Математическая биология и биоинформатика
2019. Т. 14. № 1. С. 188–203. doi: 10.17537/2019.14.188

=================МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ =================

УДК: 519.248:57

Стохастическое моделирование компартментных систем с трубками

Логинов К.К.*, Перцев Н.В.†, Топчий В.А.‡

Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, Омский филиал, Омск, Россия

Аннотация. Предложен подход к построению стохастической модели динамики популяции частиц, распределенной по компартментной системе с трубками. Динамика популяции описывается в терминах многомерного случайного процесса рождения и гибели, дополненного учетом точечных распределений, отражающих уникальные типы частиц – времена их переходов между компартментами. Продолжительности переходов частиц по трубкам не являются случайными, а задаются как параметры среды, в которой развивается популяция. Для формализации и компактного представления модели использована теория графов. На основе метода Монте-Карло построен алгоритм численного моделирования динамики популяции. Приведены результаты вычислительных экспериментов для системы, состоящей из пяти компартментов.

Ключевые слова: *компартментная система с трубками, динамика популяций, случайный процесс рождения и гибели, случайный граф, метод Монте-Карло, стохастическая модель ВИЧ-1 инфекции.*

ВВЕДЕНИЕ

При разработке математических моделей живых систем часто возникает необходимость учета пространственной неоднородности тех или иных популяций. Пространственная неоднородность популяций может быть обусловлена нахождением индивидуумов популяций в различных компартментах и переходами индивидуумов между компартментами. Характерный пример представляют собой система кроветворения и система иммунитета человека. Различные клетки этих систем (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лимфоциты и их предшественники) проходят не только стадии размножения и превращения, но и перемещаются по различным органам (тимус, селезенка, лимфатические узлы, вены, артерии и т. д.). Детерминированные модели, используемые для моделирования динамики популяций с учетом указанной неоднородности, опираются на дифференциальные уравнения с запаздыванием и уравнения с частными производными. Одна из первых моделей в этом направлении представлена в работе [1]. Модель записана в форме системы дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием. Примеры уравнений в частных производных первого порядка, используемых для описания неоднородных популяций, приведены в обзоре [2]. Подходы к моделированию системы кровообращения, лимфатической системы и некоторых других систем на основе уравнений в частных производных,

*kloginov85@mail.ru
†homlab@ya.ru
‡topchij@gmail.com

включая уравнения Навье – Стокса, представлены в обзорах [3], [4] и в работе [5].

Специфика модели из работы [1] проявляется в том, что различные компартменты соединены так называемыми трубками, по которым с переменной скоростью перемещаются те или иные частицы. Скорости перемещения частиц могут зависеть от номера трубки. Важной особенностью этой модели является наличие так называемых транспортных запаздываний, которые отражают времена перемещения частиц по трубкам. Величина транспортных запаздываний может изменяться во времени, оставаясь при этом положительной, и этот фактор должен учитываться при разработке реалистичных моделей динамики популяций. Так, например, в работе [6] представлена математическая модель динамики ВИЧ-1 инфекции в организме человека в форме высоко-размерной системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Работа [6] содержит детальную информацию о структуре лимфатической системы человека и набор уравнений модели, построенной на основе этой структуры. Вместе с тем, отсутствие в модели транспортных запаздываний приводит к возможности мгновенного и одновременного изменения численностей популяций в различных лимфоузлах, вызванных процессами, происходящими только в одном конкретном лимфоузле.

Пространственная неоднородность популяций часто приводит к необходимости изучения малочисленных популяций. Если характерные численности популяций в отдельно взятом компартменте составляют от единиц до нескольких тысяч или десятков тысяч индивидуумов, то для изучения динамики популяций можно использовать агентные модели или стохастические модели с целочисленными переменными. В случае использования стохастической модели в отдельно взятом компартменте требуется разработка стохастической модели, описывающей перемещение индивидуумов популяций по трубкам, связывающим компартменты между собой. Так, в частности, в работе [7] предложена стохастическая модель, описывающая динамику ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле. Для разработки многокомпонентной модели динамики ВИЧ-1 инфекции с учетом лимфатической и других систем организма человека требуется привлечение стохастической компартментной модели с трубками или ее детерминированного аналога.

Один из подходов к построению стохастической модели компартментной системы с трубками может опираться на случайный процесс рождения и гибели с несколькими типами частиц [8]. Для описания структуры моделируемой системы удобно использовать теорию графов [9].

Целью настоящей работы является построение стохастической модели динамики популяции частиц в компартментной системе с трубками. В задачи работы входит: 1) формализация компартментной системы с трубками в форме графа, отражающего пребывание частиц в отдельных вершинах и переходы между вершинами, 2) построение стохастической модели на основе случайного процесса рождения и гибели с несколькими типами частиц; 3) разработка алгоритма прямого статистического моделирования с использованием стандартных алгоритмов метода Монте-Карло; 4) аналитическое исследование частного случая модели; 5) проведение вычислительного эксперимента для изучения распределений численностей частиц в зависимости от вариации параметров модели, описывающих перемещения частиц между вершинами графа.

Статья имеет следующую структуру. В первом разделе приводятся предположения, положенные в основу построения модели. Для компактности и наглядности представления модели используется теория графов. Второй раздел посвящен выводу рекуррентных соотношений, описывающих вероятностные законы изменения переменных модели в дискретные моменты времени. Рекуррентные соотношения задают условные законы распределения новых значений переменных модели при фиксированной предыстории развития популяции. В третьем разделе представлен алгоритм численного моделирования реализаций построенного случайного процесса, основанный на методе Монте-Карло. Алгоритм опирается на использование датчиков псевдослучайных чисел с экспоненциальными законами распределения и специальных числовых множеств, содержащих информацию о временах завершения переходов частиц между вершинами графа. Четвертый раздел содержит результаты аналитического исследования частного случая модели, в котором времена переходов частиц между вершинами графа являются константами. Получены выражения для стационарных значений математических ожиданий численностей частиц в вершинах графа. В пятом разделе приведены результаты моделирования динамики средней численности частиц для графа с пятью вершинами. Проведено сопоставление получаемых решений в зависимости от времени переходов частиц между вершинами графа и наличием ребер, соединяющих те или иные вершины. Заключительный раздел посвящен возможному развитию и применению построенной модели.

СТОХАСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КОМПАРТМЕНТНОЙ СИСТЕМЫ С ТРУБКАМИ

1. Описание модели

Рассмотрим некоторую систему компартментов с трубками, по которым частицы популяции перемещаются из одного компартмента в другой. Для описания этой системы используем ориентированный граф G без петель со взвешенными дугами. Вершины и дуги G обозначим соответственно через N_i и N_{ij}, $1 \leq i, j \leq n$, где n – число вершин. Связи между вершинами G зададим с помощью вещественной матрицы $Q = (q_{ij})$, где $0 \leq q_{ij} \leq 1$ – некоторые константы, удовлетворяющие для каждого $1 \leq i \leq n$ следующим соотношениям:

$$q_{ii} = 0; \;\; q_{ij} \cdot q_{ji} = 0, \; 1 \leq j \leq n, \; j \neq i; \;\; \sum_{j=1}^{n} q_{ij} = 1.$$

Зафиксируем $1 \leq i \leq n$. Полагаем, что в случае $q_{ij} > 0$ вершины N_i и N_j связаны между собой дугой N_{ij}, но связь между N_j и N_i отсутствует. Если $q_{ij} = 0$, то связь между N_i и N_j отсутствует, но может существовать связь между N_j и N_i, $1 \leq j \leq n$, $j \neq i$.

При $q_{ij} > 0$ вес дуги N_{ij} задается вещественной функцией $\Delta_{ij}(t)$, $t \in (-\infty; \infty)$. Принимаем, что $\Delta_{ij}(t)$ положительна, ограничена сверху и такова, что функция $\Delta_{ij}(t) + t$ строго монотонно возрастает, $t \in (-\infty; \infty)$, $1 \leq j \leq n$, $j \neq i$.

