

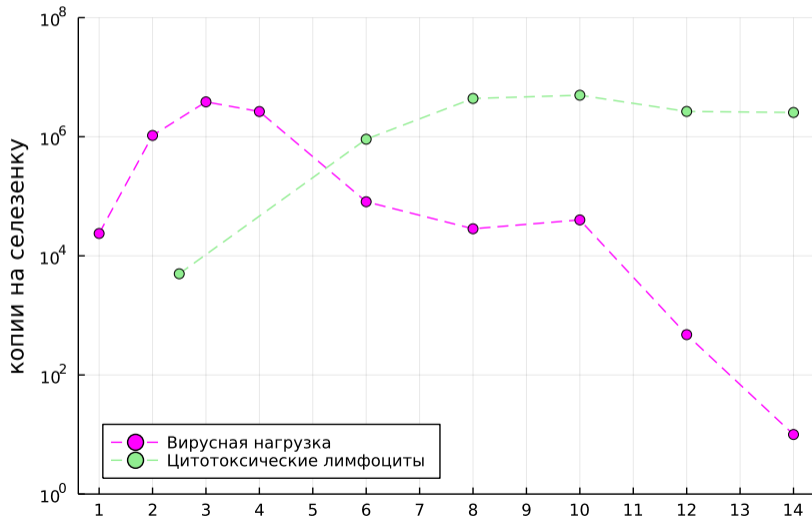
Анализ моделей динамики экспериментальной вирусной инфекции

К.В. Даничкина, Б.В. Киреев, А.А. Лабутин, И.В. Миронов, Е.Е. Тягунова, Ю.С. Шишмарева, М.Ю. Христинченко

Руководители: Г.А. Бочаров, Д.С. Гребенников, Р.С. Савинков

Школа "Матричные методы и моделирование в науках о Земле и жизни"
(Сириус 2022)

Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A., *Mathematical immunology of virus infections*. Cham, Switzerland : Springer International Publishing, 2018.



Модель 1:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_1 E(t) V(t) - \alpha_E E(t)$$

Модель 2:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_2 E(t) V(t) / (\theta_{Sat} + V(t)) - \alpha_E E(t)$$

Начальные значения для Моделей 1 и 2:

$$V(0) = 200, E(0) = 265$$

Модель 3:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_3 E(t - \tau) V(t - \tau) / (\theta_{Sat} + V(t)) - \alpha_E E(t)$$

Модель 4:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_4 E(t - \tau) V(t - \tau) / (\theta_{Sat} + V(t)) - \alpha_E E(t) + T^*$$

Начальные значения для Моделей 3 и 4:

$$V(t) = \begin{cases} 0, & -\tau \leq t < 0, \\ 200, & t = 0, \end{cases} \quad E(t) = 265, \quad -\tau_A \leq t \leq 0.$$

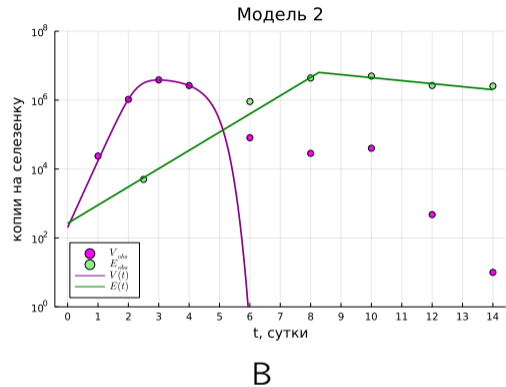
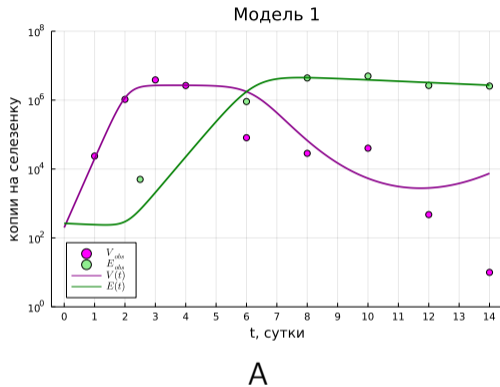


Рис. 2: Решения моделей 1(A), 2(B) для оптимального набора параметров, полученные с помощью пакета DifferentialEquations.jl.

