

На правах рукописи



Леон Атупанья Мария Кристина

**МЕТОДЫ НЕЛИНЕЙНОГО АНАЛИЗА И
МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
ДИНАМИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Специальность 1.2.2 —

«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук

Москва — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель: кандидат физико-математических наук

Вольперт Виталий Айзикович

Официальные оппоненты: **Братусь Александр Сергеевич,**

доктор физико-математических наук, профессор,

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет транспорта",

профессор кафедры "Цифровые технологии управления транспортными процессами"

Колобов Андрей Владимирович,

кандидат физико-математических наук,

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Физический институт имени П.Н. Лебедева" Российской академии наук,

ученый секретарь

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем машиноведения Российской академии наук

Защита состоится 21 декабря 2022 г. в 16:30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.455.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук (ИВМ РАН) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, ауд. 727.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИВМ РАН и на официальном сайте диссертационного совета: <https://www.inm.ras.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью учреждения, просьба направлять по адресу: 119991, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, ИВМ РАН, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.455.01 Бочарову Г.А.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

24.1.455.01,

д. ф.-м. н.

Бочаров Геннадий Алексеевич

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Математическое моделирование биологических процессов является одной из наиболее динамичных и быстро развивающихся областей междисциплинарных исследований. Это развитие тесно связано с актуальностью и важностью научных задач по изучению наиболее распространенных заболеваний и отклонений в функционировании человеческого организма, а также их возможными приложениями в медицине и здравоохранении. Несмотря на огромный прогресс, достигнутый в теоретической и практической медицине в последние годы, сложность физиологических процессов в ряде случаев накладывает ограничения на применение эмпирических методов и требует более точного количественного описания, которое может быть достигнуто математическим и компьютерным моделированием. Кроме того, создание и исследование математических моделей в биомедицине помогает понять механизмы физиологических процессов при их нормальном и патологическом функционировании, а также разработать эффективные методы лечения различных заболеваний.

Один из существенных вариантов развития этих моделей, возникших в последнее время, заключается в использовании нелокальных реакционно-диффузионных уравнений, которые позволяют описать некоторые явления, играющие важную роль в биомедицинских процессах, в частности, при исследовании инфекционных заболеваний. Вирусные заболевания и их взаимодействие с иммунной системой человека остаются в центре медицинских исследований и практического здравоохранения, в частности, из-за таких заболеваний, как СПИД, туберкулез, гепатит, COVID-19 и т.д. Например, при математическом моделировании развития вирусной инфекции следует принимать во внимание пространственно-временную динамику распределения вируса в тканях организма.

Таким образом, исследование математических моделей иммунного ответа и разработка новых математических методов моделирования инфекционных заболеваний, а также их численное исследование является актуальной задачей.

Цель данной работы заключается в разработке методов анализа и моделирования для изучения динамики вирусной инфекции в организме человека с учетом иммунного ответа и мутации вирусов.

В рамках данной научной работы для достижения поставленной цели решаются следующие **задачи**:

1. Разработка методов линейного и нелинейного анализа для исследования нелокального эллиптического уравнения, описывающего распределение концентрации вируса в пространстве генотипов с учетом его мутации, репликации и конкуренции за ресурсы (клетки организма).

2. Разработка методов моделирования и анализа распространения и конкуренции двух вирусных квазивидов с учетом генотипа вируса для изучения условий возникновения новых квазивидов.
3. Разработка методов моделирования конкуренции двух штаммов вируса в организме для определения условий их сосуществования.
4. Разработка методов моделирования врожденного и приобретенного иммунных ответов на респираторную вирусную инфекцию для анализа влияния антител на инкубационный период, развитие и течение заболевания.
5. Разработка методов моделирования и анализа цитокинового шторма при респираторных вирусных инфекциях для исследования условий возникновения различных режимов цитокинового шторма.

Научная новизна:

1. Впервые исследуется полулинейное эллиптическое уравнение в неограниченных областях с интегральным членом при помощи методов нелинейного анализа, включающих метод Лере-Шраудера, топологическую степень для фредгольмовских и собственных операторов и априорные оценки решений в весовых пространствах.
2. Впервые применено уравнение нелокального эллиптического реакционно-диффузионного типа для описания распределения концентрации вируса. Уравнение описывает мутации генотипа вируса, репликацию и конкуренцию вируса за клетки организма. В отличие от известных моделей биологических популяций, в уравнении присутствует интегральный член.
3. Впервые разработаны методы исследования конкуренции двух вирусных квазивидов, принадлежащих различным пространствам генотипов. Отличительными особенностями модели являются принятая во внимание конкуренция вирусных квазивидов, а также получение условия их сосуществования. Модели со схожей постановкой ранее не рассматривались.
4. Разработаны методы исследования и моделирования врожденного и приобретенного иммунных ответов на вирусы типа SARS. Кроме того, отличительной особенностью также является разработанный и исследованный метод моделирования цитокинового шторма на основе модели иммунного ответа.

Методы исследования.

При проведении исследования использованы разработанные методы линейного и нелинейного анализа, основанные на априорных оценках решения. Предложенные методы линейного анализа включают в себя собственность, нормальную разрешимость, фредгольмовость и исследование спектральных свойств соответствующих операторов. Предложенные методы

нелинейного анализа применяются при исследовании и доказательстве существования решений разрабатываемых методов моделирования и включают в себя топологическую степень и метод Лере-Шаудера.

Кроме того, использованы также и классические методы исследования, включающие анализ обыкновенных дифференциальных уравнений и уравнений в частных производных, а также численное исследование соответствующих моделей. Среди методов исследования ОДУ были применены подходы, основанные на исследовании существования и устойчивости стационарных точек, исследовании траекторий в фазовом пространстве. Для исследования динамики решений было применено численное моделирование с использованием численных методов, наиболее адекватно подходящих к поставленной задаче.

Для численного решения уравнений в частных производных использованы конечно-разностные методы с явными и неявными схемами. Разностные задачи реализованы на языках C++ и Python.

Теоретическая и практическая значимость.

