механизмы патогенеза неблагоприятных форм течения инфекции, вызванной вирусами SARS-CoV-2, и необходимы для дальнейшего анализа возможности построения режимов комбинированных терапий инфекции COVID-19.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 22-11-00025.

Computation and analysis of stationary solutions of the COVID-19 infection dynamics model

Khristichenko M.^{1*}, Nechepurenko Yu.¹, Grebennikov D.^{1, 2}, Bocharov G.^{1, 2}

¹ Marchuk Institute of Numerical Mathematics, RAS, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

* misha.hrist@gmail.com

Key words: delay differential equations; stationary solutions; computer algebra methods; stability analysis; tracing along the parameter

Motivation and Aim: Currently, one of the most common theoretical approaches to studying potentially possible chronic forms of infectious diseases and developing ways to treat them is the use of mathematical models of disease and immune response dynamics represented by systems of delay differential equations. Stable nontrivial stationary solutions of such models with sufficiently high viral load can be interpreted as chronic forms of disease. Therefore, to study such forms of diseases, it is essential to compute and perform analysis of stationary solutions of time-delay systems. In [1–4], the authors of the report proposed methods for computing stationary solutions of time-delay systems, analyzing their stability, and tracing them along the model parameters (analyzing dependence from the model parameters). Earlier, these methods were successfully used to compute and analyze stationary solutions of two widely known

mathematical models of viral infections: the model of the dynamics of experimental infection caused by lymphocytic choriomeningitis viruses [5] and the model of human infection by hepatitis B viruses, which is a calibrated version of the Marchuk–Petrov antiviral immune response model [6]. In particular, the stationary solutions of these models corresponding to chronic forms of diseases were computed for the first time. Moreover, for the first time the values of the model parameters at which the models exhibit the properties of hysteresis (dependence of the model state on the prehistory while changing the parameter values) and bistability (presence of two stable stationary solutions at the same parameter values) were found. This report is devoted to the application of the developed methods for analyzing stationary solutions of the COVID-19 infection dynamics model proposed in [7].

Methods and Algorithms: In [1–4], the authors of the report proposed methods for computing stationary solutions of time-delay systems, analyzing their stability, and tracing them by system parameters. To compute stationary solutions, it is proposed to use methods of computer algebra, in particular those implemented in the NSolve procedure of Mathematica. The study of asymptotic stability of the stationary solution is reduced to solving the nonlinear eigenvalue problem with linear and exponential entry of the spectral parameter, and checking that all found eigenvalues lie strictly in the left half-plane. The leading eigenvalues are computed by the method of successive linear problems. To compute the initial approximations, the original nonlinear eigenvalue problem is approximated by a rational eigenvalue problem, which in turn reduces to a polynomial one. Simultaneous tracing of all real stationary solutions along the parameter reduces to constructing subsets of some real algebraic curve on which the stationary solutions are single-valued functions of the varied parameter.

Results: Stationary solutions of the COVID-19 model corresponding to chronic forms of the disease of different severity were computed using the proposed methods. The dependence of stationary solutions of the model and their stability from the values of various model parameters was analyzed.

Conclusion: The proposed methods allow one to efficiently compute stationary solutions of the COVID-19 model and analyze them. These methods allow one to efficiently search in the regions of the model parameter values for values at which the chronic course of the disease is potentially possible, as well as for values at which the model can exhibit such important properties as bistability and hysteresis. The obtained results allow for deeper understanding of mechanisms behind the pathogenesis of adverse of the course of infection caused by SARS-CoV-2 viruses and are essential for further research into potential for developing combined therapy regimens for COVID-19 infection.

Funding: This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant 22-11-00025).

Список литературы/References

1. Nechepurenko Yu.M., Khristichenko M.Yu., Grebennikov D.S., Bocharov G.A. Bistability analysis of virus infection models with time delays. *Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. S*. 2020;13(9):2385-2401
2. Khristichenko M.Yu., Nechepurenko Yu.M., Grebennikov D.S., Bocharov G.A. Modelling chronic hepatitis B using the Marchuk-Petrov model. *J Phys Conf Ser.* 2021;2099:012036
3. Христиченко М.Ю., Нечепуренко Ю.М., Гребенников Д.С., Бочаров. Г.А. Численный анализ стационарных решений систем с запаздывающим аргументом в математической иммунологии. *Современная математика. Фундаментальные направления*. 2022;68(4):686-703
4. Sklyarova E.V., Nechepurenko Yu.M., Bocharov G.A. Numerical steady state analysis of the Marchuk–Petrov model of antiviral immune response. *Russ J Numer Anal Math Modell.* 2020;35(2):95-110

5. Bocharov G.A. Modelling the dynamics of LCMV infection in mice: conventional and exhaustive CTL responses. *J Theor Biol.* 1998;192(3):283-308
6. Marchuk G.I., Petrov R.V., Romanyukha A.A., Bocharov G.A. Mathematical model of antiviral immune response. I. Data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis B. *J Theor Biol.* 1991;151(1):1-40
7. Grebennikov D., Karsonova A., Loguinova M., Casella V., Meyerhans A., Bocharov G. Predicting the Kinetic Coordination of Immune Response Dynamics in SARS-CoV-2 Infection: Implications for Disease Pathogenesis. *Mathematics.* 2022;10:3154