

ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНЫХ РЕШЕНИЙ СИСТЕМ С ЗАПАЗДЫВАЮЩИМ АРГУМЕНТОМ В МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

М. Ю. ХРИСТИЧЕНКО, Ю. М. НЕЧЕПУРЕНКО, Д. С. ГРЕБЕННИКОВ, Г. А. БОЧАРОВ

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

Данная работа посвящена разработанной авторами технологии вычисления при фиксированных значениях параметров и трассирования по параметрам стационарных решений систем с запаздыванием и анализа их устойчивости. Обсуждаются результаты применения этой технологии к модели противовирусного иммунного ответа Марчука–Петрова со значениями параметров, соответствующими инфекции гепатита В. Впервые показано наличие свойств бистабильности и гистерезиса в данной модели.

Ключевые слова: модель противовирусного иммунного ответа Марчука–Петрова, запаздывающий аргумент, стационарные решения, трассирование по параметрам, численное моделирование, инфекция гепатита В, бистабильность, гистерезис

Для цитирования: М. Ю. Христинченко, Ю. М. Нечепуренко, Д. С. Гребенников, Г. А. Бочаров. Численный анализ стационарных решений систем с запаздывающим аргументом в математической иммунологии // *Соврем. мат. Фундам. направл.* 2022. Т. 68, № 4. С. 686–703. <http://doi.org/10.22363/2413-3639-2022-68-4-686-703>

1. ВВЕДЕНИЕ

Математическое моделирование является важнейшим аналитическим инструментом современной математической иммунологии [7, 13]. Интенсивные исследования в области инфекции вирусами SARS-CoV-2 последних лет демонстрируют возможности математических моделей и возникающие задачи по развитию вычислительных методов и технологий их исследования [10]. Фундаментальной по значимости проблемой современной иммунологии является изучение механизмов развития неблагоприятных форм течения вирусных инфекций, в частности, хронического вирусного гепатита В. Известно, что хронический вирусный гепатит является многофакторным заболеванием [8]. Ранее нами путем анализа чувствительности решений математической модели противовирусного иммунного ответа было установлено, что изменение в параметрах активации антигенпрезентирующей функции макрофагов может служить одним из факторов перехода от острой формы инфекции с выздоровлением, к хронической персистенции вирусов [4]. Вместе с тем, систематическое исследование характеристик хронического вирусного гепатита В остается недостаточно изученной проблемой. В частности, необходимо находить области в пространстве параметров математических моделей, отвечающие бистабильным или мультистабильным режимам взаимодействия инфекции и иммунной системы организма, а также изучать возможности переходов между ними. Ключевым для анализа данных свойств является наличие эффективных

методов вычисления и численного анализа устойчивости стационарных решений нелинейных систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, используемых для моделирования вирусных инфекций.

Бистабильность, как возможность системы «вирус — организм человека» сосуществовать в двух устойчивых равновесных состояниях, является чрезвычайно важным свойством, поскольку позволяет решать задачу функционального лечения вирусной инфекции путем перехода из хронического состояния с более высокой вирусной нагрузкой в более благоприятное состояние с низкой вирусной нагрузкой за счет активации компонент иммунной системы. Биологические аргументы в подтверждение реалистичности данной концепции представлены в работе [3]. Следует отметить, что перевод инфекционного процесса в состояние с более низкой вирусной нагрузкой является нетривиальной практической задачей, для решения которой необходима активация двух звеньев иммунитета — гуморального и Т-клеточного. При этом мультипликативный эффект вклада антител и цитотоксических Т лимфоцитов в снижение уровня инфекционного процесса позволяет снизить пороги численности данных популяций, требуемые для контроля инфекции на более низком уровне. Изучение принципиальных условий би- и (или) мультистабильности инфекционного процесса и кооперативности звеньев иммунитета в обеспечении контроля уровня вирусной нагрузки возможно провести на основе математической модели вирусного заболевания с применением методов бифуркационного анализа.

Математическая модель противовирусного иммунного ответа, разработанная Г.И. Марчуком и Р.В. Петровым [14], представляет собой эффективный инструмент для исследования условий сосуществования стационарных состояний хронической вирусной инфекции, поскольку обладает необходимой для этого полнотой описания реакций адаптивного иммунитета и калибрована по данным острой инфекции вирусами гепатита В, см. [15]. Ранее с помощью данной модели были изучены отдельные кинетические механизмы хронизации вирусного гепатита В по данным двух вариантов динамики инфекции (острой и хронической) у добровольцев, см. [4]. На основе модели был предсказан мультипликативный эффект антител и цитотоксических Т-клеток в обеспечении защиты организма от вирусной инфекции для гриппа А, вирусного гепатита В и валидирован по данным инфекции ВИЧ, см. [2]. Сформулированная в виде среднеразмерной системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, данная модель является полилинейной функцией от n аргументов ($n \leq 4$). Это предполагает возможность существования до четырех нетривиальных положений равновесия и, следовательно, наличие мультистабильности в пространстве состояний модели. Предварительное исследование существования стационарных решений в модели Марчука—Петрова было выполнено нами ранее в работах [12, 18]. Целью настоящей работы является развитие методов численного поиска корней систем нелинейных алгебраических уравнений, соответствующих положениям равновесия модели, и анализа их локальной устойчивости. С помощью разработанной технологии будет проведено полноценное исчерпывающее исследование условий сосуществования нескольких стационарных решений и переходов между ними, что необходимо для формирования механизменного понимания различных режимов стационарной динамики хронического вирусного гепатита В.

Работа состоит из шести разделов. В разделе 2 кратко описана рассматриваемая математическая модель противовирусного иммунного ответа Марчука—Петрова. В разделе 3 описан и обоснован предлагаемый метод вычисления и трассирования стационарных решений по параметрам модели. Результаты вычисления стационарных решений модели Марчука—Петрова и анализа зависимости вычисленных решений от параметров модели приводятся в разделе 4, где также дается их содержательная интерпретация. Итог работы подводится в заключительном разделе 5.

2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА МАРЧУКА—ПЕТРОВА

Математическая модель противовирусного иммунного ответа Марчука—Петрова сформулирована в [4, 14] в виде системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Система описывает скорость изменения во времени концентрации следующих популяций: вирусных частиц V_f ; зараженных вирусами клеток органа-мишени C_V ; разрушенных клеток органа-мишени m ; антигенпрезентирующих клеток (макрофагов) M_V ; $CD4^+$ Т-лимфоцитов — помощников клеточного иммунитета (Th1) H_E ; $CD4^+$ Т-лимфоцитов — помощников гуморального

иммунитета (Th2) H_B ; $CD8^+$ Т-лимфоцитов — киллеров E , уничтожающих зараженные вирусом клетки; В-лимфоцитов B ; плазматических клеток P , производящих антитела; антител F , нейтрализующих вирусы. Будем предполагать далее, что переменные V_f и F имеют размерность частиц/мл, а остальные переменные — клеток/мл.

Уравнения модели построены на основе балансных соотношений для скоростей процессов рождения, дифференцировки и гибели компонентов системы «вирус — организм хозяина». Первые три уравнения модели описывают кинетику распространения инфекции в клетках органа-мишени с учетом действия факторов иммунной защиты. В уравнении для вирусной популяции, наряду с секрецией инфекционных вирусных частиц зараженными клетками в течение их функционирования (первое слагаемое в первом уравнении), описывается процесс высвобождения вирусных частиц (например, в случае вирусного гепатита В речь идет о 22-нм частицах HBsAg) в результате разрушения инфицированных клеток $CD8^+$ Т-лимфоцитами-киллерами. С помощью функции $\xi(m)$ учитывается ослабление иммунного ответа вследствие разрушения зараженных клеток органа-мишени. Активация $CD4^+$ Т-лимфоцитов-помощников происходит в результате взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками M_V , а активация $CD8^+$ Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов предполагает наличие сигналов от антигенпрезентирующих клеток и $CD4^+$ Т-лимфоцитов-помощников. Соответственно, скорости этих процессов описывается билинейными и трилинейными функциями с запаздывающим аргументом, учитывающим длительность прохождения делящимися клетками всех фаз клеточного цикла. Остальные взаимодействия параметризованы с применением закона действующих масс, схемы «хищник — жертва» и экспоненциальной кинетики естественного убывания численности антител, вирусов и клеток.

