

УДК 517.955.8

АСИМПТОТИЧЕСКИЕ РАЗЛОЖЕНИЯ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЭВОЛЮЦИОННОЙ МОДЕЛИ ВИЧ

© 2013 А.А. Арчибасов¹

В работе рассматривается математическая модель эволюции ВИЧ, представляющая собой сингулярно возмущенную систему интегро-дифференциальных уравнений в частных производных. На основе метода пограничных функций Тихонова—Васильевой получено первое приближение решений системы.

Ключевые слова: сингулярные возмущения, асимптотическое разложение, пограничный слой.

1. Математическая модель эволюции ВИЧ

Общепринятый подход к изучению эволюции вирусов состоит в использовании моделей со штаммами.

Определение. Штамм — чистая культура вирусов, бактерий, других микроорганизмов или культура клеток, изолированная в определенное время и в определенном месте.

Эти модели явно предполагают существование дискретного или непрерывного множества вирусных штаммов, которые образуют дискретное или непрерывное пространство штаммов (известное также как пространство фенотипов). Возникновение новых штаммов происходит благодаря случайным мутациям, которые могут быть смоделированы диффузией или ее разностным аналогом, а также стохастическими процессами.

В работе [1] предполагается, что вирусные штаммы образуют непрерывное пространство штаммов, а новые штаммы — это результат случайных мутаций, представленных в непрерывном пространстве штаммов диффузией.

Соответствующая математическая модель имеет вид:

$$\begin{aligned}\frac{du(t)}{dt} &= b - u(t) \int_0^{\infty} \beta(s) v(t, s) ds - qu(t), \\ \frac{\partial v(t, s)}{\partial t} &= \beta(s) u(t) v(t, s) - mv(t, s) + \mu \frac{\partial^2 v(t, s)}{\partial s^2},\end{aligned}\quad (1.1)$$

¹Арчибасов Алексей Алексеевич (aarchibasov@gmail.com), кафедра дифференциальных уравнений и теории управления Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

где u — концентрация неинфицированных клеток, b — постоянная скорость производства неинфицированных клеток, q — скорость естественной смерти здоровых клеток, v — плотность инфицированных клеток в пространстве штаммов, m — скорость, с которой умирают инфицированные клетки, s — одномерное пространство штаммов, $\beta(s) = as$ (где $a > 0$), βuv характеризует скорость распространения инфекции. Случайные мутации моделируются диффузией, и μ — коэффициент диффузии.

Поскольку $v(t, s)$ представляет собой распределение (плотность) инфицированной популяции, то концентрация последней есть $V(t) = \int_0^{\infty} v(t, s) ds$. Естественное граничное условие для $v(t, s)$: $\lim_{s \rightarrow \infty} v(t, s) = 0$. Выбор условия в точке $s = 0$ не является очевидным; для удобства используется условие $\frac{\partial v}{\partial s}(t, 0) = 0$. Кроме того, систему (1.1) следует дополнить неотрицательными начальными условиями $u(0) = u^0$ и $v(0, s) = v^0(s)$.

Примем $u^0 = \frac{b}{q}$, $\mu = \varepsilon^2$, $\frac{q}{b} = k\varepsilon$, $a = \tilde{a}\varepsilon$, где $\varepsilon > 0$ — малый параметр. Введем новую переменную $w = k\varepsilon u$. Тогда система (1.1) эквивалентна системе:

$$\begin{aligned} \frac{dw(t)}{dt} &= -qw(t) + q - \varepsilon \tilde{a} w(t) \int_0^{\infty} s v(t, s) ds, \\ \frac{\partial v(t, s)}{\partial t} &= sw(t)v(t, s) - mv(t, s) + \varepsilon^2 \frac{\partial^2 v(t, s)}{\partial s^2} \end{aligned} \quad (1.2)$$

с начальными и граничными условиями:

$$w(0) = 1, \quad v(0, s) = v^0(s), \quad \frac{\partial v}{\partial s}(t, 0) = 0. \quad (1.3)$$

В [1] предполагается, что начальная вирусная нагрузка низка и состоит из очень узкой полосы штаммов:

$$v^0(s) = \begin{cases} 8(s - 0,9975), & 0,9975 \leq s < 1, \\ 0,02, & 1 \leq s < 1,005, \\ 8(1,0075 - s), & 1,005 \leq s \leq 1,0075, \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases} \quad (1.4)$$

На рис. 1.1 изображен график функции $v^0(s)$.