Полученные результаты исследований по описанию мутаций и эволюции вирусной инфекции могут применяться для исследования динамики вирусных квазивидов.

Разработанные математические методы моделирования на основе уравнений реакционно-диффузионного вида могут послужить основой для разработки моделей при исследовании особенностей определенных семейств вирусов.

Результаты исследования разработанного математического метода моделирования иммунного ответа могут применяться для выявления различных исходов инфекции вирусом SARS-CoV-2, а также сделать прогнозы и оценить относительную важность различных биологических параметров для исхода инфекции.

Исследования по разработке метода моделирования возникновения вируса и вирусных квазивидов были выполнены в рамках гранта № 18-11-00171 Российского научного фонда. Работа, посвященная моделированию врожденного и приобретенного иммунных ответов, выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: соглашение № 075-03-2020-223/3 (FSSF-2020-0018).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработаны методы моделирования динамики вирусной инфекции на основе нелокальных реакционно-диффузионных уравнений.
2. Разработаны методы качественного исследования моделей динамики вирусных квазивидов с использованием методов линейного и нелинейного анализа, включая топологическую степень для эллиптических задач в неограниченных областях.
3. Установлены закономерности развития режимов конкуренции вирусных квазивидов с использованием численных методов решения реакционно-диффузионных уравнений.

4. Для конечномерных динамических систем разработаны методы моделирования и интерпретации биомедицинских данных по динамике иммунного ответа на вирусы типа SARS-COVID, включая цитокиновый шторм.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты, изложенные в диссертации, докладывались на научных конференциях и семинарах: международная конференция «Математическое моделирование в биомедицине» (International Conference Mathematical Modelling in Biomedicine), г. Москва, сентябрь-октябрь 2019 г.; ежегодное собрание общества математической биологии, 2020 (Society for Mathematical Biology, SMB 2020 Annual meeting), онлайн, август 2020 г.; XII конференция по математическим моделям и численным методам в биологии и медицине (XII Conference on Mathematical Models and Numerical Methods in Biology and Medicine), г. Москва, ноябрь 2020 г.; международный воркшоп «Математическое моделирование в биомедицине» (International Workshop Mathematical modelling in biomedicine), г. Москва, ноябрь 2020 г.; семинар междисциплинарного научного центра «Математическое моделирование в биомедицине» Математического института им. С.М. Никольского РУДН, г. Москва, декабрь 2020г.; вебинар факультета естественных наук центрального университета Эквадора (Webinar de la facultad de Ciencias de la Universidad Central del Ecuador), онлайн, апрель 2021 г.; семинар M&S Decisions, Москва, декабрь 2021 г.; IAMCT Joint seminar, section Mathematical modeling (при РУДН), Москва, май 2022г.; Научный семинар по дифференциальным и функционально-дифференциальным уравнениям (при РУДН), Москва, мая 2022 г.; Семинар «Математическое моделирование в биологии и медицине» ИВМ РАН, онлайн, июнь 2022 г.

Основные результаты опубликованы в трудах международных конференций, индексируемых международных базах данных WoS (Web of Science) и Scopus.

Достоверность полученных в диссертации результатов обеспечивается, во-первых, строгостью используемого математического аппарата и полученных теоретических выводов. Во-вторых, использованием для численного решения всех задач хорошо известных методов численного интегрирования. В-третьих, подтверждением свойств построенных математических моделей клиническими данными.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 5 печатных изданиях [1–5], 5 из которых изданы в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science и Scopus и входят в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад. Все представленные в диссертации результаты получены при непосредственном участии диссертанта. Используемые программные средства разработаны автором самостоятельно.

В работе [1] диссертантом получены условия существования положительных ограниченных гладких решений для нелокального эллиптического уравнения в неограниченных областях. В [2] диссертантом доказано существование стационарных решений реакционно-диффузионного уравнения с интегральным членом, а также проведены численные эксперименты. В [3] диссертантом исследована, численно и аналитически, система из двух нелокальных реакционно-диффузионных уравнений в частном случае равных коэффициентов. Работа [4] опубликована диссертантом лично без соавторов. В [5] диссертантом сформулирована математическая модель врожденного иммунного ответа. Диссертантом исследована модель и определены различные режимы развития инфекции, а также разработана и исследована модель цитокинового шторма.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и 1 приложения. Полный объём диссертации составляет 151 страницу, включая 28 рисунков и 4 таблицы. Список литературы содержит 143 наименования.

Основное содержание работы

Во введении обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, формулируется цель, ставятся задачи работы, излагается научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Также представляются выносимые на защиту научные положения и описывается структура диссертации.

В начале первой главы проводится литературный обзор, включающий биологическую основу, подходы к моделированию вирусных инфекций и иммунного ответа, а также применение нелокальных реакционно-диффузионных уравнений в биомедицинских приложениях.

Первая глава посвящена исследованию полулинейного эллиптического уравнения с интегральным членом. Представлен метод изучения разрешимости нелокального реакционно-диффузионного уравнения в неограниченных областях при помощи методов линейного и нелинейного анализа, включающих метод Лере-Шраудера, топологическую степень для фредгольмовских и собственных операторов и априорные оценки решений в весовых пространствах.

Рассмотрено следующее уравнение

$$\Delta u + au(1 - I(u)) - F(u, x) = 0 \quad (1)$$

во всем пространстве \mathbb{R}^n , $n = 1, 2, 3$, где $I(u) = \int_{\mathbb{R}^n} u(x) dx$. Такие модели возникают в различных биологических и биомедицинских приложениях. В уравнении (1) диффузионный член описывает случайное движение отдельных объектов популяции (животные, клетки или вирусы). Второй член характеризует их размножение. Нелокальный термин размножения пропорционален плотности данной популяции $u(x)$ и имеющимся ресурсам $(1 - I(u))$, где

$I(u)$ соответствует ресурсам, потребляемым пропорционально общей популяции. Последний член характеризует гибель объектов популяции. Конкретная форма члена гибели зависит от приложений. В частности, в модели развития вирусной инфекции $f(u, x) = uf(u) + \sigma(x)u$ первый член в этой функции описывает устранение вируса вследствие иммунного ответа, а второй член - его естественную гибель.