Система уравнений модели имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt}V_f(t) &= \nu C_V(t) + nb_{CE}C_V(t)E(t) - \gamma_{VF}V_f(t)F(t) - \gamma_{VM}V_f(t) - \\
 &\quad - \gamma_{VC}V_f(t) [C^0 - C_V(t) - m(t)], \\
 \frac{d}{dt}C_V(t) &= \sigma V_f(t) [C^0 - C_V(t) - m(t)] - b_{CE}C_V(t)E(t) - b_m C_V(t), \\
 \frac{d}{dt}m(t) &= b_{CE}C_V(t)E(t) + b_m C_V(t) - \alpha_m m(t), \\
 \frac{d}{dt}M_V(t) &= \gamma_{MV}M^0 V_f(t) - \alpha_M M_V(t), \\
 \frac{d}{dt}H_E(t) &= b_H^E[\xi(m)\rho_H^E M_V(t - \tau_H^E)H_E(t - \tau_H^E) - M_V(t)H_E(t)] - \\
 &\quad - b_p^{H^E} M_V(t)H_E(t)E(t) + \alpha_H^E(H_E^0 - H_E(t)), \\
 \frac{d}{dt}E(t) &= b_p^E[\xi(m)\rho_E M_V(t - \tau_E)H_E(t - \tau_E)E(t - \tau_E) - M_V(t)H_E(t)E(t)] - \\
 &\quad - b_{EC}C_V(t)E(t) + \alpha_E(E^0 - E(t)), \\
 \frac{d}{dt}H_B(t) &= b_H^B[\xi(m)\rho_H^B M_V(t - \tau_H^B)H_B(t - \tau_H^B) - M_V(t)H_B(t)] - \\
 &\quad - b_p^{H^B} M_V(t)H_B(t)B(t) + \alpha_H^B(H_B^0 - H_B(t)), \\
 \frac{d}{dt}B(t) &= b_p^B[\xi(m)\rho_B M_V(t - \tau_B)H_B(t - \tau_B)B(t - \tau_B) - M_V(t)H_B(t)B(t)] + \alpha_B(B^0 - B(t)), \\
 \frac{d}{dt}P(t) &= b_p^P \xi(m)\rho_P M_V(t - \tau_P)H_B(t - \tau_P)B(t - \tau_P) + \alpha_P(P^0 - P(t)), \\
 \frac{d}{dt}F(t) &= \rho_F P(t) - \gamma_{FV}F(t)V_f(t) - \alpha_F F(t),
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

где $\xi(m) = 1 - m/C^0$. Биологический смысл параметров системы пояснен в табл. 1 и 2. Для определения решения системы при $t > 0$ достаточно задать значения $M_V(t)$ при $-\tau_5 \leq t \leq 0$, где $\tau_5 = \max\{\tau_H^E, \tau_H^B, \tau_E, \tau_B, \tau_P\}$, значения $H_E(t)$ при $-\max\{\tau_H^E, \tau_E\} \leq t \leq 0$, значения $E(t)$ при $-\tau_E \leq t \leq 0$, значения $H_B(t)$ при $-\max\{\tau_H^B, \tau_B, \tau_P\} \leq t \leq 0$, значения $B(t)$ при $-\max\{\tau_B, \tau_P\} \leq t \leq 0$ и

Параметр	Биологический смысл параметра
α_M	Константа скорости потери макрофагом стимулированного состояния
α_H^E	Константа скорости потери стимулированного состояния Т-хелперами Th1
α_H^B	Константа скорости потери стимулированного состояния Т-хелперами Th2
α_E	Константа скорости естественной гибели цитотоксических Т-лимфоцитов-эффекторов
α_B	Константа скорости естественной гибели В-лимфоцитов
α_P	Константа скорости естественной гибели плазматических клеток
α_F	Константа скорости естественной гибели антител
τ_H^E	Продолжительность цикла деления Т-хелперов Th1
τ_H^B	Продолжительность цикла деления Т-хелперов Th2
τ_E	Продолжительность цикла делений Т-лимфоцитов-эффекторов
τ_B	Продолжительность цикла делений В-лимфоцитов
τ_P	Продолжительность цикла делений и дифференцировки В-лимфоцитов до появления плазматических клеток
ρ_H^E	Число потомков Т-хелпера Th1 в результате 1-го цикла деления
ρ_H^B	Число потомков Т-хелпера Th2 в результате 1-го цикла деления
ρ_E	Число потомков Т-лимфоцита-эффектора в результате 1-го цикла делений
ρ_B	Число потомков В-лимфоцита в результате 1-го цикла делений
ρ_P	Число плазматических клеток-потомков В-лимфоцита в результате одного цикла делений
b_p^B	Константа скорости стимуляции В-лимфоцита при описании числа В-лимфоцитов
b_p^P	Константа скорости стимуляции В-лимфоцита при описании числа плазматических клеток
b_H^E	Константа скорости стимуляции Т-хелпера Th1
b_H^B	Константа скорости стимуляции Т-хелпера Th2
b_p^E	Константа скорости стимуляции Т-лимфоцита-эффектора
b_p^{HE}	Коэффициент, характеризующий расход Т-хелперов Th1 на стимуляцию Т-лимфоцитов-эффекторов
b_p^{HB}	Коэффициент, характеризующий расход Т-хелперов Th2 на стимуляцию В-лимфоцитов
ρ_F	Константа скорости синтеза молекул IgG одной плазматической клеткой
b_{CE}	Константа скорости разрушения гепатоцитов Т-лимфоцитами-эффекторами
b_{EC}	Константа скорости гибели Т-лимфоцитов-эффекторов вследствие разрушения зараженных клеток

ТАБЛИЦА 1. Параметры развития иммунного ответа.

значения остальных переменных при $t = 0$. Однако для единообразия далее мы будем предполагать, что начальные значения всех переменных заданы при $-\tau_5 \leq t \leq 0$.

Обозначив вектор переменных системы (2.1) через

$$u(t) = (V_f(t), C_V(t), m(t), M_V(t), H_E(t), E(t), H_B(t), B(t), P(t), F(t))^T,$$

а вектор параметров через

$$p = (M^0, H_E^0, H_B^0, E^0, B^0, P^0, C^0, \alpha_M, \alpha_H^E, \alpha_H^B, \alpha_E, \alpha_B, \alpha_P, \alpha_F, \rho_H^E, \rho_H^B, \rho_E, \rho_B, \rho_P, \rho_F, b_H^E, b_H^B, b_p^E, b_p^B, b_p^P, \gamma_{MV}, \gamma_{FV}, \sigma, b_{CE}, b_m, \alpha_m, \nu, n, \gamma_{VC}, \gamma_{VM}, \gamma_{VF}, b_p^{HE}, b_p^{HB}, b_{EC})^T,$$

Parameter	The biological meaning of the parameter
α_M	Rate constant for the loss of the stimulated state by the macrophage
α_H^E	Rate constant of loss of stimulated state by Th1 T-helpers
α_H^B	Rate constant of loss of stimulated state by Th2 T-helpers
α_E	Rate constant of natural death of cytotoxic T-lymphocytes-effectors
α_B	Rate constant of natural death of B-lymphocytes
α_P	Rate constant of natural death of plasma cells
α_F	Rate constant of natural death of antibodies
τ_H^E	Duration of the division cycle of Th1 T-helpers
τ_H^B	Duration of the division cycle of Th2 T-helpers
τ_E	Duration of the division cycle of T-lymphocyte-effectors
τ_B	Duration of the division cycle of B-lymphocytes
τ_P	Duration of the cycle of divisions and differentiation of B-lymphocytes before the appearance of plasma cells
ρ_H^E	Number of children of a Th1 T-helper as a result of the 1th division cycle
ρ_H^B	Number of children of a Th2 T-helper as a result of the 1th division cycle
ρ_E	Number of children of a T-lymphocyte-effector as a result of the 1th division cycle
ρ_B	Number of children of a B-lymphocyte as a result of the 1th division cycle
ρ_P	Number of plasma cells-descendants of a B-lymphocyte as a result of one cycle of divisions
b_p^B	B-lymphocyte stimulation rate constant in describing the number of B-lymphocytes
b_p^P	B-lymphocyte stimulation rate constant in describing the number of plasma cells
b_H^E	Th1 T-helper stimulation rate constant
b_H^B	Th1 T-helper stimulation rate constant
b_p^E	T-lymphocyte-effector stimulation rate constant
b_p^{HE}	Coefficient characterizing the consumption of Th1 T-helpers for stimulation of T-lymphocytes-effectors
b_p^{HB}	Coefficient characterizing the consumption of Th2 T-helpers for stimulation of T-lymphocytes-effectors
ρ_F	Rate constant of synthesis of IgG molecules by one plasma cell
b_{CE}	Rate constant of destruction of hepatocytes by T-lymphocytes-effectors
b_{EC}	Rate constant of death of T-lymphocyte-effectors due to the destruction of infected cells

TABLE 1. Parameters of immune response development.

рассматриваемую модель можно записать в виде

$$\frac{du}{dt}(t) = \mathcal{F}(u(t), u(t - \tau_1), \dots, u(t - \tau_5), \mathbf{p}), \quad (2.2)$$

где $\mathcal{F} : \mathbb{R}^{10 \times (6)} \rightarrow \mathbb{R}^{10}$ — рациональная 10-компонентная вектор-функция, а $0 < \tau_1 < \dots < \tau_5$ — задержки.

Задача Коши для системы (2.1) с неотрицательными начальными значениями и неотрицательными параметрами глобально разрешима на любом конечном временном интервале. Данное утверждение можно доказать методом шагов Беллмана, рассматривая линейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений, мажорирующую правую часть исходной системы, см. [1, 13]. Кроме того, в этих работах было доказано, что если дополнительно выполнены неравенства $\gamma_{VM} > 0$ и $C_V(0) + m(0) \leq C^0$, то компоненты $V_f(t), M_V(t), C_V(t), m(t)$ решения задачи Коши для этой системы ограничены глобально, причем $C_V(t) + m(t) \leq C^0$ при всех $t > 0$.

