

## Математическое моделирование начального этапа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле

Перцев Н.В.\*<sup>1,2</sup>, Бочаров Г.А.<sup>†2</sup>, Логинов К.К.<sup>‡1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения  
Российской академии наук, Новосибирск, Россия*

<sup>2</sup>*Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука  
Российской академии наук, Москва, Россия*

**Аннотация.** Построена математическая модель, описывающая начальный этап развития ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле инфицированного индивидуума. Переменными модели являются численности популяций вирусных частиц, CD4+ Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток. Для построения модели использована высокоразмерная система дифференциальных уравнений с запаздыванием, дополненная начальными данными. Некоторые из уравнений модели учитывают промежуточные стадии развития вирусных частиц и клеток, вовлеченных в инфекционный процесс. Показано существование, единственность и неотрицательность компонент решений модели на полуоси при неотрицательных начальных данных. Получены условия асимптотической устойчивости положения равновесия, интерпретируемого как отсутствие ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле. Для численного решения модели использована полуневная схема Эйлера. Аналитически и численно исследованы условия затухания ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле и начала системного распространения инфекции по организму инфицированного индивидуума.

**Ключевые слова:** лимфатический узел, CD4+ Т-лимфоциты, антиген-презентирующие клетки, ВИЧ-1 инфекция, дифференциальные уравнения с запаздыванием, корректность модели, тривиальное положение равновесия, асимптотическая устойчивость, полуневная схема Эйлера, вычислительный эксперимент.

### ВВЕДЕНИЕ

Разработка математических моделей динамики ВИЧ-1 инфекции в организме человека представляет собой одно из активно развиваемых направлений в задачах математического моделирования иммунных процессов. Обзор основных подходов к разработке математических моделей динамики ВИЧ-1 инфекции в организме человека и методов анализа реальных данных представлен в [1], [2]. Большинство из известных математических моделей динамики ВИЧ-1 инфекции в организме человека строится на основе систем дифференциальных уравнений, включая уравнения с запаздыванием [3]–[6].

Целью настоящей работы является построение и исследование математической модели, описывающей процесс развития ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле

---

\*homlab@ya.ru

†g.bocharov@inm.ras.ru

‡kloginov85@mail.ru

на коротком промежутке времени (несколько суток) после инфицирования здорового индивидуума (фаза эклипса и острая фаза инфекции). При разработке модели использованы материалы монографий [2], [7] и статей [1], [8]–[10].

Специфика и новизна модели состоит в следующем. В качестве клеток-мишеней в модели одновременно рассматриваются антиген-презентирующие клетки и CD4+ Т-лимфоциты как в состоянии покоя (фаза  $G_0$  клеточного цикла), так и находящиеся в процессе размножения (фазы  $S - G_2 - M$  клеточного цикла). Зараженные клетки-мишени образуют неоднородные популяции, отражающие пребывание этих клеток в промежуточных стадиях своего развития, включая размножение за счет однократного деления CD4+ Т-лимфоцитов. Вирусные частицы образуют две популяции, которые содержат незрелые частицы и зрелые (инфекционные) частицы – вирионы, способные заражать клетки-мишени. Продуктивно-инфицированные клетки (клетки, производящие незрелые вирусные частицы) представляют собой четыре популяции, возникающие из различных клеток-мишеней. Зрелые вирусные частицы и зараженные CD4+ Т-лимфоциты, находящиеся в состоянии покоя, могут покидать лимфоузел и распространяться по организму зараженного человека. Система уравнений представлена в форме нескольких блоков, каждый из которых вносит определенный вклад в структуру модели и определяет поведение ее решений.

В модели не рассматриваются процессы, связанные с формированием специфического иммунного ответа и его влиянием на динамику развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле.

В задачи настоящей статьи входит: 1) построение уравнений модели гомеостатической динамики CD4+ Т-лимфоцитов без инфекции и с учетом развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле; 2) изучение некоторых свойств решений модели; 3) построение полуневявной схемы Эйлера для численного решения модели; 4) проведение вычислительных экспериментов с моделью при вариации начальной численности вирусных частиц и параметров модели, влияющих на условия асимптотической устойчивости тривиального положения равновесия, интерпретируемого как отсутствие ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле.

Статья имеет следующую структуру. Раздел 2 содержит математические основы, необходимые для изучения корректности представленных в статье моделей. В разделе 3 приведено описание и результаты аналитического и численного исследования модели динамики популяции CD4+ Т-лимфоцитов в лимфоузле в условиях отсутствия ВИЧ-1 инфекции. Принято, что модель определяет равновесные численности популяции CD4+ Т-лимфоцитов, находящихся в различных фазах клеточного цикла, и эти гомеостатические величины используются на следующем этапе моделирования. Раздел 4 имеет несколько подразделов. В этих подразделах представлены биологические основы, используемые для построения модели, приведен вывод уравнений модели и выполнены формальные преобразования уравнений модели к системе уравнений из трех блоков. В разделах 5, 6 исследованы свойства решений модели. Показана корректность модели и получены достаточные условия асимптотической устойчивости тривиального положения равновесия. Тривиальное положение равновесия интерпретируется как решение модели, при котором ВИЧ-1 инфекция отсутствует в лимфоузле. В разделе 7 приведен и кратко обоснован выбор полуневявной схемы Эйлера для численного решения уравнений модели. Раздел 8 содержит результаты вычислительных экспериментов с моделью при вариации ряда параметров, существенно влияющих на условия асимптотической устойчивости тривиального положения равновесия. В заключении сформулированы основные результаты исследования, направления развития модели и возникающие задачи.

## 2. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРРЕКТНОСТИ МОДЕЛЕЙ

Для построения и исследования представленных в статье моделей приведем ряд результатов относительно математических моделей, описывающих динамику некоторых живых систем.

### 2.1. Модель, основанная на функционально-дифференциальных уравнениях с запаздыванием

Обозначим через  $x(t) = (x_1(t), \dots, x_m(t))^T$  численность элементов некоторой живой системы в момент времени  $t \geq 0$ , где  $x_i(t)$  – количество элементов  $i$ -го типа,  $1 \leq i \leq m$ , символ « $T$ » означает операцию транспонирования. Положим, что  $\psi_i(t)$  – начальное количество элементов  $i$ -го типа при  $t \leq 0$ ,  $1 \leq i \leq m$ . Пусть  $\omega > 0$  – некоторая константа,  $I_\omega = [-\omega, 0]$ ,  $x_t : I_\omega \rightarrow R^m$  – запаздывающая переменная, определенная по правилу:  $x_t(\theta) = x(t + \theta)$ ,  $\theta \in I_\omega$ ,  $t \geq 0$ . Если  $t = 0$ , то полагаем, что  $x_0(\theta) = \psi(\theta) = (\psi_1(\theta), \dots, \psi_m(\theta))^T$ ,  $\theta \in I_\omega$ . Учитывая обозначения, имеем, что вектор-функции  $x(t)$ ,  $\psi(\theta)$  представлены в форме столбцов.

Примем, что динамика  $x_i(t)$  определяется некоторыми отображениями  $f_i(t, x_t)$ ,  $g_i(t, x_t)$ , определенными ниже, и константами  $\mu_i$ , такими, что: 1)  $f_i(t, x_t)$  – скорость появления в системе новых элементов  $i$ -го типа; 2)  $(\mu_i + g_i(t, x_t))x_i(t)$  – скорость гибели элементов  $i$ -го типа, их перехода в другие системы или превращения в элементы изучаемой системы типа  $j \neq i$ ,  $1 \leq i, j \leq m$ .

Следуя [11], рассмотрим математическую модель, возникающую при изучении динамики живых систем:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = f_i(t, x_t) - (\mu_i + g_i(t, x_t))x_i(t), \quad t \geq 0, \quad (2.1)$$

$$x_i(t) = \psi_i(t), \quad t \in I_\omega = [-\omega, 0], \quad 1 \leq i \leq m. \quad (2.2)$$

Исходя из необходимости однотипного описания достаточно широкого семейства математических моделей живых систем с помощью (2.1), (2.2), введем ряд обозначений и предположений относительно  $f_i(t, x_t)$ ,  $g_i(t, x_t)$ ,  $\mu_i$ ,  $\psi_i(t)$ ,  $1 \leq i \leq m$ .

Пусть  $\|v\|_{R^m} = \sum_{i=1}^m |v_i|$  –  $\mathbf{1}$ -норма вектора  $v \in R^m$ . Для  $u, w \in R^m$  неравенства  $u < 0$ ,  $u > 0$ ,  $u \leq w$ ,  $u \geq w$  понимаются покомпонентно. Положим  $J = [a, b] \subset R$ ,  $A \subseteq R^m$ . Через  $C(J, A)$  обозначим множество всех непрерывных функций  $z : J \rightarrow A$ . Множество  $C(J, R^m)$  представляет собой банахово пространство с нормой

$$\|z\|_C = \max_{\theta \in J} \|z(\theta)\|_{R^m}, \quad z \in C(J, R^m).$$

Обозначим через  $B_d = \{z \in C(I_\omega, R^m) : \|z\|_C \leq d\}$  шар в пространстве  $C(I_\omega, R^m)$ . Если  $x, y \in C(J, A)$ , то для каждого  $t \in J$  неравенство  $x(t) \leq y(t)$  понимается как неравенство между соответствующими векторами.

Примем, что выполнен набор предположений, совокупность которых при всех  $1 \leq i \leq m$  обозначим через **(H0)**:

- 1)  $f_i, g_i : R_+ \times C(I_\omega, A_\xi) \rightarrow R$ , где  $A_\xi = \{u \in R^m : u \geq \xi\}$ ,  $\xi \in R^m$ ,  $\xi < 0$  – некоторый фиксированный вектор;
- 2)  $f_i, g_i : R_+ \times C(I_\omega, R_+^m) \rightarrow R_+$ ;
- 3)  $f_i(t, z), g_i(t, z)$  непрерывны по  $(t, z) \in R_+ \times C(I_\omega, A_\xi)$  и локально липшицевы по  $z$ : для каждого  $d \in R$ ,  $d > 0$ , существуют константы

$$L_f^{(i)} = L_f^{(i)}(\xi, d) > 0, \quad L_g^{(i)} = L_g^{(i)}(\xi, d) > 0,$$

такие, что при всех  $z_1, z_2 \in B_d \cap C(I_\omega, A_\xi)$  и  $t \in [0, \infty)$  выполнены неравенства

$$|f_i(t, z_1) - f_i(t, z_2)| \leq L_f^{(i)} \|z_1 - z_2\|_C, |g_i(t, z_1) - g_i(t, z_2)| \leq L_g^{(i)} \|z_1 - z_2\|_C;$$

4)  $\psi_i : I_\omega \rightarrow R_+$  — непрерывная функция; 5)  $\mu_i > 0$ .

Модель (2.1), (2.2) будем рассматривать как задачу Коши для дифференциальных уравнений с запаздыванием. Решением задачи Коши (2.1), (2.2) на конечном промежутке  $[0, \tau]$ ,  $\tau > 0$ , назовем непрерывную на промежутке  $I_\omega \cup [0, \tau]$  функцию  $x = x(t) = (x_1(t), \dots, x_m(t))^T$ , непрерывно дифференцируемую (покомпонентно) на промежутке  $[0, \tau]$ , удовлетворяющую начальному условию (2.2) и уравнению (2.1) для всех  $t \in [0, \tau]$ ; при  $t = 0$  примем, что

$$\frac{dx_i(0)}{dt} = f_i(0, \psi) - (\mu_i + g_i(0, \psi)\psi_i(0)), 1 \leq i \leq m,$$

иначе говоря, для каждого  $1 \leq i \leq m$  под  $dx_i(t)/dt$  при  $t = 0$  понимается правосторонняя производная.

Будем говорить, что задача Коши (2.1), (2.2) является однозначно разрешимой на полуоси  $[0, \infty)$  (глобально разрешимой), если эта задача имеет единственное решение на каждом конечном промежутке  $[0, \tau]$ .

Зафиксируем промежуток  $[0, \tau]$ ,  $\tau > 0$ . Пусть  $\psi^{(1)}, \psi^{(2)}$  — две функции, каждая из которых удовлетворяет предположениям относительно функции  $\psi$ , приведенным в **(Н0)**. Примем, что этим функциям отвечают решения  $x^{(1)} = x^{(1)}(t)$ ,  $x^{(2)} = x^{(2)}(t)$  задачи (2.1), (2.2). Предположим, что для любого  $\varepsilon > 0$  существует  $\delta > 0$  такое, что из неравенства  $\|\psi^{(2)} - \psi^{(1)}\|_C < \delta$  следует неравенство  $\|x^{(2)} - x^{(1)}\|_C < \varepsilon$ . Тогда будем говорить, что решение  $x = x(t)$  задачи Коши (2.1), (2.2) на промежутке  $[0, \tau]$  непрерывным образом зависит от  $\psi$ .

Предположения **(Н0)** обеспечивают минимальные требования, необходимые для глобальной разрешимости задачи Коши (2.1), (2.2), непрерывной зависимости решения от начальных данных, а также положительной инвариантности системы уравнений модели, понимаемой как неотрицательность всех компонент решения при неотрицательных начальных данных. Выполнение перечисленных свойств означает корректность рассматриваемой модели (2.1), (2.2).

В [11] приведен дополнительный набор предположений, достаточных для корректности модели (2.1), (2.2). Одно из предположений связано с линейной мажорантой отображения

$$f(t, x_t) = (f_1(t, x_t), \dots, f_m(t, x_t))^T,$$

а именно — предположение **(Н3)**: для всех  $(t, z) \in R_+ \times C(I_\omega, R_+^m)$  имеет место линейная по  $z$  оценка

$$f(t, z) \leq p + \int_{-\omega}^0 d\nu(\theta)z(\theta),$$

где  $p \in R_+^m$ ,  $\nu(\theta) = (m \times m)$  матрица, элементы которой определены и не убывают на  $I_\omega$ , матрица  $\Delta\nu = \nu(0) - \nu(-\omega)$  содержит хотя бы один положительный элемент; для многих часто встречающихся вариантов моделей (2.1), (2.2) указанная линейная оценка имеет следующий вид: пусть для каждого  $0 \leq j \leq n$  выполнено неравенство  $x(t - \omega_j) \geq 0$ , тогда

$$f(t, x_t) \leq p + \sum_{j=0}^n Q_j x(t - \omega_j) + \int_{-\omega}^0 Q(s)x(t + s)ds,$$

где  $Q_0, Q_1, \dots, Q_n = m \times m$  матрицы с неотрицательными элементами,  $Q(s)$  — матрица с

неотрицательными и непрерывными элементами,  $s \in [-\omega, 0]$ , хотя бы один из элементов указанных матриц положителен,

$$\omega_0 = 0, \omega_j > 0, 1 \leq j \leq n, \omega = \max_{j=1, \dots, n} \omega_j.$$

Используя [11], получаем следующий результат.

**Теорема 1.** Пусть выполнены предположения **(Н0)**, **(Н3)**. Тогда задача (2.1), (2.2) однозначно разрешима на полуоси  $[0, \infty)$ , все компоненты решения  $x = x(t)$  неотрицательны и решение  $x = x(t)$  на каждом промежутке  $[0, \tau]$  непрерывным образом зависит от  $\psi$ .

В качестве простого примера, иллюстрирующего применение теоремы 1, рассмотрим следующую модель [11]. Положим  $m = 1$ . Пусть  $x(t)$  — численность некоторой популяции в момент времени  $t$ . Примем, что динамика  $x(t)$  описывается соотношениями, которые построены на основе комбинации моделей Базыкина и Вольтерра:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \frac{\rho x^2(t)}{1 + \beta x(t)} - \left( \mu + \lambda x(t) + \int_{-\omega}^0 \varphi(\theta) x(t + \theta) d\theta \right) x(t), t \geq 0,$$

$$x(t) = \psi(t), t \in I_\omega = [-\omega, 0],$$

где  $\rho > 0, \beta > 0, \mu > 0, \lambda \geq 0, \omega > 0$  — константы,  $\varphi(\theta), \psi(\theta)$  — неотрицательные непрерывные функции,  $\theta \in I_\omega$ . Здесь

$$f(t, x_t) = \frac{\rho x^2(t)}{1 + \beta x(t)}, g(t, x_t) = \lambda x(t) + \int_{-\omega}^0 \varphi(\theta) x(t + \theta) d\theta.$$

Нетрудно заметить, что для приведенной модели выполнено предположение **(Н0)**. В частности, видно, что выражение для  $f(t, x_t)$  допускает значения  $-1/\beta < x(t) < 0$ , и можно принять, что  $\xi = -0.5/\beta < 0$ . Функция  $h(x) = \rho x^2/(1 + \beta x)$  является локально-липшицевой по  $x \geq \xi$ , отображение  $g(t, x_t)$  — глобально-липшицево по  $x_t$ . Пусть  $t \geq 0, x(t) \geq 0$ . Тогда  $f(t, x_t) \geq 0, g(t, x_t) \geq 0$ . Кроме того, верно неравенство  $f(t, x_t) \leq (\rho/\beta)x(t)$  — линейная по  $x(t)$  оценка, что обеспечивает выполнение предположения **(Н3)**.

## 2.2. Дифференциальное уравнение со специальной правой частью

Рассмотрим дифференциальное уравнение, которое возникает в стадия-зависимых моделях динамики популяций:

$$\frac{dy(t)}{dt} = f(t) - \lambda y(t) - e^{-\lambda \omega} f(t - \omega), t \geq t_0. \tag{2.3}$$

Уравнение (2.3) дополняется начальным условием

$$y(t_0) = y_0. \tag{2.4}$$

В (2.3), (2.4) принято, что  $y(t)$  — искомая вещественная функция,  $t_0$  — фиксированный начальный момент времени,  $y_0 \geq 0$  — фиксированное начальное значение,  $f(t)$  — определенная на промежутке  $t \in [t_0 - \omega, \infty)$  неотрицательная, непрерывная вещественная функция,  $\lambda \geq 0, \omega > 0$  — константы, производная  $y(t)$  в точке  $t = t_0$  понимается как ее правосторонняя производная. Переменная  $y(t)$  интерпретируется как численность некоторой популяции в момент времени  $t$ . Функция  $f(t)$  описывает скорость возрастания численности популяции за счет поступления новых индивидуумов. Выражение  $\lambda y(t)$  отражает скорость уменьшения численности популяции

вследствие гибели индивидуумов под влиянием различных факторов независимо от времени пребывания индивидуумов в популяции. Константа  $\lambda$  — интенсивность гибели индивидуумов. Константа  $\omega$  задает максимально допустимую длительность пребывания индивидуумов в популяции. Константа  $e^{-\lambda\omega}$  отражает долю индивидуумов, поступивших в популяцию в момент времени  $t - \omega$  и доживших до момента  $t$  завершения их пребывания в популяции. Выражение  $e^{-\lambda\omega} f(t - \omega)$  отражает скорость уменьшения численности популяции за счет завершения максимально возможной длительности пребывания индивидуумов в популяции.

Модель (2.3), (2.4) будем рассматривать как задачу Коши для линейного дифференциального уравнения со специальной правой частью. Решением задачи Коши (2.3), (2.4) на промежутке  $[0, \infty)$  назовем функцию  $y(t)$ , непрерывную на любом конечном промежутке  $[t_0, \tau]$ ,  $\tau > t_0$ , имеющую непрерывную производную на промежутке  $[0, \tau)$  и удовлетворяющую начальному условию (2.4) и уравнению (2.3) для всех  $t \in [0, \tau)$ ; при  $t = t_0$  под производной  $y(t)$  понимается правосторонняя производная.

**Теорема 2.** *Решение  $y(t)$  задачи Коши (2.3), (2.4) существует, единственно и задается выражением*

$$y(t) = \int_{t-\omega}^t e^{-\lambda(t-s)} f(s) ds + e^{-\lambda(t-t_0)} \left( y_0 - e^{-\lambda t_0} \int_{t_0-\omega}^{t_0} e^{\lambda s} f(s) ds \right), t \geq t_0. \quad (2.5)$$

Если  $y_0$  удовлетворяет соотношению

$$y_0 \geq e^{-\lambda t_0} \int_{t_0-\omega}^{t_0} e^{\lambda s} f(s) ds, \quad (2.6)$$

то  $y(t)$  неотрицательно для всех  $t \geq t_0$ . Если в (2.6) выполняется равенство, то

$$y(t) = \int_{t-\omega}^t e^{-\lambda(t-s)} f(s) ds = \int_0^\omega e^{-\lambda\theta} f(t - \theta) d\theta, t \geq t_0. \quad (2.7)$$

Утверждение теоремы 2 вытекает из линейности дифференциального уравнения (2.3) и его интегрирования по формуле вариации произвольной постоянной с учетом начального условия (2.4). Опираясь на запись решения задачи Коши (2.3), (2.4) в форме

$$y(t) = y_0 e^{-\lambda(t-t_0)} + \int_{t_0}^t e^{-\lambda(t-s)} (f(s) - e^{-\lambda\omega} f(s - \omega)) ds, t \geq t_0, \quad (2.8)$$

и применяя к (2.8) элементарные преобразования, приходим к (2.5). Неотрицательность  $y(t)$  и выражение (2.7) вытекают из (2.5), (2.6).

Отметим, что неравенство, противоположное (2.6), может приводить к отрицательности решения  $y(t)$ . Один из вариантов развития и обобщения модели (2.3), (2.4), обеспечивающий неотрицательность  $y(t)$ , предложен и изучен в [12].

Приведенные выше теоретические результаты использованы для исследования ряда моделей, возникающих в задачах физиологии, эпидемиологии, иммунологии и популяционной динамики (см., например, [6], [11], [12]). Указанные результаты непосредственно применимы к моделям, построенным в разделах 3, 4.

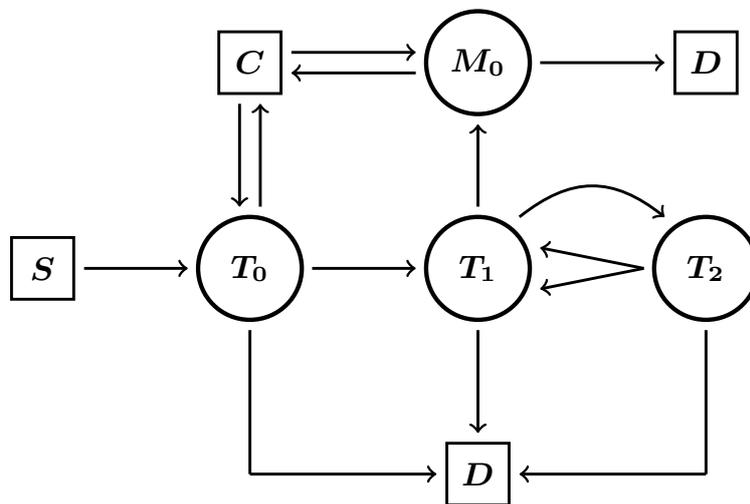
### 3. УРАВНЕНИЯ МОДЕЛИ Т-КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА

#### 3.1. Описание модели

Примем, что всюду в статье сокращение ЛУ означает лимфоузел. Для построения модели используем подход, приведенный в [10]. Опираясь на [10] и содержащиеся в этой работе ссылки, отметим, что число лимфоцитов в ЛУ человека составляет  $7.5 \cdot 10^8 - 2.0 \cdot 10^9$  клеток, 70–80% клеток ЛУ представлено Т-лимфоцитами, в том числе около 47% составляют CD4+ Т-лимфоциты. Именно CD4+ Т-лимфоциты являются основными мишенями для вирусов ВИЧ-1 инфекции. Численность макрофагов и дендритных клеток, также являющихся мишенью для вирусов при ВИЧ-1 инфекции, примерно на два порядка меньше, чем Т-лимфоцитов. Скорость притока клеток-предшественников наивных Т-лимфоцитов из тимуса в ЛУ составляет  $3.7 \cdot 10^6 - 7.1 \cdot 10^6$  клеток/сутки. Среднее время пребывания в ЛУ наивных Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов памяти составляет 0.25 – 1.0 суток.