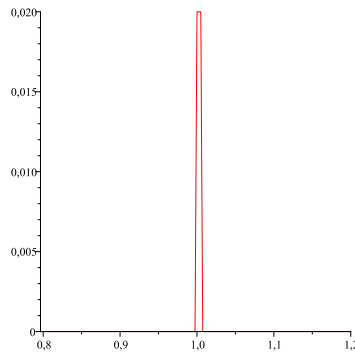


Рис. 1.1. Начальное распределение $v^0(s) = v(0, s)$ инфицированной популяции

2. Асимптотика решения

Следуя подходу, изложенному в [2; 3], рассмотрим порождающую задачу, для чего в системе (1.1) положим $\varepsilon = 0$:

$$\begin{aligned}\frac{dw_0(t)}{dt} &= -q w_0(t) + q, \\ \frac{\partial v_0(t, s)}{\partial t} &= (s w_0(t) - m) v_0(t, s).\end{aligned}\quad (2.1)$$

Система (2.1) — линейная система обыкновенных дифференциальных уравнений. Ее решение с учетом начальных условий из (1.3) имеет вид:

$$w_0(t) = 1, \quad v_0(t, s) = v^0(s) e^{(s-m)t}.$$

В общем случае функция $v_0(t, s)$ не удовлетворяет граничному условию из (1.3), но для функции (1.4) справедливо равенство $\frac{\partial v_0}{\partial s}(t, 0) = 0$, поэтому пограничного слоя в окрестности $s = 0$ не будет, т. е. погранслоиная часть асимптотики в данном случае отсутствует, следовательно, решение задачи (1.2)–(1.3) будем искать в виде асимптотического ряда, содержащего только регулярную часть:

$$\begin{aligned}w(t, \varepsilon) &= w_0(t) + \varepsilon w_1(t) + \varepsilon^2 w_2(t) + \varepsilon^3 \dots, \\ v(t, s, \varepsilon) &= v_0(t, s) + \varepsilon v_1(t, s) + \varepsilon^2 v_2(t, s) + \varepsilon^3 \dots,\end{aligned}$$

где $w_0(t)$, $v_0(t, s)$ — решения порождающей задачи (2.1).

Подставляя ряды формально в систему (1.2) и начальные условия из (1.3) и приравнивая коэффициенты при одинаковых степенях ε , для нахождения k -х членов асимптотического разложения получаем уравнения:

$$\begin{aligned}\frac{dw_k}{dt} &= -q w_k - \tilde{a} \sum_{l=0}^{k-1} w_l \int_0^\infty s v_{k-1-l} ds, \quad w_k(0) = 0, \quad k \geq 1, \\ \frac{\partial v_k}{\partial t} &= (s - m) v_k + s \sum_{l=1}^k w_l v_{k-l} + \frac{\partial^2 v_{k-2}}{\partial s^2}, \quad v_k(0, s) = 0, \quad k \geq 2.\end{aligned}$$

Для первых членов разложения получаем

$$\begin{aligned}w_1(t) &= -\tilde{a} e^{-qt} I(q - m, t), \\ v_1(t, s) &= \frac{\tilde{a}}{q} s v^0(s) e^{(s-m)t} [e^{-qt} I(q - m, t) - I(-m, t)], \\ V_1(t) &= \int_0^\infty v_1(t, s) ds = \frac{\tilde{a}}{q} e^{-mt} h_1(t) [e^{-qt} I(q - m, t) - I(-m, t)],\end{aligned}$$

где

$$\begin{aligned}I(\alpha, t) &= \int_0^t e^{\alpha\tau} h_1(\tau) d\tau, \\ h_1(\tau) &= \int_0^\infty s v^0(s) e^{\tau s} ds.\end{aligned}$$

Таким образом, первое приближение решения системы (1.2) имеет вид

$$w(t, \varepsilon) = w_0(t) + \varepsilon w_1(t) + O(\varepsilon^2),$$

$$\begin{aligned} v(t, s, \varepsilon) &= v_0(t, s) + \varepsilon v_1(t, s) + O(\varepsilon^2), \\ V(t, \varepsilon) &= V_0(t) + \varepsilon V_1(t) + O(\varepsilon^2), \end{aligned}$$

где

$$V_0(t) = \int_0^{\infty} v_0(t, s) ds = e^{-mt} h_0(t), \quad h_0(t) = \int_0^{\infty} v^0(s) e^{ts} ds.$$