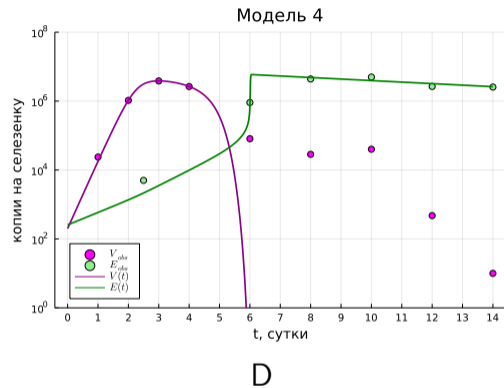
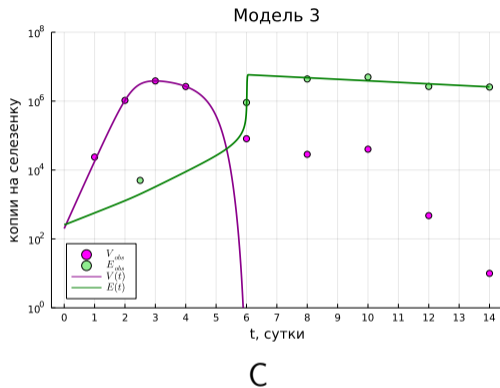
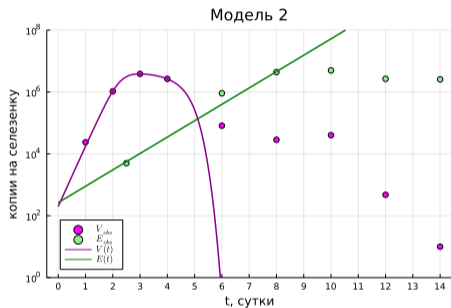


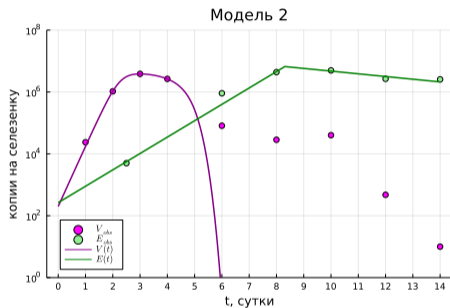
Рис. 3: Решения моделей 3(C) и 4(D) для оптимального набора параметров, полученные с помощью пакета DifferentialEquations.jl.

| Параметр (p) | Модель 1 | Модель 2 | Модель 3 | Модель 4 |
|----------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| β | 4.61 | 4.51 | 4.62 | 4.61 |
| K | $2.70 \cdot 10^6$ | $4.69 \cdot 10^6$ | $5.01 \cdot 10^6$ | $4.98 \cdot 10^6$ |
| γ | $1.39 \cdot 10^{-6}$ | $8.04 \cdot 10^{-5}$ | $3.29 \cdot 10^{-4}$ | $2.96 \cdot 10^{-4}$ |
| b_i | $9.22 \cdot 10^{-7}$ | 1.42 | 1.14 | 1.16 |
| θ_{Sat} | — | $0(3.23 \cdot 10^{-176})$ | $8.79 \cdot 10^{-6}$ | $4.59 \cdot 10^{-6}$ |
| τ | — | — | $4.38 \cdot 10^{-2}$ | $4.15 \cdot 10^{-2}$ |
| α_E | $9.29 \cdot 10^{-2}$ | $2.01 \cdot 10^{-1}$ | $1.02 \cdot 10^{-1}$ | $1.02 \cdot 10^{-1}$ |
| T^* | — | — | — | 1.09 |

Проблема модели 2 — параметр $\theta_{Sat} = 3.23 \cdot 10^{-176}$ (уровень вирусной нагрузки для стимуляции цитотоксических лимфоцитов, измеряется в копиях на селезенку).