В отличие от [10], будем рассматривать совокупность CD4+ Т-лимфоцитов, находящихся в ЛУ, объединенных в следующие популяции:  $T_0$  — CD4+ Т-лимфоциты в состоянии покоя (фаза  $G_0$  клеточного цикла),  $T_1$ ,  $T_2$  — делящиеся CD4+ Т-лимфоциты,  $M_0$  — потомки прекративших деление клеток. Клетки  $T_1$ ,  $T_2$  находятся соответственно в фазах  $G_1$  и  $S - G_2 - M$  клеточного цикла. Примем, что численность антиген-презентирующих клеток  $A$  в ЛУ является постоянной и равной  $A_* > 0$ . Использование указанных клеточных популяций позволяет снизить размерность системы уравнений из [10], не меняя принципы построения модели.

Обозначим:  $S$  — постоянный источник пополнения CD4+ Т-лимфоцитов (клетки тимуса и лимфоидной ткани);  $C$  — лимфатические узлы и другие органы, задействованные в циркуляции CD4+ Т-лимфоцитов,  $D$  — все погибшие в ЛУ CD4+ Т-лимфоциты. Схема модели приведена на рисунке 1.



**Рис. 1.** Схема формирования популяций клеток  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $M_0$  без учета развития ВИЧ-1 инфекции в ЛУ; обозначения в тексте.

Положим:  $T_0(t)$ ,  $T_1(t)$ ,  $T_2(t)$ ,  $M_0(t)$  — численность популяций клеток  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $M_0$  в ЛУ в момент времени  $t$ ,  $T(t) = T_0(t) + T_1(t) + T_2(t) + M_0(t)$  — общая численность популяции CD4+ Т-лимфоцитов в ЛУ в момент времени  $t$ .

Используя модификацию системы уравнений из [10] с учетом введенных выше

переменных, запишем уравнения модели в следующей форме:

$$\frac{dT_0(t)}{dt} = \rho_{T_0} - (\mu_{T_0} + \beta_{T_0} + \gamma_{A,T_0}A_*)T_0(t) + \sigma_{T_0}\beta_{T_0}T_0(t - \omega_{T_0}), \quad (3.1)$$

$$\frac{dT_1(t)}{dt} = \gamma_{A,T_0}A_*T_0(t) + 2e^{-\mu_{T_2}\omega_{T_2}}\Phi(T(t))\beta_{T_1}T_1(t - \omega_{T_2}) - (\mu_{T_1} + \beta_{T_1} + \lambda_{T_1})T_1(t), \quad (3.2)$$

$$\frac{dT_2(t)}{dt} = \beta_{T_1}T_1(t) - \mu_{T_2}T_2(t) - e^{-\mu_{T_2}\omega_{T_2}}\beta_{T_1}T_1(t - \omega_{T_2}), \quad (3.3)$$

$$\frac{dM_0(t)}{dt} = \lambda_{T_1}T_1(t) - (\mu_{M_0} + \beta_{M_0})M_0(t) + \sigma_{M_0}\beta_{M_0}M_0(t - \omega_{M_0}), \quad t \geq 0, \quad (3.4)$$

$$T_0(a) = T_0^{(0)}(a), \quad a \in [-\omega_{T_0}, 0], \quad M_0(a) = M_0^{(0)}(a), \quad a \in [-\omega_{M_0}, 0],$$

$$T_1(a) = T_1^{(0)}(a), \quad a \in [-\omega_{T_2}, 0], \quad (3.5)$$

$$T_2(0) = T_2^{(0)} = \int_{-\omega_{T_2}}^0 e^{\mu_{T_2}a} \beta_{T_1}T_1^{(0)}(a) da. \quad (3.6)$$

В уравнениях (3.1)–(3.4) константа  $\rho_{T_0} > 0$  задает скорость притока из  $S$  в ЛУ вновь образованных клеток  $T_0$ . Константы  $\mu_{T_0} > 0$ ,  $\mu_{M_0} > 0$ ,  $\beta_{T_0} > 0$ ,  $\beta_{M_0} > 0$  — интенсивности естественной гибели клеток  $T_0$ ,  $M_0$  и миграционного оттока этих клеток из ЛУ. Константы  $\omega_{T_0} > 0$ ,  $\omega_{M_0} > 0$  означают средние времена до возвращения покинувших ЛУ клеток  $T_0$ ,  $M_0$  обратно в ЛУ. Доли таких клеток представлены константами  $0 < \sigma_{T_0} < 1$ ,  $0 < \sigma_{M_0} < 1$ . Константа  $\gamma_{A,T_0} > 0$  означает интенсивность контактов клеток  $A$  с клетками  $T_0$  в расчете на одну пару  $(A, T_0)$ . Константа  $\mu_{T_1} > 0$  — интенсивность естественной гибели клеток  $T_1$ , константа  $\beta_{T_1} > 0$  — интенсивность перехода клеток  $T_1$  в фазы  $S - G_2 - M$  клеточного цикла, константа  $\lambda_{T_1} > 0$  — интенсивность завершения деления клеток  $T_1$ ,  $T_2$  и превращения клетки  $T_1$  в клетку  $M_0$ , константа  $\mu_{T_2} > 0$  — интенсивность естественной гибели клеток  $T_2$ . Под естественной гибелью клеток  $T_0$ ,  $M_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$  понимается их гибель вследствие естественного механизма апоптоза. Константа  $\omega_{T_2} > 0$  — продолжительность фаз  $S - G_2 - M$  клеточного цикла клеток  $T_2$ . Выражение  $\exp(-\mu_{T_2}\omega_{T_2})\beta_{T_1}T_1(t - \omega_{T_2})$ , входящее в уравнения (3.2), (3.3), задает скорость завершения в момент времени  $t$  пребывания доли  $\exp(-\mu_{T_2}\omega_{T_2})$  клеток  $T_2$  в фазах  $S - G_2 - M$  клеточного цикла, поступивших из фазы  $G_1$  в момент времени  $t - \omega_{T_2}$ . Функция  $\Phi(T(t))$ , используемая в (3.2), отражает снижение эффективности деления CD4+ Т-лимфоцитов с учетом нехватки для них некоторых ресурсов или пространственных ограничений в ЛУ. Следуя модели Ферхюльста, описывающей динамику конкурирующих популяций, примем, что

$$\Phi(T(t)) = \max\{0; 1 - T(t)/K_*\}, \quad T(t) \geq 0,$$

где константа  $K_* > 0$  интерпретируется как «емкость» ЛУ для CD4+ Т-лимфоцитов.

Начальные функции  $T_0^{(0)}(a)$ ,  $M_0^{(0)}(a)$ ,  $T_1^{(0)}(a)$ , входящие в (3.5), являются неотрицательными и непрерывными. Как следствие, имеем, что в (3.6) константа  $T_2^{(0)}$  неотрицательна. В уравнениях (3.1)–(3.4) производные  $T_0(t)$ ,  $T_1(t)$ ,  $T_2(t)$ ,  $M_0(t)$  в точке  $t = 0$  понимаются как правосторонние производные этих переменных.

Систему (3.1)–(3.6) будем рассматривать как задачу Коши для дифференциальных уравнений с запаздыванием. Обозначим  $\omega = \max\{\omega_{T_0}, \omega_{M_0}, \omega_{T_1}\}$ . Доопределим начальные данные (3.5), (3.6) на промежутке  $a \in [-\omega, 0]$  следующими выражениями:

$$T_0(a) = T_0^{(0)}(-\omega_{T_0}), \quad a \in [-\omega, -\omega_{T_0}], \quad M_0(a) = M_0^{(0)}(-\omega_{M_0}), \quad a \in [-\omega, -\omega_{M_0}],$$

$$T_1(a) = T_1^{(0)}(-\omega_{T_1}), a \in [-\omega, -\omega_{T_1}], T_2(a) = T_2^{(0)}, a \in [-\omega, 0].$$

Решением задачи Коши (3.1)–(3.6) на промежутке  $[0, \infty)$  будем называть функцию  $X = X(t) = (T_0(t), T_1(t), T_2(t), M_0(t))$ , непрерывную на любом конечном промежутке  $[-\omega, 0] \cup [0, \tau]$ ,  $\tau > 0$ , имеющую непрерывную производную (покомпонентно) на промежутке  $[0, \tau]$ , удовлетворяющую начальным условиям (3.5), (3.6) и уравнениям системы (3.1)–(3.4) для всех  $t \in [0, \tau]$ . При  $t = 0$  под производными компонент  $X(t)$  понимаются правосторонние производные.

Предполагая неотрицательность и непрерывность функций  $T_1(t)$ ,  $T_2(t)$  и применяя теорему 2 к (3.3), (3.6), приходим к эквивалентному интегральному уравнению для  $T_2(t)$ , а именно:

$$T_2(t) = \int_{t-\omega_{T_2}}^t e^{-\mu_{T_2}(t-a)} \beta_{T_1} T_1(a) da = \int_0^{\omega_{T_2}} e^{-\mu_{T_2}\theta} \beta_{T_1} T_1(t - \theta) d\theta, t \geq 0. \quad (3.7)$$

Обратимся к системе (3.1)–(3.4). Заметим, что отдельные слагаемые, входящие в правые части уравнений (3.1), (3.3), (3.4) со знаком «+», представляют собой линейные функции. Предполагая неотрицательность  $T_0(t)$ ,  $T_1(t)$ ,  $T_2(t)$ ,  $M_0(t)$ , в уравнении (3.2) для соответствующего слагаемого имеем оценки

$$0 \leq \gamma_{A,T_0} A_* T_0(t) + 2 e^{-\mu_{T_2} \omega_{T_2}} \Phi(T(t)) \beta_{T_1} T_1(t - \omega_{T_2}) \leq \gamma_{A,T_0} A_* T_0(t) + 2 \beta_{T_1} T_1(t - \omega_{T_2}),$$

в которых верхняя оценка линейна по  $T_0(t)$ ,  $T_1(t - \omega_{T_2})$ . Переменную  $T_2(t)$ , заданную (3.7), подставим в (3.2). Приходим к системе уравнений (3.1), (3.2), (3.4), в которой начальные функции и правые части каждого из трех уравнений удовлетворяют предположениям **(Н0)**, **(Н3)**, приведенным в п. 2.1 для системы (2.1), (2.2). Получаем пример системы (2.1), (2.2), для которой справедлива теорема 1. Интегральное представление (3.7) обеспечивает существование, единственность и неотрицательность переменной  $T_2 = T_2(t)$  на полуоси  $[0, \infty)$ . Кроме того, малое изменение переменной  $T_1 = T_1(t)$  на промежутке  $[-\omega, 0] \cup [0, \tau]$  в указанной в п. 2.1 норме  $\|\cdot\|_C$  приводит к малому изменению переменной  $T_2 = T_2(t)$  на промежутке  $[0, \tau]$  в норме  $\|\cdot\|_C$ . В итоге приходим к следующему результату – корректность модели (3.1)–(3.6).

**Теорема 3.** *Задача Коши (3.1)–(3.6) имеет на промежутке  $[0, \infty)$  единственное решение  $X = X(t)$ ; все компоненты решения  $X = X(t)$  являются неотрицательными,  $t \in [0, \infty)$ ; решение  $X = X(t)$  на каждом конечном промежутке  $[0, \tau]$  непрерывным образом зависит от начальных данных.*

Построенную выше систему дифференциальных уравнений, дополненную начальными данными, будем рассматривать как промежуточный этап в разработке модели динамики ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле. Поэтому используем только часть информации относительно поведения решений задачи Коши (3.1)–(3.6).

Заметим, что (3.2) — линейное автономное дифференциальное уравнение с запаздыванием, и это уравнение не содержит переменных  $T_1(t)$ ,  $T_2(t)$ ,  $M_0(t)$ . Видно, что константа

$$T_0^{(*)} = \frac{\rho_{T_0}}{\mu_{T_0} + \beta_{T_0}(1 - \sigma_{T_0}) + \gamma_{A,T_0} A_*} > 0 \quad (3.8)$$

представляет собой единственное положение равновесия уравнения (3.1). Положим  $y(t) = T_0(t) - T_0^{(*)}$  и рассмотрим уравнение

$$\frac{dy(t)}{dt} = -(\mu_{T_0} + \beta_{T_0} + \gamma_{A,T_0} A_*)y(t) + \sigma_{T_0} \beta_{T_0} y(t - \omega_{T_0}),$$

которое имеет тривиальное положение равновесия  $y(t) = y^{(*)} = 0$ . Учитывая неравенства  $\mu_{T_0} + \beta_{T_0} + \gamma_{A,T_0} A_* > \sigma_{T_0} \beta_{T_0} > 0$  и результаты, приведенные в [13] (гл. 3, с. 125–128), [14] (гл. 2, с. 99), устанавливаем, что  $y^{(*)}$  является асимптотически устойчивым по Ляпунову при любом фиксированном  $\omega_{T_0}$ . Более того, в силу линейности и автономности уравнения для  $y(t)$  указанная устойчивость является экспоненциальной [13], [14]. Следовательно, для любой начальной функции  $T_0(a)$  существует  $\lim_{t \rightarrow +\infty} T_0(t) = T_0^{(*)}$ . Примем далее, что  $T_0(a) = T_0^{(*)}$ ,  $a \in [-\omega_{T_0}, 0]$ . Тогда  $T_0(t) = T_0^{(*)}$  для всех  $t \geq 0$ .

Для изучения динамики переменных  $T_1(t)$ ,  $T_2(t)$ ,  $M_0(t)$  будем опираться на численное решение модели для фиксированного набора параметров. Следуя [10], используем полуявную схему Эйлера с постоянным шагом интегрирования  $h$ , полагая, что запаздывания  $\omega_{M_0}$ ,  $\omega_{T_2}$  кратны  $h$ . Дифференциальные уравнения (3.2), (3.3), (3.4) заменим разностными соотношениями

$$\begin{aligned} \frac{T_1(t_{j+1}) - T_1(t_j)}{h} &= \gamma_{A,T_0} A_* T_0^{(*)} + 2e^{-\mu_{T_2} \omega_{T_2}} \Phi(T(t_j)) \beta_{T_1} T_1(t_j - \omega_{T_2}) - \\ &- (\mu_{T_1} + \beta_{T_1} + \lambda_{T_1}) T_1(t_{j+1}), \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\frac{T_2(t_{j+1}) - T_2(t_j)}{h} = \beta_{T_1} T_1(t_j) - \mu_{T_2} T_2(t_{j+1}) - e^{-\mu_{T_2} \omega_{T_2}} \beta_{T_1} T_1(t_j - \omega_{T_2}), \quad (3.10)$$

$$\frac{M_0(t_{j+1}) - M_0(t_j)}{h} = \lambda_{T_1} T_1(t_j) - (\mu_{M_0} + \beta_{M_0}) M_0(t_{j+1}) + \sigma_{M_0} \beta_{M_0} M_0(t_j - \omega_{M_0}), \quad (3.11)$$

где  $T(t_j) = T_0^{(*)} + T_1(t_j) + T_2(t_j) + M_0(t_j)$ ,  $t_j = jh \in [0, T_{mod}]$ , значения  $T_1(t_j - \omega_{T_2})$ ,  $M_0(t_j - \omega_{M_0})$  задаются последовательно по начальным данным (3.5) и результатам численного решения модели на предшествующих точках  $t_j$  промежутках времени,  $T_2(t_0)$  указано в (3.6). Соотношения (3.9)–(3.11) легко преобразуются к явным выражениям для  $T_1(t_{j+1})$ ,  $T_2(t_{j+1})$ ,  $M_0(t_{j+1})$ . Краткое обоснование выбора численной схемы для рассматриваемой модели, а также модели, представленной в разделе 4, приведено в разделе 7.

Отметим, что при проведении вычислений в (3.6) без ограничения общности используется начальная функция  $T_1^{(0)}(a)$ , позволяющая найти соответствующий интеграл и  $T_2^{(0)}$  в аналитическом виде. В этом случае не возникает возможная вычислительная погрешность для  $T_2^{(0)}$ , способная привести к отрицательным значениям численного решения  $T_2(t)$ .

Для проведения вычислений используем набор параметров модели из [10]. Положим, что  $A_* = 5 \cdot 10^5$ ,  $K_* = 6.5 \cdot 10^8$ , константа  $T_0^{(*)}$ , приведенная в (3.8), имеет значение  $T_0^{(*)} = 6.175 \cdot 10^8$ ,  $\sigma_{M_0} = 0.045$ . Остальные параметры модели таковы (в скобках указана размерность каждого из параметров в соответствующей строке):

$$\gamma_{A,T_0} = 1.25 \cdot 10^{-10}, \quad \beta_{T_1} = 1, \quad \mu_{T_1} = \mu_{T_2} = 6.67 \cdot 10^{-4} \text{ (сут.}^{-1}\text{)},$$

$$\lambda_{T_1} = 5.56 \cdot 10^{-2}, \quad \mu_{M_0} = 6.67 \cdot 10^{-4}, \quad \beta_{M_0} = 1.25 \text{ (сут.}^{-1}\text{)},$$

$$\omega_{M_0} = 2, \quad \omega_{T_2} = 0.5 \text{ (сут.)}.$$

Шаг интегрирования  $h = 0.00025$  (сут.). Вычисления по формулам (3.9)–(3.11) показывают, что для указанных значений параметров и различных начальных данных численности популяций клеток  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $M_0$  с течением времени выходят на стационарные уровни

$$T_1^{(*)} = 4.035 \cdot 10^4, \quad T_2^{(*)} = 2.017 \cdot 10^4, \quad M_0^{(*)} = 1.877 \cdot 10^3. \quad (3.12)$$

Значения (3.12) совместно с уровнями  $T_0^{(*)} = 6.175 \cdot 10^8$ ,  $A_* = 5 \cdot 10^5$  используются в

следующем разделе.

#### 4. УРАВНЕНИЯ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ В ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ

##### 4.1. Биологические предпосылки

Следуя [1], [2], [7]–[9], приведем несколько фактов относительно развития ВИЧ-1 инфекции в ЛУ человека. Основными мишенями ВИЧ-1 являются CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. Существуют два основных пути заражения клеток в ЛУ: 1) дендритные клетки или макрофаги, захватившие вирусы в ткани (слизистые оболочки), дренируемые ЛУ, и принесшие вирусы в ЛУ; 2) вирусы, попавшие в ЛУ и захваченные макрофагами маргинальной зоны ЛУ. Каждая из перечисленных клеток способна заражать CD4+ Т-клетки в ЛУ. По мере развития ВИЧ-1 инфекции в ЛУ накапливаются зрелые вирусные частицы (вирионы), которые способны заражать CD4+ Т-лимфоциты. Наиболее чувствительными к инфекции являются активированные к размножению CD4+ Т-лимфоциты. Покоящиеся CD4+ Т-лимфоциты, находящиеся в фазе  $G_0$  клеточного цикла, не поддерживают размножение вируса, однако, ВИЧ-1 может инфицировать покоящиеся CD4+ Т-лимфоциты с формированием резервуара латентно-инфицированных клеток.

В результате контакта вириона с CD4+ Т-лимфоцитом белок вирусной оболочки gp120 связывается с рецепторами CD4 и CXCR4 CD4+ Т-лимфоцита, осуществляется слияние оболочки вируса с клеточной мембраной, и содержимое вируса поступает (высвобождается) в CD4+ Т-лимфоцит.

Если вместо CD4+ Т-лимфоцита вирион контактирует с макрофагом, то gp120 взаимодействует с рецепторами CD4 и CCR5. Для воспроизводства вирусных частиц должна осуществиться цепочка событий: обратная транскрипция, интеграция вирусной ДНК в геном клетки, транскрипция, трансляция, сборка. Если цепочка указанных событий завершается успешно, то по окончании сборки образуется незрелая вирусная частица. Незрелые вирусные частицы отпочковываются от клетки, забирая часть клеточной фосфолипидной мембраны. Клетки, производящие незрелые вирусные частицы, называются продуктивно-инфицированными клетками. После отпочкования вирусные частицы должны пройти созревание и превратиться в вирионы. Отпочкование вирусных частиц в конечном итоге ведет к достаточно интенсивной гибели продуктивно-инфицированных клеток (время жизни продуктивно-инфицированной CD4+ Т-клетки составляет 1–1.5 суток). Вирусный белок Vpr стимулирует отпочковывание незрелых вирусных частиц. Кроме того, этот белок может сокращать число CD4 рецепторов на поверхности клетки, тем самым препятствуя возможному повторному заражению уже инфицированных клеток за счет новых контактов с вирионами.

Указанная выше цепочка событий имеет некоторые особенности. Различные компоненты вириона, участвующие в формировании провирусной ДНК, должны успеть завершить процесс формирования ДНК для того, чтобы обеспечить успешную интеграцию вирусного генома в хромосомы. Если интеграция провирусной ДНК в геном клетки прошла, то возможны следующие варианты: а) клетка делится и не производит вирусы, но производит дочерние зараженные клетки; б) клетка делится и становится продуктивно-инфицированной клеткой — производит незрелые вирусные частицы.

Белок вируса Vpr нарушает клеточный цикл, заставляя CD4+ Т-лимфоцит останавливаться в фазе  $G_2$  клеточного цикла. Такой CD4+ Т-лимфоцит превращается в продуктивно-инфицированную клетку с более усиленным производством новых вирусных частиц, скорее всего, за счет увеличения необходимых для этого клеточных

ресурсов. Кроме того, белок вируса Vpr способствует репликации ВИЧ-1 в неделящихся и дифференцированных клетках, таких как макрофаги и дендритные клетки.

Отметим, что делящиеся CD4+ Т-лимфоциты экспрессируют CD4 рецептор и, как следствие, эти клетки подвержены заражению. Примем, что возможность интеграции компонент вириона в геном клетки, находящейся в фазе  $G_1$  клеточного цикла, будет меньше, чем у покоящихся клеток (фаза  $G_0$  клеточного цикла), поскольку уровень клеточных факторов, необходимых для интеграции компонент вириона в геном клетки будет снижен. Аналогично можно принять, что возможность интеграции компонент вириона в геном клетки, находящейся в фазе  $G_2$  клеточного цикла, снижается еще сильнее. Вместе с тем, различия в эффективности заражения покоящихся и делящихся клеток в зависимости от фаз клеточного цикла не являются достаточно изученными. В частности, исследования [15] показывают, что перmissивность (восприимчивость) клеток к заражению зависит от уровня метаболизма. Метаболически покоящиеся клетки менее подвержены заражению, чем клетки, которые становятся метаболически активными за счет стимуляции Т-клеточного рецептора (увеличение пула молекул dNTP, необходимых для синтеза молекул ДНК делящихся клеток). Приведенные результаты указывают, что в рамках разрабатываемой модели следует ограничиться простейшим вариантом описания контактов незараженных Т-клеток с вирусными частицами и продуктивно-инфицированными клетками. При появлении новых исследований и достоверных данных нетрудно учесть соответствующие различия путем корректировки значений параметров модели или модификации соответствующих уравнений.