Параметр	Биологический смысл параметра
b_m	Константа скорости разрушения зараженных гепатоцитов вследствие цитопатичности вирусов
α_m	Константа скорости регенерации гепатоцитов
M^0	Концентрация Ia-несущих макрофагов в лимфоузле
H_E^0	Концентрация специфических Т-хелперов Th1 в лимфоузле
H_B^0	Концентрация специфических Т-хелперов Th2 в лимфоузле
E^0	Концентрация специфических предшественников для Т-лимфоцитов-эффекторов в лимфоузле
B^0	Концентрация специфических В-лимфоцитов в лимфоузле
P^0	Концентрация специфических плазматических клеток в лимфоузле
C^0	Концентрация гепатоцитов в печени
γ_{MV}	Константа скорости антигенной стимуляции макрофагов в лимфоузле
γ_{VM}	Константа скорости связывания антигенных частиц макрофагами лимфоузла
γ_{FV}	Константа скорости связывания 1 молекулы IgG с частицей HBsAg
γ_{VF}	Константа скорости нейтрализации вируса гепатита молекулами IgG
σ	Константа скорости заражения гепатоцитов
ν	Константа скорости секреции частиц HBsAg одним гепатоцитом в сутки
n	Количество частиц HBsAg, высвобождающееся при разрушении гепатоцита Т-лимфоцитом-эффектором
γ_{VC}	Константа скорости адсорбции вирусов незараженными клетками органа-мишени

ТАБЛИЦА 2. Параметры иммунного гомеостаза и развития вирусной инфекции в клетках-мишенях.

Parameter	The biological meaning of the parameter
b_m	Rate constant of destruction of infected hepatocytes due to the cytopathicity of viruses
α_m	Hepatocyte regeneration rate constant
M^0	Concentration of Ia-carrier macrophages in a lymph node
H_E^0	Concentration of specific Th1 T-helpers in the lymph node
H_B^0	Concentration of specific Th2 T-helpers in the lymph node
E^0	Concentration of specific precursors for T-lymphocyte-effectors in a lymph node
B^0	Concentration of specific B-lymphocytes in a lymph node
P^0	Concentration of specific plasma cells in a lymph node
C^0	Concentration of hepatocytes in the liver
γ_{MV}	Rate constant of antigenic stimulation of macrophages in a lymph node
γ_{VM}	Rate constant of binding of antigenic particles by macrophages of a lymph node
γ_{FV}	Binding rate constant of 1 IgG molecule to HBsAg particle
γ_{VF}	Rate constant of neutralization of the hepatitis virus by IgG molecules
σ	Rate constant of hepatocyte infection
ν	Rate constant of secretion of HBsAg particles by one hepatocyte per day
n	Number of HBsAg particles released during the destruction of a hepatocyte by a T-lymphocyte-effector
γ_{VC}	Virus adsorption rate constant by uninfected cells of a target organ

TABLE 2. Parameters of immune homeostasis and development of viral infection in target cells.

3. ВЫЧИСЛЕНИЕ И АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНЫХ РЕШЕНИЙ

Неотрицательные стационарные решения системы вида (2.2) при заданных значениях параметров являются неотрицательными решениями системы алгебраических уравнений

$$\mathcal{G}(u, \mathbf{p}) = \mathcal{F}(\underbrace{u, \dots, u}_6, \mathbf{p}) = 0. \quad (3.1)$$

Для численного решения систем алгебраических уравнений общего вида в настоящее время используют методы вычислительной алгебры (см. [9]), которые также называют методами символьных вычислений. В частности, такие методы реализованы в процедуре `NSolve` пакета `Mathematica`. Эта процедура основана на вычислении базиса Гребнера с использованием мономиального упорядочения и теоретически позволяет решить произвольную систему конечного числа алгебраических уравнений. Однако с ростом суммарной степени рассматриваемых уравнений сложность вычислений растет, вообще говоря, быстрее, чем экспоненциально, и для успешного нахождения решений могут потребоваться предварительные упрощающие преобразования.

Для модели (2.1) система (3.1) имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \nu C_V + nb_{CE}C_VE - \gamma_{VF}V_fF - \gamma_{VM}V_f - \gamma_{VC}V_f [C^0 - C_V - m] &= 0, \\ \sigma V_f [C^0 - C_V - m] - b_{CE}C_VE - b_m C_V &= 0, \\ b_{CE}C_VE + b_m C_V - \alpha_m m &= 0, \\ \gamma_{MV}M^0V_f - \alpha_M M_V &= 0, \\ [b_H^E(\xi(m)\rho_H^E - 1)]M_V H_E - b_p^{H_E}M_V H_E E + \alpha_H^E(H_E^0 - H_E) &= 0, \\ [b_p^E(\xi(m)\rho_E - 1)]M_V H_E E - b_{EC}C_VE + \alpha_E(E^0 - E) &= 0, \\ [b_H^B(\xi(m)\rho_H^B - 1)]M_V H_B - b_p^{H_B}M_V H_B B + \alpha_H^B(H_B^0 - H_B) &= 0, \\ [b_p^B(\xi(m)\rho_B - 1)]M_V H_B B + \alpha_B(B^0 - B) &= 0, \\ [b_p^P\xi(m)\rho_P]M_V H_B B + \alpha_P(P^0 - P) &= 0, \\ \rho_F P - \gamma_{FV}FV_f - \alpha_F F &= 0, \end{aligned} \quad (3.2)$$

где $\xi(m) = 1 - m/C^0$.

В работе [12] показано, что решить систему (3.2) при фиксированных значениях параметров можно с помощью процедуры `NSolve` пакета `Mathematica`, выполнив предварительно упрощающие преобразования, предложенные в работе [18] и сводящие эту систему к системе из четырех уравнений, а именно, к следующей системе уравнений относительно переменных V_f , C_V , H_B и H_E :

$$\begin{aligned} [b_H^B(\xi(m)\rho_H^B - 1)]M_V H_B - b_p^{H_B}R + \alpha_H^B(H_B^0 - H_B) &= 0, \\ M_V H_B B - R &= 0, \\ [b_H^E(\xi(m)\rho_H^E - 1)]M_V H_E - b_p^{H_E}M_V H_E E + \alpha_H^E(H_E^0 - H_E) &= 0, \\ [b_p^E(\xi(m)\rho_E - 1)]M_V H_E E - b_{EC}C_VE + \alpha_E(E^0 - E) &= 0, \end{aligned}$$

где

$$\begin{aligned} m &= \frac{\sigma V_f(C^0 - C_V)}{\alpha_m + \sigma V_f}, \quad E = \frac{\alpha_m m - b_m C_V}{b_{CE}C_V}, \quad M_V = \frac{\gamma_{MV}M^0 V_f}{\alpha_M}, \\ R &= \left((\nu C_V + nb_{CE}C_VE - \gamma_{VM}V_f - \gamma_{VC}V_f(C^0 - C_V - m)) \frac{\gamma_{FV}V_f + \alpha_F}{\rho_F \gamma_{VF}V_f} - P^0 \right) \frac{\alpha_P}{b_p^P \xi(m) \rho_P}, \\ P &= \frac{b_p^P \xi(m) \rho_P R}{\alpha_P} + P^0, \quad F = \frac{\rho_F P}{\gamma_{FV}V_f + \alpha_F}, \quad B = \frac{[b_p^B(\xi(m)\rho_B - 1)]R}{\alpha_B} + B^0 \end{aligned}$$

— функции, полученные посредством явного выражения остальных переменных системы (3.2) через переменные V_f , C_V .

Для трассирования решений системы (3.1) по параметрам можно использовать описанный ниже алгоритм, являющийся обобщением алгоритма, предложенного в [16] для трассирования стационарных решений модели динамики инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита (ВЛХМ).

Пусть в пространстве значений вектора параметров \mathbf{p} задана некоторая гладкая рационально параметризуемая кривая, не имеющая самопересечений. Пусть требуется найти решения системы (3.1) как функции параметра этой кривой. Будем обозначать параметр через s , а интервал его варьирования через η , предполагая этот интервал замкнутым. Введем обозначение $\mathcal{S}(s, u) = \mathcal{G}(u, \mathbf{p}(s))$. Поскольку $\mathcal{S}(s, u)$ является рациональной функцией переменных s и u , множество

$$A = \{(s, u) : \mathcal{S}(s, u) = 0, s \in \eta, u \geq 0\}$$

является частью некоторой действительной алгебраической кривой, см. [11].

Поставленная задача сводится к разбиению множества A на подмножества вида

$$C = \{(s, u(s)) : s \in \eta_C\}, \tag{3.3}$$

где $u(s)$ — однозначная аналитическая функция переменного s , определенная в некотором интервале $\eta_C \subset \eta$, и точки, в которых выполняется равенство

$$\det \left(\frac{\partial \mathcal{S}}{\partial u}(s, u) \right) = 0. \tag{3.4}$$

Отметим, что поскольку A является частью алгебраической кривой, число таких точек конечно.