Исследование уравнения (1) имеет некоторые специфические особенности: данное уравнение рассматривается в неограниченной области; имеет интегральный член и, возможно, разрывные коэффициенты. Общие эллиптические задачи в ограниченных областях с достаточно гладкой границей удовлетворяют свойству Фредгольма тогда и только тогда, когда удовлетворяются условие эллиптичности, условие собственной эллиптичности и условия Лопатинского. В случае неограниченных областей этих условий может быть недостаточно. Кроме того, наличие интегрального члена подразумевает интегрируемость решения и накладывает некоторые ограничения на функциональные пространства. Также представляют интерес уравнения с разрывными коэффициентами, поскольку они могут допускать явные аналитические решения.

Для доказательства существования решений уравнения (1), принимая во внимание указанные особенности, используется конструкция топологической степени для фредгольмовских и собственных операторов с нулевым индексом, рассматриваемых в некоторых специальных весовых пространствах, вместе с априорными оценками решений, позволяющими применить метод Лере-Шраудера.

Далее общая теория, разработанная в этой главе, применяется для более детального изучения моделей в последующих главах.

Вторая глава посвящена разработке методов моделирования, описывающих возникновение вирусных квазивидов. Рассмотрен вирусный квазивид как распределение плотности u , сосредоточенное вокруг некоторого значения генотипа x , где уравнение реакционно-диффузионного типа

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + au(1 - bI(u)) - uf(u) - \sigma(x)u \quad (2)$$

описывает динамику плотности распределения вируса в зависимости от генотипа x , где x и t - непрерывные переменные.

Первый член в правой части этого уравнения характеризует мутацию вируса. Предполагая, что существует последовательность обратимых мутаций с последовательными генотипами x_i , можно записать уравнение для плотности u_i вируса с генотипом x_i в виде: $\frac{du_i}{dt} = \mu(u_{i-1} - u_i) + \mu(u_{i+1} - u_i)$, где μ - частота мутаций. Это уравнение представляет собой дискретизированный вид уравнения диффузии с коэффициентом диффузии D , пропорциональным μ . Второй член описывает размножение вируса, пропорциональное плотности

вируса u и количеству неинфицированных клеток $(1 - bI(u))$. Здесь 1 - это безразмерное общее количество клеток, и $bI(u)$ - это количество инфицированных клеток, пропорциональное общему количеству вирусов $I(u) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x,t)dx$. Третий член уравнения характеризует устранение вируса иммунными клетками, пропорциональное плотности вируса u и количеству иммунных клеток $f(u)$, где $f(u)$ - достаточно гладкая положительная функция. Функция $f(u)$ растет при достаточно малом u , так как иммунный ответ стимулируется антигенами, и может уменьшаться при достаточно большом u , так как инфекция с высокой вирусной нагрузкой может подавлять иммунный ответ через механизмы истощения иммунной системы. Последний член уравнения описывает естественную гибель вируса и его устранение с помощью некоторого противовирусного лечения. Отметим, что гибель может зависеть от генотипа вируса x .

Решением уравнения (2) является гладкая положительная ограниченная функция, сходящаяся к нулю на бесконечности. Существование искомых положительных решений обеспечивается условиями функции гибели $\sigma(x)$.

Проведен анализ уравнения (2) в случае без иммунного ответа, то есть $f(u) \equiv 0$ и кусочно-заданной положительной функции $\sigma(x)$. Данное представление функции гибели $\sigma(x)$ допускает аналитическое исследование модели (2) и нахождение её стационарного решения, удовлетворяющего уравнению второго порядка

$$Du'' + u(1 - I(u)) - \sigma(x)u = 0, \quad (3)$$

где

$$I(u) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x)dx \quad \text{и} \quad \sigma(x) = \begin{cases} \sigma_0, & \text{если } |x| \geq x_0 \\ 0, & \text{если } |x| < x_0 \end{cases},$$

а $\sigma_0 > 1$ и x_0 положительное число. Возникновение и существование вирусного квазивида, то есть положительных устойчивых стационарных решений уравнения (3), сходящихся к нулю на бесконечности, определяется допустимыми интервалами функции смертности $\sigma(x)$ в пространстве генотипов. Эти решения существуют, если x_0/\sqrt{D} больше некоторого критического значения

$$x_0^* = \frac{1}{k} \arctan \sqrt{\frac{\sigma_0}{k^2} - 1}, \quad (4)$$

где $k^2 = 1 - I(u)$. Иными словами решение существует при достаточно большом интервале (допустимом интервале) на котором скорость производства вируса превышает скорость гибели, и достаточно малом коэффициенте диффузии (скорость мутаций).

Утверждение 1. Пусть $\sigma(x) = \sigma_0$ для $|x| \geq x_0$ и $\sigma(x) = 0$ для $|x| < x_0$, где x_0 - некоторое положительное число. Тогда (3) имеет положительное решение, сходящееся к нулю на бесконечности для $x_0/D > x_0^*$, и такого решения не существует для $x_0/D \leq x_0^*$. Здесь x_0^* задано выражением (4).

Изучено влияние иммунного ответа на распределение вируса u в пространстве генотипов x , в случае без естественной гибели вируса, зависящей от генотипа, т.е. при $\sigma(x) \equiv 0$. В этом случае уравнение плотности распределения вируса имеет вид

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + au(1 - bI(u)) - uf(u), \quad (5)$$

где функция иммунного ответа $f(u)$ увеличивается при достаточно малом значении u и уменьшается при достаточно большом значении u . Исследованы и доказаны следующие утверждения:

Утверждение 2. Пусть $u_0(x)$ - ограниченная интегрируемая функция. Решение (5) с начальным условием $u(x, 0) = u_0(x)$ равномерно сходится к 0 при $t \rightarrow \infty$ на всей оси.

Утверждение 3. Предположим, что $f(u)$ является плавно растущей функцией, $f(u) > 0$ для $u > 0$. Тогда (5) не имеет положительного стационарного решения с нулевыми пределами на бесконечности.

