

Аннотация

Численно решена и проанализирована обратная задача для математической модели динамики ВИЧ-инфекции на клеточном уровне на основе генетического алгоритма.

Математическая модель динамики ВИЧ-инфекции:

$$\begin{cases} \dot{T}_1 = \lambda_1 - d_1 T_1 - k_1 V T_1, \\ \dot{T}_2 = \lambda_2 - d_2 T_2 - k_2 V T_2, \\ \dot{T}_1^* = k_1 V T_1 - \delta T_1^* - m_1 E T_1^*, \\ \dot{T}_2^* = k_2 V T_2 - \delta T_2^* - m_2 E T_2^*, \\ \dot{V} = N_T \delta (T_1^* + T_2^*) - cV - [\rho_1 k_1 T_1 + \rho_2 k_2 T_2] V, \\ \dot{E} = \lambda_E + \frac{b_E (T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_b} E - \frac{d_E (T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_d} E - \delta_E E. \end{cases} \quad t \in (0, T), \quad (1)$$

Начальные данные:

$$\begin{aligned} T_1(0) &= T_1^0 \text{ [клетки/мкл]}, \quad T_2(0) = T_2^0 \text{ [клетки/мкл]}, \quad T_1^*(0) = T_1^{*0} \text{ [клетки/мкл]}, \\ T_2^*(0) &= T_2^{*0} \text{ [клетки/мкл]}, \quad V(0) = V^0 \text{ [копии/мкл]}, \quad E(0) = E^0 \text{ [клетки/мкл]}. \end{aligned} \quad (2)$$

Дополнительная информация:

$$\begin{aligned} Y^1(t_k) &= \Phi^1(t_k; q_{ex}) + \varepsilon_k^1, \\ Y^2(t_k) &= \Phi^2(t_k; q_{ex}) + \varepsilon_k^2, \\ Y^3(t_k) &= \Phi^3(t_k; q_{ex}) + \varepsilon_k^3. \end{aligned} \quad k = 1, \dots, K. \quad (3)$$

Здесь (T_1, T_1^*) – неинфицированные и инфицированные Т-лимфоциты, соответственно, (T_2, T_2^*) – неинфицированные и инфицированные макрофаги, V – свободный вирус (т.е. вирус, которые еще не проник в клетку, а находится в плазме крови), и E – иммунные эффекторы. $\lambda_1, \lambda_2, d_1, d_2, k_1, k_2, \delta, m_1, m_2, N_T, c, \rho_1, \rho_2, \lambda_E, b_E, d_E, K_b, K_d, \delta_E$ – 19 параметров, характеризующих особенности заболевания и иммунитета пациента. Большинство из этих 19-ти параметров могут быть получены их статистической информации и только четыре из них, а именно, $\lambda_1, \lambda_2, k_1, k_2$ должны быть определены для каждого пациента в отдельности. Здесь λ_1 и λ_2 – скорости производства Т-лимфоцитов и макрофагов, соответственно, k_1 и k_2 – скорости инфицирования Т-лимфоцитов и макрофагов, соответственно. $Y = (Y^1, Y^2, Y^3)^T$ – вектор зашумленных данных о концентрациях Т-лимфоцитов (неинфицированных и инфицированных), свободного вируса и иммунных эффекторов, $\Phi = (\Phi^1, \Phi^2, \Phi^3)^T = (T_1 + T_1^*, V, E)^T$, и $q_{ex} = (\tilde{\lambda}_1^{ex}, \tilde{\lambda}_2^{ex}, \tilde{k}_1^{ex}, \tilde{k}_2^{ex})^T = (\lambda_1^{ex}/100, \lambda_2^{ex}/0.1, k_1^{ex}/0.001, k_2^{ex})^T$ – вектор точных значений для параметров $q = (\tilde{\lambda}_1, \tilde{\lambda}_2, \tilde{k}_1, \tilde{k}_2)^T = (\lambda_1/100, \lambda_2/0.1, k_1/0.001, k_2)^T$, $\varepsilon_k = (\varepsilon_k^1, \varepsilon_k^2, \varepsilon_k^3)^T, k = 1, \dots, K$ – вектор Гауссовского шума с нулевым средним и матрицей ковариации:

$$V_0 = Var(\varepsilon_k) = diag(\sigma_{0,1}^2, \sigma_{0,2}^2, \sigma_{0,3}^2). \quad (4)$$

для $k = 1, \dots, K$.

Обратная задача для математической модели (1) с начальными данными (2) состоит в нахождении вектора параметров $q = (\tilde{\lambda}_1, \tilde{\lambda}_2, \tilde{k}_1, \tilde{k}_2)^T = (\lambda_1/100, \lambda_2/0.1, k_1/0.001, k_2)^T$, используя дополнительную информацию (3) о концентрациях Т-лимфоцитов $T_1 + T_1^*$, свободного вируса V , и иммунных эффекторов E в фиксированные моменты времени $t_k, k = 1, \dots, K$.

Обратная задача сводится к задаче определения минимума целевого функционала:

$$q_{OLS} = \arg \min_q J(q) = \arg \min_q \sum_{k=1}^K [Y_k - \Phi(t_k; q)]^T V_0^{-1} [Y_k - \Phi(t_k; q)], \quad (5)$$

Для решения задачи (5) применен генетический алгоритм, основные стадии которого «отбор», «скрещивание» и «мутация». Результаты и анализ работы программы приведен в статье *H.Th. Banks, S.I. Kabanikhin, O.I. Krivorotko and D.V. Yermolenko. A numerical algorithm for constructing an individual mathematical model of HIV dynamics at cellular level // J.Inverse Ill-Posed Probl. 2018; 26(6):859–873. DOI:10.1515/jiip-2018-0019.*