#### 4.2. Вывод уравнений модели

Для построения уравнений модели введем ряд обозначений и предположений. Для сокращения записи условимся, что термин «Т-клетка» означает CD4+ Т-лимфоцит, термин «А-клетка» — антиген-презентирующую клетку. Обозначим:

$U$  — незрелые вирусные частицы;

$V$  — зрелые вирусные частицы (вирионы);

$I_0$  — зараженные Т-клетки в фазе  $G_0$  клеточного цикла;

$I_1$  — зараженные Т-клетки в фазе  $G_1$  клеточного цикла;

$I_2$  — зараженные Т-клетки в фазах  $S - G_2 - M$  клеточного цикла, прекратившие деление после своего первого деления;

$I_3$  — зараженные Т-клетки, остановленные в фазе  $G_2$  клеточного цикла и прекратившие деление;

$I_4, I_5$  — продуктивно-инфицированные Т-клетки, образованные соответственно из клеток  $I_2, I_3$ .

Отметим, что в клетках  $I_1, I_2, I_3$  осуществляются процессы по сборке незрелых вирусных частиц. Принимаем, что подвергшиеся заражению Т-клетки, находящиеся фазах  $S - G_2 - M$  клеточного цикла, сохраняют способность к делению, но они и их потомки не способны к производству незрелых вирусных частиц. Указанные клетки обозначим символом  $J$ . Динамика популяции клеток  $J$  и их потомков не рассматривается, но возможная численность таких клеток учитывается в виде константы  $J^{(*)} \geq 0$  — параметр модели. Численность популяций вирусных частиц  $U, V$  и клеток  $I_k$  в момент времени  $t$  обозначим соответственно через  $U(t), V(t), I_k(t), k = 0, 1, \dots, 5$ .

Будем считать, что А-клетки представлены объединенной популяцией дендритных клеток и макрофагов. Полагаем, что А-клетки, захватившие вирионы вне ЛУ или в ЛУ, проходят промежуточную стадию развития, в течение которой осуществляется цепочка событий, приводящая к возможной успешной сборке незрелых вирусных частиц. При успешном завершении промежуточной стадии развития захватившие вирионы А-клетки

превращаются в продуктивно-инфицированные А-клетки.

Обозначим:

$A_+$  — продуктивно-инфицированные А-клетки, захватившие вирионы вне ЛУ и мигрировавшие в ЛУ;

$A_0$  — незараженные А-клетки, находящиеся в ЛУ;

$A_1$  — захватившие в ЛУ вирионы А-клетки, в которых осуществляются процессы по сборке незрелых вирусных частиц;

$A_2$  — продуктивно-инфицированные А-клетки, образованные из клеток  $A_1$ .

Численность популяции клеток  $A_+$ ,  $A_0$ ,  $A_1$ ,  $A_2$  в момент времени  $t$  обозначим соответственно через  $A_+(t)$ ,  $A_0(t)$ ,  $A_1(t)$ ,  $A_2(t)$ . Полагаем, что  $A_+(t)$  является параметром модели и представляет собой заданную функцию, свойства которой приведены ниже при описании уравнений модели.

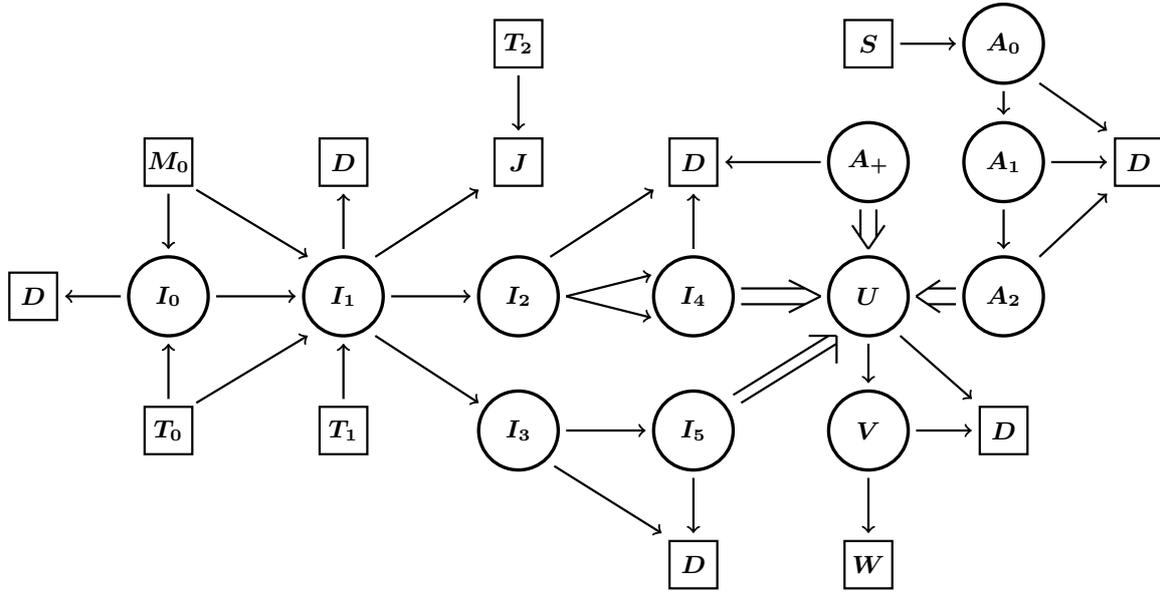
Примем, что влияние неспецифического (врожденного) иммунитета отражается в константах, используемых в тех или иных уравнениях модели. Не будем учитывать расход вирионов  $V$  на заражение уже инфицированных клеток и возвращение в ЛУ части вирионов  $V$ , клеток  $A_0$ ,  $I_0$ , ранее покинувших ЛУ. Не будем рассматривать процессы, связанные с формированием специфического иммунного ответа.

Кроме того, примем, что переменная  $X(t) = (T_0(t), T_1(t), T_2(t), M_0(t))$ , описывающая численность популяций незараженных Т-клеток, фиксирована и равна их стационарным значениям  $T_0^{(*)} = 6.175 \cdot 10^8$ ,  $T_1^{(*)}$ ,  $T_2^{(*)}$ ,  $M_0^{(*)}$  (см. (3.8), (3.12)), и общая численность  $T(t) = T_0^{(*)} + T_1^{(*)} + T_2^{(*)} + M_0^{(*)} = T^{(*)} = const > 0$ . Это предположение связано с изучением динамики ВИЧ-1 инфекции на относительно коротком промежутке времени, когда компоненты переменной  $X(t)$  рассматриваются как «медленные» переменные. Отметим, что в процессе заражения численность исходной популяции Т-клеток уменьшается, но одновременно увеличивается и численность популяции зараженных Т-клеток. Поэтому полагаем, что на рассматриваемом промежутке моделирования размножение зараженных Т-клеток лимитируется константой  $0 \leq \varphi^{(*)} = \Phi(T^{(*)} + J^{(*)}) \leq 1$ .

Введем дополнительные обозначения:  $D$  — все погибшие клетки и вирусные частицы, а также клетки и вирусные частицы, покинувшие ЛУ,  $W$  — поглощенные клетками вирионы,  $S$  — источник пополнения А-клеток из костного мозга. Схема модели приведена на рисунке 2.

Будем считать, что  $t = 0$  означает момент времени, начиная с которого изучается развитие ВИЧ-1 инфекции в ЛУ. Примем, что при  $t = 0$  в ЛУ находятся клетки популяций  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $M_0$ ,  $A_0$  и могут присутствовать вирусные частицы  $U$ ,  $V$ , а также клетки популяции  $A_+$ . Численность популяций клеток  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $M_0$  указана выше при описании переменной  $X(t)$ . Численность популяции клеток  $A_0$  и популяции вирионов  $V$  при  $t = 0$  задается константами  $A_0^{(0)} > 0$ ,  $V^{(0)} \geq 0$ . Численность популяции клеток  $A_+$  в момент времени  $t$  задается функцией  $A_+(t)$ , удовлетворяющей следующим условиям: определена, неотрицательна, непрерывна при  $t \geq \min\{t_{inf}, -\omega_U\}$ , где  $t_{inf} < 0$  — момент появления вирусных частиц в слизистых оболочках, дренируемых ЛУ, или непосредственно в ЛУ, константа  $\omega_U > 0$  — длительность процесса созревания вирусных частиц  $U$ . Принимаем, что  $A_+(t) = 0$ ,  $t \in [-\omega_U, t_{inf}]$ , если  $-\omega_U < t_{inf}$ . Кроме того,  $A_+(0) \geq 0$ ,  $A_+(t)$  не возрастает на промежутке  $t \in [0, \omega_{A_+}]$ ,  $A_+(t) = 0$  для всех  $t \geq \omega_{A_+}$ , где константа  $\omega_{A_+} > 0$  — максимальная продолжительность жизни клеток популяции  $A_+$ . Численность популяции вирусных частиц  $U$  при  $t = 0$  задается константой  $U^{(0)} \geq 0$  и обусловлена производством вирусных частиц  $U$  клетками популяции  $A_+$  на промежутке времени  $t \in [-\omega_U, 0]$ :

$$U(0) = U^{(0)} = \int_{-\omega_U}^0 e^{\mu_U t} \eta_{A_+} A_+(t) dt,$$



**Рис. 2.** Схема формирования популяций клеток  $I_0$ – $I_5$ ,  $A_0$ ,  $A_1$ ,  $A_2$  и популяций вирусных частиц  $U$ ,  $V$  в ЛУ; обозначения в тексте.

где константа  $\mu_U > 0$  — интенсивность гибели вирусных частиц  $U$  вследствие нарушения процесса их созревания, константа  $\eta_{A_+} > 0$  — интенсивность производства вирусных частиц  $U$  в расчете на одну клетку  $A_+$ .

Функция  $A_+(t)$  и константы  $U^{(0)}$ ,  $V^{(0)}$ ,  $A_0^{(0)}$  считаются известными и отражают «предысторию» формирования популяций  $A_+$ ,  $U$ ,  $V$ ,  $A_0$  при  $t \leq 0$ . Полагаем, что клетки остальных популяций отсутствуют не только при  $t = 0$ , но и при  $t < 0$ :

$$I_0(t) = I_1(t) = I_2(t) = I_3(t) = I_4(t) = I_5(t) = 0, A_1(t) = A_2(t) = 0, t \leq 0.$$

Случай  $V^{(0)} = 0$ ,  $A_+(t) \equiv 0$ ,  $U^{(0)} = 0$  интерпретируется как отсутствие источника возникновения ВИЧ-1 инфекции в ЛУ.

Уравнения модели рассматриваются при  $t \in [0, T_{mod})$ , где  $T_{mod} > 0$  задает длительность промежутка моделирования. Каждое из уравнений отражает скорость изменения численности той или иной популяции в рамках сделанных предположений. Производные переменных при  $t = 0$  понимаются как правосторонние производные.

Уравнения для численности популяций вирусных частиц  $U$ ,  $V$ :

$$\frac{dU(t)}{dt} = F_U(t) - \mu_U U(t) - e^{-\mu_U \omega_U} F_U(t - \omega_U),$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = e^{-\mu_V \omega_V} F_U(t - \omega_U) - (\mu_V + \beta_V + r_{T,V} + \gamma_{A_0,V} A_0(t)) V(t),$$

где

$$\begin{aligned} F_U(t) &= \eta_{I_4} I_4(t) + \eta_{I_5} I_5(t) + \eta_{A_2} A_2(t) + \eta_{A_+} A_+(t), \\ r_{T,V} &= \gamma_{T_0,V} T_0^{(*)} + \gamma_{M_0,V} M_0^{(*)} + \gamma_{T_1,V} T_1^{(*)} + \gamma_{T_2,V} T_2^{(*)}. \end{aligned} \quad (4.1)$$

Константы  $\eta_{I_4} > 0$ ,  $\eta_{I_5} > 0$ ,  $\eta_{A_2} > 0$  — интенсивности производства вирусных частиц  $U$  в расчете соответственно на одну клетку  $I_4$ ,  $I_5$ ,  $A_2$ . Константа  $p_U = \exp\{-\mu_U \omega_U\}$  означает долю вирусных частиц  $U$ , доживших до их превращения в вирионы  $V$ . Константа  $\mu_V > 0$  — интенсивность гибели вирионов  $V$  вследствие различных причин. Константа  $\beta_V > 0$  — интенсивность миграционного оттока вирионов из ЛУ. Константы  $\gamma_{T_0,V} > 0$ ,  $\gamma_{M_0,V} >$

$0, \gamma_{T_1, V} > 0, \gamma_{T_2, V} > 0$  — интенсивности контактов клеток  $T_0, M_0, T_1, T_2$  с вирионами  $V$  в расчете на одну пару  $(T_0, V), (M_0, V), (T_1, V), (T_2, V)$ .

Уравнения для численности популяций клеток  $A_0, A_1, A_2$ :

$$\begin{aligned} \frac{dA_0(t)}{dt} &= \rho_{A_0} - (\mu_{A_0} + \beta_{A_0})A_0(t) - R_{A_0}(t), \\ \frac{dA_1(t)}{dt} &= R_{A_0}(t) - \mu_{A_1}A_1(t) - R_{A_1}(t), \\ \frac{dA_2(t)}{dt} &= R_{A_1}(t) - \mu_{A_2}A_2(t) - R_{A_2}(t), \end{aligned}$$

где

$$\begin{aligned} R_{A_0}(t) &= \gamma_{A_0, V}A_0(t)V(t), \quad t \geq 0, \\ R_{A_1}(t) &= 0, \quad 0 \leq t < \omega_{A_1}, \quad R_{A_1}(t) = e^{-\mu_{A_1}\omega_{A_1}}R_{A_0}(t - \omega_{A_1}), \quad t \geq \omega_{A_1}, \\ R_{A_2}(t) &= 0, \quad 0 \leq t < \omega_{A_1} + \omega_{A_2}, \quad R_{A_2}(t) = e^{-\mu_{A_2}\omega_{A_2}}R_{A_1}(t - \omega_{A_2}), \quad t \geq \omega_{A_1} + \omega_{A_2}. \end{aligned} \quad (4.2)$$

Константа  $\rho_{A_0} > 0$  задает скорость поступления клеток  $A_0$  в ЛУ. Константа  $\mu_{A_0} > 0$  — интенсивность гибели клеток  $A_0$  вследствие естественного механизма апоптоза. Константа  $\beta_{A_0} > 0$  — интенсивность миграционного оттока части клеток  $A_0$  из ЛУ. Константа  $\gamma_{A_0, V} > 0$  — интенсивность контактов клеток  $A_0$  с вирионами  $V$  в расчете на одну пару  $(A_0, V)$ . Константа  $\mu_{A_1} > 0$  — интенсивность гибели клеток  $A_1$  вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения. Константа  $\omega_{A_1} > 0$  задает длительность процесса превращения клетки  $A_1$  в клетку  $A_2$ . Константа  $p_{A_1} = \exp\{-\mu_{A_1}\omega_{A_1}\}$  означает долю клеток  $A_1$ , доживших до их превращения в клетки  $A_2$ . Константа  $\mu_{A_2} > 0$  — интенсивность гибели клеток  $A_2$  в процессе производства вирусных частиц  $U$ . Константа  $\omega_{A_2} > 0$  означает максимальную продолжительность периода, в течение которого клетки  $A_2$  способны производить вирусные частицы  $U$ . Константа  $p_{A_2} = \exp\{-\mu_{A_2}\omega_{A_2}\}$  означает долю клеток  $A_2$ , доживших до завершения периода их продуктивной активности (и погибающих в дальнейшем). Производные переменных  $A_1(t), A_2(t)$  соответственно в точках  $t = \omega_{A_1}, t = \omega_{A_1} + \omega_{A_2}$  понимаются как правосторонние производные и учитывают скачкообразное изменение правых частей уравнений вследствие изменения выражений для  $R_{A_1}(t), R_{A_2}(t)$ .

Уравнение для численности популяции клеток  $I_0$ :

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = F_{I_0}(t) - (\mu_{I_0} + \beta_{I_0} + \gamma_{A_0, I_0}A_0(t) + \gamma_{A_+, I_0}A_+(t) + \gamma_{A_2, I_0}A_2(t))I_0(t),$$

где

$$\begin{aligned} F_{I_0}(t) &= (\gamma_{T_0, V}V(t) + \gamma_{T_0, I_4}I_4(t) + \gamma_{T_0, I_5}I_5(t))T_0^{(*)} + \\ &+ (\gamma_{M_0, V}V(t) + \gamma_{M_0, I_4}I_4(t) + \gamma_{M_0, I_5}I_5(t))M_0^{(*)}. \end{aligned} \quad (4.3)$$

Константы  $\gamma_{T_0, I_4} > 0, \gamma_{T_0, I_5} > 0, \gamma_{M_0, I_4} > 0, \gamma_{M_0, I_5} > 0$  — интенсивности контактов клеток  $T_0, M_0$  с клетками  $I_4, I_5$  в расчете на одну пару  $(T_0, I_4), (T_0, I_5), (M_0, I_4), (M_0, I_5)$ . Константы  $\gamma_{A_0, I_0} > 0, \gamma_{A_+, I_0} > 0, \gamma_{A_2, I_0} > 0$  — интенсивности контактов клеток  $A_0, A_+, A_2$  с клетками  $I_0$  в расчете на одну пару  $(A_0, I_0), (A_+, I_0), (A_2, I_0)$ . Константа  $\mu_{I_0} > 0$  — интенсивность гибели клеток  $I_0$  вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения. Константа  $\beta_{I_0} > 0$  — интенсивность миграционного оттока клеток  $I_0$  из ЛУ.

Уравнение для численности популяции клеток  $I_1$ :

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = F_{I_1}(t) - (\mu_{I_1} + \beta_{I_1})I_1(t),$$

где

$$\begin{aligned} F_{I_1}(t) = & (\gamma_{A_+,T_0}T_0^{(*)} + \gamma_{A_+,M_0}M_0^{(*)})A_+(t) + (\gamma_{A_2,T_0}T_0^{(*)} + \gamma_{A_2,M_0}M_0^{(*)})A_2(t) + \\ & + (\gamma_{A_0,I_0}A_0(t) + \gamma_{A_+,I_0}A_+(t) + \gamma_{A_2,I_0}A_2(t))I_0(t) + \\ & + (\gamma_{T_1,V}V(t) + \gamma_{T_1,A_+}A_+(t) + \gamma_{T_1,A_2}A_2(t) + \gamma_{T_1,I_4}I_4(t) + \gamma_{T_1,I_5}I_5(t))T_1^{(*)}. \end{aligned} \quad (4.4)$$

Константы  $\gamma_{A_+,T_0} > 0$ ,  $\gamma_{A_+,M_0} > 0$ ,  $\gamma_{A_2,T_0} > 0$ ,  $\gamma_{A_2,M_0} > 0$  — интенсивности контактов клеток  $A_+$ ,  $A_2$  с клетками  $T_0$ ,  $M_0$  в расчете на одну пару  $(A_+, T_0)$ ,  $(A_+, M_0)$ ,  $(A_2, T_0)$ ,  $(A_2, M_0)$ . Константы  $\gamma_{A_0,I_0} > 0$ ,  $\gamma_{A_+,I_0} > 0$ ,  $\gamma_{A_2,I_0} > 0$  — интенсивности контактов клеток  $A_0$ ,  $A_+$ ,  $A_2$  с клетками  $I_0$  в расчете на одну пару  $(A_0, I_0)$ ,  $(A_+, I_0)$ ,  $(A_2, I_0)$ . Константы  $\gamma_{T_1,V} > 0$ ,  $\gamma_{T_1,A_+} > 0$ ,  $\gamma_{T_1,A_2} > 0$ ,  $\gamma_{T_1,I_4} > 0$ ,  $\gamma_{T_1,I_5} > 0$  — интенсивности контактов клеток  $T_1$  с вирионами  $V$ , клетками  $A_+$ ,  $A_2$ ,  $I_4$ ,  $I_5$  в расчете на одну пару  $(T_1, V)$ ,  $(T_1, A_+)$ ,  $(T_1, A_2)$ ,  $(T_1, I_4)$ ,  $(T_1, I_5)$ . Константа  $\mu_{I_1} > 0$  — интенсивность гибели клеток  $I_1$  вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения. Константа  $\beta_{I_1} > 0$  — интенсивность перехода клеток  $I_1$  в фазы  $S - G_2 - M$  клеточного цикла.

Уравнения для численности популяций клеток  $I_2$ ,  $I_3$ :

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \alpha_{I_2}\beta_{I_1}I_1(t) - \mu_{I_2}I_2(t) - e^{-\mu_{I_2}\omega_{I_2}}\alpha_{I_2}\beta_{I_1}I_1(t - \omega_{I_2}),$$

$$\frac{dI_3(t)}{dt} = \alpha_{I_3}\beta_{I_1}I_1(t) - \mu_{I_3}I_3(t) - e^{-\mu_{I_3}\omega_{I_3}}\alpha_{I_3}\beta_{I_1}I_1(t - \omega_{I_3}).$$

Константы  $\mu_{I_2} > 0$ ,  $\mu_{I_3} > 0$  — интенсивности гибели клеток  $I_2$ ,  $I_3$  вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения. Константы  $\alpha_{I_2} > 0$ ,  $\alpha_{I_3} > 0$ ,  $\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3} < 1$ , отражают доли клеток  $I_1$ , завершающих пребывание в фазе  $G_1$  клеточного цикла и превращающихся соответственно в клетки  $I_2$ ,  $I_3$ . Константа  $\omega_{I_2} > 0$  — продолжительность фаз  $S - G_2 - M$  клеточного цикла для клеток  $I_2$ , превращающихся после деления в клетки  $I_4$ . Константа  $\omega_{I_3} > 0$  — продолжительность периода до превращения клеток  $I_3$  в клетки  $I_5$  (без деления) после прохождения клетками  $I_3$  в фазы  $S$  и остановки в фазе  $G_2$  клеточного цикла. Константы  $p_{I_2} = \exp\{-\mu_{I_2}\omega_{I_2}\}$ ,  $p_{I_3} = \exp\{-\mu_{I_3}\omega_{I_3}\}$  означают доли клеток  $I_2$ ,  $I_3$ , доживших до их превращения соответственно в клетки  $I_4$ ,  $I_5$ .