Утверждение 4. Пусть $f(u) = p - u$. Тогда существуют положительные значения $p_1, p_2, p_1 < p_2$, такие, что (5) имеет положительное стационарное решение, затухающее на бесконечности для $p_1 < p < p_2$, и оно не имеет положительного решения при $0 < p < p_1$ и $p > p_2$.

Из Утверждения 2 следует, что решение (5) при постоянном иммунном ответе равномерно сходится к 0. Утверждение 3 подтверждает, что (5) не имеет положительного стационарного решения и аналогично Утверждению 2, мы можем ожидать, что решение задачи Коши равномерно сходится к нулю. Утверждение 4 показывает, как решение (5) обусловлено формой функции иммунного ответа, т.е. устанавливается связь между персистенцией квазивида и иммунным ответом.

Исследовано взаимодействие генотипозависимой гибели вируса и иммунного ответа. Показано сосуществование квазивидов в случае двух допустимых интервалов функции $\sigma(x)$. Их динамика описывается промежуточными решениями, медленно сходящимися к симметричному бимодальному распределению. Иммунный ответ влияет на эту динамику, и это влияние зависит от функции иммунного ответа $f(u)$. Иммунный ответ может либо сохранить оба квазивида, либо уничтожить один из них.

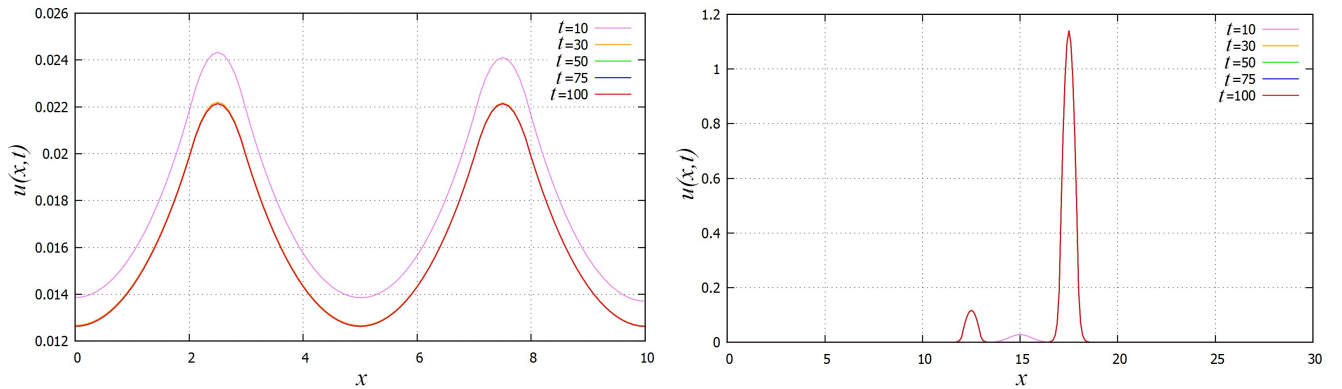
Изучено, как на конкуренцию вирусных квазивидов влияет лечение вируса, зависящее от генотипа. Рассмотрена функция $\sigma(x, t) = \sigma_0(x)$, при $0 \leq t \leq t_0$ и $\sigma(x, t) = \sigma_1(x)$, при $t > t_0$. Здесь $\sigma_0(x)$ - исходный коэффициент гибели, t_0 - момент времени, когда применяется лечение, а $\sigma_1(x)$ - коэффициент гибели, для которого учитывается эффект лечения. В частности, лечение может устранить один из допустимых интервалов и повлиять на соответствующий

квазивид. Кроме того, противовирусное лечение может привести к появлению новых квазивидов. Более того, новый квазивид устойчив к лечению, поскольку лечение действует на первый из квазивидов, но не на второй.

Численно исследованы все перечисленные случаи, но из-за появления квазистационарных решений наибольший интерес представляет уравнение

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + au(1 - bI(u)) - \sigma(x)u \quad (6)$$

на ограниченном интервале $0 < x < L$ с граничными условиями Неймана, где интеграл задается формулой $I(u) = \int_0^L u(x,t)dx$. Функция гибели $\sigma(x)$ с двумя допустимыми интервалами рассмотрена с целью исследования конкуренции двух вирусных квазивидов в пространстве генотипов за клетки организма: $\sigma(x) = 0$ для $x_1 < |x| < x_2$ и $\sigma(x) = \sigma_0$ в ином случае, где x_1, x_2 - положительные числа и $\sigma_0 > 1$. Ось абсцисс выступает в качестве пространства



а) решение, сходящееся к стационарному б) квазистационарное решение
Рис. 1 — Решение $u(x,t)$ из (6) в численном моделировании. Значения параметров: слева а) $L = 10$, $a = b = 1$, $\sigma(x) = 0$ если $x \in [2,3] \cup [7,8]$, в ином случае $\sigma(x) = 1.1$. Начальное условие $u(x,0) = 1$ если $x \in [4.8,5.2]$, в ином случае $u(x,0) = 0$, $D = 1$. Справа б) $L = 30$, $a = b = 1$, $\sigma(x) = 0$ если $x \in [12,13] \cup [17,18]$, в ином случае $\sigma(x) = 1.1$. Начальное условие $u(x,0) = 1$ если $x \in [14.5,15.5]$, в ином случае $u(x,0) = 0$, $D = 0.01$.

генотипов. В терминах динамических систем мы имеем быстрое многообразие со сходимостью к промежуточному решению (б), которое зависит от начального условия и от параметров, и медленное многообразие со сходимостью к стационарному решению (а). Коэффициент диффузии D определяет скорость сходимости решения.