На рисунке 1 представлен пример графа G, используемого для описания модели. Содержательный смысл констант q_{ij} и функций $\Delta_{ij}(t)$ приведен ниже при формулировке предположений модели.

Рассмотрим популяцию частиц A, распределенных по вершинам графа G и способных перемещаться между вершинами N_i и N_j по дугам N_{ij}, $1 \leq i, j \leq n$, $i \neq j$. Обозначим:

A_{ii} – частица A, находящаяся в вершине N_i, $1 \leq i \leq n$;

A_{ij} – частица A, находящаяся в состоянии перехода из вершины N_i в вершину N_j по дуге N_{ij}, $1 \leq i, j \leq n$, $i \neq j$;

S – внешний источник частиц A.

Введем набор предположений, определяющих динамику популяции частиц A.

P1. Частицы A_{ii} иммигрируют из S с постоянной скоростью $r_{ii} \geq 0$: за промежуток времени $(t; t+h)$, $h \to +0$, с вероятностью $r_{ii}h + o(h)$ в вершину N_i из S поступает одна частица A_{ii}, с вероятностью $1 - r_{ii}h + o(h)$ поступление такой частицы не происходит, $1 \leq i \leq n$; скорости иммиграции частиц таковы, что $\sum_{i=1}^{n} r_{ii} > 0$.

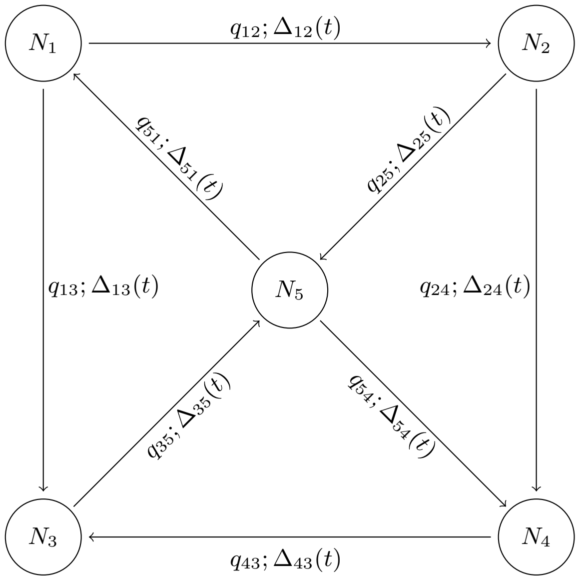

Рис. 1. Граф G с пятью вершинами; константы q_{ij} и функции $\Delta_{ij}(t)$ описаны в тексте.

P2. Частицы A_{ij} ведут себя независимо друг от друга и от предыстории развития популяции; взаимодействие частиц отсутствует, каждая частица либо погибает, не оставляя потомства, либо превращается в одну частицу другого типа, $1 \le i, j \le n$.

P3. Каждая частица A_{ij} имеет экспоненциальное распределение времени жизни с параметром $\mu_{ij} > 0$, $1 \le i, j \le n$.

P4. Каждая частица A_{ii} имеет экспоненциальное распределение времени до начала перехода из вершины N_i в одну из вершин графа G с параметром $\lambda_{ii} > 0$; в момент начала перехода частица A_{ii} с вероятностью q_{ij} превращается в частицу A_{ij}, $1 \le i, j \le n$, $i \ne j$; набор $\{q_{ij}\}$ образует матрицу Q, введенную при описании графа G.

P5. Частица A_{ij}, начавшая в момент времени t переход из вершины N_i в вершину N_j по дуге N_{ij} и не погибшая за время перехода, в момент времени $\eta_{ij}(t) = t + \Delta_{ij}(t)$ достигает вершину N_j и превращается в частицу A_{jj}, $1 \le i, j \le n$, $i \ne j$; свойства набора функций $\{\Delta_{ij}(t)\}$ указаны при описании графа G.

Зафиксируем $1 \le i \le n$. Предположение P1 означает, что при $r_{ii} > 0$ поступление частиц A_{ii} из S описывается однородным пуассоновским потоком, а промежуток времени до появления очередной частицы A_{ii} в вершине N_i из S имеет экспоненциальное распределение с параметром r_{ii}. Если $r_{ii} = 0$, то поступление частиц A_{ii} из S отсутствует.

Из предположений P2, P3, P4, следует, что каждая из частиц A_{ii} имеет экспоненциальное распределение времени пребывания в вершине N_i с параметром $\mu_{ii} + \lambda_{ii} > 0$. При завершении своего пребывания в вершине N_i частица A_{ii} погибает с вероятностью $\mu_{ii}/(\mu_{ii} + \lambda_{ii})$ или превращается в частицу A_{ij} с вероятностью $\lambda_{ii} q_{ij}/(\mu_{ii} + \lambda_{ii})$, $1 \le j \le n$, $j \ne i$.

Зафиксируем $1 \le i, j \le n$, $i \ne j$. В соответствии с предположениями P2, P3, P5 принимаем, что частица A_{ij}, начавшая в момент времени t переход из вершины N_i по дуге N_{ij}, с вероятностью $\exp(-\mu_{ij}\Delta_{ij}(t))$ достигает вершину N_j в момент времени $\eta_{ij}(t)$ и превращается в частицу A_{jj}; с вероятностью $1 - \exp(-\mu_{ij}\Delta_{ij}(t))$ указанная частица погибает за время перехода, то есть она не достигает вершину N_j, и ее превращение в частицу A_{jj} невозможно.

На рисунке 2 приведена схема модели для графа с пятью вершинами: указаны притоки частиц из внешнего источника, переходы частиц между вершинами графа, потоки погибающих частиц и параметры модели.

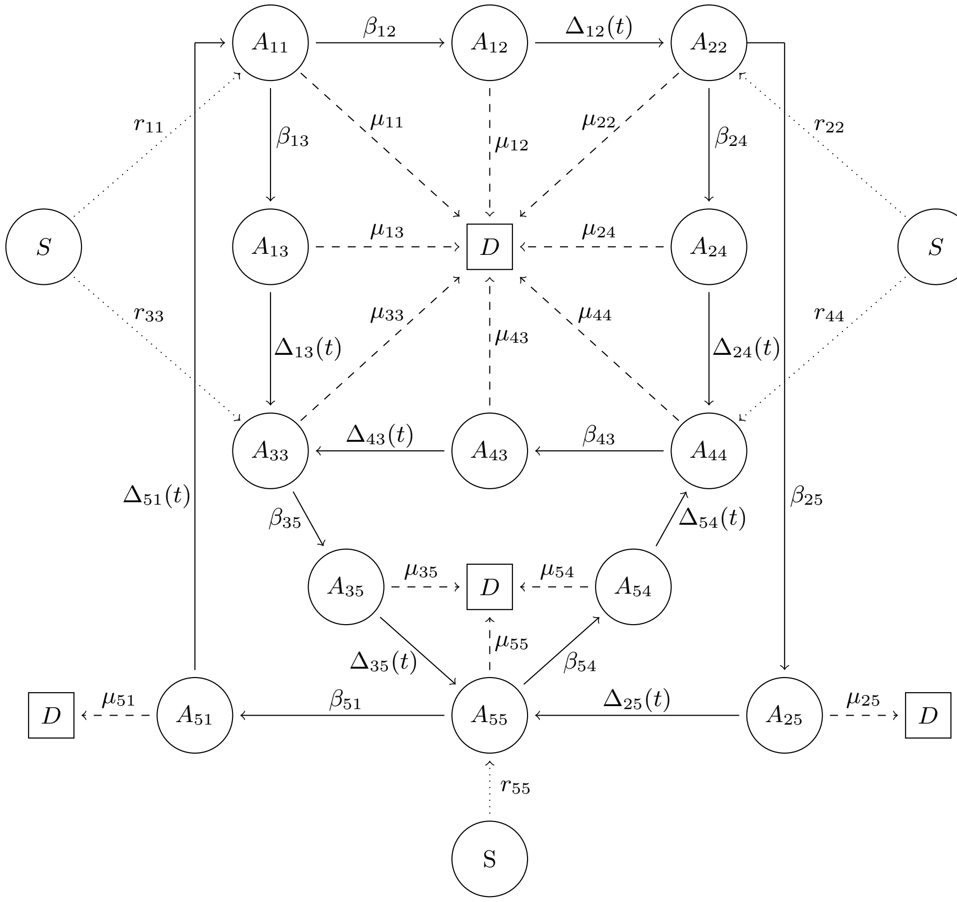

Рис. 2. Схематичное представление модели на примере графа G из рис. 1; $\beta_{ij} = \lambda_{ii}q_{ij}$, $1 \leq i, j \leq 5$, $i \neq j$, остальные обозначения приведены в тексте.