A



B

Рис. 4: Решения модели 2 при $\theta_{Sat} = 0$ (A) и $\theta_{Sat} = 3.23 \cdot 10^{-176}$ (B)

Оптимальное целое значение параметра θ_{Sat} из отрезка $[1, 10]$ равно 1.

Цель работы

Задачи:

- Идентификация параметров моделей из интервалов, определенных их биологическим смыслом.
- Выбор оптимальной по сложности модели
- Построение стохастической версии оптимальной модели

Модель 5 (Модель 1 + T^*):

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_1 E(t) V(t) - \alpha_E E(t) + T^*$$

Модель 6 (Модель 5 + запаздывание):

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_1 E(t - \tau) V(t - \tau) - \alpha_E E(t) + T^*$$

Модель 7 (Модель 2 + $\theta_{Sat} = 1$):

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_2 E(t) V(t) / (1 + V(t)) - \alpha_E E(t)$$

Модель 8 (Модель 7 + T^*):

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_2 E(t) V(t) / (1 + V(t)) - \alpha_E E(t) + T^*$$

Модель 9 (Модель 3 + $\theta_{Sat} = 1$):

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_3 E(t - \tau) V(t - \tau) / (1 + V(t)) - \alpha_E E(t)$$

Оценка параметров каждой модели проводилась методом максимального правдоподобия: поиск вектора параметров \mathbf{p} в пространстве допустимых значений параметров P такого, что

$$\hat{\mathbf{p}} = \arg \max_{\mathbf{p} \in P} L(\mathbf{y}, \mathbf{p}) = \arg \min_{\mathbf{p} \in P} \Phi_{OLS}(\mathbf{p}),$$

где

$$\Phi_{OLS}(\hat{\mathbf{p}}) = \sum_{j=1}^N \|\mathbf{y}(t_j, \mathbf{p}) - \mathbf{y}_j\|^2$$

Выбор модели выполнялся с помощью критерия Акаике: лучшая модель — модель с наименьшим индексом Акаике

$$\mu_{CAIC} = N_{obs} \ln(\Phi_{OLS}(\hat{\mathbf{p}})) + 2(L + 1) + \frac{2(L + 1)(L + 2)}{N_{obs} - L - 2}$$

В качестве метода оптимизации функционала наименьших квадратов использовался метод LN_SBPLX, реализованный в пакете NLOpt.jl языка Julia.

Интервалы допустимых значений параметров

| Параметр (p) | Интервал |
|-------------------|----------------------|
| β | (3, 5) |
| K | $(10^6, 10^8)$ |
| γ | $(10^{-6}, 10^{-3})$ |
| b_1 | $(10^{-8}, 10^{-6})$ |
| $\{b_i\}_{i=2}^4$ | (0.1, 10) |
| τ | $(10^{-3}, 0.1)$ |
| α_E | $(10^{-3}, 0.5)$ |
| T^* | (0, 50) |

Точечная оценка параметров

Таблица 1: Исходные модели

| Значение | Модель 1 | Модель 2 | Модель 3 | Модель 4 |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| $\Phi_{OLS}(\hat{\mathbf{p}})$ | $6.54 \cdot 10^{12}$ | $7.82 \cdot 10^{11}$ | $1.60 \cdot 10^{12}$ | $1.60 \cdot 10^{12}$ |
| μ_{CAIC} | 465.1 | 440.8 | 461.5 | 475.5 |

Таблица 2: Модифицированные модели

| Значение | Модель 5 (Модель 1 + T^*) | Модель 6 (Модель 5 + τ) | Модель 7 (Модель 2 + $\theta_{Sat} = 1$) | Модель 8 (Модель 7 + T^*) | Модель 9 (Модель 3 + $\theta_{Sat} = 1$) |
|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|------------------------------------|---|
| $\Phi_{OLS}(\hat{\mathbf{p}})$ | $6.53 \cdot 10^{12}$ | $6.39 \cdot 10^{12}$ | $2.45 \cdot 10^{12}$ | $2.44 \cdot 10^{12}$ | $1.81 \cdot 10^{12}$ |
| μ_{CAIC} | 472.6 | 482.3 | 450.4 | 457.9 | 453.4 |