Уравнения для численности популяций клеток  $I_4$ ,  $I_5$ :

$$\frac{dI_4(t)}{dt} = F_{I_4}(t) - \mu_{I_4}I_4(t) - e^{-\mu_{I_4}\omega_{I_4}}F_{I_4}(t - \omega_{I_4}),$$

$$\frac{dI_5(t)}{dt} = F_{I_5}(t) - \mu_{I_5}I_5(t) - e^{-\mu_{I_5}\omega_{I_5}}F_{I_5}(t - \omega_{I_5}),$$

где

$$F_{I_4}(t) = 2\varphi^{(*)}e^{-\mu_{I_2}\omega_{I_2}}\alpha_{I_2}\beta_{I_1}I_1(t - \omega_{I_2}), \quad F_{I_5}(t) = e^{-\mu_{I_3}\omega_{I_3}}\alpha_{I_3}\beta_{I_1}I_1(t - \omega_{I_3}). \quad (4.5)$$

Константы  $\mu_{I_4} > 0$ ,  $\mu_{I_5} > 0$  — интенсивности гибели клеток  $I_4$ ,  $I_5$  в процессе производства вирусных частиц  $U$ . Константы  $\omega_{I_4} > 0$ ,  $\omega_{I_5} > 0$  означают максимальную продолжительность периодов, в течение которого клетки  $I_4$ ,  $I_5$  способны производить

вирусные частицы  $U$ . Константы  $p_{I_4} = \exp\{-\mu_{I_4}\omega_{I_4}\}$ ,  $p_{I_5} = \exp\{-\mu_{I_5}\omega_{I_5}\}$  означают доли клеток  $I_4$ ,  $I_5$ , доживших до завершения периодов их продуктивной активности (и погибающих в дальнейшем).

Обозначим:  $\omega = \max\{\omega_U, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}, \omega_{I_2} + \omega_{I_4}, \omega_{I_3} + \omega_{I_5}\}$ ,  $\Delta_\omega = [-\omega, 0]$ . Учитывая указанные выше начальные численности рассматриваемых популяций и наличие запаздывающих переменных, уравнения модели дополним начальными данными:

$$A_0(t) = A_0^{(0)}, V(t) = V^{(0)}, U(t) = U^{(0)} = \int_{-\omega_U}^0 e^{\mu_U s} \eta_{A_+} A_+(s) ds \geq 0, t \in \Delta_\omega, \quad (4.6)$$

$$I_k(t) = 0, k = 0, 1, 2, 3, 4, 5, A_1(t) = A_2(t) = 0, t \in \Delta_\omega. \quad (4.7)$$

Система уравнений модели в полной форме имеет вид

$$\frac{dU(t)}{dt} = F_U(t) - \mu_U U(t) - e^{-\mu_U \omega_U} F_U(t - \omega_U), \quad (4.8)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = e^{-\mu_V \omega_V} F_V(t - \omega_V) - (\mu_V + \beta_V + r_{T,V} + \gamma_{A_0,V} A_0(t)) V(t), \quad (4.9)$$

$$\frac{dA_0(t)}{dt} = \rho_{A_0} - (\mu_{A_0} + \beta_{A_0}) A_0(t) - R_{A_0}(t), \quad (4.10)$$

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = R_{A_0}(t) - \mu_{A_1} A_1(t) - R_{A_1}(t), \quad (4.11)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = R_{A_1}(t) - \mu_{A_2} A_2(t) - R_{A_2}(t), \quad (4.12)$$

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = F_{I_0}(t) - (\mu_{I_0} + \beta_{I_0} + \gamma_{A_0,I_0} A_0(t) + \gamma_{A_+,I_0} A_+(t) + \gamma_{A_2,I_0} A_2(t)) I_0(t), \quad (4.13)$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = F_{I_1}(t) - (\mu_{I_1} + \beta_{I_1}) I_1(t), \quad (4.14)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t) - \mu_{I_2} I_2(t) - e^{-\mu_{I_2} \omega_{I_2}} \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2}), \quad (4.15)$$

$$\frac{dI_3(t)}{dt} = \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t) - \mu_{I_3} I_3(t) - e^{-\mu_{I_3} \omega_{I_3}} \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3}), \quad (4.16)$$

$$\frac{dI_4(t)}{dt} = F_{I_4}(t) - \mu_{I_4} I_4(t) - e^{-\mu_{I_4} \omega_{I_4}} F_{I_4}(t - \omega_{I_4}), \quad (4.17)$$

$$\frac{dI_5(t)}{dt} = F_{I_5}(t) - \mu_{I_5} I_5(t) - e^{-\mu_{I_5} \omega_{I_5}} F_{I_5}(t - \omega_{I_5}). \quad (4.18)$$

Система (4.8)–(4.18) с учетом (4.1)–(4.5) рассматривается при  $t \in [0, T_{mod})$  и дополняется начальными данными (4.6), (4.7).

### 4.3. Вспомогательные преобразования уравнений модели

Исходя из вида системы (4.8)–(4.18), отметим, что переменные  $U(t)$ ,  $A_1(t)$ ,  $I_2(t)$ ,  $I_3(t)$  явно не входят в уравнения для остальных переменных модели. Переменные  $U(t)$ ,  $A_1(t)$ ,  $I_2(t)$ ,  $I_3(t)$  используются для подсчета общей численности популяций вирусных частиц и популяций зараженных Т-клеток и А-клеток. Кроме того, уравнения (4.8), (4.11), (4.12), (4.15)–(4.18) имеют специальную структуру, аналогичную структуре уравнения (2.3). Опираясь на указанную специфику системы (4.8)–(4.18), представим уравнения модели в форме трех блоков. Для формального преобразования уравнений модели примем, что

все переменные, входящие в систему (4.8)–(4.18), с учетом начальных данных (4.6), (4.7), неотрицательны и непрерывны на промежутке  $t \in [0, \infty)$ .

Первый блок содержит уравнения (4.8), (4.15)–(4.18), записанные в эквивалентной интегральной форме с использованием теоремы 2:

$$U(t) = \int_{t-\omega_U}^t e^{-\mu_U(t-a)} F_U(a) da = \int_0^{\omega_U} e^{-\mu_U \theta} F_U(t - \theta) d\theta, \quad (4.19)$$

$$I_2(t) = \int_{t-\omega_{I_2}}^t e^{-\mu_{I_2}(t-a)} \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(a) da = \int_0^{\omega_{I_2}} e^{-\mu_{I_2} \theta} \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t - \theta) d\theta, \quad (4.20)$$

$$I_3(t) = \int_{t-\omega_{I_3}}^t e^{-\mu_{I_3}(t-a)} \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(a) da = \int_0^{\omega_{I_3}} e^{-\mu_{I_3} \theta} \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t - \theta) d\theta, \quad (4.21)$$

$$I_4(t) = \int_{t-\omega_{I_4}}^t e^{-\mu_{I_4}(t-a)} F_{I_4}(a) da = \int_0^{\omega_{I_4}} e^{-\mu_{I_4} \theta} F_{I_4}(t - \theta) d\theta, \quad (4.22)$$

$$I_5(t) = \int_{t-\omega_{I_5}}^t e^{-\mu_{I_5}(t-a)} F_{I_5}(a) da = \int_0^{\omega_{I_5}} e^{-\mu_{I_5} \theta} F_{I_5}(t - \theta) d\theta. \quad (4.23)$$

Система уравнений второго блока имеет вид:

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = R_{A_0}(t) - \mu_{A_1} A_1(t) - R_{A_1}(t), \quad (4.24)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = R_{A_1}(t) - \mu_{A_2} A_2(t) - R_{A_2}(t). \quad (4.25)$$

Система уравнений третьего блока имеет вид:

$$\frac{dA_0(t)}{dt} = \rho_{A_0} - (\mu_{A_0} + \beta_{A_0} + \gamma_{A_0,V} V(t)) A_0(t), \quad (4.26)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = e^{-\mu_U \omega_U} F_U(t - \omega_U) - (\mu_V + \beta_V + r_{T,V} + \gamma_{A_0,V} A_0(t)) V(t), \quad (4.27)$$

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = F_{I_0}(t) - (\mu_{I_0} + \beta_{I_0} + \gamma_{A_0,I_0} A_0(t) + \gamma_{A_+,I_0} A_+(t) + \gamma_{A_2,I_0} A_2(t)) I_0(t), \quad (4.28)$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = F_{I_1}(t) - (\mu_{I_1} + \beta_{I_1}) I_1(t). \quad (4.29)$$

Для каждого из уравнений (4.19)–(4.29) принято, что  $t \in [0, \infty)$ . Отметим, что каждое из уравнений (4.19)–(4.23) при  $t = 0$  согласовано с начальными данными (4.6), (4.7).

Обратимся к системе (4.19)–(4.29). Из (4.22), (4.23) видно, что для фиксированного  $t > 0$  переменные  $I_4(t)$ ,  $I_5(t)$  выражаются через запаздывающую переменную  $I_1(\theta)$ ,  $\theta < t$  и, кроме того,  $I_4(t) \geq 0$ ,  $I_5(t) \geq 0$ ,  $t \geq 0$ .

Используя формулу вариации произвольной постоянной и начальные данные (4.6), проинтегрируем формально уравнение (4.26). Приходим к уравнению

$$A_0(t) = A_0^{(0)} e^{-\int_0^t (\mu_{A_0} + \beta_{A_0} + \gamma_{A_0,V} V(s)) ds} + \int_0^t e^{-\int_a^t (\mu_{A_0} + \beta_{A_0} + \gamma_{A_0,V} V(s)) ds} \rho_{A_0} da, \quad t \geq 0,$$

из которого устанавливаем оценки:

$$0 \leq A_0(t) \leq \max\{A_0^{(0)}, A_0^{(*)}\}, t \geq 0, \text{ где } A_0^{(*)} = \frac{\rho_{A_0}}{\mu_{A_0} + \beta_{A_0}}. \quad (4.30)$$

Проинтегрируем формально (4.24) на промежутках  $t \in [0, \omega_{A_1}]$ ,  $t \in [\omega_{A_1}, \infty)$ . Для  $t \in [0, \omega_{A_1}]$  применим формулу вариации произвольной постоянной, начальные данные (4.6), (4.7). Для  $t \in [\omega_{A_1}, \infty)$  используем теорему 2, приняв, что  $t_0 = \omega_{A_1}$  и задав соответствующее значение  $A_1(t_0)$ . Получаем:

$$A_1(t) = \int_0^t e^{-\mu_{A_1}(t-s)} R_{A_0}(s) ds, \quad 0 \leq t \leq \omega_{A_1},$$

$$A_1(t) = \int_{t-\omega_{A_1}}^t e^{-\mu_{A_1}(t-s)} R_{A_0}(s) ds = \int_0^{\omega_{A_1}} e^{-\mu_{A_1}\theta} R_{A_0}(t-\theta) d\theta, \quad t \geq \omega_{A_1}. \quad (4.31)$$

Из (4.31) следует, что  $A_1(t) \geq 0$  и значения этой переменной выражаются через значения переменных  $A_0(a)$ ,  $V(a)$  при  $0 \leq a \leq t$ .

Обратимся к (4.25) и перейдем к интегральному уравнению для переменной  $A_2(t)$ . Проинтегрируем формально (4.25) на промежутках

$$t \in [0, \omega_{A_1}], t \in [\omega_{A_1}, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}], t \in [\omega_{A_1} + \omega_{A_2}, \infty)$$

с учетом начальных данных (4.6), (4.7). Видно, что

$$A_2(t) = 0, \quad 0 \leq t \leq \omega_{A_1}. \quad (4.32)$$

Используя формулу вариации произвольной постоянной и  $A_2(\omega_{A_1}) = 0$ , устанавливаем, что

$$A_2(t) = \int_{\omega_{A_1}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s)} R_{A_1}(s) ds =$$

$$= \int_{\omega_{A_1}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s) - \mu_{A_1}\omega_{A_1}} \gamma_{A_0, V} A_0(s - \omega_{A_1}) V(s - \omega_{A_1}) ds, \quad \omega_{A_1} \leq t \leq \omega_{A_1} + \omega_{A_2}. \quad (4.33)$$

Используем теорему 2, приняв, что  $t_0 = \omega_{A_1} + \omega_{A_2}$ ,  $A_2(t_0)$  задано из (4.33). Получим:

$$A_2(t) = \int_{t-\omega_{A_2}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s)} R_{A_1}(s) ds =$$

$$= \int_{t-\omega_{A_2}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s) - \mu_{A_1}\omega_{A_1}} \gamma_{A_0, V} A_0(s - \omega_{A_1}) V(s - \omega_{A_1}) ds =$$

$$= \int_0^{\omega_{A_2}} e^{-\mu_{A_2}\theta} R_{A_1}(t-\theta) d\theta, \quad t \geq \omega_{A_1} + \omega_{A_2}. \quad (4.34)$$

Из (4.34) видно, что для фиксированного  $t \geq \omega_{A_1} + \omega_{A_2}$  переменная  $A_2(t)$  выражается через переменные  $A_0(\theta)$ ,  $V(\theta)$ ,  $\theta \in [t - \omega_{A_1} - \omega_{A_2}, t - \omega_{A_1}]$  и, кроме того  $A_2(t) \geq 0$ .

Рассмотрим более подробно соотношение (4.33). Имеем, что переменная  $A_2(t) \geq 0$  на промежутке  $t \in [\omega_{A_1}, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}]$  и  $A_2(t)$  выражается через переменные  $A_0(\theta)$ ,  $V(\theta)$  при  $\theta \in [0, \omega_{A_2}]$ .

Если  $\omega_{A_2} \leq \omega_{A_1}$ , то на промежутке  $t \in [\omega_{A_1}, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}]$  переменная  $A_2(t)$  использует значения  $A_0(\theta)$ ,  $V(\theta)$ ,  $\theta \in [0, \omega_{A_2}] \subset [0, \omega_{A_1}]$ , и имеет место оценка  $0 \leq A_2(t) \leq C_{A_2}^{(1)}$ .

Константа  $C_{A_2}^{(1)} > 0$  находится из (4.33) с учетом (4.30) и значений функции  $V(\theta)$ .

Примем, что  $\omega_{A_1} < \omega_{A_2} \leq 2\omega_{A_1}$ . В дополнение к (4.33) рассмотрим уравнение

$$A_2(t) = \int_{\omega_{A_1}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s) - \mu_{A_1}\omega_{A_1}} \gamma_{A_0,V} A_0(s - \omega_{A_1}) V(s - \omega_{A_1}) ds, \quad \omega_{A_1} \leq t \leq \omega_{A_2}, \quad (4.35)$$

в котором учтено, что  $A_2(\omega_{A_1}) = 0$ . Из (4.35) устанавливаем, что для  $t \in [\omega_{A_1}, \omega_{A_2}]$  переменная  $A_2(t)$  определяется значениями  $A_0(\theta), V(\theta)$  при  $\theta \in [0, \omega_{A_2} - \omega_{A_1}] \subset [0, \omega_{A_1}]$ . Следовательно, можно записать оценки  $0 \leq A_2(t) \leq C_{A_2}^{(2)}, t \in [\omega_{A_1}, \omega_{A_2}]$ . Константа  $C_{A_2}^{(2)} > 0$  находится из (4.35) с учетом (4.30) и значений функции  $V(\theta)$ . Далее изучаем уравнение

$$A_2(t) = A_2(\omega_{A_2}) e^{-\mu_{A_2}(t - \omega_{A_2})} + \int_{\omega_{A_2}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s) - \mu_{A_1}\omega_{A_1}} \gamma_{A_0,V} A_0(s - \omega_{A_1}) V(s - \omega_{A_1}) ds, \quad \omega_{A_2} \leq t \leq \omega_{A_1} + \omega_{A_2}, \quad (4.36)$$

полагая, что  $A_2(\omega_{A_2})$  найдено в (4.35). Из (4.36) видно, что для  $t \in [\omega_{A_2}, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}]$  переменная  $A_2(t)$  использует значения  $A_0(\theta), V(\theta)$  при  $\theta \in [\omega_{A_2} - \omega_{A_1}, \omega_{A_2}] \subset [0, \omega_{A_2}]$ . Следовательно, можно записать оценки  $0 \leq A_2(t) \leq C_{A_2}^{(3)}, t \in [\omega_{A_2}, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}]$ . Константу  $C_{A_2}^{(3)} > 0$  находим из (4.36) с учетом (4.30) и значений функции  $V(\theta)$ .

Пусть  $2\omega_{A_1} < \omega_{A_2}$ . Зафиксируем наибольшее целое  $n \geq 2$  такое, что  $n\omega_{A_1} < \omega_{A_2}$ . Тогда  $\omega_{A_2} \leq (n+1)\omega_{A_1} = n\omega_{A_1} + \omega_{A_1} < \omega_{A_1} + \omega_{A_2}$ . Введем набор промежутков

$$\begin{aligned} \Pi_1 &= [\omega_{A_1}, 2\omega_{A_1}], \quad \Pi_2 = [2\omega_{A_1}, 3\omega_{A_1}], \\ \dots, \quad \Pi_n &= [n\omega_{A_1}, (n+1)\omega_{A_1}], \quad \Pi_{n+1} = [(n+1)\omega_{A_1}, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}]. \end{aligned} \quad (4.37)$$

Рассмотрим уравнение (4.33) последовательно на промежутках (4.37):

$$A_2(t) = A_2(\omega_{A_1}) e^{-\mu_{A_2}(t - \omega_{A_1})} + \int_{\omega_{A_1}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s)} R_{A_1}(s) ds, \quad t \in \Pi_1, \quad (4.38)$$

$$A_2(t) = A_2(2\omega_{A_1}) e^{-\mu_{A_2}(t - 2\omega_{A_1})} + \int_{2\omega_{A_1}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s)} R_{A_1}(s) ds, \quad t \in \Pi_2, \quad (4.39)$$

.....,

$$A_2(t) = A_2(n\omega_{A_1}) e^{-\mu_{A_2}(t - n\omega_{A_1})} + \int_{n\omega_{A_1}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s)} R_{A_1}(s) ds, \quad t \in \Pi_n, \quad (4.40)$$

$$A_2(t) = A_2((n+1)\omega_{A_1}) e^{-\mu_{A_2}(t - (n+1)\omega_{A_1})} + \int_{(n+1)\omega_{A_1}}^t e^{-\mu_{A_2}(t-s)} R_{A_1}(s) ds, \quad t \in \Pi_{n+1}. \quad (4.41)$$

В каждом из уравнений (4.38)–(4.41) значение  $A_2(k\omega_{A_1})$  находится из предыдущего уравнения с учетом  $A_2(\omega_{A_1}) = 0$ . Кроме того, значение функции  $R_{A_1}(s)$  выражается через произведение переменных  $A_0(s - \omega_{A_1}), V(s - \omega_{A_1})$ . Тогда: 1) если  $t \in \Pi_1$ , то  $s - \omega_{A_1} \in [0, \omega_{A_1}]$ ; 2) если  $t \in \Pi_2$ , то  $s - \omega_{A_1} \in [\omega_{A_1}, 2\omega_{A_1}], \dots$ ; 3) если  $t \in \Pi_n$ , то  $s - \omega_{A_1} \in [(n-1)\omega_{A_1}, n\omega_{A_1}]$ ; 4) если  $t \in \Pi_{n+1}$ , то  $s - \omega_{A_1} \in [n\omega_{A_1}, \omega_{A_2}]$ .

Повторяя выводы, полученные для уравнений (4.35), (4.36), замечаем, что для каждого из промежутков (4.37) переменная  $A_2(t)$  использует предшествующие значения  $A_0(\theta), V(\theta)$ . Как следствие получаем, что на каждом из промежутков  $t \in \Pi_k$  имеют место оценки  $0 \leq A_2(t) \leq D_{A_2}^{(k)}, 1 \leq k \leq n+1$ . Константы  $D_{A_2}^{(k)} > 0$  находятся из соответствующего

уравнения (4.38)–(4.41) с учетом (4.30) и значений функции  $V(\theta)$ .

## 5. КОРРЕКТНОСТЬ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ В ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ

Модель (4.8)–(4.18), (4.6), (4.7) будем рассматривать как задачу Коши для дифференциальных уравнений с запаздыванием. Пусть  $T_{mod} > \omega_{A_1} + \omega_{A_2}$  — некоторая константа. Решением задачи Коши (4.8)–(4.18), (4.6), (4.7) на промежутке  $[0, T_{mod}]$  назовем функцию

$$Y = Y(t) = (U(t), V(t), A_0(t), A_1(t), A_2(t), I_0(t), I_1(t), I_2(t), I_3(t), I_4(t), I_5(t)),$$

такую, что: 1)  $Y(t)$  непрерывна на промежутке  $\Delta_\omega \cup [0, T_{mod}]$ ; 2)  $Y(t)$  имеет непрерывные производные всех своих компонент на промежутке  $[0, T_{mod})$ , за исключением точки  $t_0 = 0$ , в которой для каждой из компонент  $Y(t)$  под производной понимается правосторонняя производная, и точек  $t_1 = \omega_{A_1} \in [0, T_{mod})$ ,  $t_2 = \omega_{A_1} + \omega_{A_2} \in [0, T_{mod})$ , в которых соответственно для компонент  $A_1(t)$ ,  $A_2(t)$  под производной понимается правосторонняя производная; 3)  $Y(t)$  удовлетворяет начальным условиям (4.6), (4.7) и уравнениям системы (4.8)–(4.18) для всех  $t \in [0, T_{mod})$  с учетом использования правосторонних производных соответствующих компонент  $Y(t)$  в точках  $t_0, t_1, t_2$ .

Используя выкладки из п. 4.3, обратимся к системе уравнений третьего блока. Обозначим:  $\tilde{Y} = \tilde{Y}(t) = (A_0(t), V(t), I_0(t), I_1(t))$ . Заметим, что правые части системы (4.26)–(4.29) зависят только от компонент  $\tilde{Y}(t)$ , включая соответствующие им запаздывающие переменные и переменные в интегральной форме, представленные в уравнениях (4.22), (4.23), (4.32)–(4.36). Следовательно, для изучения задачи Коши (4.8)–(4.18), (4.6), (4.7) достаточно перейти к изучению задачи Коши (4.26)–(4.29), (4.6), (4.7).

Решением задачи Коши (4.26)–(4.29), (4.6), (4.7) на промежутке  $[0, T_{mod}]$  будем называть функцию  $\tilde{Y} = \tilde{Y}(t)$ , такую, что: 1)  $\tilde{Y}(t)$  непрерывна на промежутке  $\Delta_\omega \cup [0, T_{mod}]$ ; 2)  $\tilde{Y}(t)$  имеет непрерывные производные всех своих компонент на промежутке  $[0, T_{mod})$ , за исключением точки  $t_0 = 0$ , в которой для каждой из компонент  $\tilde{Y}(t)$  под производной понимается правосторонняя производная; 3)  $\tilde{Y}(t)$  удовлетворяет начальным условиям (4.6), (4.7) и уравнениям системы (4.26)–(4.29) для всех  $t \in [0, T_{mod})$ .