2. Рекуррентные соотношения для переменных модели, используемые в вычислительном алгоритме

Зафиксируем $1 \leq i, j \leq n$, $i \neq j$. Следуя [10], будем считать, что каждая величина $\eta_{ij}(\tau)$, $\tau \in (-\infty; \infty)$, определяет тип частицы A_{ij}, причем тип частицы является уникальным. Для описания совокупности частиц A_{ij} различных типов используем точечные распределения, отражающие перемещение частиц из вершины N_i в вершину N_j. Точечным распределением

$$\omega_{ij}(t) = \Big\{\eta_{ij}(\tau_{ij,1}); \ldots; \eta_{ij}(\tau_{ij,k}); \ldots; \eta_{ij}(\tau_{ij,\nu(t)})\Big\} \tag{1}$$

на $(-\infty; \infty)$ назовем конечное множество различных точек $\eta_{ij}(\tau_{ij,k})$, где $\tau_{ij,k}$ – момент начала перехода некоторой частицы A_{ij} из вершины N_i в вершину N_j по дуге N_{ij}, точка $\eta_{ij}(\tau_{ij,k}) = \tau_{ij,k} + \Delta(\tau_{ij,k})$ – момент завершения перехода, при условии, что указанная частица не погибнет в процессе перехода. Вероятность включения точки $\eta_{ij}(\tau_{ij,k})$ в (1) равна $\exp(-\mu_{ij}\Delta(\tau_{ij,k}))$. Величина $x_{ij}(t) = \nu(t) = |\omega_{ij}(t)| \geq 0$ означает численность всех тех частиц A_{ij}, которые существуют в момент t и завершают переход из вершины N_i в вершину N_j по дуге N_{ij} в установленные для них моменты времени.

Если в момент времени t отсутствуют частицы A_{ij}, переходящие из вершины N_i в вершину N_j по дуге N_{ij}, то $\omega_{ij}(t)$ будем называть нулевым точечным распределением и писать, что $\omega_{ij}(t) = \emptyset$, $x_{ij}(t) = 0$.

Принимаем, что при каждом $t \in (-\infty; \infty)$ для ненулевого точечного распределения (1) выполнены соотношения:

$$\tau_{ij,1} < \tau_{ij,2} < \cdots < \tau_{ij,\nu(t)} \le t < \eta_{ij}(\tau_{ij,1}) < \eta_{ij}(\tau_{ij,2}) < \cdots < \eta_{ij}(\tau_{ij,\nu(t)}). \quad (2)$$

Для унификации обозначений введем нулевые точечные распределения $\omega_{ii}(t)$, которые не содержат никаких точек, характеризующих частицы A_{ii}, $1 \le i \le n$.

Состояние популяции частиц A в момент времени $t \in R$ будем описывать с помощью переменных

$$\{x_{ij}(t),\, \omega_{ij}(t),\; 1 \le i, j \le n\}, \quad (3)$$

где $x_{ij}(t)$ означает количество существующих частиц, находящихся в вершинах и дугах графа, $\omega_{ij}(t)$ при $i \neq j$ задают распределение существующих частиц по времени завершения ими перемещений между вершинами графа по соответствующим дугам, $\omega_{ii}(t) \equiv \emptyset$ для любых $x_{ii}(t) \ge 0$.

Положим $t_0 = 0$ и зададим начальное состояние переменных (3): $x_{ij}(t_0)$ – неотрицательные целочисленные константы, $\omega_{ij}(t_0)$ – нулевые или ненулевые точечные распределения, содержащие вещественные константы $\eta_{ij}(\tau_{ij,k})$, удовлетворяющие неравенствам (2) при $t = t_0$.

Построим рекуррентные соотношения, описывающие изменения переменных (3) в моменты времени $\{t_m\}$, $m = 1, 2, \ldots$, обусловленные скачкобразным изменением численности частиц A_{ij} вследствие осуществления событий, описанных в предположениях P1–P5.

Зафиксируем t_m, $x_{ij}(t_m)$, $\omega_{ij}(t_m)$ при некотором $m = 0, 1, 2, \ldots$, полагая, что $x_{ij}(t_m) \ge 0, 1 \le i, j \le n$, $\omega_{ij}(t_m) \neq \emptyset$ при $x_{ij}(t_m) > 0$ и $\omega_{ij}(t_m) = \emptyset$ при $x_{ij}(t_m) = 0$, $1 \le i, j \le n, i \neq j$. Введем наборы индексов

$$I_m = \{1 \le i \le n : r_{ii} + (\mu_{ii} + \lambda_{ii}) x_{ii}(t_m) > 0\},$$

$$(I, J)_m = \{1 \le i, j \le n, i \neq j : x_{ij}(t_m) > 0\}, \quad (4)$$

Из предположения P1 следует, что $I_m \neq \emptyset$.

Для каждой вершины N_i, $i \in I_m$, определим случайную величину $\psi_{ii}^{(m)}$ как продолжительность времени до первого изменения численности частиц A_{ii}, считая от момента времени t_m, за счет притока частиц из S, гибели некоторой частицы A_{ii} или ее превращения в одну из частиц A_{ij}, $1 \le i, j \le n$, $i \neq j$. Величина $\psi_{ii}^{(m)}$ имеет экспоненциальное распределение

$$P\big(\psi_{ii}^{(m)} > s\big) = \exp\big(-(r_{ii} + (\mu_{ii} + \lambda_{ii}) x_{ii}(t_m))\, s\big),\; s \ge 0. \quad (5)$$

Для каждой дуги N_{ij}, $(i, j) \in (I, J)_m \neq \emptyset$, точечное распределение $\omega_{ij}(t_m)$ запишем в виде

$$\omega_{ij}(t_m) = \Big\{\eta_{ij}^{(m)}(\tau_{ij,1}); \eta_{ij}^{(m)}(\tau_{ij,2}); \ldots; \eta_{ij}^{(m)}(\tau_{ij,x_{ij}(t_m)})\Big\}. \quad (6)$$

Точки $\eta_{ij}^{(m)}(\tau_{ij,k})$, входящие в (6), упорядочены по возрастанию и, кроме того, имеет место неравенство $\eta_{ij}^{(m)}(\tau_{ij,1}) > t_m$. Положим:

$$\psi^{(m)} = \min_{i \in I_m}\{\psi_{ii}^{(m)}\},\;\; i_m = \arg\Big(\min_{i \in I_m}\{\psi_{ii}^{(m)}\}\Big), \quad (7)$$

$$\eta^{(m)} = \min_{(i,j) \in (I,J)_m \neq \emptyset}\{\eta_{ij}^{(m)}(\tau_{ij,1})\},\;\; (i_m, j_m) = \arg\Big(\min_{(i,j) \in (I,J)_m \neq \emptyset}\{\eta_{ij}^{(m)}(\tau_{ij,1})\}\Big). \quad (8)$$

Выражение вида $\arg(\cdot)$ означает индекс или пару индексов, соответствующих наименьшим значениям указанных выше величин.