Матрица Фишера

Доверительный интервал:

$$\mathbf{p} = \hat{\mathbf{p}} + c \sqrt{\text{diag}(I^{-1}(\hat{\mathbf{p}}))},$$

где $I(\mathbf{p})$ — информационная матрица Фишера.

$$I(\mathbf{p}) = \mathbb{E} \left[\left(\frac{\partial L(\mathbf{y}, \mathbf{p})}{\partial \mathbf{p}} \right)^2 \right]$$

$$\frac{\partial L(\mathbf{y}, \mathbf{p})}{\partial \mathbf{p}} = \frac{1}{2\sigma^2} \frac{\partial \Phi_{OLS}(\mathbf{p})}{\partial \mathbf{p}} = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{j=1}^N (\mathbf{y}(t_j, \mathbf{p}) - \mathbf{y}_j)^T \overbrace{\frac{\partial \mathbf{y}(t_j, \mathbf{p})}{\partial \mathbf{p}}}^{S(t_j)}$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = \frac{\partial \mathbf{y}(t, \mathbf{p})}{\partial \mathbf{p} \partial t} = \frac{\partial f(t, \mathbf{y})}{\partial \mathbf{y}} \frac{\partial \mathbf{y}}{\partial \mathbf{p}} + \frac{\partial f}{\partial \mathbf{p}} = \frac{\partial f(t, \mathbf{y})}{\partial \mathbf{y}} S(t) + \frac{\partial f}{\partial \mathbf{p}}$$

Профилирование

Для рассматриваемого параметра p_k^* ищется интервал $[p_k^{\min}, p_k^{\max}]$ такой, что

$$|L(\mathbf{y}, \tilde{\mathbf{p}}) - L(\mathbf{y}, \mathbf{p}^*)| \leq \frac{1}{2} \chi_{1,0.95}^2 \text{ при } p_k^* \in [p_k^{\min}, p_k^{\max}]$$

$$L(\mathbf{y}, \tilde{\mathbf{p}}) = \max_{\mathbf{p} \in P(p_k)} L(\mathbf{y}, \mathbf{p}),$$

где

$$P(p_k) = \{[p_1, p_2, \dots, p_{k-1}, p, p_{k+1}, \dots, p_L] \mid p \text{ фикс}\}$$

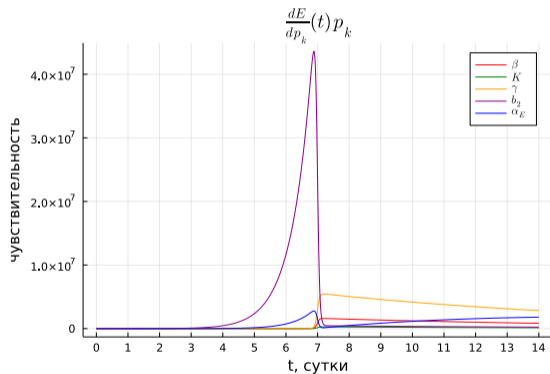
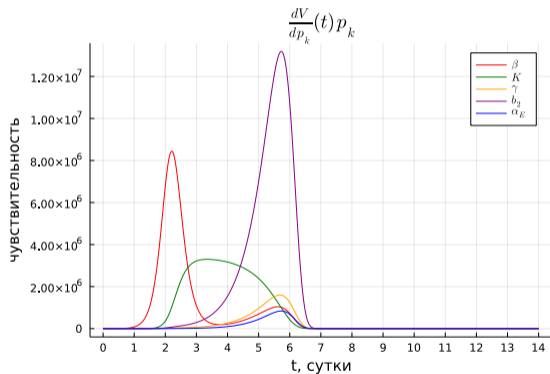
Для функционала наименьших квадратов:

$$|\Phi_{OLS}(\tilde{\mathbf{p}}) - \Phi_{OLS}(\mathbf{p}^*)| \leq \frac{1}{N_{obs}} \chi_{1,0.95}^2 \text{ при } p_k^* \in [p_k^{\min}, p_k^{\max}]$$