В третьей главе разработан метод моделирования для исследования условий сосуществования вирусов. Предложенная модель состоит из системы нелокальных уравнений реакции-диффузии и построена по аналогии и на основе рассмотренного в главе 2 метода моделирования. Данный метод учитывает процессы, влияющие на концентрацию вируса в организме, такие как мутация, распространение и гибель вируса в случае присутствия двух

вирусов u, v в организме и основывается на системе уравнений

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \alpha_1 u(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v)) - \sigma_1(x)u, \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \alpha_2 v(1 - \beta_2 I(u) - \gamma_2 I(v)) - \sigma_2(y)v. \end{cases} \quad (7)$$

Система уравнений (7) описывает эволюцию плотности вирусов u, v в зависимости от генотипов x и y соответственно, рассматриваемых как непрерывные переменные во времени. Здесь D_1, D_2 являются коэффициентами диффузии, а параметры $\alpha_{1,2}, \beta_{1,2}, \gamma_{1,2}$ - положительные константы. Первые члены в правой части этих уравнений характеризуют мутацию вируса, вторые - его размножение, а последние - гибель вируса, зависящую от генотипа x или y . Член размножения вируса пропорционален плотности вируса u и количеству не-инфицированных клеток $(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v))$. Здесь 1 - безразмерное общее количество клеток, $\beta_1 I(u)$ и $\gamma_1 I(v)$ - количество зараженных вирусом клеток u и v соответственно, которые пропорциональны общему количеству вирусов $I(u) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x,t)dx$ и $I(v) = \int_{-\infty}^{\infty} v(y,t)dy$. Аналогично во втором уравнении для вируса v .

Стационарные решения системы (7), рассматриваемые на всей оси, удовлетворяют следующей системе уравнений

$$\begin{cases} D_1 u'' + \alpha_1 u(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v)) - \sigma_1(x)u = 0, \\ D_2 v'' + \alpha_2 v(1 - \beta_2 I(u) - \gamma_2 I(v)) - \sigma_2(y)v = 0, \end{cases} \quad (8)$$

где $I(u) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x)dx$, $I(v) = \int_{-\infty}^{\infty} v(y)dy$. Рассмотрены кусочно-заданные постоянные функции с целью найти аналитическое решение этой системы

$$\sigma_1(x) = \begin{cases} \sigma_1, & \text{если } |x| \geq x_1 \\ 0, & \text{если } |x| < x_1 \end{cases}, \quad \sigma_2(y) = \begin{cases} \sigma_2, & \text{если } |y| \geq y_1 \\ 0, & \text{если } |y| < y_1 \end{cases},$$

$\sigma_{1,2} > 1$. Решением системы уравнений (8) является гладкая положительная ограниченная функция, сходящаяся к нулю на бесконечности. Такие решения системы уравнений (8) могут существовать, если $x_1/\sqrt{D_1} > \xi_1$, и $y_1/\sqrt{D_2} > \xi_2$, где ξ_i - критическое значение, определенное как

$$\xi_i = \frac{1}{\sqrt{\alpha_i}} \cos^{-1} \left(\sqrt{\frac{\alpha_i}{\sigma_i}} \right), \quad i = 1, 2.$$

Аналогично результату главы 2, допустимые интервалы $\sigma_1(x)$ и $\sigma_2(y)$ должны быть достаточно большими для существования вирусов, а частота мутаций вируса (коэффициент диффузии) достаточно мала.

Показано, что в предположении $\alpha_1 = \alpha_2, \beta_1 = \beta_2, \gamma_1 = \gamma_2$ только один из составляющей решения имеет стационарное решение в искомом виде, т.е. неотрицательное ограниченное решение, сходящееся к нулю на бесконечности.

Установлено, что для сосуществования вирусов (т.е. если оба компонента решения - положительные) должно соблюдаться соотношение между значениями коэффициентов $\alpha_{1,2}, \beta_{1,2}$ и $\gamma_{1,2}$. Если $\alpha_1 > \alpha_2$, тогда оба компонента решений положительны при

$$\beta_1 \geq \beta_2 \left(\frac{\alpha_1 - k_1^2}{\alpha_2 - k_2^2} \right) \quad \text{и} \quad \gamma_2 > \frac{\beta_2}{\beta_1} \gamma_1. \quad (9)$$

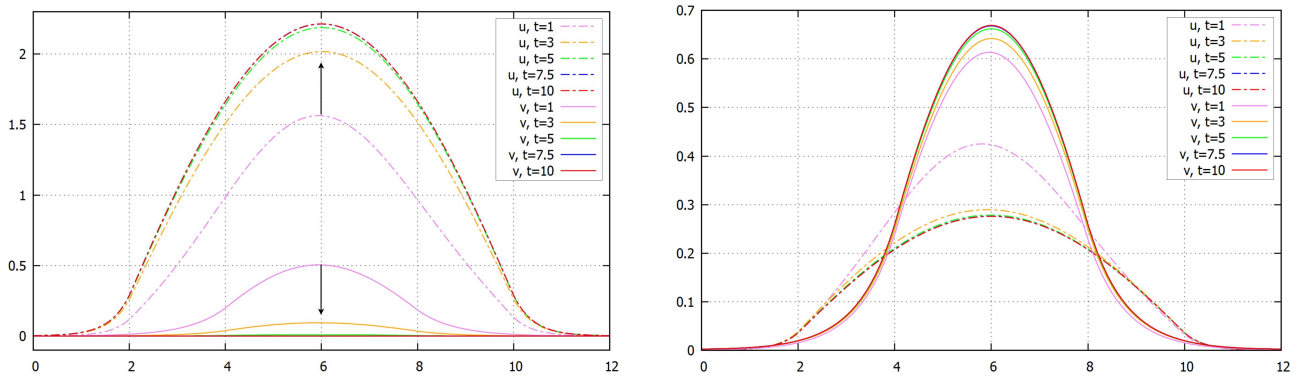
Исследован более общий случай функций гибели вирусов, когда $\sigma_1(x), \sigma_2(y)$ не являются кусочно-постоянными функциями, и аналитическое решение не может быть построено. Доказательство следующего утверждения построено на основе теории, разработанной в первой главе.