Если $(I, J)_m = \emptyset$, то полагаем, что

$$\eta^{(m)} = +\infty. \tag{9}$$

Опираясь на сделанные предположения и соотношения (4)–(9), принимаем, что

$$t_{m+1} = \min\{t_m + \psi^{(m)},\ \eta^{(m)}\}. \tag{10}$$

Пусть в (10) $t_{m+1} = t_m + \psi^{(m)}$. Изменения набора переменных (3) касаются только вершины N_{i_m} и дуг $N_{i_m j}$, номера которых определены формулой (7) и параметрами $q_{i_m j}$, $1 \le j, i_m \le n$, $j \ne i_m$. Примем, что

$$x_{ii}(t_{m+1}) = x_{ii}(t_m), x_{ij}(t_{m+1}) = x_{ij}(t_m), \omega_{ij}(t_{m+1}) = \omega_{ij}(t_m),\ 1 \le i, j \le n, i \ne j, i \ne i_m. \tag{11}$$

Обозначим:

$$\begin{gathered}
g_{i_m i_m}(t_m) = r_{i_m i_m} + (\mu_{i_m i_m} + \lambda_{i_m i_m})\, x_{i_m i_m}(t_m) > 0,\\
a_{i_m i_m} = \lambda_{i_m i_m}\, x_{i_m i_m}(t_m)/g_{i_m i_m}(t_m) \ge 0,\\
b_{i_m i_m} = \mu_{i_m i_m}\, x_{i_m i_m}(t_m)/g_{i_m i_m}(t_m) \ge 0,\ \ c_{i_m i_m} = r_{i_m i_m}/g_{i_m i_m}(t_m) \ge 0,\\
\Delta_{i_m j}(t_{m+1}) = \eta_{i_m j}(t_{m+1}) - t_{m+1} > 0,\ \ 1 \le j, i_m \le n, j \ne i_m,\\
0 < f_{mj} = \exp\bigl(-\mu_{i_m j}\Delta_{i_m j}(t_{m+1})\bigr) < 1,\ \ 1 \le j, i_m \le n, j \ne i_m.
\end{gathered}$$

Введем случайный вектор $\theta_m = (\theta_{i_m 1}, \ldots, \theta_{i_m i_m}, \ldots, \theta_{i_m n})$, где компонента $\theta_{i_m i_m}$ принимает значения $-1; +1$, компонента $\theta_{i_m j}$ – значения $0; 1$, $1 \le j, i_m \le n$, $j \ne i_m$. Распределение θ_m имеет следующий вид:

$$\theta_m = \theta_m^{(1)} = (1, 0, \ldots, -1, \ldots, 0),\ P = p_m^{(1)} = a_{i_m i_m} q_{i_m 1} f_{m1}, \tag{12}$$

$$\theta_m = \theta_m^{(2)} = (0, 1, \ldots, -1, \ldots, 0),\ P = p_m^{(2)} = a_{i_m i_m} q_{i_m 2} f_{m2}, \tag{13}$$

$$\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots,$$

$$\theta_m = \theta_m^{(i_m)} = (0, 0, \ldots, -1, \ldots, 0),\ P = p_m^{(i_m)} = b_{i_m i_m} + a_{i_m i_m} \sum_{1 \le j, i_m \le n, j \ne i_m} q_{i_m j}(1 - f_{mj}), \tag{14}$$

$$\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots,$$

$$\theta_m = \theta_m^{(n)} = (0, 0, \ldots, -1, \ldots, 1),\ P = p_m^{(n)} = a_{i_m i_m} q_{i_m n} f_{mn}, \tag{15}$$

$$\theta_m = \theta_m^{(n+1)} = (0, 0, \ldots, +1, \ldots, 0),\ P = p_m^{(n+1)} = c_{i_m i_m}. \tag{16}$$

Нетрудно заметить, что $\sum_{k=1}^{n+1} p_m^{(k)} = 1$. Опираясь на (12)–(16), принимаем:

$$\begin{gathered}
\text{если } \theta_m = \theta_m^{(i_m)}, \text{ то}\\
x_{i_m i_m}(t_{m+1}) = x_{i_m i_m}(t_m) - 1,\ x_{i_m j}(t_{m+1}) = x_{i_m j}(t_m),\\
\omega_{i_m j}(t_{m+1}) = \omega_{i_m j}(t_m),\ 1 \le j, i_m \le n, j \ne i_m, \qquad (17)\\
\text{если } \theta_m = \theta_m^{(\ell_m)}, 1 \le \ell_m, i_m \le n,\ \ell_m \ne i_m, \text{ то}\\
x_{i_m i_m}(t_{m+1}) = x_{i_m i_m}(t_m) - 1,\ x_{i_m \ell_m}(t_{m+1}) = x_{i_m \ell_m}(t_m) + 1,\\
\omega_{i_m \ell_m}(t_{m+1}) = \omega_{i_m \ell_m}(t_m) \cup \{\eta_{i_m \ell_m}(t_{m+1})\},
\end{gathered}$$

$$x_{i_m j}(t_{m+1}) = x_{i_m j}(t_m),\ \omega_{i_m j}(t_{m+1}) = \omega_{i_m j}(t_m),\ 1 \le j \le n,\ j \ne i_m,\ j \ne \ell_m, \tag{18}$$

если $\theta_m = \theta_m^{(n+1)}$, то

$$x_{i_m i_m}(t_{m+1}) = x_{i_m i_m}(t_m) + 1,\ x_{i_m j}(t_{m+1}) = x_{i_m j}(t_m),$$
$$\omega_{i_m j}(t_{m+1}) = \omega_{i_m j}(t_m),\ 1 \le j, i_m \le n, j \ne i_m. \tag{19}$$

Пусть в (10) $t_{m+1} = \eta^{(m)}$. Соотношения, определяющие изменения набора переменных (3), затрагивают только дугу $N_{i_m j_m}$, вершину N_{j_m} и носят детерминированный характер:

$$x_{i_m j_m}(t_{m+1}) = x_{i_m j_m}(t_m) - 1,\ \omega_{i_m j_m}(t_{m+1}) = \omega_{i_m j_m}(t_m) \setminus \{\eta_{i_m j_m}^{(m)}(\tau_{i_m j_m,1})\}, \tag{20}$$

$$x_{j_m j_m}(t_{m+1}) = x_{j_m j_m}(t_m) + 1,\ x_{ii}(t_{m+1}) = x_{ii}(t_m),\ \ 1 \le i, j_m \le n, i \ne j_m, \tag{21}$$

$$\omega_{ij}(t_{m+1}) = \omega_{ij}(t_m),\ 1 \le i,j \le n, i \ne j,\ i \ne i_m,\ j \ne j_m. \tag{22}$$

Приведенные в разделе соотношения дополним еще одной группой формул, а именно: для каждого $t \in [t_m; t_{m+1})$, $m = 0, 1, 2, \ldots$, полагаем, что

$$x_{ij}(t) = x_{ij}(t_m),\ \omega_{ij}(t) = \omega_{ij}(t_m),\ 1 \le i, j \le n.$$

3. Алгоритм построения реализаций переменных модели

Представим набор (3) переменных модели с помощью матриц $X(t) = (x_{ij}(t))$, $\Omega(t) = (\omega_{ij}(t))$. Положим $t_0 = 0$ и примем, что $X(t_0)$, $\Omega(t_0)$ заданы с помощью неотрицательных целочисленных констант и точечных распределений; точки, входящие в ненулевые точечные распределения, фиксированы и удовлетворяют неравенствам (2) при $t = t_0$. Пусть $[0; T]$ – промежуток моделирования, $T_\infty > T$ – некоторое фиксированное число. По построению каждая реализация переменных $X(t)$, $\Omega(t)$ является кусочно-постоянной. Алгоритм построения реализаций $X(t)$, $\Omega(t)$ на заданном промежутке $[0; T]$ вытекает из рекуррентных соотношений, приведенных в разделе 2.