Доверительные интервалы для модели 7

| Параметр | Дов.инт. (матрица Фишера) | Дов.инт. (профилирование) |
|------------|--|--|
| β | (4.07, 4.96) | (3.96, 5.00) |
| K | $(2.92 \cdot 10^6, 3.96 \cdot 10^6)$ | $(2.82 \cdot 10^6, 4.09 \cdot 10^6)$ |
| γ | $(5.32 \cdot 10^{-6}, 7.18 \cdot 10^{-6})$ | $(5.26 \cdot 10^{-6}, 7.62 \cdot 10^{-6})$ |
| b_2 | (1.43, 1.59) | (1.44, 1.58) |
| α_E | $(5.42 \cdot 10^{-2}, 1.38 \cdot 10^{-1})$ | $(5.74 \cdot 10^{-2}, 1.35 \cdot 10^{-1})$ |

Чувствительность переменных V и E



Чувствительность переменной W

Добавим переменную кумулятивной вирусной нагрузки $W = \int_0^{14} V(t) dt$

$$\frac{dW}{dt} = V$$

| Параметр (p) | $\frac{dW}{dp_k}(14)p_k$ |
|------------------|--------------------------|
| β | $9.06 \cdot 10^6$ |
| K | $9.78 \cdot 10^6$ |
| γ | $2.43 \cdot 10^6$ |
| b_2 | $1.83 \cdot 10^7$ |
| α_E | $1.16 \cdot 10^6$ |

Модель 2

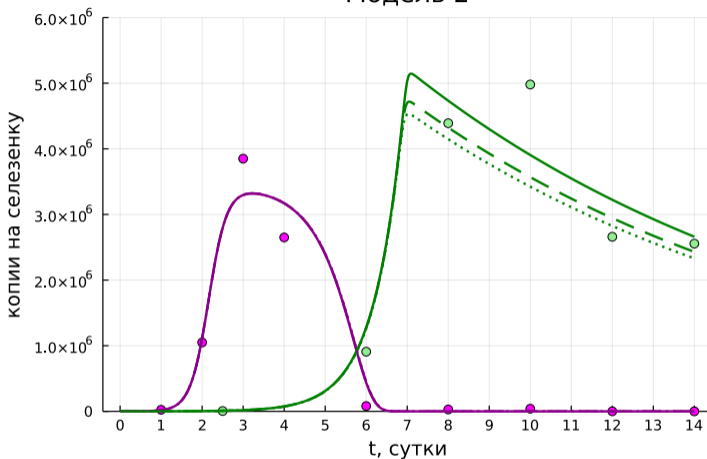


Рис. 5: Решения модели 2 при $\theta_{Sat} = 1$ (сплошная линия), $\theta_{Sat} = 5$ (пунктирная линия), $\theta_{Sat} = 10$ (штриховая линия)

Стохастическая модель

Модель 7:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) V(t) - \gamma E(t) V(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_2 E(t) V(t) / (1 + V(t)) - \alpha_E E(t)$$

| Событие | Скорость | Описание |
|-----------------------|--------------------|-------------------|
| $V \rightarrow V + 1$ | βV | Рождение вируса |
| $V \rightarrow V - 1$ | $\beta V^2 / K$ | Смерть вируса |
| $V \rightarrow V - 1$ | γVE | Элиминация вируса |
| $E \rightarrow E + 1$ | $b_2 VE / (1 + V)$ | Рождение ЦТЛ |
| $E \rightarrow E - 1$ | α_E | Смерть ЦТЛ |