Будем изучать задачу Коши (4.26)–(4.29), (4.6), (4.7), опираясь на метод шагов для дифференциальных уравнений с запаздыванием [13], [14]. Учитывая уравнения п. 4.3 для переменных  $A_1(t)$ ,  $A_2(t)$ , будем рассматривать задачу Коши (4.26)–(4.29), (4.6), (4.7) на промежутках времени

$$\begin{aligned} t \in [0, \omega_{A_1}] \cup [\omega_{A_1}, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}] \cup \Omega, \text{ если } \omega_{A_2} \leq \omega_{A_1}, \\ t \in [0, \omega_{A_1}] \cup [\omega_{A_1}, \omega_{A_2}] \cup [\omega_{A_2}, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}] \cup \Omega, \text{ если } \omega_{A_1} < \omega_{A_2} \leq 2\omega_{A_1}, \\ t \in [0, \omega_{A_1}] \cup \Pi_1 \cup \Pi_2 \cup \dots \cup \Pi_n \cup \Pi_{n+1} \cup \Omega, \text{ если } 2\omega_{A_1} < \omega_{A_2}. \end{aligned} \quad (5.1)$$

В соотношениях (5.1) принято, что

$$\Omega = [\omega_{A_1} + \omega_{A_2}, 2(\omega_{A_1} + \omega_{A_2})] \cup \dots \cup [m(\omega_{A_1} + \omega_{A_2}), T_{mod}],$$

где  $m$  — целочисленная константа, такая, что

$$m(\omega_{A_1} + \omega_{A_2}) < T_{mod} \leq (m + 1)(\omega_{A_1} + \omega_{A_2}),$$

и, кроме того, использована система промежутков, заданная (4.37).

На каждом из промежутков, входящих в (5.1), вместо дифференциальных уравнений (4.26)–(4.29) с заданными начальными условиями будем рассматривать эквивалентные им интегральные уравнения. Отметим, что для неотрицательных компонент  $\tilde{Y}(t)$  с учетом обозначений (4.1)–(4.5) имеет место линейная зависимость  $F_U(t - \omega_U)$  от  $I_4(t - \omega_U)$ ,  $I_5(t - \omega_U)$ ,  $A_2(t - \omega_U)$  и  $F_{I_0}(t)$  от  $V(t)$ ,  $I_4(t)$ ,  $I_5(t)$  с положительными коэффициентами при указанных переменных. Кроме того,  $F_{I_1}(t)$  линейно зависит от  $V(t)$ ,  $I_4(t)$ ,  $I_5(t)$  с положительными коэффициентами при этих переменных и одновременно  $F_{I_1}(t)$  допускает локальные по времени линейные оценки по  $I_1(t)$  с положительными коэффициентами, обусловленные верхними оценками переменных  $A_0(t)$  и  $A_2(t)$  на отдельных промежутках из (5.1). Приходим к системе уравнений (4.26)–(4.29), (4.6), (4.7), в которой начальные функции и правые части каждого из четырех уравнений на отдельных промежутках из (5.1) удовлетворяют предположениям **(Н0)**, **(Н3)**, приведенным в п. 2.1 для системы (2.1), (2.2).

Уточним понятие непрерывной зависимости решения  $\tilde{Y} = \tilde{Y}(t)$  задачи Коши (4.26)–(4.29), (4.6), (4.7) от начальных данных. В силу сделанных при выводе уравнений модели предположений считаем, что начальные данные (4.7) фиксированы и неизменны. В противном случае из теоремы 2 следует, что уравнения для переменных  $I_k(t)$ ,  $k = 0, \dots, 5$ ,  $A_1(t)$ ,  $A_2(t)$  должны быть записаны в более сложной форме, использующей нетривиальные начальные значения указанных переменных.

Следуя определению непрерывной зависимости решения от начальной функции  $\psi$ , приведенному в п. 2.1, условимся, что выражение для нормы  $\|\psi^{(2)} - \psi^{(1)}\|_C$  понимается следующим образом. Во-первых, с учетом выражений для начальных функций  $A_0(t)$ ,  $V(t)$ ,  $U(t)$ ,  $t \in \Delta_\omega$ , указанных в (4.6), полагаем, что

$$\|\psi^{(2)} - \psi^{(1)}\|_C = |A_0^{(0,2)} - A_0^{(0,1)}| + |V^{(0,2)} - V^{(0,1)}| + |U^{(0,2)} - U^{(0,1)}|,$$

где пары различных неотрицательных начальных значений

$$(A_0^{(0,1)}, A_0^{(0,2)}), (V^{(0,1)}, V^{(0,2)}), (U^{(0,1)}, U^{(0,2)})$$

соответствуют паре  $(\psi^{(1)}, \psi^{(2)})$ . Во-вторых, для задания пары  $(U^{(0,1)}, U^{(0,2)})$  используем пару функций  $(A_+^{(1)}(t), A_+^{(2)}(t))$ , каждая из которых удовлетворяет условиям, наложенным на исходную функцию  $A_+(t)$ , и, кроме того,  $A_+^{(1)}(t) = A_+^{(2)}(t)$  при  $t \in [0, \omega_{A_+}]$ . Последнее означает, что начальные значения  $(U^{(0,1)}, U^{(0,2)})$  различны, но в уравнении (4.27) используется одна и та же функция  $A_+(t) = A_+^{(1)}(t) = A_+^{(2)}(t)$ ,  $t \in [0, \omega_{A_+}]$ .

В соответствии с методом шагов, двигаясь последовательно по промежуткам (5.1), получаем пример системы (2.1), (2.2), для которой справедлива теорема 1 на каждом из указанных промежутков. В итоге, приходим к следующему результату – корректность модели (4.26)–(4.29), (4.6), (4.7).

**Теорема 4.** *Задача Коши (4.26)–(4.29), (4.6), (4.7) имеет на промежутке  $[0, T_{mod}]$  единственное решение  $\tilde{Y} = \tilde{Y}(t)$ ; все компоненты  $\tilde{Y} = \tilde{Y}(t)$  неотрицательны на промежутке  $[0, T_{mod}]$ ; для фиксированных начальных данных (4.7) решение  $\tilde{Y} = \tilde{Y}(t)$  непрерывным образом зависит от начальных данных (4.6).*

Используя уравнения модели, входящие в первый и второй блоки системы (4.19)–(4.25), и соответствующие интегральные представления (4.31)–(4.34) для переменных  $A_1(t)$ ,  $A_2(t)$  модели, приходим к следующему результату.

**Теорема 5.** *Компоненты  $Y = Y(t)$ , не вошедшие в  $\tilde{Y} = \tilde{Y}(t)$ , определены, неотрицательны на промежутке  $[0, T_{mod}]$  и для фиксированных начальных данных*

(4.7) непрерывным образом зависят от начальных данных (4.6); компоненты  $Y = Y(t)$  удовлетворяют соответствующим дифференциальным уравнениям с учетом использования правосторонних производных в точке  $t_0$  для всех компонент и в точках  $t_1, t_2$  для компонент  $A_1(t), A_2(t)$ .

В завершение раздела отметим, что теоремы 4, 5 установлены для произвольно заданного, но фиксированного промежутка времени  $t \in [0, T_{mod}]$ . Определение решения задачи Коши (4.8)–(4.18), (4.6), (4.7) естественным образом переносится на случай промежутка  $t \in [0, \infty)$ , где предполагается, что решение указанной задачи определено для каждого конечного промежутка  $t \in [0, T_{mod}]$ . Как следствие, приходим к следующему результату.

**Теорема 6.** *Задача Коши (4.8)–(4.18), (4.6), (4.7) имеет на промежутке  $t \in [0, \infty)$  единственное решение  $Y = Y(t)$  и все компоненты решения неотрицательны; для фиксированных начальных данных (4.7) решение  $Y = Y(t)$  непрерывным образом зависит от начальных данных (4.6) на каждом конечном промежутке  $t \in [0, \tau]$ .*

## 6. УСТОЙЧИВОСТЬ ТРИВИАЛЬНОГО РЕШЕНИЯ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ В ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ

Обратимся к уравнениям модели (4.8)–(4.18) в одном частном, но важном случае. Примем, что в ЛУ отсутствуют клетки популяции  $A_+$  и вирусные частицы  $U, V$ :

$$A_+(t) = 0, t \geq \min\{t_{inf}, -\omega_U\}, U(t) = V(t) = 0, t \geq 0.$$

Тогда получаем, что задача Коши (4.8)–(4.18), (4.6), (4.7) имеет только одно решение

$$Y(t) = Y^{(*)} = (0, 0, A_0^{(*)}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0), t \in [0, \infty), \quad (6.1)$$

где константа  $A_0^{(*)} > 0$  указана в (4.30). Решение (6.1) представляет собой тривиальное положение равновесия системы (4.8)–(4.18) в случае  $A_+(t) \equiv 0$  и интерпретируется как отсутствие ВИЧ-1 инфекции в ЛУ, что соответствует состоянию здорового (неинфицированного) индивидуума.

Заметим, что в общем случае  $A_+(t) = 0$  при  $t \geq \omega_{A_+}$ , и в силу (4.2) уравнение (4.12) имеет фиксированную структуру правой части при  $t \geq \omega_{A_1} + \omega_{A_2}$ . Как следствие, уравнения (4.8)–(4.18) и (4.26)–(4.29) можно рассматривать как системы автономных дифференциальных уравнений при  $t \geq t_\omega = \max\{\omega_{A_+}, \omega_{A_1} + \omega_{A_2}\}$ . Учитывая соотношения из п. 4.3, перейдем к анализу исходной модели на полуоси  $t \in [t_\omega, \infty)$ , заменив ее моделью в виде уравнений третьего блока, и рассматривая задачу об асимптотической устойчивости по Ляпунову положения равновесия

$$\widehat{Y}^{(*)} = (A_0^{(*)}, 0, 0, 0) \quad (6.2)$$

системы (4.26)–(4.29). Начальные данные для системы (4.26)–(4.29) формируются на основе решения  $\widetilde{Y} = \widetilde{Y}(t)$  на промежутке  $t \in [0, t_\omega]$ , которое зависит от  $A_0^{(0)}, V^{(0)}$  и функции  $A_+(t)$ .

Заметим, что функция  $A_+(t)$  не зависит от переменных модели и входит в уравнения системы (4.26)–(4.29) линейно и аддитивно. Это позволяет использовать схему доказательства теоремы 1 из работы [11] и получить следующее утверждение. На промежутке  $t \in [0, t_\omega]$  решение  $\widetilde{Y} = \widetilde{Y}(t)$  непрерывным образом зависит от  $A_0^{(0)}, V^{(0)}$ ,

$A_+(t)$ , а именно: для любого  $\varepsilon > 0$  существует  $\delta > 0$  такое, что из неравенства

$$|A_0^{(0)} - A_0^{(*)}| + V^{(0)} + \max_{\theta \in [-\omega_U, \omega_{A_+}]} A_+(\theta) < \delta$$

следует неравенство

$$\|\tilde{Y} - \hat{Y}^{(*)}\|_C = \max_{t \in [0, t_\omega]} \|\tilde{Y}(t) - \hat{Y}^{(*)}\|_{R^4} < \varepsilon.$$

Как следствие, получаем, что малые отклонения  $A_0^{(0)}$  от  $A_0^{(*)}$  и  $V^{(0)}$ ,  $A_+(t)$  от нуля приводят к малым отклонениям  $\tilde{Y}(t)$  от  $\hat{Y}^{(*)}$  на промежутке времени  $t \in [0, t_\omega]$ . Это свойство позволяет обоснованно изучать локальную по Ляпунову устойчивость (асимптотическую устойчивость) положения равновесия  $\hat{Y}^{(*)}$  на промежутке  $t \in [t_\omega, \infty)$ .

В дополнение к константам  $p_U, p_{A_1}, p_{A_2}, p_{I_2}, p_{I_3}$ , указанным при выводе уравнений модели, введем еще два набора констант:

$$E_{A_2} = \int_0^{\omega_{A_2}} e^{-\mu_{A_2}\theta} d\theta, E_{I_4} = \int_0^{\omega_{I_4}} e^{-\mu_{I_4}\theta} d\theta, E_{I_5} = \int_0^{\omega_{I_5}} e^{-\mu_{I_5}\theta} d\theta,$$

$$U_{A_2} = \eta_{A_2} E_{A_2}, U_{I_4} = \eta_{I_4} E_{I_4}, U_{I_5} = \eta_{I_5} E_{I_5}. \quad (6.3)$$

Константы  $E_{A_2}, E_{I_4}, E_{I_5}$ , входящие в (6.3), интерпретируются как средние длительности периодов продуктивной способности клеток, производящих вирусные частицы  $U$  (или как средние времена жизни соответствующих продуктивно-инфицированных клеток). Константы  $U_{A_2}, U_{I_4}, U_{I_5}$ , входящие в (6.3), означают количество произведенных вирусных частиц  $U$  соответственно клеткой  $A_2, I_4, I_5$  за период времени длительностью  $E_{A_2}, E_{I_4}, E_{I_5}$ .

Для исследования условий устойчивости по Ляпунову положения равновесия (6.2) на промежутке  $t \in [t_\omega, \infty)$  используем метод анализа устойчивости с помощью системы уравнений первого приближения [13], [14]. Обратимся к системе (4.26)–(4.29) с учетом обозначений (6.3) и явного выражения переменных  $I_4(t), I_5(t), A_2(t)$  через (4.22), (4.23), (4.36). Система уравнений первого приближения для (4.26)–(4.29) при  $t \geq t_\omega$  (с сохранением прежних обозначений) имеет вид

$$\frac{dA_0(t)}{dt} = -(\mu_{A_0} + \beta_{A_0})A_0(t) - \gamma_{A_0,V}A_0^{(*)}V(t), \quad (6.4)$$

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} = & p_U \eta_{I_4} \tilde{I}_4(t - \omega_U) + p_U \eta_{I_5} \tilde{I}_5(t - \omega_U) + p_U \eta_{A_2} \tilde{A}_2(t - \omega_U) - \\ & - (\mu_V + \beta_V + r_{T,V} + \gamma_{A_0,V}A_0^{(*)})V(t), \end{aligned} \quad (6.5)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_0(t)}{dt} = & (\gamma_{T_0,V}T_0^{(*)} + \gamma_{M_0,V}M_0^{(*)})V(t) + (\gamma_{T_0,I_4}T_0^{(*)} + \gamma_{M_0,I_4}M_0^{(*)})\tilde{I}_4(t) + \\ & + (\gamma_{T_0,I_5}T_0^{(*)} + \gamma_{M_0,I_5}M_0^{(*)})\tilde{I}_5(t) - (\mu_{I_0} + \beta_{I_0} + \gamma_{A_0,I_0}A_0^{(*)})I_0(t), \end{aligned} \quad (6.6)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_1(t)}{dt} = & (\gamma_{A_2,T_0}T_0^{(*)} + \gamma_{A_2,M_0}M_0^{(*)} + \gamma_{T_1,A_2}T_1^{(*)})\tilde{A}_2(t) + \gamma_{A_0,I_0}A_0^{(*)}I_0(t) + \\ & + \gamma_{T_1,V}T_1^{(*)}V(t) + \gamma_{T_1,I_4}T_1^{(*)}\tilde{I}_4(t) + \gamma_{T_1,I_5}T_1^{(*)}\tilde{I}_5(t) - (\mu_{I_1} + \beta_{I_1})I_1(t), \end{aligned} \quad (6.7)$$

где

$$\tilde{I}_4(t) = \int_0^{\omega_{I_4}} e^{-\mu_{I_4}\theta} 2 \varphi^{(*)} p_{I_2} \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t - \theta - \omega_{I_2}) d\theta, \quad (6.8)$$

$$\tilde{I}_5(t) = \int_0^{\omega_{I_5}} e^{-\mu_{I_5}\theta} p_{I_3} \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t - \theta - \omega_{I_3}) d\theta, \quad (6.9)$$

$$\tilde{A}_2(t) = \int_0^{\omega_{A_2}} e^{-\mu_{A_2}\theta} p_{A_1} \gamma_{A_0,V} A_0^{(*)} V(t - \theta - \omega_{A_1}) d\theta. \quad (6.10)$$

Заметим, что в (6.4) перед переменной  $A_0(t)$  стоит коэффициент  $\mu_{A_0} + \beta_{A_0} > 0$ . Кроме того, переменная  $A_0(t)$  не входит в уравнения системы (6.5)–(6.7). Система уравнений (6.5)–(6.7) с учетом выражений (6.8)–(6.10) относится к системам специального вида (система уравнений Важевского или позитивная система с запаздыванием). Следуя [16], для анализа асимптотической устойчивости тривиального (нулевого) положения равновесия системы (6.4)–(6.7) достаточно перейти к системе (6.5)–(6.7) и использовать свойства невырожденных М-матриц [17], [18].

Опираясь на правые части системы уравнений (6.5)–(6.7), введем матрицу

$$Q = \begin{pmatrix} q_{11} & 0 & -q_{13} \\ -q_{21} & q_{22} & -q_{23} \\ -q_{31} & -q_{32} & q_{33} \end{pmatrix}, \quad (6.11)$$

элементы которой имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} q_{11} &= \mu_V + \beta_V + r_{T,V} + \gamma_{A_0,V} A_0^{(*)} - p_U p_{A_1} U_{A_2} \gamma_{A_0,V} A_0^{(*)}, \\ q_{13} &= (2 \varphi^{(*)} p_{I_2} \alpha_{I_2} U_{I_4} + p_{I_3} \alpha_{I_3} U_{I_5}) p_U \beta_{I_1} > 0, \\ q_{21} &= \gamma_{T_0,V} T_0^{(*)} + \gamma_{M_0,V} M_0^{(*)} > 0, \quad q_{22} = \mu_{I_0} + \beta_{I_0} + \gamma_{A_0,I_0} A_0^{(*)} > 0, \\ q_{23} &= 2 \varphi^{(*)} (\gamma_{T_0,I_4} T_0^{(*)} + \gamma_{M_0,I_4} M_0^{(*)}) p_{I_2} \alpha_{I_2} \beta_{I_1} E_{I_4} + \\ &+ (\gamma_{T_0,I_5} T_0^{(*)} + \gamma_{M_0,I_5} M_0^{(*)}) p_{I_3} \alpha_{I_3} \beta_{I_1} E_{I_5} > 0, \\ q_{31} &= (\gamma_{A_2,T_0} T_0^{(*)} + \gamma_{A_2,M_0} M_0^{(*)} + \gamma_{T_1,A_2} T_1^{(*)}) p_{A_1} \gamma_{A_0,V} A_0^{(*)} E_{A_2} + \gamma_{T_1,V} T_1^{(*)} > 0, \\ q_{32} &= \gamma_{A_0,I_0} A_0^{(*)} > 0, \quad q_{33} = \mu_{I_1} + \beta_{I_1} - (2 \varphi^{(*)} \gamma_{T_1,I_4} p_{I_2} \alpha_{I_2} E_{I_4} + \gamma_{T_1,I_5} p_{I_3} \alpha_{I_3} E_{I_5}) \beta_{I_1} T_1^{(*)}. \end{aligned}$$

Отметим, что все внедиагональные элементы  $q_{ij}$  матрицы  $Q$  неположительны:  $q_{ij} \leq 0$ ,  $i \neq j$ ,  $i, j = 1, 2, 3$ . Используя теорему 1 из работы [16], получаем следующий результат.

**Теорема 7.** Пусть матрица  $Q$ , приведенная в (6.11), является невырожденной М-матрицей. Тогда положение равновесия  $Y^{(*)}$  системы (4.8)–(4.18) асимптотически устойчиво по Ляпунову на промежутке  $t \in [t_\omega, \infty)$ .

Отметим, что свойства невырожденных М-матриц часто используются при изучении математических моделей, возникающих в задачах иммунологии и эпидемиологии (см., например, [6], [17] и приведенные в них ссылки на другие публикации).

Проверка матрицы  $Q$  на принадлежность к семейству невырожденных М-матриц может быть выполнена по одному из нескольких равносильных критериев [18], [19]. В частности,  $Q$  является невырожденной М-матрицей, если все ее главные миноры  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  положительны:

$$M_1 = q_{11} > 0, \quad M_2 = q_{11}q_{22} - (-q_{21}) \cdot 0 > 0, \quad M_3 = \det Q > 0. \quad (6.12)$$

Отметим, что соотношения (6.12) эквивалентны критерию Севастьянова – Котелянского для квазинегативной матрицы  $Q_+ = -Q$  [20].

Неравенства (6.12) приводят к достаточно сложным соотношениям относительно параметров модели. В общем случае неравенства (6.12) не позволяют выписать явное

выражение для базового репродуктивного числа  $R^{(0)}$  (коэффициента распространения инфекции), которое можно использовать для содержательной интерпретации поведения решений модели. Вместе с тем, можно выделить ряд относительно простых и содержательных неравенств, связанных с (6.12).

**6.1.** Случай  $q_{11} > 0$  приводит к неравенству

$$p_U p_{A_1} U_{A_2} \gamma_{A_0, V} A_0^{(*)} < \mu_V + \beta_V + r_{T, V} + \gamma_{A_0, V} A_0^{(*)}, \quad (6.13)$$

в котором следует учитывать выражение для  $r_{T, V}$ , указанное в (4.1). Неравенство (6.13) означает следующее. В линейном приближении интенсивность производства новых вирионов, обусловленная появлением клеток  $A_2$ , меньше интенсивности расхода существующих вирионов, связанной с их гибелью вследствие различных причин, миграционным оттоком из ЛУ или расхода на заражение клеток популяций  $T_0, M_0, T_1, T_2$ . Пусть, в частности, цепочка производства вирионов  $V$  за счет клеток  $A_2$  является слабо продуктивной:  $p_U p_{A_1} U_{A_2} \leq 1$ . Тогда (6.13) выполнено. Неравенство  $q_{11} < 0$ , противоположное (6.13), нарушает соотношения (6.12). Отметим, что для  $q_{11} < 0$  необходимо, в частности, выполнение неравенства

$$\frac{(p_U p_{A_1} U_{A_2} - 1) \gamma_{A_0, V} A_0^{(*)}}{\gamma_{T_0, V} T_0^{(*)} + \gamma_{M_0, V} M_0^{(*)} + \gamma_{T_1, V} T_1^{(*)} + \gamma_{T_2, V} T_2^{(*)}} > 1,$$

которое отражает определенную «конкуренцию» незараженных клеток  $A_0$  и T-клеток за контакты с вирионами  $V$  с учетом продуктивной способности  $p_U p_{A_1} U_{A_2}$  клеток  $A_2$ . Следуя разделу 3 и формуле (4.30), отметим, что

$$\frac{T_0^{(*)}}{A_0^{(*)}} \sim 10^3, \quad \frac{M_0^{(*)} + T_1^{(*)} + T_2^{(*)}}{A_0^{(*)}} \sim 10^{-1}.$$

Пусть, в частности,  $\gamma_{T_0, V} = \gamma_{M_0, V} = \gamma_{T_1, V} = \gamma_{T_2, V}$ . Тогда

$$\frac{(p_U p_{A_1} U_{A_2} - 1) \gamma_{A_0, V} A_0^{(*)}}{\gamma_{T_0, V} T_0^{(*)} + \gamma_{M_0, V} M_0^{(*)} + \gamma_{T_1, V} T_1^{(*)} + \gamma_{T_2, V} T_2^{(*)}} \sim \frac{(p_U p_{A_1} U_{A_2} - 1) \gamma_{A_0, V}}{10^3 \gamma_{T_0, V}}.$$

Приведенные соотношения на численности клеток указывают на возможные соотношения между параметрами  $p_U p_{A_1} U_{A_2} - 1 > 0$ ,  $\gamma_{A_0, V}$ ,  $\gamma_{T_0, V}$ , при которых может быть выполнено неравенство  $q_{11} < 0$ .