Пусть в момент времени t_m известно состояние переменных $X(t_m)$, $\Omega(t_m)$, $t_m < T$, $m = 0, 1, 2, \ldots$ Тройка $\{t_{m+1}, X(t_{m+1}), \Omega(t_{m+1})\}$ может быть получена с помощью следующего алгоритма.

Шаг 1. Используя (4), найти множество индексов I_m, $(I, J)_m$.

Шаг 2. Вычислить $\psi^{(m)}$, i_m по формуле (7), где

$$\psi_{ii}^{(m)} = -\frac{\ln \alpha_{m,i}}{r_{ii} + (\mu_{ii} + \lambda_{ii})\, x_{ii}(t_m)},\ i \in I_m,$$

$\alpha_{m,i}$ – равномерно распределенное на $(0; 1)$ число, $r_{ii} + (\mu_{ii} + \lambda_{ii})\, x_{ii}(t_m) > 0$ – параметр распределения (5), $i \in I_m$.

Шаг 3. Если $(I, J)_m \ne \emptyset$, вычислить $\eta^{(m)}$, (i_m, j_m) по формуле (8). Если $(I, J)_m = \emptyset$, то следуя (9), принять, что $\eta^{(m)} = T_\infty$.

Шаг 4. Вычислить t_{m+1} по формуле (10). Если $t_{m+1} \ge T$, то принять, что

$$t = T,\ X(T) = X(t_m),\ \Omega(T) = \Omega(t_m),$$

и перейти на шаг 7. Если $t_{m+1} < T$, то при $t_{m+1} = t_m + \psi^{(m)}$ перейти на шаг 5, при $t_{m+1} = \eta^{(m)}$ перейти на шаг 6.

Шаг 5. Опираясь на закон распределения (12)–(16), разыграть вектор θ_m и, используя (11), (17), (18), (19), вычислить новое состояние $X(t_{m+1})$, $\Omega(t_{m+1})$. Заменить m на $m + 1$ и перейти на шаг 1.

Шаг 6. Вычислить новое состояние $X(t_{m+1})$, $\Omega(t_{m+1})$, используя (20), (21), (22). Заменить m на $m+1$ и перейти на шаг 1.

Шаг 7. Завершить вычисления.

Для генерации указанных в алгоритме случайных величин можно применить формулы и датчики псевдослучайных чисел, описанные в [11], [12], [13]. Для работы с $\omega_{ij}(t)$ можно использовать двустороннюю очередь, так как новый элемент $\eta_{ij}(\tau_{ij,\nu(t)+1})$ добавляется в конец $\omega_{ij}(t)$, а минимальный элемент соответствует первому элементу $\eta_{ij}(\tau_{ij,1})$ точечного распределения.

4. Аналитические результаты для частного случая модели

Предположения P1–P5 и приведенные в разделах 2, 3 рекуррентные соотношения не позволяют провести детальное аналитическое исследование предложенной стохастической модели. Вместе с тем, такое исследование возможно для частного случая модели, а именно – для случая, когда

$$\Delta_{ij}(t) = \Delta_{ij} = const > 0, \;\; t \in (-\infty; \infty), \;\; 1 \leq i, j \leq n, i \neq j. \tag{23}$$

Используя соотношение (23), применим результаты теории массового обслуживания [14], [15], [16], позволяющие установить законы распределения численностей частиц в вершинах графа G.

Рассмотрим систему массового обслуживания с бесконечным числом каналов. Пусть входящий поток является пуассоновским с параметром ν, а времена обслуживания заявок независимы, одинаково распределены и имеют конечное математическое ожидание θ. Тогда справедливы утверждения:

T_1 – количество занятых каналов имеет стационарное распределение, которое является пуассоновским с параметром $\theta\nu$;

T_2 – поток обслуженных заявок будет пуассоновским с параметром ν.

Утверждение T_1 для конечного числа каналов с пропадающими заявками в случае отсутствия свободных каналов доказано в [14]. Этот результат легко переносится на бесконечное число каналов. Для экспоненциального распределения времени обслуживания с параметром σ утверждение T_1 доказано в [15] (ч. 2, гл. 4, п. 4.3), при этом $\theta = 1/\sigma$. Утверждение T_2 установлено в [16].

Для рассматриваемой модели можно принять: 1) поток заявок – входящий поток частиц из внешнего источника S или частиц из N_{ij}, попадающих в фиксированную вершину N_j, 2) число каналов – допустимое количество частиц в вершине N_j, которое неограниченно, 3) время обслуживания – время пребывания частицы в вершине N_j до момента ее гибели или перехода в другие вершины. В рамках такой интерпретации получаем, что число занятых каналов задает количество частиц в вершине N_j, а поток обслуженных заявок – это поток суммы частиц, гибнущих и переходящих во все выходящие дуги N_{jm}, $1 \leq m, j \leq n$, $m \neq j$. Исходя из описания модели, имеем, что для фиксированной вершины N_j может существовать несколько независимых входящих пуассоновских потоков. Как известно, сложение таких потоков приводит к новому пуассоновскому входящему потоку с параметром, равным сумме параметров его слагаемых.

Все частицы из внешнего источника S, попадающие в вершины N_i, назовем частицами нулевого уровня, при их первом переходе в другую вершину N_j они становятся частицами первого уровня и так далее. Частицы A_{ii} нулевого уровня можно рассматривать как систему массового обслуживания: 1) входящий поток пуассоновский с параметром (интенсивностью) r_{ii}, 2) бесконечное число каналов и экспоненциальное время обслуживания с параметром $\mu_{ii} + \lambda_{ii}$, так как минимум двух экспоненциально распределенных независимых величин (гибели частицы и начала перехода в другую вершину) будет экспоненциально распределенной величиной с параметром, равным сумме параметров компонент, 3) с вероятностью $\mu_{ii}(\mu_{ii}+\lambda_{ii})^{-1}$ частицы гибнут, а с вероятностью $\lambda_{ii}(\mu_{ii}+\lambda_{ii})^{-1}$ превращаются в частицы первого уровня. Каждый последующий переход частицы в новую вершину повышает ее уровень на 1.

По утверждению T_2 в соответствующей системе массового обслуживания поток обслуженных заявок снова будет пуассоновским с той же интенсивностью r_{ii}. Поэтому частицы первого уровня образуют пуассоновский поток интенсивности $r_{ii}\lambda_{ii}(\mu_{ii}+\lambda_{ii})^{-1}$, который с вероятностями q_{ij} распределяется по вершинам N_j, причем на выходе из дуги N_{ij} частица сохраняется с вероятностью $\exp\{-\mu_{ij}\Delta_{ij}\}$. Этот поток частиц нулевого уровня порождает в вершинах N_j потоки первого уровня интенсивности

$$\exp\{-\mu_{ij}\Delta_{ij}\}\frac{r_{ii}q_{ij}\lambda_{ii}}{\mu_{ii}+\lambda_{ii}}.$$

Поток первого уровня по аналогичным формулам порождает потоки второго уровня и так далее.

Обозначим через $r^{(0)} = (r_{11}^{(0)},\dots,r_{nn}^{(0)}) = r = (r_{11},\dots,r_{nn})$ вектор–строку интенсивностей входящих потоков для частиц нулевого уровня, а через $r^{(k)} = (r_{11}^{(k)},\dots,r_{nn}^{(k)})$ – вектор–строку интенсивностей входящих потоков для частиц уровня $k=1,2,\dots$ Пусть I – единичная матрица, $P=(p_{ij})$ – матрица с элементами

$$p_{ij}=\exp\{-\mu_{ij}\Delta_{ij}\}\frac{q_{ij}\lambda_{ii}}{\mu_{ii}+\lambda_{ii}},\ \ 1\le i,j\le n, i\ne j,\ \ p_{ii}=0,\ \ 1\le i\le n.$$

Заметим, что матрица P неотрицательна, а $I-P$ является матрицей с доминирующей диагональю, так как для каждого $1\le i\le n$ верно неравенство $1>\sum_{j=1}^{n}p_{ij}$. Используя свойства матриц специального вида (см. [17], гл. 13, п. 3, [18], гл. 1, п. 16.27, гл. 2, п. 36.6–36.16), получаем, что матрица $(I-P)$ обратима, матрица $(I-P)^{-1}$ неотрицательна и $(I-P)^{-1} = \sum_{j=0}^{\infty}P^j$.