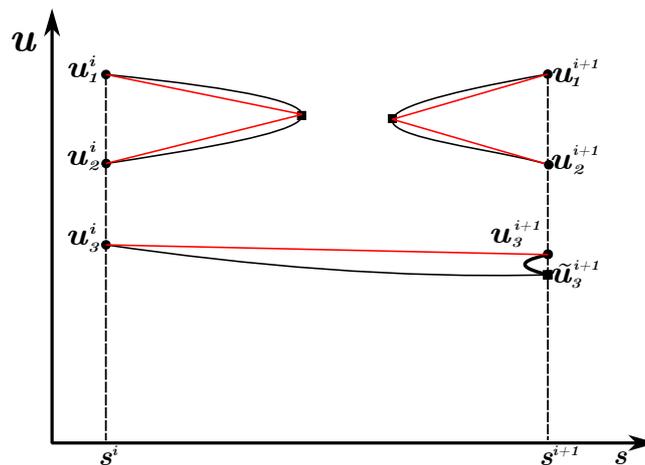


Рис. 1. i -й шаг второго этапа трассирования решений

FIG. 1. i -th step of the second stage of solution tracing

Алгоритм построения подмножеств (3.3) состоит из двух этапов. На первом этапе задается достаточно мелкая сетка в интервале η с узлами $s^1 < \dots < s^N$, где s^1 — начало, а s^N — конец этого интервала, и вычисляются множества решений системы (3.1) вида

$$\mathcal{U}(s^i) = \{u_j^i : j = 1, \dots, m_i\} \tag{3.5}$$

с помощью процедуры `NSolve` пакета `Mathematica`, где m_i — число найденных неотрицательных решений в узле s^i .

На втором этапе выполняется соединение элементов множеств (3.5), полученных для соседних узлов. Этот этап состоит из $N - 1$ шага. На i -ом шаге рассматривается интервал $[s^i, s^{i+1}]$. Сначала стационарные решения из множества $\mathcal{U}(s^i)$ трассируются по параметру от значения s^i до значения s^{i+1} путем численного решения задач Коши

$$u(s^i) = u_j^i, \quad \frac{du}{ds} = - \left(\frac{\partial \mathcal{S}}{\partial u} \right)^{-1} \frac{\partial \mathcal{S}}{\partial s}, \quad j = 1, \dots, m_i, \tag{3.6}$$

с помощью стандартной процедуры численного интегрирования `ode45` среды `MATLAB`, основанной на методах Рунге—Кутты четвертого и пятого порядков. Интегрирование останавливается,

если переменная s достигает заданного финального значения s^{i+1} , либо если в процессе интегрирования обнаружится, что функция $f(s) = \det(\partial\mathcal{S}/\partial u(s, u))$ обращается в нуль на траектории интегрирования. Отметим, что сетку интегрирования по s процедура `ode45` выбирает самостоятельно. В результате трассирования по параметру в узле s^{i+1} мы получаем множество

$$\tilde{\mathcal{U}}(s^{i+1}) = \{\tilde{u}_j^{i+1} : j = 1, \dots, \tilde{m}_{i+1}\},$$

где $\tilde{m}_{i+1} \leq m_{i+1}$. После этого элементы множества $\tilde{\mathcal{U}}(s^{i+1})$ уточняются элементами множества $\mathcal{U}(s^{i+1})$ путем выбора элементов множества $\mathcal{U}(s^{i+1})$, наиболее близких по норме к элементам множества $\tilde{\mathcal{U}}(s^{i+1})$. Если $\tilde{m}_{i+1} < m_{i+1}$, то оставшиеся $m_{i+1} - \tilde{m}_{i+1}$ стационарных решения, не полученные в результате трассирования по параметру от значения s^i до значения s^{i+1} , необходимо трассировать по параметру от значения s^{i+1} до значения s^i путем решения задач Коши, аналогичных задачам Коши (3.6).

Рисунок 1 поясняет i -й шаг второго этапа. Круглыми точками обозначены элементы множеств $\mathcal{U}(s^i)$ и $\mathcal{U}(s^{i+1})$, квадратными — конечные точки численного интегрирования. Черные линии обозначают трассирование по параметру s путем численного интегрирования и уточнение, красные — линейные аппроксимации искомого подмножества вида (3.3) в интервале $[s^i, s^{i+1}]$.

Анализ устойчивости найденного стационарного состояния системы с запаздыванием при фиксированных значениях параметров сводится к решению нелинейной проблемы собственных значений с полиномиальным и экспоненциальным вхождением спектрального параметра. Эффективный метод решения таких проблем описан в работах [16, 18].

4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧИСЛЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

С помощью предложенной технологии была исследована зависимость стационарных решений модели Марчука—Петрова от константы скорости антигенной стимуляции макрофагов в лимфоузле γ_{MV} . Этот параметр варьировался в интервале $[1,7 \cdot 10^{-13}, 1,7 \cdot 10^{-11}]$. Вычисление стационарных решений и анализ их зависимости от параметра γ_{MV} выполнялся при трех различных наборах параметров, которые мы в дальнейшем будем называть наборами (а), (б) и (с). Набор (а) соответствует острому течению гепатита В. Значения параметров из этого набора приведены в табл. 3. Набор (б) состоит из тех же значений параметров, что и набор (а), за исключением параметра ν , который был уменьшен в 3 раза. Набор (с) состоит из тех же значений параметров, что и набор (б), за исключением параметров ρ_F , b_m , b_{CE} , b_p^E , которые были выбраны равными $8,5 \cdot 10^6$, $5,2 \cdot 10^{-2}$, $5,2 \cdot 10^{-5}$, $4,1 \cdot 10^{-8}$ соответственно. Биологически, набор значений параметров (б) соответствует вирусной инфекции с малой скоростью размножения вирусов, что является одной из причин хронизации инфекции [13]. Набор значений параметров (с) отвечает ситуации хронической инфекции с более эффективной стимуляцией цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа.

В дополнение к варьированию значений параметров модели, мы варьировали чувствительность иммунного ответа к поражению органа мишени, которая описывается с помощью функции $\xi(m)$. Так, в экспериментах с набором (с) вместо функции $\xi(m) = \max\{1 - m/C^0, 0\}$ использовались функции $\xi(m) = \max\{(1 - m/C^0)^5, 0\}$ и $\xi(m) = \max\{(1 - m/(0,2C^0)), 0\}$. На рис. 3-4 приведены зависимости стационарных решений модели Марчука—Петрова от параметра γ_{MV} для наборов (а) и (б). На рис. 5 приведена зависимость стационарных решений модели Марчука—Петрова от параметра γ_{MV} в интервале $[1,5 \cdot 10^{-11}, 1,7 \cdot 10^{-11}]$ для набора (с) при $\xi(m) = \max\{(1 - m/C^0)^5, 0\}$. На рис. 6 приведена зависимость стационарных решений модели Марчука—Петрова от параметра γ_{MV} в интервале $[1,6 \cdot 10^{-11}, 2,5 \cdot 10^{-11}]$ для набора (с) при $\xi(m) = \max\{(1 - m/(0,2C^0)), 0\}$.

Выбор альтернативных параметризаций функции $\xi(m)$ обусловлен следующими соображениями. Поражение клеток печени вследствие цитопатических эффектов вируса, а также вследствие их уничтожения цитотоксическими лимфоцитами, вызывает супрессию антиген-специфического иммунного ответа. Данная обратная связь параметризована с помощью функции $\xi(m)$, где m — количество пораженных клеток печени, $m \in [0, C^0]$. В исходной модели параметризация имеет вид $\xi(m) = 1 - m/C^0$. Функция $\xi(m)$ принимает значения от 0 (полная супрессия иммунного ответа при полном разрушении печени) до 1 (полноценный иммунный ответ при отсутствии повреждений печени). В данной работе предложены две альтернативные параметризации этой

Параметр	Оценка	Параметр	Оценка
α_M	1,2 сут ⁻¹	b_p^{HB}	$2,2 \cdot 10^{-13}$ (мл/клеток) ² · сут ⁻¹
α_H^E	1,0 сут ⁻¹	ρ_F	$1,7 \cdot 10^8$ (частиц/клеток) · сут ⁻¹
α_H^B	1,0 сут ⁻¹	b_{CE}	$1,1 \cdot 10^{-6}$ (мл/частиц) · сут ⁻¹
α_E	0,4 сут ⁻¹	b_{EC}	$2,7 \cdot 10^{-7}$ (мл/клеток) · сут ⁻¹
α_B	0,1 сут ⁻¹	b_m	0,068 сут ⁻¹
α_P	0,4 сут ⁻¹	α_m	0,15 сут ⁻¹
α_F	0,043 сут ⁻¹	M^0	$6,0 \cdot 10^5$ клеток/мл
τ_H^E	0,6 сут	H_E^0	$6,0 \cdot 10^2$ клеток/мл
τ_H^B	0,6 сут	H_B^0	$6,0 \cdot 10^1$ клеток/мл
τ_E	2,0 сут	E^0	$6,0 \cdot 10^2$ клеток/мл
τ_B	2,0 сут	B^0	$6,0 \cdot 10^2$ клеток/мл
τ_P	3,0 сут	P^0	$2,6 \cdot 10^{-1}$ клеток/мл
ρ_H^E, ρ_H^B	2	C^0	$3,0 \cdot 10^8$ клеток/мл
ρ_E, ρ_B	16	γ_{MV}	$1,6 \cdot 10^{-11}$ (мл/клеток) · сут ⁻¹
ρ_P	3	γ_{VM}	0,4 сут ⁻¹
b_p^B	$2,2 \cdot 10^{-9}$ (мл/клеток) ² · сут ⁻¹	γ_{FV}	$1,4 \cdot 10^{-9}$ (мл/частиц) · сут ⁻¹
b_p^P	$4,7 \cdot 10^{-12}$ (мл/клеток) ² · сут ⁻¹	γ_{VF}	$5,0 \cdot 10^{-10}$ (мл/частиц) · сут ⁻¹
b_H^E	$4,5 \cdot 10^{-5}$ (мл/клеток) · сут ⁻¹	σ	$3,8 \cdot 10^{-12}$ (мл/клеток) · сут ⁻¹
b_H^B	$4,5 \cdot 10^{-5}$ (мл/клеток) · сут ⁻¹	ν	83 сут ⁻¹
b_p^E	$1,5 \cdot 10^{-8}$ (мл/клеток) ² · сут ⁻¹	n	5
b_p^{HE}	$1,5 \cdot 10^{-14}$ (мл/клеток) ² · сут ⁻¹	γ_{VC}	$4,2 \cdot 10^{-14}$ (мл/клеток) · сут ⁻¹

ТАБЛИЦА 3. Значения параметров модели (2.1), соответствующие острому гепатиту В (см. [15]).