**6.2.** Случай  $q_{11} > q_{13}$  равносильен неравенству

$$p_U p_{A_1} U_{A_2} \gamma_{A_0, V} A_0^{(*)} + (2 \varphi^{(*)} p_{I_2} \alpha_{I_2} U_{I_4} + p_{I_3} \alpha_{I_3} U_{I_5}) p_U \beta_{I_1} < \mu_V + \beta_V + r_{T, V} + \gamma_{A_0, V} A_0^{(*)}. \quad (6.14)$$

Интерпретация неравенства (6.14) такова. В линейном приближении интенсивность производства новых вирионов, обусловленная появлением не только клеток  $A_2$ , но и клеток  $I_4, I_5$ , меньше интенсивности расхода существующих вирионов, связанной с их гибелью вследствие различных причин, миграционным оттоком из ЛУ или контактов с клетками популяций  $T_0, M_0, T_1, T_2$ . Если  $q_{11} > 0$ , то неравенство  $q_{11} < q_{13}$  может нарушать соотношения (6.12) в части положительности  $\det Q$ .

**6.3.** Случай  $q_{33} > 0$  приводит к неравенству

$$(2 \varphi^{(*)} \gamma_{T_1, I_4} p_{I_2} \alpha_{I_2} E_{I_4} + \gamma_{T_1, I_5} p_{I_3} \alpha_{I_3} E_{I_5}) \beta_{I_1} T_1^{(*)} < \mu_{I_1} + \beta_{I_1}. \quad (6.15)$$

Неравенство (6.15) показывает, что в линейном приближении интенсивность появления новых клеток популяции  $I_1$ , обусловленная контактами клеток популяций  $I_4, I_5$  с клетками популяции  $T_1$ , меньше интенсивности расхода существующих клеток популяции  $I_1$  вследствие естественного распада и под влиянием вирусного заражения, а также перехода клеток  $I_1$  в фазы  $S - G_2 - M$  клеточного цикла. Пусть, в частности, цепочка производства клеток  $I_1$  за счет превращения в них клеток  $T_1$  является слабо продуктивной:  $(2\varphi^{(*)}\gamma_{T_1, I_4}p_{I_2}\alpha_{I_2}E_{I_4} + \gamma_{T_1, I_5}p_{I_3}\alpha_{I_3}E_{I_5})T_1^{(*)} \leq 1$ . Тогда (6.15) выполнено. Неравенство  $q_{33} < 0$ , противоположное (6.15), нарушает соотношения (6.12). Для выполнения  $q_{33} < 0$  достаточно выполнения неравенства

$$\frac{(\min\{2\varphi^{(*)}\gamma_{T_1, I_4}p_{I_2}\alpha_{I_2}E_{I_4}, \gamma_{T_1, I_5}p_{I_3}\alpha_{I_3}E_{I_5}\}T_1^{(*)} - 1)\beta_{I_1}}{\mu_{I_1}} > 1,$$

которое содержит минимальную среди клеток популяций  $I_4, I_5$  интенсивность контактов с клетками популяции  $T_1$  с учетом доли клеток популяций  $I_2, I_3$ , доживающих до превращения соответственно в клетки популяций  $I_4, I_5$ .

**6.4.** Аналогичную интерпретацию имеет неравенство  $q_{33} > q_{31} + q_{32}$ :

$$(2\varphi^{(*)}\gamma_{T_1, I_4}p_{I_2}\alpha_{I_2}E_{I_4} + \gamma_{T_1, I_5}p_{I_3}\alpha_{I_3}E_{I_5})\beta_{I_1}T_1^{(*)} + \gamma_{A_0, I_0}A_0^{(*)} + (\gamma_{A_2, T_0}T_0^{(*)} + \gamma_{A_2, M_0}M_0^{(*)} + \gamma_{T_1, A_2}T_1^{(*)})p_{A_1}\gamma_{A_0, V}A_0^{(*)}E_{A_2} + \gamma_{T_1, V}T_1^{(*)} < \mu_{I_1} + \beta_{I_1}. \quad (6.16)$$

Неравенство (6.16) говорит о том, что в линейном приближении интенсивность появления новых клеток популяции  $I_1$  из клеток популяций  $T_0, T_1, M_0, I_0$  в результате соответствующих этим клеткам контактов с клетками популяций  $I_4, I_5, A_0, A_2$  и вирусными частицами популяции  $V$  меньше интенсивности расхода существующих клеток популяции  $I_1$  вследствие естественного распада и под влиянием вирусного заражения, а также перехода клеток  $I_1$  в фазы  $S - G_2 - M$  клеточного цикла. Если  $q_{33} > 0$ , то неравенство  $q_{33} < q_{31} + q_{32}$ , противоположное (6.16), может нарушать соотношения (6.12) в части положительности  $\det Q$ .

**6.5.** Примем, что  $q_{32} = \gamma_{A_0, I_0}A_0^{(*)}$  имеет значение, близкое к нулю, что может быть обусловлено слабыми по интенсивности контактами клеток  $A_0$  и  $I_0$ , приводящими к снижению скорости появления новых клеток популяции  $I_1$ :  $\gamma_{A_0, I_0} \approx 0$ . Положим, что

$$\det Q = q_{22}(q_{11}q_{33} - q_{13}q_{31}) + \Delta_\omega, \quad (6.17)$$

где  $\Delta_\omega$  — достаточно малая величина, причем  $\Delta_\omega = 0$  в случае  $\gamma_{A_0, I_0} = 0$ . Учтем, что  $q_{22} = \mu_{I_0} + \beta_{I_0} + \gamma_{A_0, I_0}A_0^{(*)} > 0$  для всех  $\gamma_{A_0, I_0}A_0^{(*)} \geq 0$ . Тогда соотношения (6.12) могут быть выполнены, если верны неравенства

$$q_{11} > 0, q_{33} > 0, \frac{q_{13}}{q_{11}} \cdot \frac{q_{31}}{q_{33}} < 1. \quad (6.18)$$

Дробное выражение в (6.18) учитывает одновременно интенсивности всех процессов, указанных при интерпретации неравенств (6.13)–(6.16). Из (6.18) видно, что некоторое значение  $q_{31}/q_{33} > 1$  может быть компенсировано значением  $q_{13}/q_{11} < 1$ , обеспечивающим выполнение (6.18), и наоборот. Вместе с тем, возрастание значения  $\gamma_{A_0, I_0}$  может приводить к нарушению соотношений (6.12) в части положительности  $\det Q$ .

**6.6.** В условиях п. 6.5 обратимся к (6.17) и рассмотрим  $q_{11}, q_{31}$  как функции от

параметра  $\gamma_{A_0,V}$ . Опираясь на интерпретацию неравенства (6.13), представим  $q_{11}$  в виде

$$q_{11} = \mu_V + \beta_V + r_{T,V} - (p_U p_{A_1} U_{A_2} - 1) \gamma_{A_0,V} A_0^{(*)}.$$

Примем, что  $p_U p_{A_1} U_{A_2} \geq 1$ . Тогда при фиксированных параметрах модели (с учетом малости  $\gamma_{A_0,I_0}$ ) выражение  $\varphi_q = q_{11} q_{33} - q_{13} q_{31}$ , используемое в (6.17), является убывающей функцией от  $\gamma_{A_0,V}$ . Следовательно, если цепочка производства вирионов  $V$  за счет клеток  $A_2$  не является слабо продуктивной, т.е.  $p_U p_{A_1} U_{A_2} \geq 1$ , то при возрастании числовых значений параметра  $\gamma_{A_0,V}$  вспомогательная функция  $\varphi_q$  станет отрицательной, что может привести к отрицательным значениям  $\det Q$  в формуле (6.17). Случай  $p_U p_{A_1} U_{A_2} < 1$  изучается аналогично, но уже требует привлечения параметров, входящих в качестве сомножителей при  $\gamma_{A_0,V} A_0^{(*)}$  в выражении для  $q_{31}$ .

**6.7.** Исходя из структуры матрицы  $Q$ , нетрудно заметить, что соотношения (6.12) могут быть выполнены при  $q_{11} > 0$ ,  $q_{33} > 0$  и достаточно близких к нулю  $q_{13}$ ,  $q_{23}$ . Перечисленные условия достижимы, в частности, одновременно при: а) малых значениях  $U_{A_2}$ ,  $U_{I_4}$ ,  $U_{I_5}$  — количество вирусных частиц  $U$ , произведенных соответственно одной клеткой  $A_2$ ,  $I_4$ ,  $I_5$  за среднее время ее жизни; б) малых значениях  $\alpha_{I_2}$ ,  $\alpha_{I_3}$ , отражающих доли клеток  $I_1$ , превращающихся после завершения фазы  $G_1$  клеточного цикла соответственно в клетки  $I_2$ ,  $I_3$ .

## 7. АЛГОРИТМ ЧИСЛЕННОГО РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ КОШИ ДЛЯ МОДЕЛИ ПРИ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ

Для изучения динамики компонент переменной

$$Y(t) = (U(t), V(t), A_0(t), A_1(t), A_2(t), I_0(t), I_1(t), I_2(t), I_3(t), I_4(t), I_5(t)),$$

перейдем к разностному аналогу системы уравнений (4.8)–(4.18) с начальными данными (4.6), (4.7). Используем полуявную схему Эйлера с постоянным шагом интегрирования  $h$ . Примем, что все запаздывания  $\omega_U$ ,  $\omega_{A_1}$ ,  $\omega_{A_2}$ ,  $\omega_{I_2}$ ,  $\omega_{I_4}$ ,  $\omega_{I_3}$ ,  $\omega_{I_5}$  и константа  $\omega_{A_+}$  кратны  $h$ . Обозначим:

$$H_{I_0}(t) = \mu_{I_0} + \beta_{I_0} + \gamma_{A_0,I_0} A_0(t) + \gamma_{A_+,I_0} A_+(t) + \gamma_{A_2,I_0} A_2(t).$$

Дифференциальные уравнения (4.8)–(4.18) заменим разностными соотношениями

$$\frac{U(t_{j+1}) - U(t_j)}{h} = F_U(t_j) - \mu_U U(t_{j+1}) - p_U F_U(t_j - \omega_U), \quad (7.1)$$

$$\frac{V(t_{j+1}) - V(t_j)}{h} = p_U F_U(t_j - \omega_U) - (\mu_V + \beta_V + r_{T,V} + \gamma_{A_0,V} A_0(t_j)) V(t_{j+1}), \quad (7.2)$$

$$\frac{A_0(t_{j+1}) - A_0(t_j)}{h} = \rho_{A_0} - (\mu_{A_0} + \beta_{A_0} + \gamma_{A_0,V} V(t_j)) A_0(t_{j+1}), \quad (7.3)$$

$$\frac{A_1(t_{j+1}) - A_1(t_j)}{h} = R_{A_0}(t_j) - \mu_{A_1} A_1(t_{j+1}) - R_{A_1}(t_j), \quad (7.4)$$

$$\frac{A_2(t_{j+1}) - A_2(t_j)}{h} = R_{A_1}(t_j) - \mu_{A_2} A_2(t_{j+1}) - R_{A_2}(t_j), \quad (7.5)$$

$$\frac{I_0(t_{j+1}) - I_0(t_j)}{h} = F_{I_0}(t_j) - H_{I_0}(t_j) I_0(t_{j+1}), \quad (7.6)$$

$$\frac{I_1(t_{j+1}) - I_1(t_j)}{h} = F_{I_1}(t_j) - (\mu_{I_1} + \beta_{I_1}) I_1(t_{j+1}), \quad (7.7)$$

$$\frac{I_2(t_{j+1}) - I_2(t_j)}{h} = \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t_j) - \mu_{I_2} I_2(t_{j+1}) - p_{I_2} \alpha_{I_2} \beta_{I_1} I_1(t_j - \omega_{I_2}), \quad (7.8)$$

$$\frac{I_3(t_{j+1}) - I_3(t_j)}{h} = \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t_j) - \mu_{I_3} I_3(t_{j+1}) - p_{I_3} \alpha_{I_3} \beta_{I_1} I_1(t_j - \omega_{I_3}), \quad (7.9)$$

$$\frac{I_4(t_{j+1}) - I_4(t_j)}{h} = F_{I_4}(t_j) - \mu_{I_4} I_4(t_{j+1}) - p_{I_4} F_{I_4}(t_j - \omega_{I_4}), \quad (7.10)$$

$$\frac{I_5(t_{j+1}) - I_5(t_j)}{h} = F_{I_5}(t_j) - \mu_{I_5} I_5(t_{j+1}) - p_{I_5} F_{I_5}(t_j - \omega_{I_5}), \quad (7.11)$$

В соотношениях (7.1)–(7.11) принято, что  $t_j = jh \in [0, T_{mod}]$ , значения каждой из запаздывающих переменных задается последовательно из начальных данных (4.6), (4.7) и из численного решения модели на предшествующих точках  $t_j$  промежутках времени. Здесь существенно, что все запаздывания и константа  $\omega_{A+}$  кратны  $h$ . Специфика полуявной схемы Эйлера проявляется в следующем. В правой части каждого фиксированного уравнения из (7.1)–(7.11) искомая переменная берется в точке  $t = t_{j+1}$ , что соответствует неявной схеме Эйлера, тогда как остальные переменные, включая переменные с запаздыванием, берутся в точке  $t = t_j$  – по явной схеме Эйлера. При таком подходе соотношения (7.1)–(7.11) легко преобразуются к явным выражениям для каждой компоненты  $Y(t_{j+1})$ .

При проведении вычислений в (4.6) используется функция  $A_+(t)$ , позволяющая найти соответствующий интеграл и выразить  $U^{(0)}$  в аналитическом виде. В этом случае не возникает возможная вычислительная погрешность для  $U(0)$ , способная привести к отрицательным значениям численного решения  $U(t)$ .

Отметим, что полуявная схема Эйлера успешно апробирована для численного решения ранее разработанных моделей динамики популяции Т-лимфоцитов в лимфоузле и динамики ВИЧ-1 инфекции [6], [10], [21], имеющих, как и (4.8)–(4.18), одинаковую структуру правых частей уравнений моделей. Здесь, в частности, предполагается, что информация о значениях запаздывающих переменных хранится в соответствующих массивах, которые заполняются с течением времени  $t_j$ , и эти массивы не переписываются в целях экономии памяти ЭВМ с учетом уже ненужных при  $t = t_{j+1}$  значений запаздывающих переменных.

Для контроля правильности вычислений используются свойства решений модели: неотрицательность всех компонент, поведение при малых возмущениях начальных данных (4.6) при неизменных (4.7), а также при выполнении условий асимптотической устойчивости (6.12) положения равновесия (6.1). Кроме того, для контроля погрешности вычислений используется шаг интегрирования  $h/2$  и  $h/4$ .

Алгоритм численного решения модели на основе соотношений (7.1)–(7.11) реализован в виде консольной моделирующей программы, написанной на языке программирования C++ в интегрированной среде разработки Visual Studio 2008. Входные параметры считываются из специального конфигурационного файла. Найденные значения переменных модели сохраняются в отдельный текстовый файл. Аналогичный подход использован и для численного решения модели Т-клеточного гомеостаза (см. раздел 3).

Разработанные моделирующие программы не требуют привлечения достаточно сложных численных методов, приведенных, например, в [22], [23], и пакетов программ типа *Matlab* и *R*, содержащих специализированные модули для численного решения задачи Коши для дифференциальных уравнений с запаздыванием.

## 8. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

При проведении вычислений использован промежуток моделирования  $[0, 15]$  суток, шаг интегрирования  $h = 0.00025$  суток. Функция  $A_+(t)$  задана соотношением

$$A_+(t) = (\omega_U + t)\rho_{A_+}, \quad -\omega_U \leq t \leq 0,$$

$$A_+(t) = (1 - t/\omega_{A_+})\rho_{A_+}\omega_U, \quad 0 \leq t \leq \omega_{A_+}, \quad A_+(t) = 0, \quad t \geq \omega_{A_+},$$

где константа  $\rho_{A_+} \geq 0$  отражает скорость формирования популяции клеток  $A_+$  на промежутке времени  $t \in [-\omega_U, 0]$ .

Начальные данные (4.6) заданы следующим образом:

$$A_0^{(0)} = A_0^{(*)}, \quad U^{(0)} = U^{(*)} = \frac{\eta_{A_+}\rho_{A_+}}{(\mu_U)^2} \left( \mu_U\omega_U - (1 - e^{-\mu_U\omega_U}) \right),$$

где константа  $A_0^{(*)}$  указана в формуле (4.30).

Результаты вычислений представлены в форме динамики двух переменных, отражающих инфекционную компоненту в ЛУ:

$$I_+(t) = A_+(t) + A_1(t) + A_2(t) + \sum_{k=0}^5 I_k(t), \quad V_+(t) = U(t) + V(t). \quad (8.1)$$

Для наглядности результатов вычислений в дополнение к (8.1) использованы

$$\lg(I_+(t) + 1), \quad \lg(V_+(t) + 1), \quad (8.2)$$

$$\lg I_+(t), \quad \lg V_+(t). \quad (8.3)$$

Результаты численного моделирования приведены для нескольких вариантов начального значения  $V^{(0)}$  и набора параметров модели. Набор параметров модели варьировался так, чтобы выполнялись или не выполнялись соотношения (6.12), обеспечивающие асимптотическую устойчивость положения равновесия (6.1).

Для детальной интерпретации результатов вычислительных экспериментов параметры модели, их содержательная интерпретация и опорные значения сгруппированы в таблицах 1–4. Значения части параметров выбирались из работ [1]–[10], значения некоторых параметров подбирались, исходя из условий (6.12) асимптотической устойчивости тривиального положения равновесия модели. Кроме того, использовано предположение о том, что интенсивности гибели клеток  $A_2$ ,  $I_4$ ,  $I_5$  пропорциональны интенсивностям производства ими вирусных частиц  $U$ , а именно:

$$\mu_{A_2} = \sigma_{A_2}\eta_{A_2}, \quad \mu_{I_4} = \sigma_{I_4}\eta_{I_4}, \quad \mu_{I_5} = \sigma_{I_5}\eta_{I_5}.$$

Константы  $0 < \sigma_{A_2} < 1$ ,  $0 < \sigma_{I_4} < 1$ ,  $0 < \sigma_{I_5} < 1$  задают соответственно доли клеток  $A_2$ ,  $I_4$ ,  $I_5$ , погибающих после отпочкования вирусной частицы  $U$ .

**Эксперимент 1.** Рассмотрим вариант 1 параметров модели, совпадающий с опорным набором, приведенным в таблицах 1–4. Для этого набора матрица  $Q$  удовлетворяет (6.12):  $q_{11} = 7.7671$ ,  $q_{33} = 0.8246$ ,  $\det Q = 9.0029$ . Здесь и далее значения  $q_{11}$ ,  $q_{33}$ ,  $\det Q$  приведены с точностью до четырех десятичных знаков. На рисунках 3, 4 представлена динамика переменных (8.2) в зависимости от вариации начального значения вирионов  $V^{(0)}$  и параметра  $\rho_{A_+}$ , используемого для описания функции  $A_+(t)$ .

**Таблица 1.** Опорный набор параметров уравнений (4.8), (4.9)

Параметр	Содержательный смысл	Значение, размерность
$\mu_U$	Интенсивность гибели вирусных частиц $U$	$1/3.5, \text{сут.}^{-1}$
$\mu_V + \beta_V$	Интенсивность гибели и оттока из ЛУ вирионов $V$	$1/3.5, \text{сут.}^{-1}$
$\omega_U$	Длительность процесса созревания вирусных частиц $U$	0.2, сут.
$\eta_{I_4}$	Интенсивность производства вирусных частиц $U$ клеткой $I_4$	50, $\text{сут.}^{-1}$
$\eta_{I_5}$	Интенсивность производства вирусных частиц $U$ клеткой $I_5$	55, $\text{сут.}^{-1}$
$\eta_{A_2}$	Интенсивность производства вирусных частиц $U$ клеткой $A_2$	55, $\text{сут.}^{-1}$
$\eta_{A_+}$	Интенсивность производства вирусных частиц $U$ клеткой $A_+$	100, $\text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{T_0,V}$	Интенсивность контактов клетки $T_0$ и вириона $V$	$1.25 \cdot 10^{-8}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{M_0,V}$	Интенсивность контактов клетки $M_0$ и вириона $V$	$1.25 \cdot 10^{-8}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{T_1,V}$	Интенсивность контактов клетки $T_1$ и вириона $V$	$1.25 \cdot 10^{-9}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{T_2,V}$	Интенсивность контактов клетки $T_2$ и вириона $V$	$0.25 \cdot 10^{-9}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{A_0,V}$	Интенсивность контактов клетки $A_0$ и вириона $V$	$4.25 \cdot 10^{-8}, \text{сут.}^{-1}$

**Таблица 2.** Опорный набор параметров уравнений (4.10)–(4.12)

Параметр	Содержательный смысл	Значение, размерность
$\rho_{A_0}$	Скорость поступления клеток $A_0$ в ЛУ	$1.25 \cdot 10^4, \text{сут.}^{-1}$
$\mu_{A_0} + \beta_{A_0}$	Интенсивность гибели и оттока из ЛУ клеток $A_0$	$3.5 \cdot 10^{-2}, \text{сут.}^{-1}$
$\mu_{A_1}$	Интенсивность гибели клеток $A_1$	$3.5 \cdot 10^{-2}, \text{сут.}^{-1}$
$\mu_{A_2}$	Интенсивность гибели клеток $A_2$	$0.045 \eta_{A_2}, \text{сут.}^{-1}$
$\omega_{A_1}$	Длительность процесса превращения клетки $A_1$ в клетку $A_2$	1.2, сут.
$\omega_{A_2}$	Максимальная продолжительность времени жизни клеток $A_2$	0.8, сут.
$\omega_{A_+}$	Максимальная продолжительность времени жизни клеток $A_+$	0.5, сут.