Соотношения для интенсивностей потоков нулевого, первого и других уровней записываются в следующем виде:

$$r^{(1)}=r^{(0)}P,\ \ r^{(k)}=r^{(k-1)}P=r^{(0)}P^k,\ \ k=2,3,\dots$$

Учитывая, что все частицы были распределены по уровням, итоговые стационарные потоки в вершинах будут равны сумме потоков частиц всех уровней и характеризуются вектором интенсивностей

$$\rho=(\rho_1,\dots,\rho_n)=\sum_{j=0}^{\infty}r^{(j)}=r^{(0)}\sum_{j=0}^{\infty}P^j=r^{(0)}(I-P)^{-1}. \tag{24}$$

Опираясь на утверждение T_1, получаем, что число заявок, находящихся на обслуживании, а в терминах модели – число частиц типа A_{ii}, имеет стационарное распределение, которое является пуассоновским с параметром (математическим ожиданием) $\rho_i/(\mu_{ii}+\lambda_{ii})$, $1\le i\le n$, где компоненты вектора ρ заданы формулой (24).

5. Результаты вычислительных экспериментов

Целью вычислительных экспериментов являлось исследование динамики математических ожиданий численности частиц в вершинах графа в зависимости от продолжительности времени перемещений частиц по его дугам. Структура модели представлена на рисунке 2. Промежуток моделирования $[0;T] = [0;200]$ часов. Во всех вычислительных экспериментах генерировалось по 1000 реализаций моделируемого случайного процесса.

Начальные численности частиц: $x_{ij}(0) = 0$, $1 \le i,j \le 5$. Размерность параметров модели «1/час». Базовые значения параметров модели таковы: $r_{11} = 50$, $r_{22} = 100$, $r_{33} = 150$, $r_{44} = 200$, $r_{55} = 250$; $\mu_{ij} = 0.1$, $1 \le i,j \le 5$; $\lambda_{11} = 0.25$, $\lambda_{22} = 0.45$, $\lambda_{33} = 0.08$, $\lambda_{44} = 0.06$, $\lambda_{55} = 0.37$,

$$Q = (q_{ij}) = \begin{pmatrix} 0 & 0.4 & 0.6 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.444 & 0.556 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0.676 & 0 & 0 & 0.324 & 0 \end{pmatrix}.$$

Таблица 1. Интервальные оценки математических ожиданий $Ex_{ii}(t)$ на уровне доверия 0.95

t	$Ex_{11}(t)$	$Ex_{22}(t)$	$Ex_{33}(t)$	$Ex_{44}(t)$	$Ex_{55(t)}$
Эксперимент 1					
50	673.8 ± 1.62	282.6 ± 1.07	1850.9 ± 2.59	2089.3 ± 2.88	910.6 ± 1.91
100	680.3 ± 1.61	284.4 ± 1.02	1870.6 ± 2.69	2102.9 ± 2.79	914.7 ± 1.91
150	676.9 ± 1.65	282.8 ± 1.06	1871.1 ± 2.76	2101.3 ± 2.84	915.5 ± 1.92
200	678.1 ± 1.62	282.9 ± 1.01	1869.8 ± 2.79	2103.3 ± 2.79	914.5 ± 1.91
Эксперимент 2					
50	664.1 ± 1.54	280.1 ± 1.05	1848.9 ± 2.66	2087.8 ± 2.79	899.3 ± 1.87
100	662.4 ± 1.57	280.2 ± 1.04	1861.7 ± 2.66	2094.6 ± 2.74	897.6 ± 1.84
150	662.2 ± 1.57	278.9 ± 1.06	1861.3 ± 2.66	2097.4 ± 2.91	893.1 ± 1.91
200	662.4 ± 1.62	277.5 ± 1.04	1863.4 ± 2.65	2097.4 ± 2.74	895.6 ± 1.86
Эксперимент 3					
50	1142.8 ± 2.06	348.7 ± 1.17	1404.4 ± 2.32	2138.3 ± 2.89	869.7 ± 1.79
100	1145.3 ± 2.07	345.9 ± 1.14	1411.4 ± 2.39	2151.2 ± 2.86	868.8 ± 1.81
150	1144.7 ± 2.16	343.7 ± 1.17	1412.9 ± 2.35	2150.1 ± 2.85	864.7 ± 1.83
200	1147.2 ± 2.11	342.7 ± 1.14	1415.6 ± 2.32	2150.6 ± 2.82	864.5 ± 1.81
Эксперимент 4					
50	848.9 ± 1.81	309.1 ± 1.06	1836.1 ± 2.65	1561.8 ± 2.41	1225.1 ± 2.07
100	847.1 ± 1.76	307.3 ± 1.11	1847.6 ± 2.59	1566.1 ± 2.52	1226.4 ± 2.08
150	844.1 ± 1.75	307.2 ± 1.08	1845.9 ± 2.65	1565.7 ± 2.45	1224.3 ± 2.11
200	845.5 ± 1.74	303.8 ± 1.13	1848.2 ± 2.77	1567.2 ± 2.51	1225.3 ± 2.11

На рисунке 3 представлены результаты вычислительного эксперимента 1 с базовыми параметрами модели, в котором продолжительности перемещения частиц по дугам N_{ij} не зависят от времени t и описываются одной и той же константой (размерность «час»): $\Delta_{ij}(t) = \sigma_{ij} = 2$. Из результатов раздела 4 следует, что математические ожидания численности частиц в вершинах графа при $t \to +\infty$ выходят на стационарные значения $x^*_{ii} = \rho_i/(\mu_{ii} + \lambda_{ii})$, где ρ_i определяются из (24), $1 \le i \le 5$. Для указанных параметров модели имеем, что

$$x^*_{11} = 678.65, \quad x^*_{22} = 282.84, \quad x^*_{33} = 1869.73, \quad x^*_{44} = 2100.93, \quad x^*_{55} = 915.75.$$

Из рисунка 3 и таблицы 1 видно, что оценки $\bar{x}_{ii}(t)$ математических ожиданий $Ex_{ii}(t)$ при возрастании t мало отличаются от стационарных уровней x^*_{ii}, что полностью согласуется с результатами аналитического исследования.

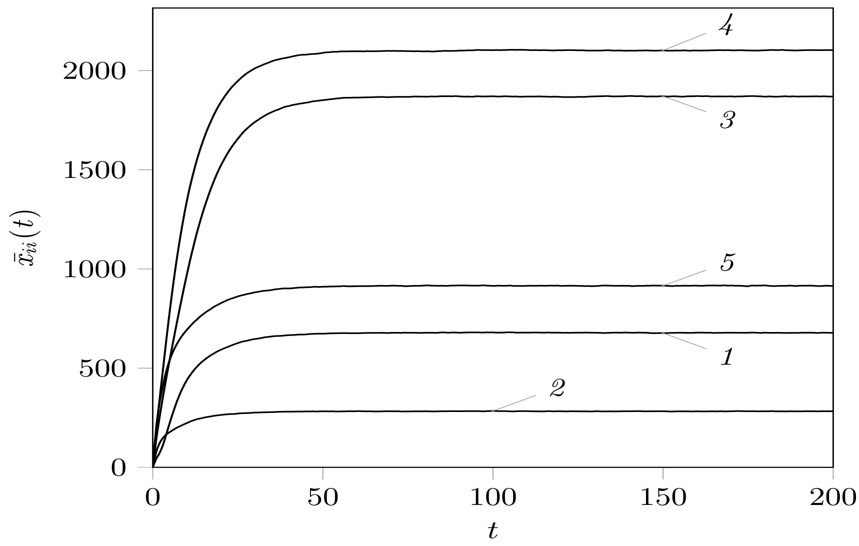

Рис. 3. Эксперимент 1: динамика оценок математических ожиданий $Ex_{ii}(t)$, $1 \le i \le 5$.