Parameter	Estimate	Parameter	Estimate
α_M	1.2 day ⁻¹	b_p^{HB}	$2.2 \cdot 10^{-13}$ (ml/cells) ² · day ⁻¹
α_H^E	1.0 day ⁻¹	ρ_F	$1.7 \cdot 10^8$ (particles/cells) · day ⁻¹
α_H^B	1.0 day ⁻¹	b_{CE}	$1.1 \cdot 10^{-6}$ (ml/particles) · day ⁻¹
α_E	0.4 day ⁻¹	b_{EC}	$2.7 \cdot 10^{-7}$ (ml/cells) · day ⁻¹
α_B	0.1 day ⁻¹	b_m	0.068 day ⁻¹
α_P	0.4 day ⁻¹	α_m	0.15 day ⁻¹
α_F	0.043 day ⁻¹	M^0	$6.0 \cdot 10^5$ cells/ml
τ_H^E	0.6 day	H_E^0	$6.0 \cdot 10^2$ cells/ml
τ_H^B	0.6 day	H_B^0	$6.0 \cdot 10^1$ cells/ml
τ_E	2.0 day	E^0	$6.0 \cdot 10^2$ cells/ml
τ_B	2.0 day	B^0	$6.0 \cdot 10^2$ cells/ml
τ_P	3.0 day	P^0	$2.6 \cdot 10^{-1}$ cells/ml
ρ_H^E, ρ_H^B	2	C^0	$3.0 \cdot 10^8$ cells/ml
ρ_E, ρ_B	16	γ_{MV}	$1.6 \cdot 10^{-11}$ (ml/cells) · day ⁻¹
ρ_P	3	γ_{VM}	0.4 day ⁻¹
b_p^B	$2.2 \cdot 10^{-9}$ (ml/cells) ² · day ⁻¹	γ_{FV}	$1.4 \cdot 10^{-9}$ (ml/particles) · day ⁻¹
b_p^P	$4.7 \cdot 10^{-12}$ (ml/cells) ² · day ⁻¹	γ_{VF}	$5.0 \cdot 10^{-10}$ (ml/particles) · day ⁻¹
b_H^E	$4.5 \cdot 10^{-5}$ (ml/cells) · day ⁻¹	σ	$3.8 \cdot 10^{-12}$ (ml/cells) · day ⁻¹
b_H^B	$4.5 \cdot 10^{-5}$ (ml/cells) · day ⁻¹	ν	83 day ⁻¹
b_p^E	$1.5 \cdot 10^{-8}$ (ml/cells) ² · day ⁻¹	n	5
b_p^{HE}	$1.5 \cdot 10^{-14}$ (ml/cells) ² · day ⁻¹	γ_{VC}	$4.2 \cdot 10^{-14}$ (ml/cells) · day ⁻¹

TABLE 3. Model parameter values (2.1) corresponding to acute hepatitis B (see [15]).

функции:

$$\xi(m) \equiv \xi_k(m) = \left(1 - \frac{m}{C^0}\right)^k, \quad (4.1)$$

а также

$$\xi(m) \equiv \xi_r(m) = \begin{cases} 1 - \frac{m}{rC^0}, & m \leq rC^0, \\ 0, & m > rC^0, \end{cases} \quad (4.2)$$

которые эквивалентны исходной функции при параметрах $k = 1$ и $r = 1$. При увеличении $k > 1$ или уменьшении $r < 1$ функция $\xi(m)$ быстрее убывает от единицы до нуля (см. рис. 2), что соответствует более сильной чувствительности супрессии иммунного ответа к степени поражения печени. Альтернативные параметризации функции $\xi(m)$ позволили выявить различные бистабильные режимы со свойством гистерезиса (рис. 5 и 6).

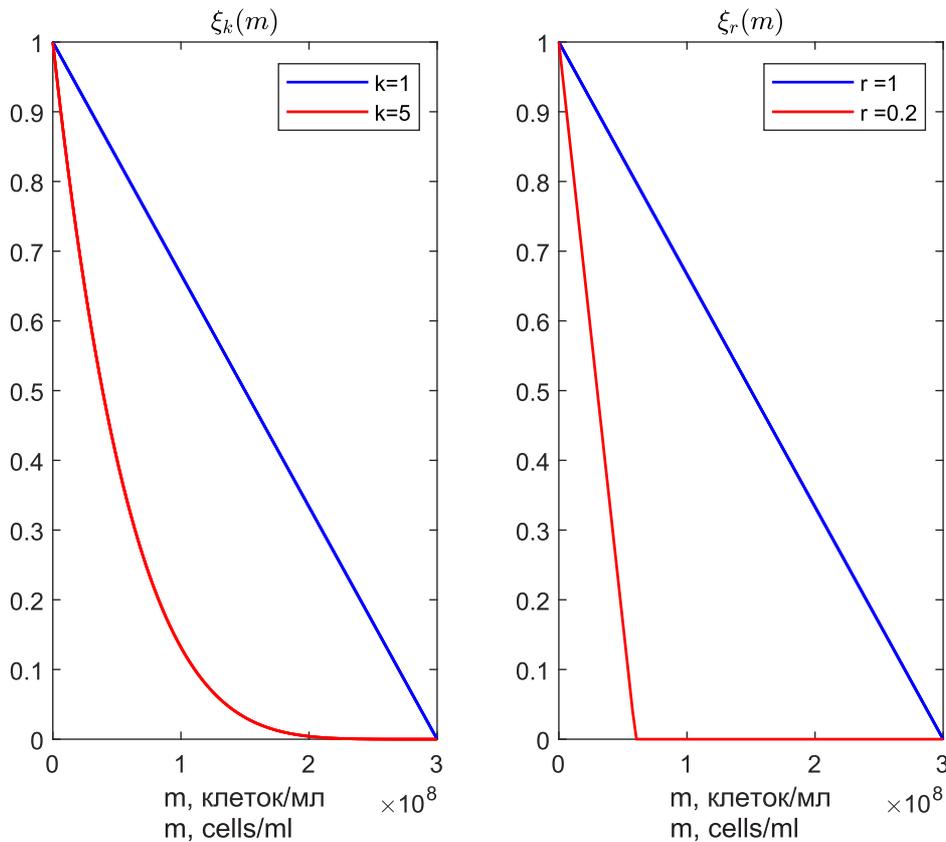


Рис. 2. Параметризация эффекта супрессии антиген-специфического иммунного ответа при повреждении печени с помощью функций $\xi_k(m)$ и $\xi_r(m)$ (уравнения (4.1), (4.2)). Данные зависимости показаны красным цветом слева и справа, соответственно. Синяя линия соответствует зависимости $\xi(m)$ в исходной формулировке модели Марчука—Петрова [1].

FIG. 2. Parameterization of the antigen-specific immune response suppression effect in liver damage using the $\xi_k(m)$ and $\xi_r(m)$ functions (Eqs. (4.1) and (4.2)). These dependencies are shown in red on the left and right, respectively. The blue line corresponds to the dependence of $\xi(m)$ in the original formulation of the Marchuk–Petrov model [1].

4.1. Моностабильность. Трассировка стационарных решений по параметру γ_{MV} , представленная на рис. 3, показывает, что для возникновения условия хронической инфекции, т. е. устойчивого сосуществования популяции вирусов и иммунного ответа, требуется существенное снижение эффективности антигенпрезентирования до уровня $\gamma_{MV} \approx 3 \cdot 10^{-12}$. При этом уменьшение

скорости размножения вирусов ν в 3 раза существенно расширяет интервал значений параметра γ_{MV} , в котором возможно формирование стационарных решений, соответствующих хроническому течению вирусного гепатита В с высокой вирусной нагрузкой (рис. 4). Стоит отметить, что результат, проиллюстрированный на рис. 4, соответствует полученным ранее теоретическим результатам. В работе [4] было приведено следующее условие асимптотической устойчивости тривиального стационарного решения с $V_f = 0$:

$$G = \left(\gamma_{VF} \frac{\rho_F P^0}{\alpha_F} + \gamma_{VM} + \gamma_{VC} C^0 \right) (b_{CE} E^0 + b_m) - \sigma C^0 (\nu + nb_{CE} E^0) > 0.$$

Нетрудно проверить, что это условие выполняется для набора параметров (b) и не выполняется для набора (a), что соответствует результатам, проиллюстрированным на рис. 3-4.