Рассмотрено четыре случая (размерность  $\rho_{A_+}$  —  $\text{сут.}^{-1}$ ):

$$C_1 : V^{(0)} = 0, \rho_{A_+} = 150; C_2 : V^{(0)} = 100, \rho_{A_+} = 0;$$

$$C_3 : V^{(0)} = 50, \rho_{A_+} = 100; C_4 : V^{(0)} = 500, \rho_{A_+} = 250.$$

Таблица 3. Опорный набор параметров уравнений (4.13), (4.14)

Параметр	Содержательный смысл	Значение, размерность
$\mu_{I_0} + \beta_{I_0}$	Интенсивность гибели и оттока из ЛУ клеток $I_0$	$3.5, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{A_0, I_0}$	Интенсивность контактов клетки $A_0$ и клетки $I_0$	$0.25 \cdot 10^{-8}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{A_+, I_0}$	Интенсивность контактов клетки $A_+$ и клетки $I_0$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{A_2, I_0}$	Интенсивность контактов клетки $A_2$ и клетки $I_0$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{T_0, I_4}$	Интенсивность контактов клетки $T_0$ и клетки $I_4$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{T_0, I_5}$	Интенсивность контактов клетки $T_0$ и клетки $I_5$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{M_0, I_4}$	Интенсивность контактов клетки $M_0$ и клетки $I_4$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{M_0, I_5}$	Интенсивность контактов клетки $M_0$ и клетки $I_5$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\mu_{I_1}$	Интенсивность гибели клеток $I_1$	$3.5 \cdot 10^{-2}, \text{сут.}^{-1}$
$\beta_{I_1}$	Интенсивность перехода клеток $I_1$ из фазы $G_1$ в фазы $S - G_2 - M$ клеточного цикла	$0.8, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{A_+, T_0}$	Интенсивность контактов клетки $A_+$ и клетки $T_0$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{A_+, M_0}$	Интенсивность контактов клетки $A_+$ и клетки $M_0$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{A_2, T_0}$	Интенсивность контактов клетки $A_2$ и клетки $T_0$	$0.25 \cdot 10^{-6}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{A_2, M_0}$	Интенсивность контактов клетки $A_2$ и клетки $M_0$	$0.25 \cdot 10^{-6}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{T_1, A_+}$	Интенсивность контактов клетки $T_1$ и клетки $A_+$	$0.25 \cdot 10^{-6}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{T_1, A_2}$	Интенсивность контактов клетки $T_1$ и клетки $A_2$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{T_1, I_4}$	Интенсивность контактов клетки $T_1$ и клетки $I_4$	$0.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$
$\gamma_{T_1, I_5}$	Интенсивность контактов клетки $T_1$ и клетки $I_5$	$5.25 \cdot 10^{-7}, \text{сут.}^{-1}$

Видно, что после переходного процесса на промежутке  $t \in [0, 4]$  суток переменные  $I_+(t), V_+(t)$  относительно быстро убывают, что согласуется с условиями асимптотической устойчивости положения равновесия  $Y^{(*)}$ . Тенденция снижения  $I_+(t), V_+(t)$  напоминает убывающую экспоненту.

**Эксперимент 2.** Рассмотрим вариант 2 параметров модели, который соответствует варианту 1 за исключением следующих параметров (в скобках указана размерность каждого из параметров в соответствующей строке):

$$\eta_{I_4} = 110, \eta_{I_5} = 120, \eta_{A_2} = 100 (\text{сут.}^{-1}),$$

$$\mu_{I_4} = 0.032 \eta_{I_4}, \mu_{I_5} = 0.032 \eta_{I_5}, \mu_{A_2} = 0.032 \eta_{A_2} (\text{сут.}^{-1}),$$

$$\omega_{A_2} = 1.2, \omega_{I_3} = 0.4, \omega_{I_5} = 1 (\text{сут.}), \alpha_{I_2} = 0.25, \alpha_{I_3} = 0.45.$$

Различие в параметрах из наборов 1 и 2 проявляется в увеличении интенсивностей производства незрелых вирусных частиц  $U$  клетками  $I_4, I_5, A_2$  и снижением долей этих клеток, погибающих под влиянием производства частиц  $U$ . Изменены максимально допустимые длительности пребывания клеток в популяциях  $A_2, I_3, I_5$  и увеличены доли клеток  $I_1$ , превращающихся соответственно в клетки  $I_2, I_3$ . Указанные изменения приводят к тому, что для набора параметров варианта 2 матрица  $Q$  не удовлетворяет (6.12), а именно:  $q_{11} = 7.5445, q_{33} = 0.8231, \det Q = -29.5382$ .

На рисунках 5, 6 представлена динамика переменных (8.2) в зависимости от вариации

Таблица 4. Опорный набор параметров уравнений (4.15)–(4.18)

Параметр	Содержательный смысл	Значение, размерность
$\alpha_{I_2}$	Доля клеток $I_1$ , покидающих фазу $G_1$ клеточного цикла и превращающихся в клетки $I_2$	0.1, безразмерный
$\mu_{I_2}$	Интенсивность гибели клеток $I_2$	$3.5 \cdot 10^{-2}$ , сут. $^{-1}$
$\omega_{I_2}$	Длительность фаз $S - G_2 - M$ клеточного цикла клеток $I_2$	0.8, сут.
$\varphi^{(*)}$	Доля клеток $I_2$ , способных к делению после завершения фаз $S - G_2 - M$ клеточного цикла и превращению в клетки $I_4$	0.8, безразмерный
$\alpha_{I_3}$	Доля клеток $I_1$ , покидающих фазу $G_1$ клеточного цикла и превращающихся в клетки $I_3$	0.1, безразмерный
$\mu_{I_3}$	Интенсивность гибели клеток $I_3$	$3.5 \cdot 10^{-2}$ , сут. $^{-1}$
$\omega_{I_3}$	Длительность периода до превращения клеток $I_3$ в клетки $I_5$ , обусловленного остановкой клеток $I_3$ в фазе $G_2$ клеточного цикла	0.6, сут.
$\mu_{I_4}$	Интенсивность гибели клеток $I_4$	$0.065 \eta_{I_4}$ , сут. $^{-1}$
$\mu_{I_5}$	Интенсивность гибели клеток $I_5$	$0.075 \eta_{I_5}$ , сут. $^{-1}$
$\omega_{I_4}$	Максимальная продолжительность времени жизни клеток $I_4$	0.6, сут.
$\omega_{I_5}$	Максимальная продолжительность времени жизни клеток $I_5$	0.8, сут.

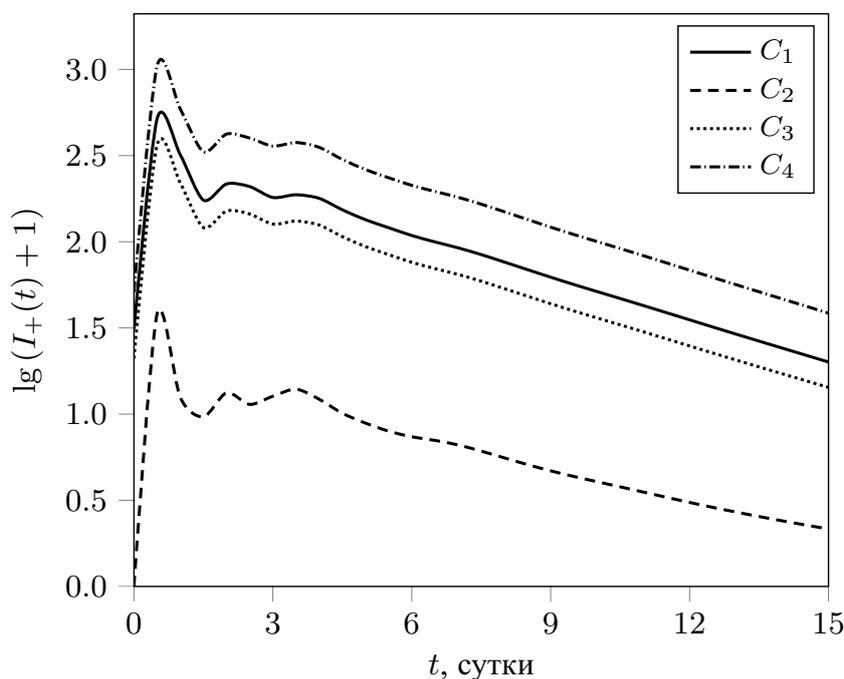
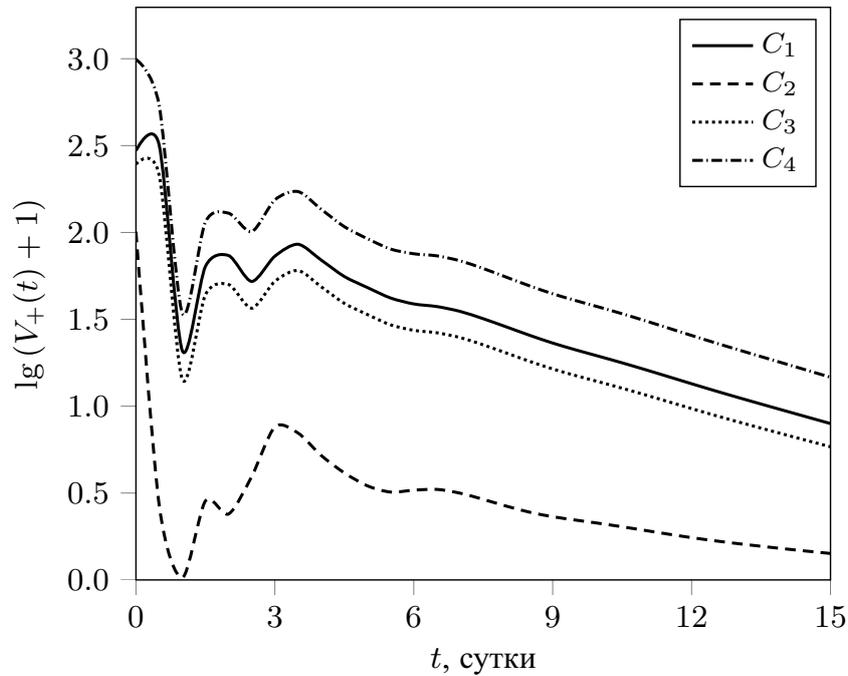


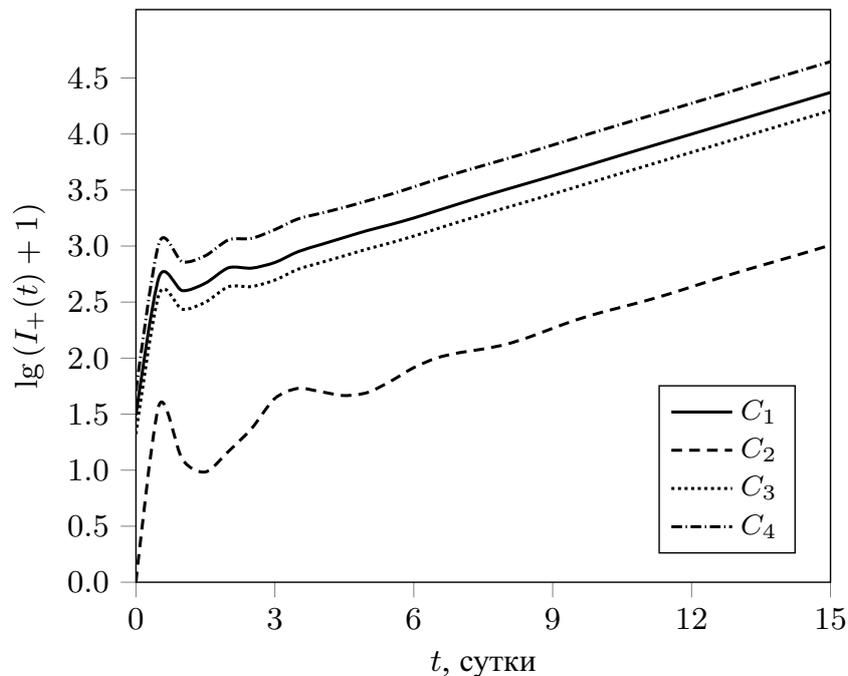
Рис. 3. Динамика переменной  $\lg(I_+(t) + 1)$  для варианта 1 параметров модели в зависимости от  $V^{(0)}$  и  $\rho_{A_+}$ , случаи  $C_1$ – $C_4$ .

начального значения вирионов  $V^{(0)}$  и параметра  $\rho_{A_+}$ , используемого для описания функции  $A_+(t)$  (см. указанные в эксперименте 1 случаи  $C_1$ – $C_4$ ). Видно, что в случаях  $C_1, C_3, C_4$  после переходного процесса на промежутке  $t \in [0, 3]$  суток переменные  $I_+(t)$ ,

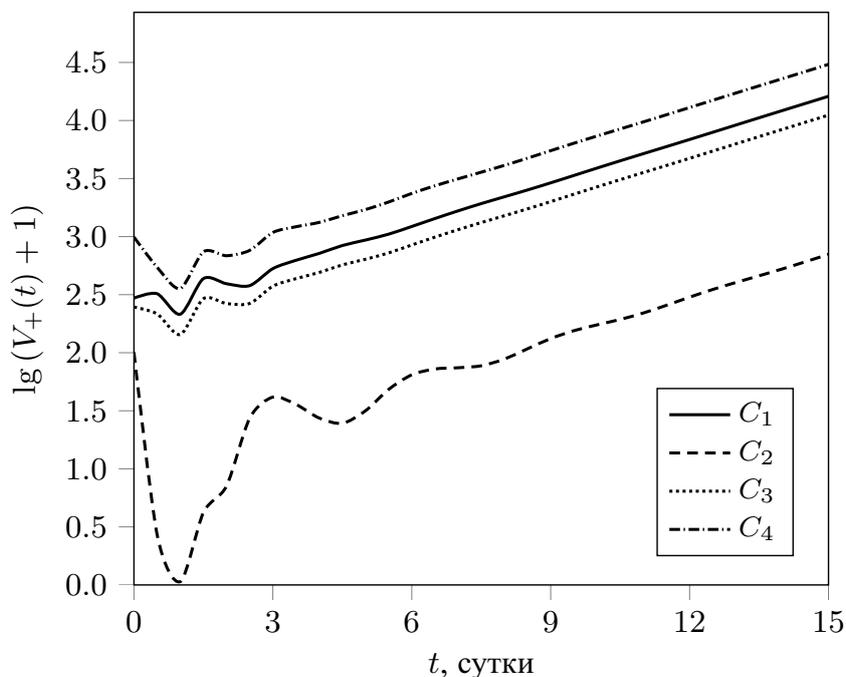


**Рис. 4.** Динамика переменной  $\lg(V_+(t)+1)$  для варианта 1 параметров модели в зависимости от  $V^{(0)}$  и  $\rho_{A_+}$ , случаи  $C_1$ – $C_4$ .

$V_+(t)$  возрастают. В случае  $C_2$  динамика  $I_+(t)$ ,  $V_+(t)$  имеет более сложный характер, что обусловлено отсутствием в начальный момент ( $t = 0$ ) продуктивно-инфицированных клеток и незрелых вирусных частиц. Численность имеющихся при  $t = 0$  вирионов относительно быстро уменьшается в течение первых суток вследствие их поглощения клетками-мишенями, а также гибелью и миграционным оттоком вирионов из ЛУ.



**Рис. 5.** Динамика переменной  $\lg(I_+(t)+1)$  для варианта 2 параметров модели в зависимости от  $V^{(0)}$  и  $\rho_{A_+}$ , случаи  $C_1$ – $C_4$ .



**Рис. 6.** Динамика переменной  $\lg(V_+(t) + 1)$  для варианта 2 параметров модели в зависимости от  $V^{(0)}$  и  $\rho_{A+}$ , случаи  $C_1$ – $C_4$ .

Затем  $V_+(t)$  — общая численность вирусных частиц начинает возрастать, что обусловлено увеличением  $I_+(t)$  — численности всех инфицированных клеток, но в первую очередь, за счет клеток популяций  $I_2, I_3$ , поскольку  $\omega_{I_2} = 0.8$  суток,  $\omega_{I_3} = 0.4$  суток. Отметим, что представленная на рисунках 5, 6 динамика переменных (8.2) согласуется с невыполнением условий асимптотической устойчивости положения равновесия  $Y^{(*)}$ . Тенденция роста  $I_+(t), V_+(t)$  может быть приближена возрастающей экспонентой.

**Эксперимент 3.** Дополнительные вычисления показывают, что вариация некоторых из параметров модели может приводить к заметным изменениям в поведении ее решений. В качестве примера зафиксируем набор параметров 2 и будем варьировать по отдельности значения следующих параметров: а)  $\gamma_{T_0, V}$  — интенсивность контактов клеток  $T_0$  с вирионами  $V$  в расчете на одну пару  $(T_0, V)$ ; б)  $\alpha_{I_2}, \alpha_{I_3}$  — доли клеток  $I_1$ , превращающихся соответственно в клетки  $I_2, I_3$ , которые являются клетками-предшественниками для продуктивно-инфицированных клеток  $I_4, I_5$ .

На первом этапе рассмотрим случай вариации параметра  $\gamma_{T_0, V}$  при фиксированных значениях остальных параметров из набора 2, начальном значении  $V^{(0)} = 10$  и параметра  $\rho_{A+} = 150 \text{ сут.}^{-1}$ . Для сравнения результатов моделирования используем значения переменных (8.3) в точке  $t = 10$  суток. Результаты вычислений представлены в таблице 5. Для всех случаев из таблицы 2 константы  $q_{11}, q_{33}$ , используемые в (6.12), положительны, тогда как  $\det Q$  меняет знак.

Из таблицы 5 следует, что увеличение значений параметра  $\gamma_{T_0, V}$  в границах указанного диапазона приводит к снижению  $I_+(t)$  и  $V_+(t)$  при  $t = 10$  суток. Кроме того, определитель  $\det Q$  меняет знак, что обеспечивает выполнение неравенств (6.12). Полученный результат имеет следующую интерпретацию. Увеличение значений  $\gamma_{T_0, V}$  означает усиление интенсивности контактов клеток  $T_0$  с вирионами  $V$ . Учитывая достаточно большое значение численности клеток  $T_0$  в ЛУ, получаем, что существенно возрастает скорость формирования клеток  $I_0$  и поглощение ими вирионов  $V$  в цепочке  $T_0 + V \rightarrow I_0 + W$ . В рамках достаточно интенсивного оттока клеток  $I_0$  и вирионов  $V$  из ЛУ с учетом их гибели

**Таблица 5.** Значения переменных (8.3) при  $t = 10$  суток,  $\det Q$  для набора параметров 2 и вариации значений  $\gamma_{T_0, V}$

$\gamma_{T_0, V} \cdot 10^8, \text{сут.}^{-1}$	$\lg I_+(10)$	$\lg V_+(10)$	$\det Q$
0.15	5.3320	5.6611	-43.3539
0.75	4.2422	4.1891	-35.8181
1.45	3.6061	3.4170	-27.0263
3.25	3.1690	3.9073	-16.9785
3.85	3.9368	3.6419	-9.4426
3.25	3.8097	3.4979	-4.4187
3.75	3.6733	3.3444	1.8612
4.25	3.5559	3.2131	8.1411

вследствие различных причин (цепочки  $I_0 \rightarrow D, V \rightarrow D$ , параметры  $\mu_{I_0} + \beta_{I_0} = 3.5 \text{сут.}^{-1}$ ,  $\mu_V + \beta_V = 0.4 \text{сут.}^{-1}$ ) происходит снижение скоростей процессов появления клеток  $A_1, I_1$  и, соответственно, снижение скоростей образования клеток  $A_2, I_2, I_3, I_4, I_5$ . Получаем, что инфекционный процесс в отдельно взятом ЛУ может затухать (положение равновесия (6.1) асимптотически устойчиво по Ляпунову), но этот ЛУ служит источником распространения ВИЧ-1 инфекции в организме инфицированного индивидуума за счет миграционного оттока образованных в ЛУ клеток  $I_0$  и вирионов  $V$ .

На втором этапе приведем более детальную биологическую интерпретацию результатов, представленных в последней строке таблицы 5. Пусть  $D_{I_0}(t), D_V(t)$  — численность популяций клеток  $I_0$  и вирусных частиц  $V$ , покинувших ЛУ за промежутки времени  $[0, t] \subset [0, 15]$  суток. Уравнения для  $D_{I_0}(t), D_V(t)$  имеют вид

$$\frac{dD_{I_0}(t)}{dt} = \beta_{I_0} I_0(t), \quad \frac{dD_V(t)}{dt} = \beta_V V(t), \quad t \geq 0, \quad (8.4)$$

$$D_{I_0}(0) = D_V(0) = 0. \quad (8.5)$$

Решение задачи Коши (8.4), (8.5) находится численно совместно с решением исходной модели. Положим:  $\gamma_{T_0, V} = 4.25 \cdot 10^{-8} \text{сут.}^{-1}$ ,  $\beta_{I_0} = 3.125 \text{сут.}^{-1}$ ,  $\beta_V = 0.18 \text{сут.}^{-1}$ . Тогда:

если  $\alpha_{I_2} = 0.25, \alpha_{I_3} = 0.45$ , то  $\lg D_{I_0}(10) = 3.1998, \lg D_V(10) = 1.7634$ ;

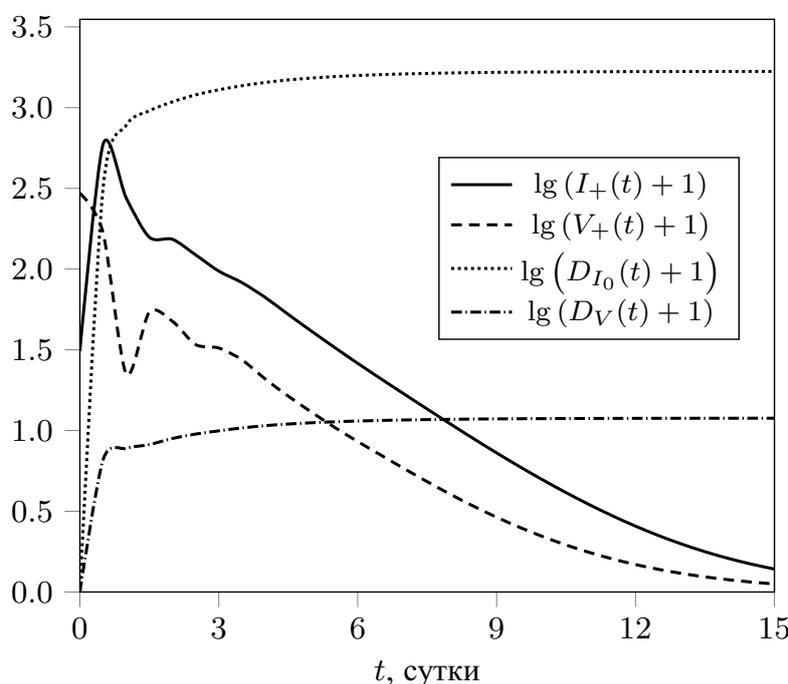
если  $\alpha_{I_2} = \alpha_{I_3} = 0.05$ , то  $\lg D_{I_0}(10) = 3.1715, \lg D_V(10) = 1.0353$ ;

если  $\alpha_{I_2} = \alpha_{I_3} = 0.01$ , то  $\lg D_{I_0}(10) = 2.9996, \lg D_V(10) = 0.8793$ .

Видно, что уменьшение  $\alpha_{I_2}, \alpha_{I_3}$  приводит к снижению  $\lg D_{I_0}(10), \lg D_V(10)$  по сравнению с вариантом при  $\alpha_{I_2} = 0.25, \alpha_{I_3} = 0.45$ .

На рисунке 7 представлена динамика переменных (8.2) и вспомогательных переменных  $\lg(D_{I_0}(t) + 1), \lg(D_V(t) + 1)$  для случая  $\gamma_{T_0, V} = 4.25 \cdot 10^{-8} \text{сут.}^{-1}$ ,  $\alpha_{I_2} = \alpha_{I_3} = 0.05$ . Вычисления показывают, что после короткого (в течение двух суток) переходного периода происходит быстрое снижение  $I_+(t), V_+(t)$  в ЛУ. Одновременно в этот же короткий период происходит достаточно интенсивный отток из ЛУ клеток  $I_0$  и вирусных частиц  $V$ , который затем заметно снижается. Отметим, что прирост переменных  $\lg(D_{I_0}(t) + 1), \lg(D_V(t) + 1)$  на промежутке  $t \in [10, 15]$  суток практически

равен нулю. Такая динамика этих переменных обусловлена тем, что на промежутке  $t \in [10, 15]$  суток в ЛУ присутствует лишь небольшое число клеток  $I_0$  и вирусных частиц  $V$ . Аналогичные результаты относительно  $I_+(t)$ ,  $V_+(t)$ ,  $D_{I_0}(t)$ ,  $D_V(t)$  имеют место и в случае  $\alpha_{I_2} = \alpha_{I_3} = 0.01$ .