В эксперименте 2 при том же наборе базовых параметров принято, что функция $\Delta_{ij}(t)$ имеет вид

$$\Delta_{ij}(t) = \sigma_{ij} + 0.1\cos(t) + 0.2\cos(2t) + 0.05\cos(3t) + 0.25\cos(0.5t), \tag{25}$$

где константа $\sigma_{ij} = 2$ часа, $1 \le i, j \le 5$, $i \ne j$. Результаты вычислительного эксперимента 2 представлены на рисунке 4 и в таблице 1. Отметим, что формула (25) учитывает колебания функции $\Delta_{ij}(t)$ относительно постоянного уровня σ_{ij}. Эти колебания проявляются в результатах вычислительного эксперимента. Из рисунка 4 видно, что динамика оценок $\bar{x}_{ii}(t)$ носит колебательный характер. Таблица 1 показывает, что при больших t колебания $\bar{x}_{ii}(t)$ осуществляются относительно уровней, немного смещенных по отношению к x^*_{ii} (см. эксперимент 1), $1 \le i \le 5$.

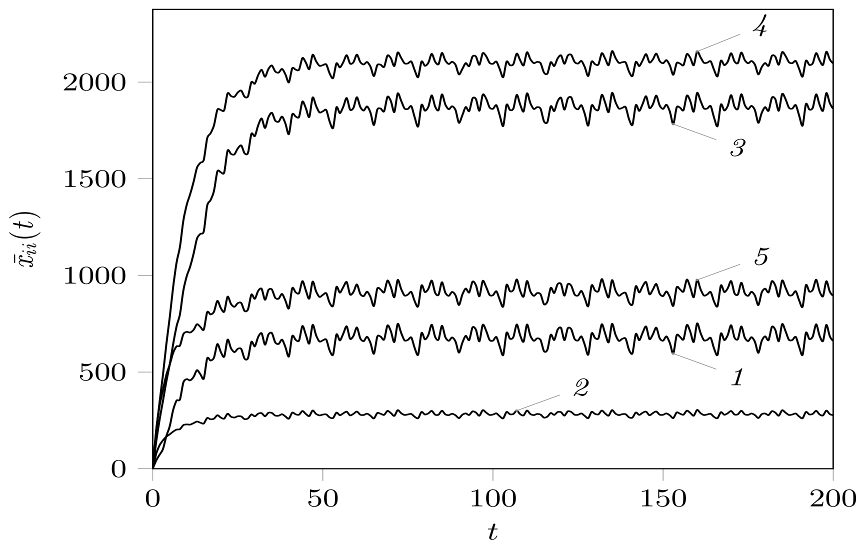

Рис. 4. Эксперимент 2: динамика оценок математических ожиданий $Ex_{ii}(t)$, $1 \le i \le 5$.

В эксперименте 3 использовался базовый набор всех параметров, кроме q_{12}, q_{13}. Принято, что $q_{12} = 1$, $q_{13} = 0$. Выбор таких значений q_{12}, q_{13} описывает ситуацию, в которой невозможен переход частиц из вершины N_1 в вершину N_3 по дуге N_{13} (фактически дуга N_{13} удалена из схемы модели). Функции $\Delta_{ij}(t)$ имеют вид (25) для всех $1 \leq i, j \leq 5, i \neq j$. На рисунке 5 и в таблице 1 представлены оценки средних численностей частиц в вершинах графа G в эксперименте 3.

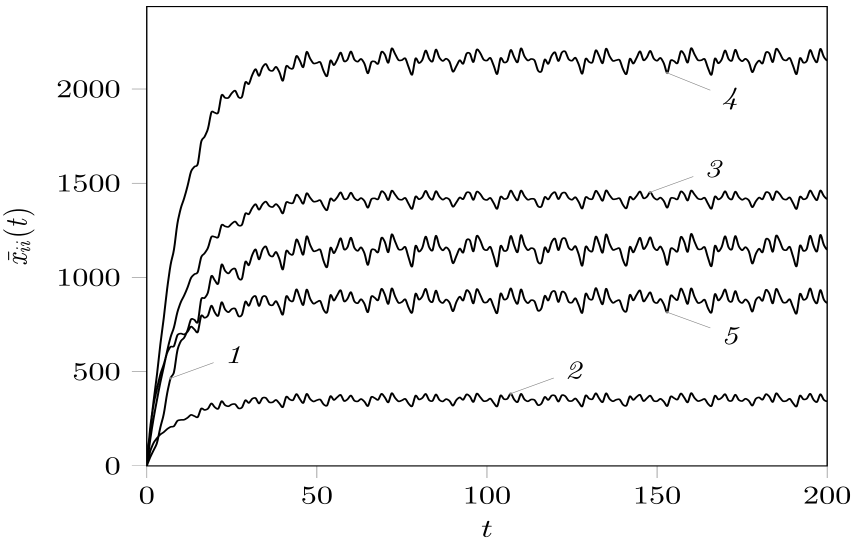

Рис. 5. Эксперимент 3: динамика оценок математических ожиданий $Ex_{ii}(t)$, $1 \leq i \leq 5$.

Сравнивая результаты экспериментов 2 и 3, замечаем, что в результате удаления дуги N_{13} происходит заметное перераспределение средней численности частиц в вершинах N_1, N_2, N_3. В самом деле, численность частиц в первых двух вершинах увеличивается, а в вершине N_3, напротив, снижается; численность частиц в вершинах N_4, N_5 меняется не очень заметно.

В эксперименте 4 была «удалена» дуга N_{54}, т.е. $q_{51} = 1$, $q_{54} = 0$, значения остальных параметров равны базовым. Функции $\Delta_{ij}(t)$ имеют вид (25) для всех $1 \leq i, j \leq 5$, $i \neq j$. На рисунке 6 и в таблице 1 представлены оценки математических ожиданий численности частиц в вершинах графа для этого случая.

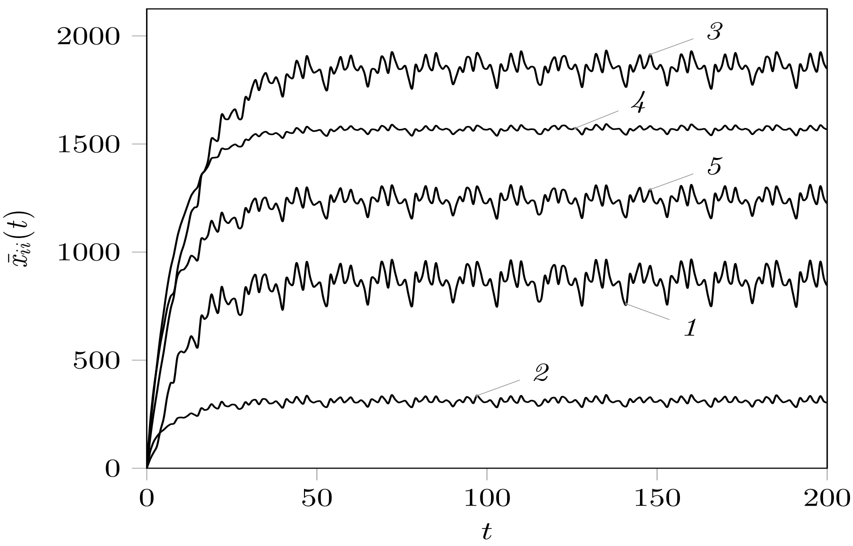

Рис. 6. Эксперимент 4: динамика оценок математических ожиданий $Ex_{ii}(t)$, $1 \leq i \leq 5$.