Вычисляя все необходимые функции, встречающиеся в предшествующих формулах, и возвращаясь к функции $u(t)$, получим:

$$\begin{aligned} u(t, \varepsilon) &= \frac{1}{\varepsilon} \left\{ \frac{1}{k} + \varepsilon \left(\frac{[A_2 + (2A_1 + A_2 n_1)t]e^{l_1 t} + [B_2 + (2B_1 + B_2 n_2)t]e^{l_2 t}}{2t^2} + \right. \right. \\ &+ \frac{[C_2 + (2C_1 + C_2 n_3)t]e^{l_3 t} + [D_2 + (2D_1 + D_2 n_4)t]e^{l_4 t}}{2t^2} + \alpha_0 e^{-qt} - \\ &\left. \left. - e^{-qt} \int_0^t \frac{A_3 e^{n_1 \tau} + B_3 e^{n_2 \tau} + C_3 e^{n_3 \tau} + D_3 e^{n_4 \tau}}{\tau} d\tau \right) + O(\varepsilon^2) \right\}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} v(t, s, \varepsilon) &= v^0(s) e^{(s-m)t} + \varepsilon \frac{s v_0(s) e^{(s-m)t}}{q} \times \\ &\times \left[\frac{q}{2t} (A_2 e^{l_1 t} + B_2 e^{l_2 t} + C_2 e^{l_3 t} + D_2 e^{l_4 t}) - \alpha_0 (1 - e^{-qt}) + \right. \\ &+ \int_0^t \left(\frac{A_4 e^{l_1 \tau} + B_4 e^{l_2 \tau} + C_4 e^{l_3 \tau} + D_4 e^{l_4 \tau}}{\tau} - \right. \\ &\left. \left. - e^{-qt} \frac{A_3 e^{n_1 \tau} + B_3 e^{n_2 \tau} + C_3 e^{n_3 \tau} + D_3 e^{n_4 \tau}}{\tau} \right) d\tau \right] + O(\varepsilon^2), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V(t, \varepsilon) &= \frac{8(e^{l_1 t} - e^{l_2 t} - e^{l_3 t} + e^{l_4 t})}{t^2} + \\ &+ \frac{\varepsilon (A_1 t + A_2) e^{l_1 t} + (B_1 t + B_2) e^{l_2 t} + (C_1 t + C_2) e^{l_3 t} + (D_1 t + D_2) e^{l_4 t}}{t^3} \times \\ &\times \left[\frac{q}{2t} (A_2 e^{l_1 t} + B_2 e^{l_2 t} + C_2 e^{l_3 t} + D_2 e^{l_4 t}) - \alpha_0 (1 - e^{-qt}) + \right. \\ &+ \int_0^t \left(\frac{A_4 e^{l_1 \tau} + B_4 e^{l_2 \tau} + C_4 e^{l_3 \tau} + D_4 e^{l_4 \tau}}{\tau} - \right. \\ &\left. \left. - e^{-qt} \frac{A_3 e^{n_1 \tau} + B_3 e^{n_2 \tau} + C_3 e^{n_3 \tau} + D_3 e^{n_4 \tau}}{\tau} \right) d\tau \right] + O(\varepsilon^2), \end{aligned}$$

где

$$s_1 = 0,9975, \quad s_2 = 1,0, \quad s_3 = 1,005, \quad s_4 = 1,0075,$$

$$n_k = q - m + s_k, \quad l_k = -m + s_k, \quad k = \overline{1,4},$$

$$A_1 = 8s_1, \quad A_2 = -16, \quad A_3 = A_1 n_1 + \frac{A_2 n_1^2}{2}, \quad A_4 = A_1 l_1 + \frac{A_2 l_1^2}{2},$$

$$B_1 = 8s_1 - 16s_2 + 0,02, \quad B_2 = 16, \quad B_3 = B_1 n_2 + \frac{B_2 n_2^2}{2}, \quad B_4 = B_1 l_2 + \frac{B_2 l_2^2}{2},$$

$$C_1 = -16s_3 + 8s_4 - 0,02, \quad C_2 = 16, \quad C_3 = C_1 n_3 + \frac{C_2 n_3^2}{2}, \quad C_4 = C_1 l_4 + \frac{C_2 l_4^2}{2},$$

$$D_1 = 8s_4, \quad D_2 = -16, \quad D_3 = D_1 n_4 + \frac{D_2 n_4^2}{2}, \quad D_4 = D_1 l_4 + \frac{D_2 l_4^2}{2},$$

$$\alpha_0 = \int_0^\infty v^0(s) ds.$$

На рис. 2.1, 2.2 приведены графики первого приближения концентрации инфицированной $u(t, \varepsilon)$ и неинфицированной $V(t, \varepsilon)$ популяций при $\varepsilon = 10^{-3}$, $q = 0,02$, $m = 0,8$, $b = 20$, $a = 10^{-3}$.