4.2. Бистабильность. Бистабильность является свойством динамической системы, предполагающим сосуществование двух устойчивых положений равновесия в фазовом пространстве системы. Для модели Марчука—Петрова они соответствуют тяжелой и легкой формам заболевания, если рассматривать вирусную нагрузку как индикатор тяжести вирусного гепатита В. Наличие бистабильности возможно в определённых областях параметров модели, поиск которых был осуществлен с использованием разработанных нами методов. На рис. 5, соответствующем набору параметров (c), показано сосуществование трех нетривиальных положений равновесия, два из которых являются одновременно устойчивыми для некоторого интервала значений параметра γ_{MV} — константы скорости активации антигенпрезентирующих клеток. Ширина интервала сосуществования двух устойчивых стационарных решений достаточно мала, что определяет сложность поиска таких режимов.

Чувствительность иммунного ответа к повреждению клеток печени, описываемая с помощью функции $\xi(m)$, существенно влияет на размер области бистабильности по параметру γ_{MV} . Увеличение чувствительности может приводить к появлению свойства ультрачувствительности, которое важно для реализации бистабильности. На рис. 6 показано, что переход от $\xi(m) = \max\{(1 - m/C^0)^5, 0\}$ к $\xi(m) = \max\{(1 - m/(0,2C^0)), 0\}$, приводящий к увеличению производной данной функции, приводит к сужению области существования устойчивого решения с меньшей вирусной нагрузкой.

Отметим, что бистабильность является частным случаем свойства мультистабильности динамических систем. Известно, что реализация свойства мультистабильности является нетривиальной задачей и определяется регуляторными блоками математических моделей, см. [19]. Результаты анализа множества стационарных точек в модели Марчука—Петрова, представленные на рис. 5-6, демонстрируют наличие 4-х стационарных решений, из которых два являются неустойчивыми. Поиск областей значений параметров, в которых возможно сосуществование более чем двух устойчивых стационарных решений, требует дальнейших систематических исследований в данной многопараметрической модели.

4.3. Гистерезис. Характер зависимости бистабильности от параметра γ_{MV} , продемонстрированный на рис. 5-6, позволил выявить свойство гистерезиса в модели Марчука—Петрова. *Гистерезис* является свойством динамической системы, которое определяет зависимость её состояния при изменении параметров от предыстории. Так, если система находилась в состоянии с более высокой вирусной нагрузкой, как показано на рис. 5 (верхняя ветвь), то увеличение параметра скорости активации макрофагов от значения $1,5 \cdot 10^{-11}$ до $1,52 \cdot 10^{-11}$ не приведет к переходу в состояние с более низкой вирусной нагрузкой. Для этого потребуется его увеличение до значения $1,58 \cdot 10^{-11}$, при котором происходит потеря устойчивости и переход системы в другое стационарное состояние с более низкой вирусной нагрузкой. Соответственно, если имеет место снижение скорости активации макрофагов до значения $1,52 \cdot 10^{-11}$, то система остается на нижней ветви устойчивого стационарного состояния. Случайные флуктуации данного параметра в области бистабильности будут проявляться в неоднозначности траектории системы, что связано с тем, на какой из ветвей находилась система в процессе изменений.

4.4. Бифуркации. Зависимости стационарных решений от параметра γ_{MV} , изображенные на рис. 3, 5 и 6, имеют точки бифуркации. Они хорошо видны на графиках зависимости переменной E от этого параметра. На рис. 3 видны две точки бифуркации. С ростом значения параметра при

$\gamma_{MV} \approx 3 \cdot 10^{-12}$ происходит потеря устойчивости стационарного решения, изображенного красной линией, при переходе комплексно-сопряженной пары ведущих (с максимальной вещественной частью) собственных значений линеаризованной относительно этого стационарного решения системы из левой полуплоскости в правую. Наши дополнительные расчеты, результаты которых не вошли в данную работу, показали, что эта бифуркация приводит к образованию в окрестности неустойчивого стационарного решения устойчивого периодического решения, период и размах которого растут с ростом значения параметра. Таким образом, в этой точке происходит бифуркация Андронова—Хопфа, см. [17]. Вторая бифуркация происходит при уменьшении значения параметра в точке $\gamma_{MV} \approx 8,2 \cdot 10^{-12}$. Неустойчивые стационарные решения, изображенные зеленой и синей линиями, сходятся в одну точку и на этом обрываются. Такая точка бифуркации называется *точкой поворота*, см. [17]. Ведущие собственные значения линеаризованной относительно стационарного решения в этой точке системы представляют собой комплексно-сопряженную пару с положительной вещественной частью.

На рис. 5 видны две точки бифуркации: при $\gamma_{MV} \approx 1,52 \cdot 10^{-11}$ соединяются устойчивое стационарное решение, изображенное синей линией, и неустойчивое стационарное решение, изображенное зеленой линией, а при $\gamma_{MV} \approx 1,59 \cdot 10^{-11}$ соединяются устойчивое стационарное решение, изображенное красной линией, и неустойчивое стационарное решение, изображенное зеленой линией. Это так называемые точки *касательной бифуркации*, см. [17]. В этих точках ведущее собственное значение линеаризованной относительно стационарного решения системы вещественно и равно нулю.

На рис. 6 видны три точки бифуркации: при $\gamma_{MV} \approx 1,62 \cdot 10^{-11}$ сходятся устойчивое стационарное решение, изображенное синей линией, и неустойчивое стационарное решение, изображенное зеленой линией, а при $\gamma_{MV} \approx 2,25 \cdot 10^{-11}$ сходятся устойчивое стационарное решение, изображенное красной линией, и неустойчивое стационарное решение, изображенное зеленой линией. Эти точки являются точками касательной бифуркации. При $\gamma_{MV} \approx 1,7 \cdot 10^{-11}$ происходит потеря устойчивости стационарного решения, изображенного красной линией. Так же как в аналогичном случае, изображенном на рис. 3, эта потеря устойчивости происходит при переходе комплексно-сопряженной пары ведущих собственных значений из левой полуплоскости в правую и приводит к образованию в окрестности неустойчивого стационарного решения устойчивого периодического решения, период и размах которого растут с ростом значения параметра. Таким образом, в этой точке происходит бифуркация Андронова—Хопфа.

5. ВЫВОДЫ

В данной работе предложены эффективные методы расчета и численного анализа устойчивости стационарных решений нелинейных математических моделей на основе дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. С помощью предложенных методов для математической модели противовирусного иммунного ответа Марчука—Петрова впервые проведено исследование стационарных решений, соответствующих хроническим формам течения инфекции вирусами гепатита В. Было показано наличие бистабильности для данной модели и свойство гистерезиса, а также определены области в пространстве параметров модели, в которых данные свойства имеют место. Наличие бистабильности позволяет предлагать различные подходы к лечению неблагоприятных вариантов хронического гепатита В, в частности, переводить систему в состояние с более низкой вирусной нагрузкой, на основе разработанного нами ранее метода оптимальных возмущений, см. [5, 6]. Вместе с тем, хроническое течение вирусного гепатита В может иметь место в виде осциллирующей динамики. Исследование соответствующих решений и разработка эффективных методов бифуркационного анализа для систем функционально-дифференциальных уравнений определяет одно из актуальных направлений дальнейших исследований, с приложениями в области патогенеза социально значимых заболеваний, таких как COVID-19, ВИЧ и гепатит С.

Финансирование. Разработка алгоритмов и численные эксперименты выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-11-00025), биологическая интерпретация результатов выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-01-00352).

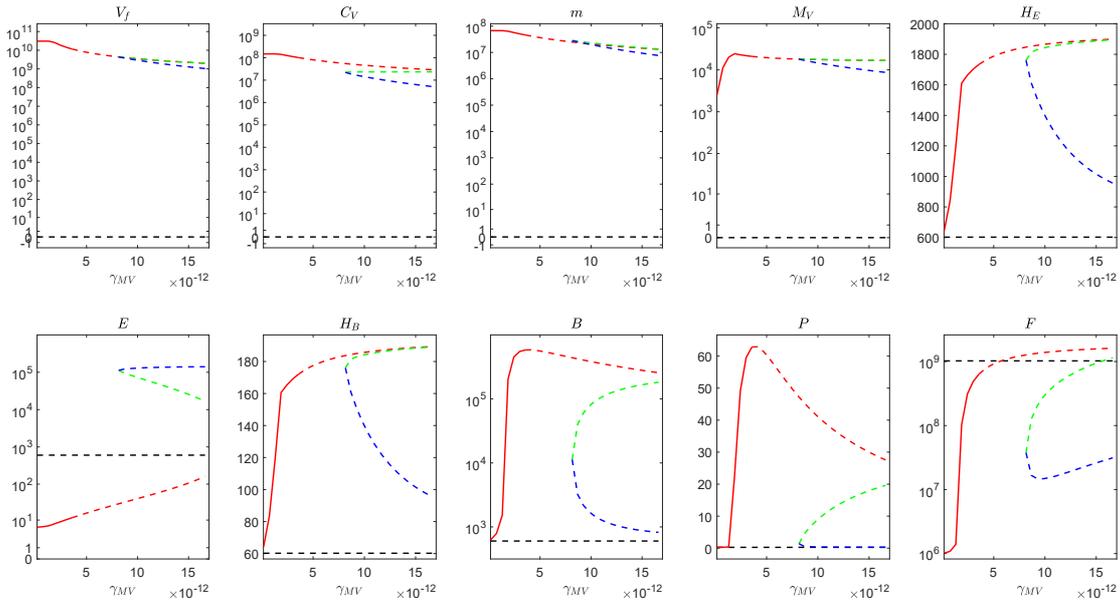


РИС. 3. Зависимость стационарных решений от параметра $\gamma_{MV} \in [1,7 \cdot 10^{-13}, 1,7 \cdot 10^{-11}]$ (сплошная линия — устойчивое решение, пунктирная — неустойчивое) для набора параметров (а), соответствующего острой форме вирусного гепатита В.