По сравнению с экспериментом 2 здесь происходит перераспределение численности частиц в отдельных вершинах графа: численность в вершинах N_1, N_2, N_5 увеличивается, в вершине N_4 существенно снижается, а в N_3 остается практически на таком же уровне. Следует также обратить внимание на увеличение размаха колебаний численности в вершинах N_1, N_5 и снижение размаха колебаний в вершине N_4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе предложен подход к построению стохастической модели динамики популяции частиц, распределенной по компартментной системе с трубками. Новизна модели состоит в том, что популяция описывается в терминах многомерного случайного процесса рождения и гибели, дополненного учетом точечных распределений, отражающих уникальные типы частиц – времена их переходов между компартментами. Времена переходов частиц между компартментами не являются случайными, а задаются как параметры среды, в которой развивается популяция. Специфика модели проявляется в использовании достаточно простых рекуррентных соотношений относительно переменных модели, позволяющих применить метод Монте-Карло для проведения вычислительных экспериментов. Кроме того, один из вариантов модели сводится к аналитическому исследованию с помощью известных методов теории систем массового обслуживания.

Построенная модель допускает обобщение с точки зрения усложнения процессов, описывающих динамику частиц как в компартментах, так и в трубках. В частности, используя [7], [19], [20], можно рассмотреть динамику развития ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле. Обмен вирусными частицами и клетками различных типов между лимфоузлами можно моделировать с помощью предложенного в настоящей работе подхода. Для задания величин $\Delta_{ij}(t)$, отражающих времена переходов частиц между компартментами, можно использовать результаты работ [5], [6]. Пусть, например, известны расстояния d_{ij} между лимфоузлами и набор функций $v_{ij}(t)$, описывающих скорости перемещения вирусных частиц и клеток между лимфоузлами. Предположим, что $v_{ij}(t)$ – неотрицательные локально-интегрируемые функции. Зафиксируем момент времени t. Определим $\Delta_{ij}(t)$ как решение уравнения

$$\int_t^{t+\Delta_{ij}(t)} v_{ij}(s)\, ds = d_{ij}. \tag{26}$$

Для нахождения $\Delta_{ij}(t)$ достаточно применить известные методы вычисления определенных интегралов от неотрицательных функций [21]. Кроме того, без ограничения общности можно принять, что функции $v_{ij}(t)$ являются кусочно-постоянными. Тогда соотношение (26) позволяет находить $\Delta_{ij}(t)$ в аналитической форме.

Дополнительно отметим, что предложенный в работе алгоритм численного моделирования допускает распараллеливание при выполнении отдельных шагов. Модификация алгоритма с учетом его распараллеливания позволяет моделировать динамику популяции частиц на графе с достаточно большим количеством вершин и дуг между вершинами. Использование современных алгоритмов метода Монте-Карло, проверенных датчиков псевдослучайных чисел и способов получения необходимых последовательностей псевдослучайных чисел [11], [12], [13] позволяет проводить достаточно сложные и объемные вычислительные эксперименты с построенной моделью и ее возможными модификациями.

Работа первых двух авторов (разделы 1, 2, 3, 5) выполнена при поддержке программы фундаментальных научных исследований СО РАН № I.1.3.2, проект № 0314-2019-0009. Работа третьего автора (раздел 4) выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 18-71-10028.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gyori I., Eller J. Compartmental Systems with Pipes. *Math. Biosc.* 1981. V. 53. P. 223–247. doi: 10.1016/0025-5564(81)90019-5
2. Bocharov G., Hadeler K.P. Structured Population Models, Conservation Laws, and Delay Equations. *J. Diff. Equ.* 2000. V. 168. P. 212–237. doi: 10.1006/jdeq.2000.3885
3. Воропаева О.Ф., Шокин Ю.И. Численное моделирование в медицине: Некоторые постановки задач и результаты расчетов. *Вычислительные технологии.* 2012. Т. 17. № 4. С. 29–55.
4. Симаков С.С. Современные методы математического моделирования кровотока с помощью осредненных моделей. *Компьютерные исследования и моделирование.* 2018. Т. 10. № 5. С. 581–604. doi: 10.20537/2076-7633-2018-10-5-581-604
5. Мозохина А.С., Мухин С.И. О квазиодномерном течении жидкости с анизотропной вязкостью в сокращающемся сосуде. *Дифференциальные уравнения.* 2018. Т. 54. № 7. С. 956–962. doi: 10.1134/s0374064118070129
6. Nakaoka S., Iwami S., Sato K. Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network. *J. Math. Biol.* 2016. V. 72. P. 909–938. doi: 10.1007/s00285-015-0940-x
7. Перцев Н.В., Пичугин Б.Ю., Логинов К.К. Стохастический аналог модели динамики ВИЧ-1 инфекции, описываемой дифференциальными уравнениями с запаздыванием. *Сибирский журнал индустриальной математики.* 2019. Т. 22. № 1. С. 74–89. doi: 10.33048/sibjim.2018.22.108
8. Баруча–Рид А.Т. *Элементы теории марковских процессов и их приложения.* М.: Наука, 1969. 512 с.
9. Оре О. *Теория графов.* М.: Наука, 1968. 352 с.
10. Харрис Т. *Теория ветвящихся случайных процессов.* М.: Мир, 1966. 356 с.
11. Marchenko M.A., Mikhailov G.A. Parallel realization of statistical simulation and random number generators. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling.* 2002. V. 17. P. 113–124. doi: 10.1515/rnam-2002-0107
12. Marchenko M. PARMONC – A Software Library for Massively Parallel Stochastic Simulation. In: *Parallel Computing Technologies. PaCT 2011. Lecture Notes in Computer Science.* Ed. Malyshkin V.: Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. V. 6873. P. 302–316. doi: 10.1007/978-3-642-23178-0_27
13. Михайлов Г.А., Войтишек А.В. *Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло.* М.: Академия, 2006. 368 с.
14. Севастьянов Б.А. Эргодическая теорема для марковских процессов и ее приложение к телефонным системам с отказами. *Теория вероятностей и ее применения.* 1957. Т. 2. № 1. С. 106–116.
15. Саати Т.Л. *Элементы теории массового обслуживания и ее приложения.* М.: Советское радио, 1965. 510 с.
16. Mirasol N.M. The Output of an $M/G/\infty$ Queuing Systems is Poisson. *Operat. Res.* 1963. V. 11. P. 282–284. doi: 10.1287/opre.11.2.282
17. Гантмахер Ф.Р. *Теория матриц.* 2-е изд. М.: Наука, 1966. 576 с.
18. Воеводин В.В., Кузнецов Ю.А. *Матрицы и вычисления.* М.: Наука, 1984. 320 с.

19. Bocharov G., Chereshnev V., Gainova I., Bazhan S., Bachmetyev B., Argilaguet J., Martinez J., Meyerhans A. Human Immunodeficiency Virus Infection: from Biological Observations to Mechanistic Mathematical Modelling. *Math. Model. Nat. Phenom.* 2012. V. 7. No. 5. P. 78–104. doi: 10.1051/mmnp/20127507
20. Черешнев В.А., Бочаров Г.А., Ким А.В., Бажан С.И., Гайнова И.А., Красовский А.Н., Шмагель Н.Г., Иванов А.В., Сафронов М.А., Третьякова Р.М. *Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ инфекции.* М.-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2016. 230 с.
21. Бахвалов Н.С., Жидков Н.П., Кобельков Г.М. *Численные методы.* М.: Наука, 1987. 598 с.

Рукопись поступила в редакцию 11.03.2019.
Переработанный вариант поступил 30.04.2019.
Дата опубликования 06.05.2019.