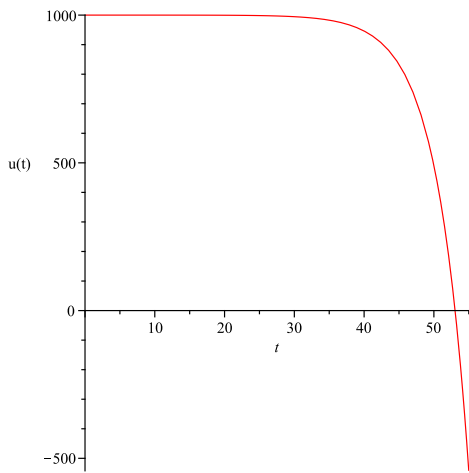


Рис. 2.1. График первого приближения для $u(t, \varepsilon)$ при $\varepsilon = 0,001$

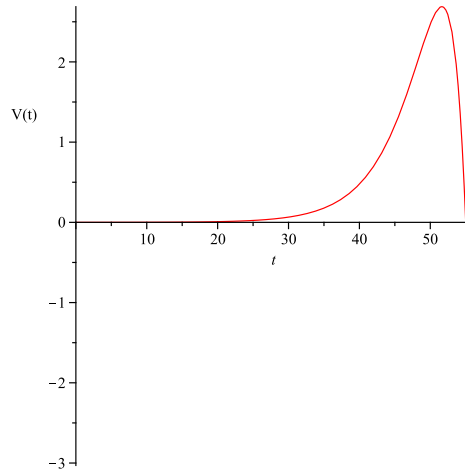


Рис. 2.2. График первого приближения для $V(t, \varepsilon)$ при $\varepsilon = 0,001$

В результате получены формулы, описывающие в первом приближении поведение решения сингулярно возмущенной системы интегродифференциальных уравнений в частных производных.

3. Оценка остаточных членов

Обозначим через $\Phi(t, \varepsilon)$, $\Psi(t, s, \varepsilon)$ остаточные члены асимптотики:

$$\Phi(t, \varepsilon) = w(t, \varepsilon) - \bar{w}(t, \varepsilon) = w(t, \varepsilon) - \sum_{k=0}^n w_k(t) \varepsilon^k,$$

$$\Psi(t, s, \varepsilon) = v(t, s, \varepsilon) - \bar{v}(t, s, \varepsilon) = v(t, s, \varepsilon) - \sum_{k=0}^n v_k(s, t) \varepsilon^k.$$

Рассмотрим ограниченную область $\Omega = \{(t, s) : 0 \leq t \leq T, \quad 0 \leq s \leq S\}$. Для остаточных членов получаем задачу:

$$\begin{aligned} \frac{d\Phi}{dt} &= -q\Phi + h_1(\Phi, \Psi, \varepsilon), \\ \frac{\partial \Psi}{\partial t} &= -m\Psi + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial s^2} + h_2(\Phi, \Psi, s, \varepsilon), \end{aligned} \quad (3.1)$$

$$\Phi(0, \varepsilon) = 0, \quad \Psi(0, s, \varepsilon) = 0, \quad \frac{\partial \Psi}{\partial s}(t, 0, \varepsilon) = 0. \quad (3.2)$$

$$h_1(\Phi, \Psi, \varepsilon) = -q\bar{w} + q - \frac{d\bar{w}}{dt} - \varepsilon \tilde{a}(\bar{w} + \Phi) \int_0^s (\bar{v} + \Psi) ds,$$

$$h_2(\Phi, \Psi, s, \varepsilon) = s(\bar{w} + \Phi)(\bar{v} + \Psi) - m\bar{v} - \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} - \varepsilon^2 \frac{\partial^2 \bar{v}}{\partial s^2}.$$

Функции h_1, h_2 обладают следующими двумя свойствами:

I. $h_1(0, 0, \varepsilon) = O(\varepsilon^{n+1}), h_2(0, 0, s, \varepsilon) = O(\varepsilon^{n+1})$.

II. Если $\|\Phi_i(t, \varepsilon)\| \leq c_1 \varepsilon, \|\Psi_i(t, s, \varepsilon)\| \leq c_1 \varepsilon, i = 1, 2$, то найдутся числа $c_2 > 0, \varepsilon_0 > 0$ такие, что при $0 < \varepsilon \leq \varepsilon_0$ справедливы неравенства

$$\sup_{0 \leq t \leq T} |h_1(\Phi_2, \Psi_2, \varepsilon) - h_1(\Phi_1, \Psi_1, \varepsilon)| \leq c_2 \varepsilon \left(\sup_{0 \leq t \leq T} |\Phi_2 - \Phi_1| + \sup_{(t,s) \in \Omega} |\Psi_2 - \Psi_1| \right),$$

$$\sup_{(t,s) \in \Omega} |h_2(\Phi_2, \Psi_2, s, \varepsilon) - h_2(\Phi_1, \Psi_1, s, \varepsilon)| \leq c_2 \varepsilon \left(\sup_{0 \leq t \leq T} |\Phi_2 - \Phi_1| + \sup_{(t,s) \in \Omega} |\Psi_2 - \Psi_1| \right).$$

Первое свойство показывает, что h_1, h_2 являются величинами порядка $O(\varepsilon^{n+1})$ при $\Phi = 0, \Psi = 0$, а значит, и при $\Phi = O(\varepsilon^{n+1}), \Psi = O(\varepsilon^{n+1})$.

От задачи (3.1)–(3.2) перейдем к эквивалентной системе интегральных уравнений

$$\begin{aligned} \Phi(t, \varepsilon) &= \int_0^t e^{-q(\tau-t)} h_1(\Phi, \Psi, \varepsilon) d\tau, \\ \Psi(t, s, \varepsilon) &= \frac{1}{2\varepsilon\sqrt{\pi}} \int_0^t \frac{e^{-m(\tau-t)}}{\sqrt{t-\tau}} \int_0^s \left[e^{-\frac{(s-\xi)^2}{4\varepsilon^2(t-\tau)}} + e^{-\frac{(s+\xi)^2}{4\varepsilon^2(t-\tau)}} \right] h_2(\Phi, \Psi, \xi, \varepsilon) d\xi d\tau. \end{aligned}$$

Интегральные операторы, стоящие в правых частях последней системы, обладают теми же двумя свойствами, что и функции h_1, h_2 . Из свойства II следует, что при достаточно малых $\|\Phi\|, \|\Psi\|$ и ε операторы являются сжимающими. Применяя теперь к интегральным уравнениям метод последовательных приближений и используя свойства I–II, получаем, что при достаточно малых ε решение задачи (3.1)–(3.2) существует, единственно и имеет оценку $\sup_{0 \leq t \leq T} |\Phi(t, \varepsilon)| = O(\varepsilon^{n+1})$,

$$\sup_{(t,s) \in \Omega} |\Psi(t, s, \varepsilon)| = O(\varepsilon^{n+1}).$$

Литература

- [1] Korobeinikov A., Dempsey C. A continuous strain-space model of viral evolution within a host. CRM Preprint, 2012. 13 p.
- [2] Vasilieva A.B., Butuzov V.F., Kalachev L.V. The boundary function method for singular perturbation problems // Ser. in Applied Mathematics. Philadelphia: SIAM, 1995. V. 14.
- [3] Васильева А.Б., Бутузов В.Ф. Асимптотические методы в теории сингулярных возмущений. М.: Высшая школа, 1990. 208 с.

Поступила в редакцию 18/I/2013;
в окончательном варианте — 18/I/2013.

ASYMPTOTIC EXPANSIONS OF SOLUTIONS FOR HIV EVOLUTION MODEL

© 2013 A.A. Archibasov²

In the paper the mathematical model of HIV evolution is considered. This model is a singularly perturbed partial integro-differential equations system. Based on the Tikhonov—Vasilieva method of boundary function the first approximation of the system solutions is realized.

Key words: singular perturbations, asymptotic expansion, boundary layer.

Paper received 18/I/2013.

Paper accepted 18/I/2013.

²Archibasov Alexey Alexeevich (aarchibasov@gmail.com), the Dept. of Differential Equations and Control Theory, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.