FIG. 3. Dependence of stationary solutions on the parameter $\gamma_{MV} \in [1,7 \cdot 10^{-13}, 1,7 \cdot 10^{-11}]$ (solid line: stable solution, dotted line: unstable) for the set of parameters (a) corresponding to the acute form of viral hepatitis B.

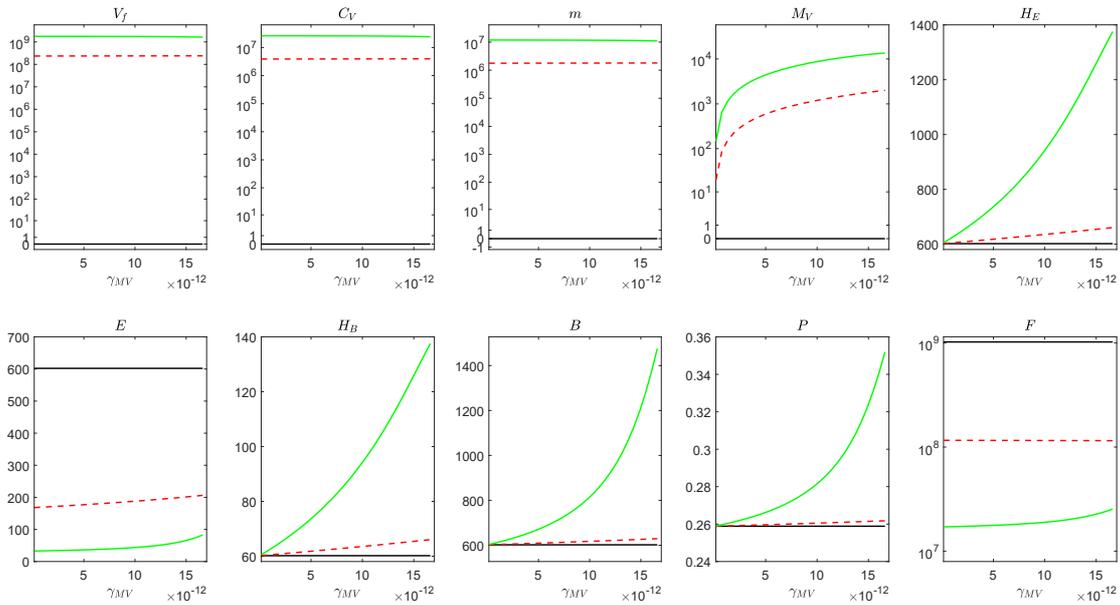


FIG. 4. Зависимость стационарных решений от параметра $\gamma_{MV} \in [1,7 \cdot 10^{-13}, 1,7 \cdot 10^{-11}]$ (сплошная линия — устойчивое решение, пунктирная — неустойчивое) для набора параметров (б), в котором скорость размножения вирусов ν уменьшена в 3 раза по сравнению с острой формой, что расширяет интервал значений параметра γ_{MV} , в котором возможно формирование стационарных решений, соответствующих хроническому течению вирусного гепатита В с высокой вирусной нагрузкой.

FIG. 4. Dependence of stationary solutions on the parameter $\gamma_{MV} \in [1,7 \cdot 10^{-13}, 1,7 \cdot 10^{-11}]$ (solid line: stable solution, dotted line: unstable) for the set of parameters (b), in which the rate of reproduction of viruses ν is reduced by a factor of 3 compared to the acute form, which expands the range of values of the parameter γ_{MV} in which the formation of stationary solutions is possible corresponding to the chronic course of viral hepatitis B with a high viral load.

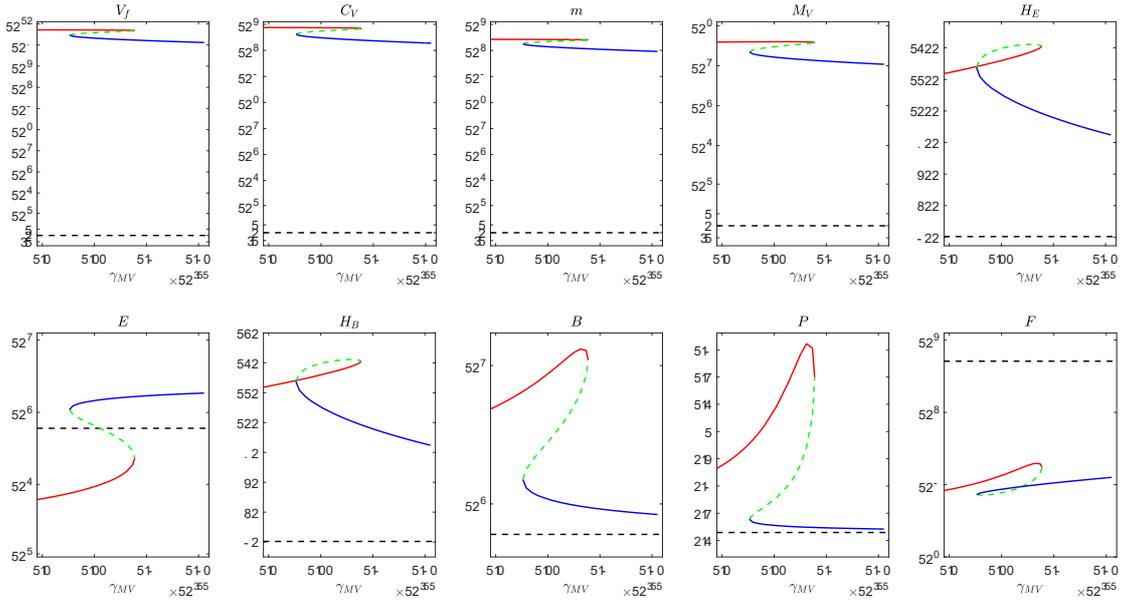


РИС. 5. Зависимость стационарных решений от параметра $\gamma_{MV} \in [1,5 \cdot 10^{-11}, 1,7 \cdot 10^{-11}]$ (сплошная линия — устойчивое решение, пунктирная — неустойчивое) для набора параметров (с), который отвечает хронической инфекции с более эффективной стимуляцией цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа, при $\xi(m) = (1 - m/C^0)^5$. Демонстрирует появление бистабильности и гистерезиса в модели Марчука–Петрова.

FIG. 5. Dependence of stationary solutions on the parameter $\gamma_{MV} \in [1,5 \cdot 10^{-11}, 1,7 \cdot 10^{-11}]$ (solid line: stable solution, dotted line: unstable) for the set of parameters (с), which corresponds to chronic infection with more effective stimulation of the cytotoxic T-cell immune response, at $\xi(m) = (1 - m/C^0)^5$. It demonstrates the bistability and hysteresis in the Marchuk–Petrov model.

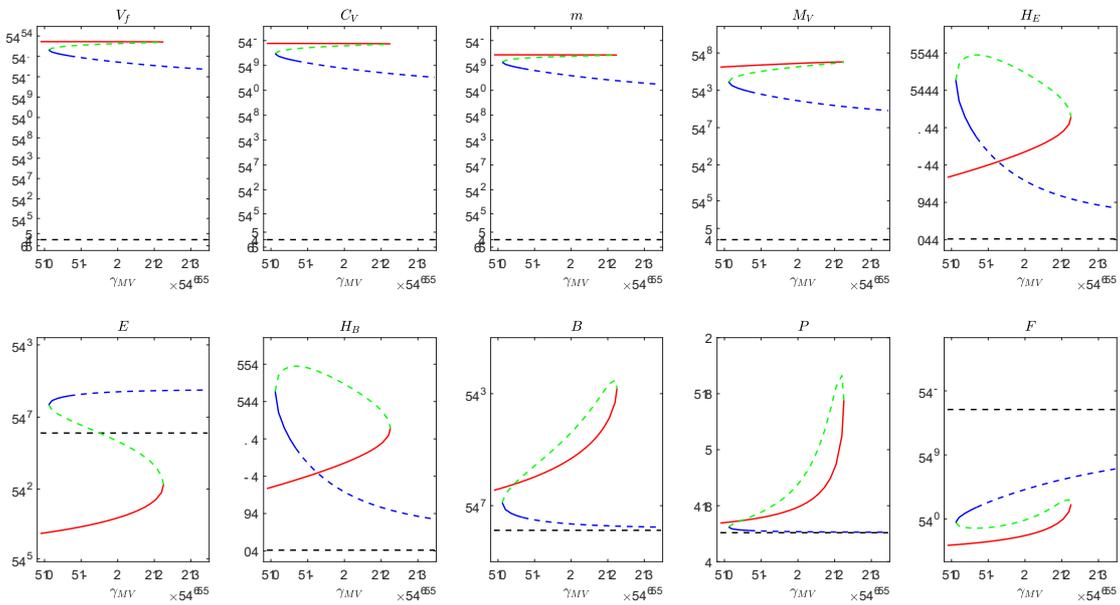


РИС. 6. Зависимость стационарных решений от параметра $\gamma_{MV} \in [1,6 \cdot 10^{-11}, 2,5 \cdot 10^{-11}]$ (сплошная линия — устойчивое решение, пунктирная — неустойчивое) для набора (с), который отвечает хронической инфекции с более эффективной стимуляцией цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа, при $\xi(m) = (1 - m/(0,2C^0))$. Демонстрирует появление бистабильности и гистерезиса в модели Марчука–Петрова.