Стохастическая модель

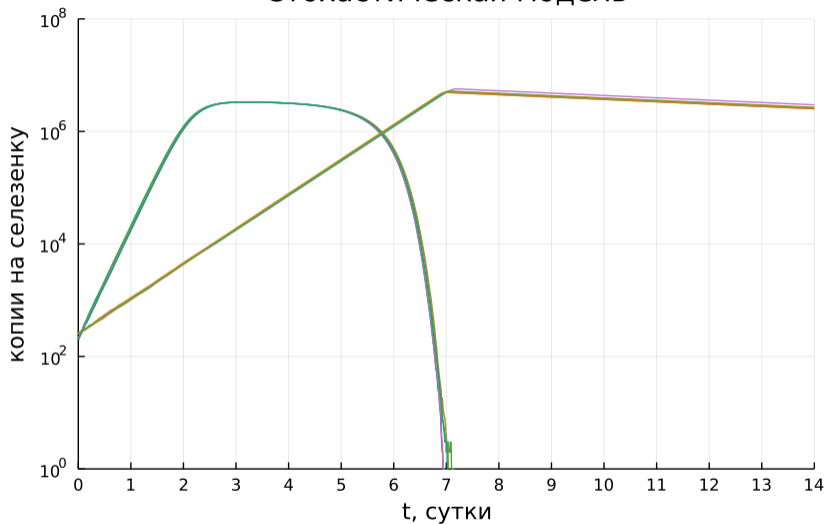
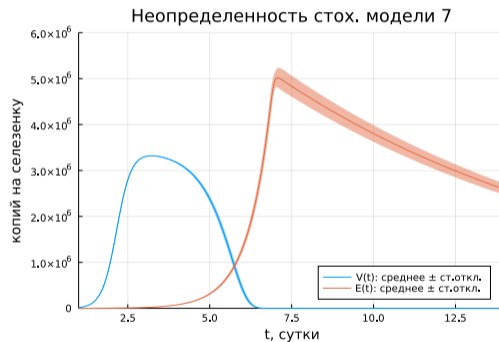
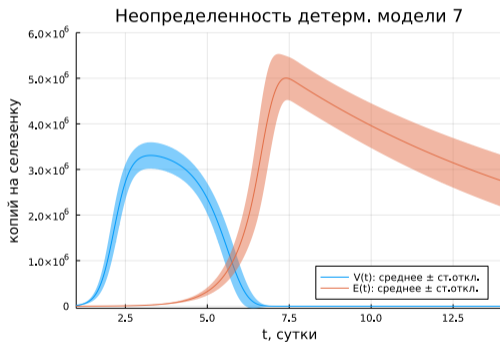


Рис. 6: 5 реализаций решения стохастической модели

Неопределенность решения оптимальной модели



Выводы

- Проведена идентификация параметров оптимальной по сложности модели с учетом биологически обусловленных ограничений на диапазоны допустимых значений параметров.
- Продемонстрирована необходимость реализации стохастической версии модели для учета неопределенности ее решений, связанных с дискретностью событий при малых значениях переменных модели.

- К.В. Даничкина, М.Ю. Христинченко: определение границ доверительных интервалов
- Б.В. Киреев, А.А. Лабутин И.В. Миронов: Реализация стохастической модели по схеме Марковской цепи, эксперименты с применением метода отжига для оптимизации параметров детерминистической модели, исследование возможности применения байесовского подхода для оптимизации параметров стохастической модели,
- К.В. Даничкина, М.Ю. Христинченко, Е.Е. Тягунова, Ю.С. Шишмарева: идентификация параметров моделей, сравнение моделей и выбор оптимальной.



Спасибо за внимание!

Лимфоцитарный хориоменингит Армстронга-Лилли

- распространение: преимущественно Европа, Северная и Южная Америка;
- заражение от грызунов алиментарно и воздушно-капельным путём, трансплацентарно от матери к плоду [1];
- вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) семейства Arenaviridae;
- инкубационный период от 5 до 10 дней [2];
- жалобы [3]: повышение температуры тела до 38 С; головная боль; разбитость; головокружение; тошнота и рвота; слабость, снижение трудоспособности; судороги с потерей сознания; сонливость;
- диагностика: ПЦР или выделение вируса из крови или ликвора в период острой стадии заболевания, МРТ головного мозга [3, 4];

- лечение: возвышенное положение головы по отношению к туловищу; профилактика аспирации рвотных масс в дыхательные пути (поворот на бок); парацетамол; противоотёчная терапия (дексаметазон, маннитол, фуросемид), Ig, симптоматическая терапия, дезинтоксикационная терапия (р-р Рингера), противовирусного ср-ва с доказанной эффективностью не найдено; при присоединении бактериальной инфекции - антибиотики (пенициллины, цефалоспорины 3 и 4 поколения, фторхинолоны, карбапенемы) [4]