Утверждение 5. *Предположим, что $\sigma_1(x), \sigma_2(y)$ являются достаточно гладкими ограниченными функциями, такими, что*

$$\sigma_1(x) = \begin{cases} \sigma_1 > \alpha_1, & |x| \geq x_1 \\ 0, & |x| \leq x_0 \end{cases}, \quad \sigma_2(y) = \begin{cases} \sigma_2 > \alpha_2, & |y| \geq y_1 \\ 0, & |y| \leq y_0 \end{cases},$$

где $x_1 > x_0 > \frac{\pi}{2}$ и $y_1 > y_0 > \frac{\pi}{2}$. Тогда система уравнений (9) имеет положительные решения, сходящиеся к нулю на бесконечности.

Численное исследование уравнения (7) рассмотрено в интервале $[0, L]$ с граничными условиями Неймана. Функции $\sigma_1(x)$ и $\sigma_2(y)$ являются кусочно-постоянными функциями. Ось



а) условие (9) не соблюдено

б) условие (9) соблюдено

Рис. 2 — Компоненты решения $u(x,t)$ и $v(y,t)$ системы (7) в численном моделировании. Значения параметров: а) $\alpha_1 = \alpha_2 = 1, \beta_1 = 0.1, \gamma_1 = 0.1, \beta_2 = 0.1, \gamma_2 = 0.07$. б) $\alpha_1 = \alpha_2 = 1, \beta_1 = 0.2, \gamma_1 = 0.1, \beta_2 = 0.1, \gamma_2 = 0.4$.

абсцисс выступает в качестве пространства генотипов x и y . Если выполняется условие (9), то $u(x,t)$ и $v(y,t)$ сходятся к стационарному решению с обеими положительными компонентами (б). В ином случае численное решение сходится к стационарному решению с одной положительной составляющей, в то время как другая составляющая тождественно равна нулю (а).

В четвертой главе разработаны методы моделирования, сформулированные на основе экспериментальных исследований взаимодействия между вирусом и иммунными клетками. Разработаны методы исследования и моделирования врожденного и приобретенного иммунных ответов на респираторные вирусные инфекции с учётом некоторых особенностей инфекций типа SARS-CoV. Кроме того, также разработан и исследован метод моделирования цитокинового шторма на основе модели иммунного ответа.

Полная модель врожденного и приобретённого иммунных ответов состоит из системы обыкновенных дифференциальных уравнений, включающей 12 уравнений и 31 параметр. Взаимодействие между вирусом и клетками иммунного ответа представлено на рисунке 3.



Рис. 3 — Схематическое представление врожденного и приобретённого иммунных ответов на вирусную респираторную инфекцию типа SARS-CoV. АПК – антигенпрезентирующие клетки.

Первая часть исследования фокусируется на изучении врождённого иммунного ответа (12 уравнений и 15 параметров). Учитываются защитные свойства интерферона (I), вырабатываемого инфицированными вирусом клетками (E_v и C_v), а также подавление выработки интерферона вирусной инфекцией. Показано, что конкуренция этих процессов может привести к бистабильности системы с разными режимами развития инфекции – как с высокой, так и с низкой интенсивностью вирусной нагрузки. Установлено, что от начальной вирусной нагрузки зависят как инкубационный период, так и максимальная вирусная нагрузка (рис. 4). В частности, увеличение исходной вирусной нагрузки приводит к сокращению инкубационного периода и увеличению максимальной вирусной нагрузки. Оба этих показателя характеризуют развитие и течение заболевания. На рисунке 4 светло-зеленый график соответствует моностабильному режиму с одной стационарной точкой при условии высокой вирусной нагрузки.

Вертикальные линии соответствуют значениям вирусной нагрузки, при которых сходимость решения меняется с первой стационарной точки на третью в случае бистабильности системы.

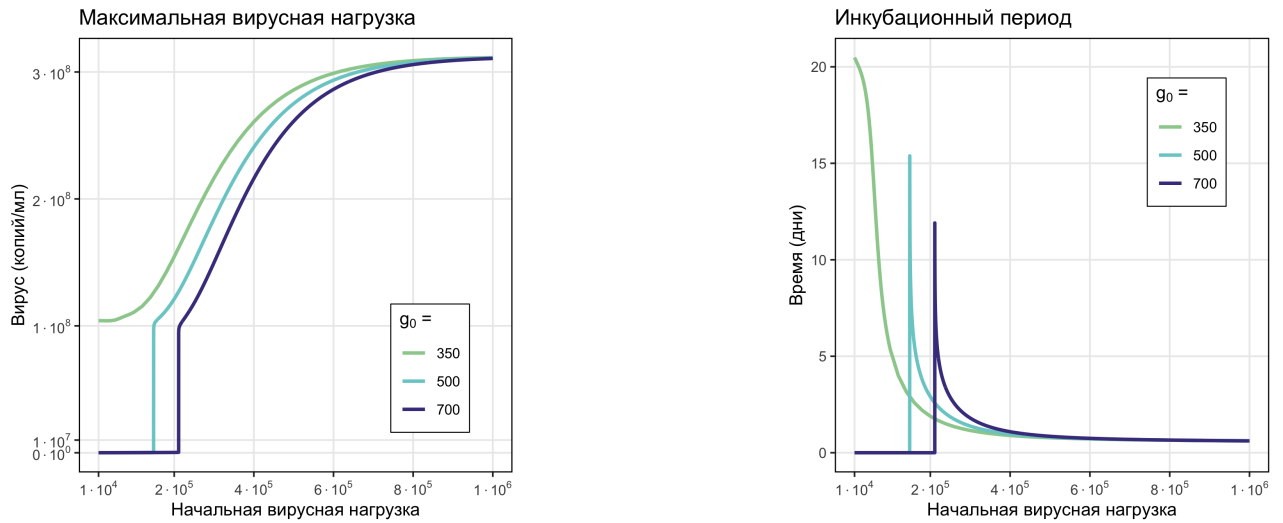


Рис. 4 — Иллюстрация варьирования начальной вирусной нагрузки при разных значениях параметра скорости выработки интерферона g_0 .