FIG. 6. Dependence of stationary solutions on the parameter $\gamma_{MV} \in [1,6 \cdot 10^{-11}, 2,5 \cdot 10^{-11}]$ (solid line: stable solution, dotted line: unstable) for the set (с), which responds to chronic infection with more effective stimulation of the cytotoxic T-cell immune response, at $\xi(m) = (1 - m/(0,2C^0))$. It demonstrates the bistability and hysteresis in the Marchuk–Petrov model.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Марчук Г. И.* Избранные труды: Т. 4. Математическое моделирование в иммунологии и медицине. — М.: РАН, 2018.
2. *Bocharov G., Grebennikov D., Argilaguet J., Meyerhans A.* Examining the cooperativity mode of antibody and CD8+ T cell immune responses for vaccinology// Trends Immunol. — 2021. — 42. — С. 852–855.
3. *Bocharov G., Grebennikov D., Cebollada Rica P., Domenjo-Vila E., Casella V., Meyerhans A.* Functional cure of a chronic virus infection by shifting the virus–host equilibrium state// Front. Immunol. — 2022. — 13. — 904342.
4. *Bocharov G. A., Marchuk G. I.* Applied problems of mathematical modelling in immunology// Comput. Math. Math. Phys. — 2000. — 40. — С. 1905–1920.
5. *Bocharov G. A., Nechepurenko Yu. M., Khristichenko M. Yu., Grebennikov D. S.* Optimal disturbances of bistable time-delay systems modeling virus infections// Dokl. Math. — 2018. — 98. — С. 313–316.
6. *Bocharov G. A., Nechepurenko Yu. M., Khristichenko M. Yu., Grebennikov D. S.* Optimal perturbations of systems with delayed independent variables for control of dynamics of infectious diseases based on multicomponent actions// J. Math. Sci. — 2021. — 253. — С. 618–641.
7. *Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A.* Multi-scale and integrative modeling approaches// В сб.: «Mathematical Immunology of Virus Infections». — Cham: Springer, 2018. — С. 221–242.
8. *Fanning G. C., Zoulim F., Hou J., Bertoletti A.* Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure// Nat. Rev. Drug Discov. — 2019. — 18. — С. 827–844.
9. *Geddes K. O., Czapor S. R., Labahn G.* Algorithms for computer algebra. — Dordrecht: Kluwer, 1992.
10. *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. — С. 3154.
11. *Hartshorne R.* Algebraic geometry. — New York—Heidelberg—Berlin: Springer, 1977.
12. *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.
13. *Marchuk G. I.* Mathematical Models in Immunology. — New York—Berlin etc.: Springer, 1983.
14. *Marchuk G. I.* Mathematical modelling of immune response in infectious diseases. — Dordrecht: Kluwer, 1997.
15. *Marchuk G. I., Romanyukha A. A., Bocharov G. A.* Mathematical model of antiviral immune response. II. Parameters identification for acute viral hepatitis B// J. Theor. Biol. — 1991. — 151. — С. 41–69.
16. *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. — С. 2385–2401.
17. *Seydel R.* Practical bifurcation and stability analysis. — New York: Springer, 2010.
18. *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. Model. — 2020. — 35. — С. 95–110.
19. *Wu S., Zhou T., Tian T.* A robust method for designing multistable systems by embedding bistable subsystems// NPJ Syst. Biol. — 2022. — 8. — С. 1–9.

М. Ю. Христиненко

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

E-mail: misha.hryst@gmail.com

Ю. М. Нечепуренко

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

E-mail: yumnech@yandex.ru

Д. С. Гребенников

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

E-mail: dmitry.ew@gmail.com

Г. А. Бочаров

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

E-mail: gbocharov@gmail.com

DOI 10.22363/2413-3639-2022-68-4-686-703

UDC 517.929, 517.958

Numerical analysis of stationary solutions of systems with delayed argument in mathematical immunology

M. Yu. Khristichenko, Yu. M. Nechepurenko, D. S. Grebennikov, and G. A. Bocharov

Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

This work is devoted to the technology developed by the authors that allows one for fixed values of parameters and tracing by parameters to calculate stationary solutions of systems with delay and analyze their stability. We discuss the results of applying this technology to Marchuk–Petrov’s antiviral immune response model with parameter values corresponding to hepatitis B infection. The presence of bistability and hysteresis properties in this model is shown for the first time.

Keywords: Marchuk–Petrov’s antiviral immune response model, delayed argument, stationary solutions, tracing by parameters, numerical experiment, hepatitis B infection, bistability, hysteresis

For citation: M. Yu. Khristichenko, Yu. M. Nechepurenko, D. S. Grebennikov, G. A. Bocharov, “Numerical analysis of stationary solutions of systems with delayed argument in mathematical immunology,” *Sovrem. Mat. Fundam. Napravl.*, 2022, vol. **68**, No. 4, 686–703. <http://doi.org/10.22363/2413-3639-2022-68-4-686-703>

REFERENCES

1. G. I. Marchuk, *Izbrannye trudy: T. 4. Matematicheskoe modelirovanie v immunologii i meditsine* [Izbrannye trudy: T. 4. Matematicheskoe modelirovanie v immunologii i meditsine], RAN, Moscow, 2018 (in Russian).
2. G. Bocharov, D. Grebennikov, J. Argilaguët, and A. Meyerhans, “Examining the cooperativity mode of antibody and CD8+ T cell immune responses for vaccinology,” *Trends Immunol.*, 2021, **42**, 852–855.
3. G. Bocharov, D. Grebennikov, P. Cebollada Rica, E. Domenjo-Vila, V. Casella, and A. Meyerhans, “Functional cure of a chronic virus infection by shifting the virus–host equilibrium state,” *Front. Immunol.*, 2022, **13**, 904342.
4. G. A. Bocharov and G. I. Marchuk, “Applied problems of mathematical modelling in immunology,” *Comput. Math. Math. Phys.*, 2000, **40**, 1905–1920.
5. G. A. Bocharov, Yu. M. Nechepurenko, M. Yu. Khristichenko, and D. S. Grebennikov, “Optimal disturbances of bistable time-delay systems modeling virus infections,” *Dokl. Math.*, 2018, **98**, 313–316.
6. G. A. Bocharov, Yu. M. Nechepurenko, M. Yu. Khristichenko, and D. S. Grebennikov, “Optimal perturbations of systems with delayed independent variables for control of dynamics of infectious diseases based on multicomponent actions,” *J. Math. Sci.*, 2021, **253**, 618–641.
7. G. Bocharov, V. Volpert, B. Ludewig, and A. Meyerhans, “Multi-scale and integrative modeling approaches,” In: *Mathematical Immunology of Virus Infections*, Springer, Cham, 2018, pp. 221–242.
8. G. C. Fanning, F. Zoulim, J. Hou, and A. Bertoletti, “Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, **18**, 827–844.
9. K. O. Geddes, S. R. Czapór, and G. Labahn, *Algorithms for computer algebra*, Kluwer, Dordrecht, 1992.
10. D. Grebennikov, A. Karsonova, M. Loguinova, V. Casella, A. Meyerhans, and G. Bocharov, “Predicting the kinetic coordination of immune response dynamics in SARS-CoV-2 infection: implications for disease pathogenesis,” *Mathematics*, 2022, **10**, 3154.
11. R. Hartshorne, *Algebraic Geometry*, Springer, New York–Heidelberg–Berlin, 1977.



12. M. Yu. Khristichenko, Yu. M. Nechepurenko, D. S. Grebennikov, and G. A. Bocharov, “Modelling chronic hepatitis B using the Marchuk–Petrov model,” *J. Phys. Conf. Ser.*, 2021, **2099**, 012036.
13. G. I. Marchuk, *Mathematical Models in Immunology*, Springer, New York–Berlin etc., 1983.
14. G. I. Marchuk, *Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases*, Kluwer, Dordrecht, 1997.
15. G. I. Marchuk, A. A. Romanyukha, and G. A. Bocharov, “Mathematical model of antiviral immune response. II. Parameters identification for acute viral hepatitis B,” *J. Theor. Biol.*, 1991, **151**, 41–69.
16. Yu. M. Nechepurenko, M. Yu. Khristichenko, D. S. Grebennikov, and G. A. Bocharov, “Bistability analysis of virus infection models with time delays,” *Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. S*, 2020, **13**, 2385–2401.
17. R. Seydel, *Practical Bifurcation and Stability Analysis*, Springer, New York, 2010.
18. E. V. Sklyarova, Yu. M. Nechepurenko, and G. A. Bocharov, “Numerical steady state analysis of the Marchuk–Petrov model of antiviral immune response,” *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.*, 2020, **35**, 95–110.
19. S. Wu, T. Zhou, and T. Tian, “A robust method for designing multistable systems by embedding bistable subsystems,” *NPJ Syst. Biol.*, 2022, **8**, 1–9.

M. Yu. Khristichenko

Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
E-mail: misha.hrist@gmail.com

Yu. M. Nechepurenko

Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
E-mail: yumnech@yandex.ru

D. S. Grebennikov

Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
E-mail: dmitry.ew@gmail.com

G. A. Bocharov

Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
E-mail: gbocharov@gmail.com