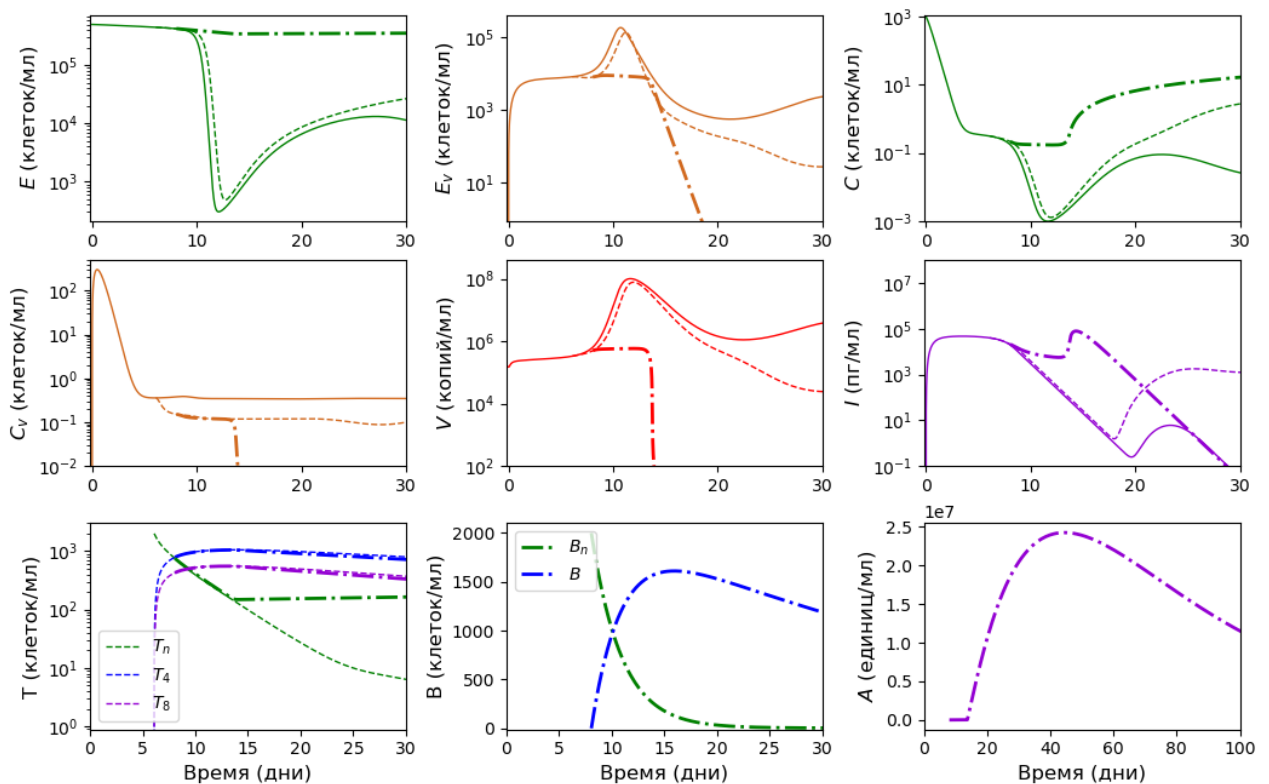


Рис. 5 — Численное моделирование взаимодействия врожденного и приобретённого иммунных ответов. Сплошные линии соответствуют поведению системы, учитывающей только врожденный иммунный ответ. Пунктирные линии показывают влияние активированных Т-клеток в системе начиная с 6-го дня. Штрих-пунктирные линии показывают влияние антител на динамику модели начиная с 8-го дня.

Вторая часть исследования принимает во внимание влияние приобретённого иммунного ответа на динамику вирусной инфекции. Анализ полной модели показывает, что антитела

играют ключевую роль на этой стадии иммунного ответа. Следует подчеркнуть, что действие Т-клеток (T_n) с 6-го дня наряду с $CD4+$ ($T4$) и $CD8+$ ($T8$) вызывает снижение максимальной концентрации вирусной нагрузки и замедляет развитие заболевания (V , пунктирные линии на рис. 5). Однако простого действия Т-клеток недостаточно для сдерживания инфекции. Сдерживание инфекции зависит от наличия антител и скорости их выработки.

На основе исследованной модели иммунного ответа разработан метод моделирования цитокинового шторма. Цитокиновый шторм - это физиологическая реакция организма, которая сопровождается избыточной стимуляцией врожденной иммунной системы при помощи воспалительных цитокинов. Рассмотрена система из 7 уравнений и 23 параметров, описывающая воздействие воспалительных цитокинов во время работы врожденного иммунного ответа.

Проделан анализ системы и установлены условия возникновения различных режимов системы в зависимости от выбранных значений параметров: моностабильность и бистабильность. Проделанный анализ позволяет сделать заключение, что цитокиновый шторм может возникать сразу, а может и на определенном этапе развития болезни. Стоит отметить, что

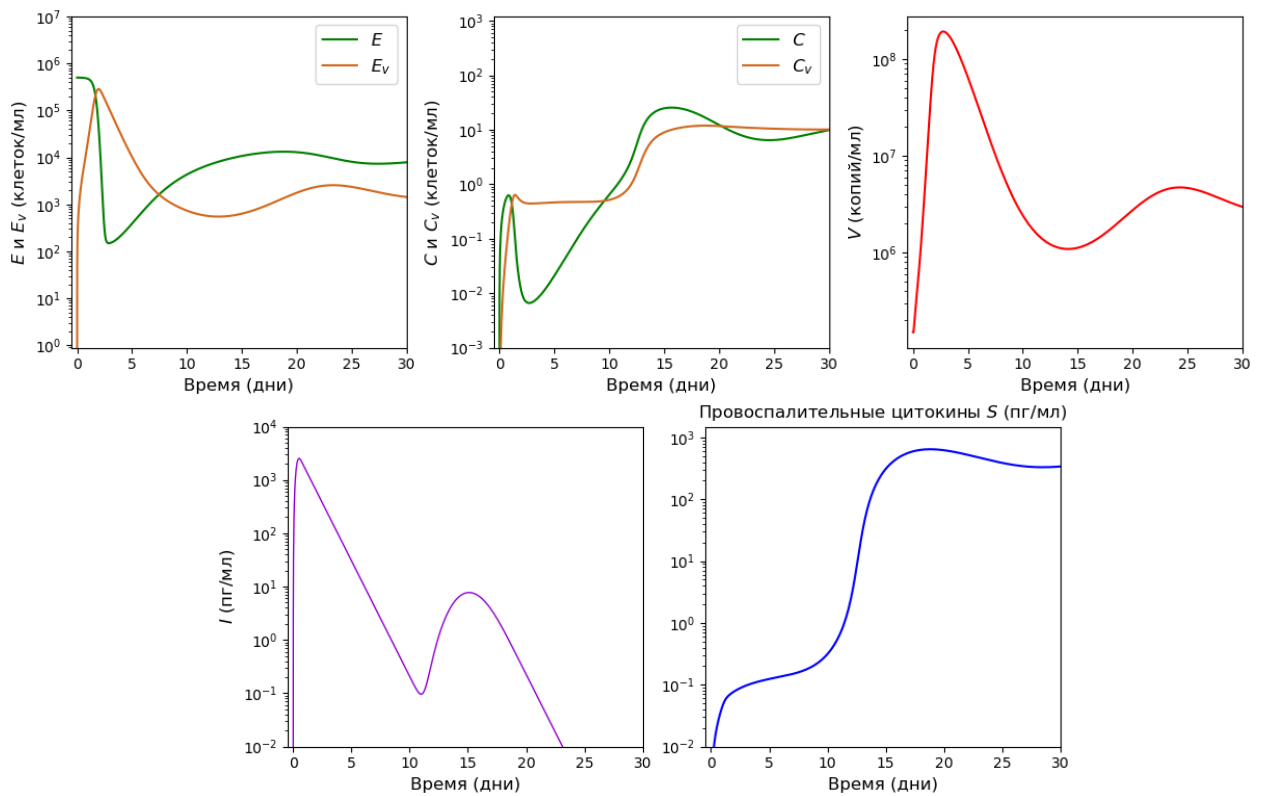


Рис. 6 — Численное моделирование воздействия воспалительных цитокинов во время врожденного иммунного ответа.

разработанный метод моделирования позволяет уточнить механизмы, приводящие к возникновению цитокинового шторма и некоторые закономерности его протекания. Важной особенностью предлагаемого метода моделирования является бистабильность – возможное

сосуществование двух режимов при одних и тех же значениях параметров. Это свойство модели позволяет описать переход между нормальным протеканием воспалительного процесса и цитокиновым штормом.

Предположенные модели и полученные результаты находятся в качественном согласии с экспериментальными и клиническими данными.

В заключении диссертации приведены основные результаты работы.

В приложении А представлено обоснование моделей, а также значения параметров и начальные условия переменных, использованных при моделировании иммунного ответа и цитокинового шторма.

Заклучение

Основные результаты работы состоят в следующем:

1. Разработаны методы линейного и нелинейного анализа для исследования полулинейного эллиптического уравнения с интегральным членом, описывающего распределение концентрации вируса в пространстве генотипов с учетом его мутации (диффузии), репликации и конкуренции за ресурсы (клетки организма). Исследованы свойства решений таких уравнений, включая их существование, устойчивость и нелинейную динамику. Получены условия существования решений таких уравнений, соответствующих вирусным квазивидам.
2. Разработан подход к моделированию эволюции вирусной инфекции и мутаций, основанный на нелокальных реакционно-диффузионных уравнениях. Исследованы математические свойства предложенной модели, такие как существование и устойчивость решений определенных типов (пульсы, волны). Также исследован частный случай модели нелокального эллиптического уравнения, описывающей конкуренцию двух вирусных квазивидов. Изучена динамика поведения решений для этой модели, получены условия возникновения новых квазивидов, в том числе, резистентных квазивидов в результате применения противовирусных препаратов.
3. Разработан подход к моделированию конкуренции двух штаммов вируса, находящихся в различных пространствах генотипов и взаимодействующих только через конкуренцию за неинфицированные клетки. Получены условия сосуществования двух квазивидов и их конкурентного исключения.
4. Разработан метод моделирования развития респираторной вирусной инфекции в организме человека с учетом врожденного и приобретенного иммунных ответов. Определены различные режимы развития инфекции, а также продолжительность

инкубационного периода и величина максимальной вирусной нагрузки в зависимости от начальной вирусной нагрузки и параметров иммунного ответа.

5. Разработан метод моделирования цитокинового шторма при респираторных вирусных заболеваниях, определены условия его возникновения и динамика протекания.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

Статьи в изданиях, входящих в международные системы цитирования Web of Science, Scopus:

1. *Leon C., Kutsenko I., Volpert V.* Existence of solutions for a nonlocal reaction-diffusion equation in biomedical applications // *Israel Journal of Mathematics*. — 2022. — Vol. 248, no. 1. — P. 67—93. — (Scopus, WoS).
2. Genotype-dependent virus distribution and competition of virus strains / N. Bessonov, G. Bocharov, C. Leon, V. Popov, V. Volpert // *Mathematics and Mechanics of Complex Systems*. — 2020. — Vol. 8, no. 2. — P. 101—126. — (Scopus, WoS).
3. *Leon C., Popov V., Volpert V.* Viruses competition in the genotype space // *ITM Web of Conferences*. — 2020. — Vol. 31, no. 02002. — (WoS).
4. *Leon C.* Reaction–Diffusion Model of Coexistence of Viruses in the Space of Genotypes // *Smart Innovation, Systems and Technologies*. — 2021. — Vol. 214. — P. 265—276. — (Scopus).
5. *Leon C., Tokarev A. A., Volpert V. A.* Modelling of cytokine storm in respiratory viral infections // *Computer research and modeling*. — 2022. — Vol. 14, no. 3. — P. 619—645. — (Scopus).

Леон Атупанья Мария Кристина

МЕТОДЫ НЕЛИНЕЙНОГО АНАЛИЗА И МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
ДИНАМИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. физ.-мат. наук

Подписано в печать ____ . ____ . ____ . Заказ № _____

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз.

Типография _____