**Рис. 7.** Динамика переменных  $\lg(I_+(t) + 1)$ ,  $\lg(V_+(t) + 1)$ ,  $\lg(D_{I_0}(t) + 1)$ ,  $\lg(D_V(t) + 1)$  для варианта 2 параметров модели со следующими изменениями:  $\gamma_{T_0,V} = 4.25 \cdot 10^{-8}$  сут. $^{-1}$ ,  $\alpha_{I_2} = \alpha_{I_3} = 0.05$ .

Приведенные результаты (этапы 1, 2) имеют следующую биологическую интерпретацию. Примем, что вариация параметров  $\gamma_{T_0,V}$ ,  $\alpha_{I_2}$ ,  $\alpha_{I_3}$  отражает влияние двух факторов. Первый фактор усиливает контакты клеток  $T_0$  с вирусными частицами  $V$ , тогда как второй фактор ингибирует процесс превращения зараженных клеток в продуктивно-инфицированные клетки. Из рис. 7 видно, что достаточно малые значения  $\alpha_{I_2}$ ,  $\alpha_{I_3}$  в сочетании с относительно большими значениями  $\gamma_{T_0,V}$  и  $\mu_{I_0} + \beta_{I_0}$  приводят к заметному снижению в ЛУ численности зараженных клеток и вирусных частиц в течение  $[0, 10]$  суток. В течение последующих  $[10, 15]$  суток происходит снижение их численности практически до нулевых значений. Тем не менее, значения  $\lg D_{I_0}(10) > 0$ ,  $\lg D_V(10) > 0$  указывают на ненулевой отток клеток  $I_0$  и вирусных частиц  $V$  из ЛУ в течение  $[0, 10]$  суток, что может приводить к развитию системной ВИЧ-1 инфекции в других ЛУ.

Отметим, что для каждого из двух этапов вычислений выполнение неравенств (6.12) существенно зависит от значения  $\mu_{I_0} + \beta_{I_0} = 3.5$  сут. $^{-1}$ . Зафиксируем параметры набора 2, включая значения  $\gamma_{T_0,V} = 4.25 \cdot 10^{-8}$  сут. $^{-1}$ ,  $\alpha_{I_2} = 0.25$ ,  $\alpha_{I_3} = 0.45$ , и представим примеры вычислений, для которых не выполняются неравенства (6.12).

Примем, что интенсивность гибели и оттока из ЛУ клеток  $I_0$  существенно снижена, например,  $\mu_{I_0} + \beta_{I_0} = 0.05 \cdot 3.5 = 0.175$  сут. $^{-1}$ . Тогда матрица  $Q$  не удовлетворяет (6.12), а именно:  $q_{11} > 0$ ,  $q_{33} > 0$ , но  $\det Q = -0.2006$ . Пусть интенсивность гибели и оттока из ЛУ клеток  $I_0$  имеет прежнее значение ( $\mu_{I_0} + \beta_{I_0} = 3.5$  сут. $^{-1}$ ), но увеличена интенсивность контактов клеток  $A_0$ ,  $I_0$ , приводящая к превращению клеток  $I_0$  в клетки  $I_1$ . Вместо значения  $\gamma_{A_0,I_0} = 0.25 \cdot 10^{-8}$  сут. $^{-1}$  используем  $\gamma_{A_0,I_0} = 15 \cdot 0.25 \cdot 10^{-8}$  сут. $^{-1}$ . Тогда матрица  $Q$  не удовлетворяет (6.12), поскольку  $q_{11} > 0$ ,  $q_{33} > 0$ , но  $\det Q = -0.8137$ . В каждом из

двух последних случаев динамика  $I_+(t)$ ,  $V_+(t)$  аналогична динамике этих переменных, приведенной на рисунках 5, 6. Различия проявляются в темпах роста, который равен коэффициенту в показателе экспоненты, описывающей асимптотическое поведение  $I_+(t)$ ,  $V_+(t)$ . Вычисления показывают, что темп роста возрастает при возрастании  $|\det Q|$ .

Следовательно, выводы, полученные на этапах 1, 2, имеют место для ограниченного множества значений параметров модели.

**Эксперимент 4.** Зафиксируем набор параметров модели из варианта 2. Рассмотрим вариацию параметров  $\gamma_{A_0,V}$  и  $\gamma_{A_0,I_0}$ , которые задают интенсивности контактов вирионов  $V$  и клеток популяции  $I_0$  с клетками популяции  $A_0$ . Примем, что  $V^{(0)} = 10$  и  $\rho_{A_+} = 150$  сут.<sup>-1</sup>. Результаты вычислений при вариации параметра  $\gamma_{A_0,V}$  и фиксированном  $\gamma_{A_0,I_0} = 0.25 \cdot 10^{-8}$  сут.<sup>-1</sup> приведены в таблице 6.

Из таблицы 6 видно, что для используемого набора параметров увеличение значений  $\gamma_{A_0,V}$  приводит к возрастанию суммарной численности всех инфицированных клеток  $I_+(t)$  и суммарной численности вирусных частиц  $V_+(t)$  при  $t = 10$  суток, и к нарушению неравенств (6.12) за счет изменения знака  $\det Q$ . Этот результат имеет простую интерпретацию: увеличение значений  $\gamma_{A_0,V}$  означает усиление интенсивности контактов клеток популяции  $A_0$  с вирионами  $V$  и возрастание выработки клеток популяций  $A_1, A_2$  в цепочках  $A_0 + V \rightarrow A_1 + W, A_1 \rightarrow A_2$ .

**Таблица 6.** Значения переменных (8.3) при  $t = 10$  суток,  $\det Q$  для набора параметров 2 и вариации значений  $\gamma_{A_0,V}$

$\gamma_{A_0,V} \cdot 10^8, \text{сут.}^{-1}$	$\lg I_+(10)$	$\lg V_+(10)$	$\det Q$
1.25	3.5067	3.3044	3.9737
1.32	3.5569	3.3566	3.2151
1.45	3.6446	3.4477	0.8062
1.52	3.6892	3.4941	0.0476
1.55	3.7078	3.5133	-0.2775
1.65	3.7677	3.5758	-1.3612
1.85	3.8791	3.6909	-3.5288
2.05	3.9808	3.7963	-5.6961

Пусть далее  $\gamma_{A_0,V} = \gamma_{A_0,V}^{(*)} = 1.52 \cdot 10^{-8}$  сут.<sup>-1</sup>. Если  $\gamma_{A_0,I_0} = \gamma_{A_0,I_0}^{(*)} = 0.25 \cdot 10^{-8}$  сут.<sup>-1</sup>, то из таблицы 6 имеем, что  $\det Q = 0.0476$ . Можно говорить, что в этом случае положение равновесия (6.1) находится близко от границы области асимптотической устойчивости, задаваемой соотношениями (6.12) относительно параметров модели. Примем, что значение параметра  $\gamma_{A_0,I_0}$  возрастает по сравнению с  $\gamma_{A_0,I_0}^{(*)}$ , что (как отмечалось в эксперименте 3) отражает более интенсивные контакты клеток популяций  $A_0, I_0$ , приводящие к превращению клеток  $I_0$  в клетки  $I_1$ . Результаты вычислений при вариации параметра  $\gamma_{A_0,I_0}$  приведены в таблице 7.

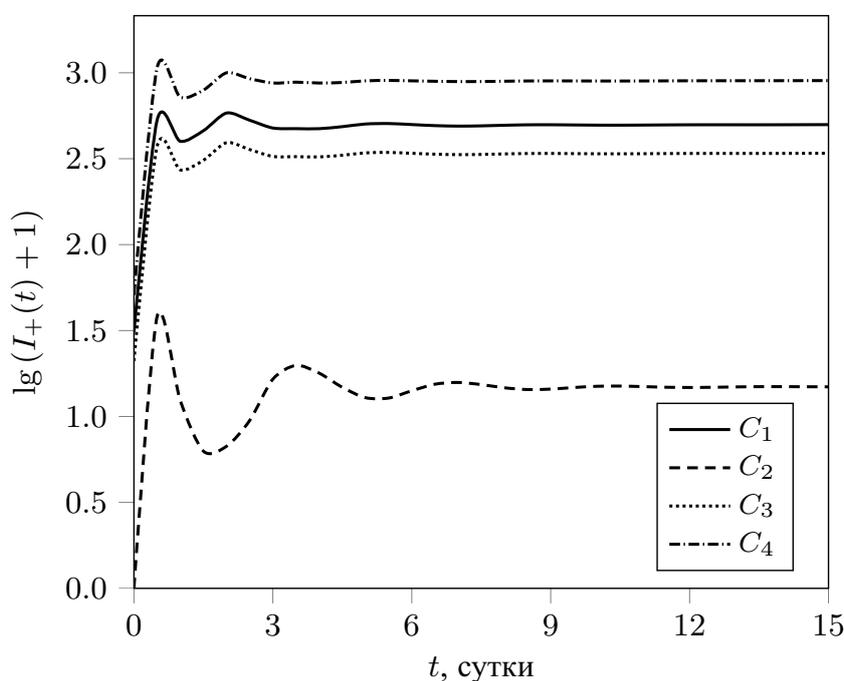
Результаты таблицы 7 можно интерпретировать следующим образом. Примем, что в наборе параметров 2 (эксперимент 2) значение  $\gamma_{A_0,V} = 4.25 \cdot 10^{-8}$  сут.<sup>-1</sup> снижено до значения  $\gamma_{A_0,V} = 1.52 \cdot 10^{-8}$  сут.<sup>-1</sup>. Тогда увеличение  $\gamma_{A_0,I_0} = 0.25 \cdot 10^{-8}$  сут.<sup>-1</sup> до уровня  $\gamma_{A_0,I_0} = 1.5 \cdot 0.25 \cdot 10^{-8}$  сут.<sup>-1</sup> приводит к нарушению неравенств (6.12) за счет изменения знака  $\det Q$ .

На рисунках 8, 9 представлена динамика переменных (8.2) при  $\det Q = -0.0472$

**Таблица 7.** Значения переменных (8.3) при  $t = 10$  суток,  $\det Q$  для набора параметров 2,  $\gamma_{A_0, V} = \gamma_{A_0, V}^{(*)}$  и вариации значений  $\gamma_{A_0, I_0}$

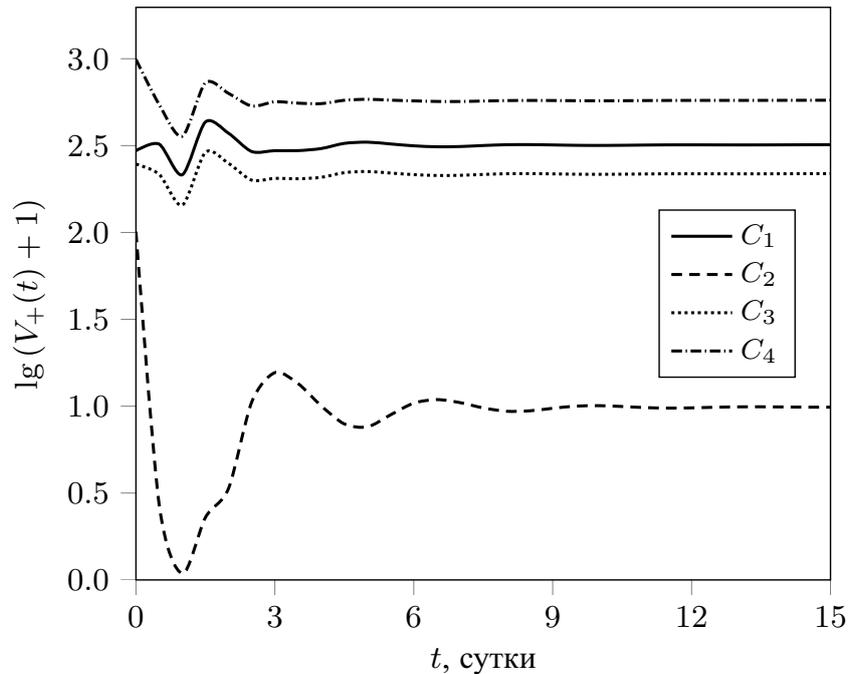
$\gamma_{A_0, I_0} = k\gamma_{A_0, I_0}^{(*)}$	$\lg I_+(10)$	$\lg V_+(10)$	$\det Q$
$k = 1.1$	3.6905	3.4954	0.0287
$k = 1.2$	3.6918	3.4967	0.0097
$k = 1.5$	3.6956	3.5008	-0.0472
$k = 2.0$	3.7021	3.5076	-0.1421
$k = 3.5$	3.7085	3.5143	-0.2369
$k = 3.0$	3.7149	3.5211	-0.3417

(см. табл. 7). Как и ранее, приведены результаты моделирования в зависимости от вариации  $V^{(0)}$  и параметра  $\rho_{A_+}$  (см. указанные в эксперименте 1 случаи  $C_1-C_4$ ). Видно, что после завершения переходного процесса на промежутке  $t \in [0, 4]$  суток (случаи  $C_1, C_3, C_4$ ) и промежутке  $t \in [0, 6]$  суток (случай  $C_2$ ) динамика переменных (8.2) на оставшемся промежутке времени выражена относительно слабо. Отметим, что динамика  $I_+(t), V_+(t)$  в случае  $C_2$  обусловлена отсутствием в начальный момент ( $t = 0$ ) продуктивно-инфицированных клеток и незрелых вирусных частиц. Существенное влияние на динамику переменных  $I_+(t), V_+(t)$  для каждого из случаев  $C_1-C_4$  оказывает набор параметров модели, при котором  $\det Q < 0$ , но  $|\det Q|$  близок к нулевому значению.



**Рис. 8.** Динамика переменной  $\lg(I_+(t) + 1)$  для набора параметров 2,  $\gamma_{A_0, V} = 1.52 \cdot 10^{-8}$  сут. $^{-1}$ ,  $\gamma_{A_0, I_0} = 1.5 \cdot 0.25 \cdot 10^{-8}$  сут. $^{-1}$  в зависимости от  $V^{(0)}$  и  $\rho_{A_+}$ , случаи  $C_1-C_4$ .

Приведенные на рисунках 3–9 результаты демонстрируют типичное поведение решений модели на относительно коротком промежутке времени при небольших отклонениях параметров от значений из наборов параметров 1, 2. Изменения  $V^{(0)} > 0$



**Рис. 9.** Динамика переменной  $\lg(V_+(t) + 1)$  для набора параметров 2,  $\gamma_{A_0, V} = 1.52 \cdot 10^{-8}$  сут. $^{-1}$ ,  $\gamma_{A_0, I_0} = 1.5 \cdot 0.25 \cdot 10^{-8}$  сут. $^{-1}$  в зависимости от  $V^{(0)}$  и  $\rho_{A_+}$ , случаи  $C_1$ – $C_4$ .

и  $\rho_{A_+} > 0$  в достаточно широком диапазоне качественно не меняют динамику переменных  $I_+(t)$ ,  $V_+(t)$ , но отражаются на их минимальных и максимальных значениях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлена оригинальная высокоразмерная и многопараметрическая модель развития ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле инфицированного индивидуума (15 переменных и 70 параметров). Структура модели такова, что первые четыре дифференциальных уравнения описывают динамику популяции CD4+ Т-лимфоцитов (гомеостаз) при отсутствии ВИЧ-1 инфекции. После аналитического и численного исследования эти четыре уравнения заменяются алгебраическими соотношениями, аппроксимирующими их решения. Остальные уравнения модели имеют определенную специфику, обусловленную учетом стадий развития вирусных частиц и инфицированных клеток. Фактически из одиннадцати оставшихся уравнений только четыре образуют «ядро» модели, и решение этих четырех уравнений с заданными начальными данными определяет поведение всех переменных модели и динамику развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле. Существенно важно, что при достаточно сложной структуре уравнений «ядра» модели и наличии большого числа параметров доказана корректность модели и исследована устойчивость тривиального положения равновесия.

Результаты исследования модели устанавливают достаточные условия затухания ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле, выраженные в терминах матрицы специального вида. Приведенные в п. 6.1–6.7 примеры содержат разнообразные варианты сочетания параметров модели, обеспечивающих или нарушающих условие асимптотической устойчивости решения модели  $Y^{(*)}$  (формула (6.1)), интерпретируемого как отсутствие ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле. Указанные сочетания параметров модели отражают влияние тех или иных иммуно-физиологических и микробиологических факторов, приводящих к затуханию или возможному развитию ВИЧ-1 инфекции в

лимфоузле.

Результаты численного исследования модели указывают на возможное затухание или поддержание ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле в течение относительно короткого промежутка времени. Основным индикатором поведения решений модели выступил определитель  $\det Q$  матрицы  $Q$ , возникающей при исследовании устойчивости положения равновесия  $Y^{(*)}$  (формулы (6.11), (6.12)). Численно установлено, что характерные режимы динамики изучаемых переменных для каждого из проведенных вычислительных экспериментов определяются знаком и абсолютным значением  $\det Q$ .

Дополнительно отметим, что в случае развития ВИЧ-1 инфекции в ЛУ и возрастания переменных  $I_+(t)$ ,  $V_+(t)$  следует учитывать динамику поступления и расхода клеток популяций  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $M_0$ , численность которых в представленной модели принята постоянной. Это предположение по существу не влияет на динамику переменных  $I_+(t)$ ,  $V_+(t)$  при выполнении соотношений (6.12), обеспечивающих асимптотическую устойчивость положения равновесия  $Y^{(*)}$ . Если соотношения (6.12) не выполнены, то для более детального описания динамики переменных  $I_+(t)$ ,  $V_+(t)$  на длительных промежутках времени следует учитывать изменения численности популяций  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $M_0$ .

Следует отметить, что затухание ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле вовсе не означает искоренение ВИЧ-1 инфекции в организме инфицированного индивидуума. Построенная модель предусматривает отток вирионов  $V$  и латентно-инфицированных клеток  $I_0$  из лимфоузла в другие лимфоузлы, селезенку, кровеносную систему и т.д., что способствует системному распространению инфекции по всему организму индивидуума.

Для обоснования возможности искоренения ВИЧ-1 инфекции в организме инфицированного индивидуума или перехода этой инфекции в хроническую форму необходимо расширение представленной выше модели, в том числе: 1) переход к компартментной модели; 2) включение в модель переменных, учитывающих динамику специфического иммунного ответа; 3) построение модели, отражающей ингибирование внутриклеточных процессов, способствующих превращению зараженной клетки в продуктивно-инфицированную клетку, учитывающей формирование пула латентно-инфицированных клеток, а также формирование квазивидов (мутантов ВИЧ-1); 4) разработка стохастической модели с целочисленными переменными, описывающей малочисленные популяции и флуктуации их численности. Очевидно, что указанное расширение модели предполагает наличие и использование соответствующих клинических и экспериментальных данных.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-11-00116, <https://rscf.ru/project/23-11-00116/>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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](https://doi.org/10.1051/mmnp/20127507)
2. 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.
3. Banks H.T., Bortz D.M. A parameter sensitivity methodology in the context of HIV delay equation models. *J. Math. Biol.* 2005. V. 50. P. 607–625. doi: [10.1007/s00285-004-0299-x](https://doi.org/10.1007/s00285-004-0299-x)

4. Pawelek K.A., Liu S., Pahlevani F., Rong L. A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data. *Math. Biosci.* 2012. V. 235. No. 1. P. 98–109. doi: [10.1016/j.mbs.2011.11.002](https://doi.org/10.1016/j.mbs.2011.11.002)
5. Pitchaimani M., Monica C. Global stability analysis of HIV-1 infection model with three time delays. *J. Appl. Math. Comput.* 2015. V. 48. P. 293–319. doi: [10.1007/s12190-014-0803-4](https://doi.org/10.1007/s12190-014-0803-4)
6. Pertsev N., Loginov K., Bocharov G. Nonlinear effects in the dynamics of HIV-1 infection predicted by mathematical model with multiple delays. *Disc. Cont. Dyn. Syst. - Series S.* 2020. V. 13. No. 9. P. 2365–2384. doi: [10.3934/dcdss.2020141](https://doi.org/10.3934/dcdss.2020141)
7. Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш. *Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения.* М.: Гэотар-Медиа, 2022. 404 с.
8. Sattentau Q.J., Stevenson M. Macrophages and HIV-1: An Unhealthy Constellation. *Cell Host & Microbe.* 2016. V. 19. No. 3. P. 304–310. doi: [10.1016/j.chom.2016.02.013](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.013)
9. Dimopoulos Y., Moysi E., Petrovas C. The Lymph Node in HIV Pathogenesis. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2017. V. 14. P. 133–140. doi: [10.1007/s11904-017-0359-7](https://doi.org/10.1007/s11904-017-0359-7)
10. Pertsev N.V., Bocharov G.A., Loginov K.K. Numerical Simulation of T-Lymphocyte Population Dynamics in a Lymph Node. *J. Appl. Ind. Math.* 2022. V. 16. No. 4. P. 737–750. doi: [10.1134/s1990478922040147](https://doi.org/10.1134/s1990478922040147).
11. Pertsev N.V. Global Solvability and Estimates of Solutions to the Cauchy Problem for the Retarded Functional Differential Equations That Are Used to Model Living Systems. *Siberian Mathematical Journal.* 2018. V. 59. No. 1. P. 113–125. doi: [10.1134/s0037446618010135](https://doi.org/10.1134/s0037446618010135).
12. Pertsev N.V. Some Properties of Solutions to a Family of Integral Equations Arising in the Models of Living Systems. *Siberian Mathematical Journal.* 2017. V. 58. P. 525–535. doi: [10.1134/S0037446617030156](https://doi.org/10.1134/S0037446617030156).
13. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. *Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом.* М.: Наука, 1971. 296 с.
14. Колмановский В.Б., Носов В.Р. *Устойчивость и периодические режимы регулируемых систем с последействием.* М.: Наука, 1981. 448 с.
15. Taylor H.E., Palmer C.S. CD4 T Cell Metabolism Is a Major Contributor of HIV Infectivity and Reservoir Persistence. *Immunometabolism.* 2020. V. 2. No. 1. P. e200005. doi: [10.20900/immunometab20200005](https://doi.org/10.20900/immunometab20200005)
16. Pertsev N.V. Stability of Linear Delay Differential Equations Arising in Models of Living Systems. *Sib. Adv. Math.* 2020. V. 30. No. 1. P. 43–54. doi: [10.3103/s1055134420010046](https://doi.org/10.3103/s1055134420010046).
17. Pertsev N.V., Pichugin B.Y., Pichugina A.N. Application of M-Matrices in Studies of Mathematical Models of Living Systems. *Mathematical Biology and Bioinformatics.* 2018. V. 18. No. S. P. t104–t131. doi: [10.17537/2018.13.t104](https://doi.org/10.17537/2018.13.t104)
18. Berman A., Plemmons R.J. *Nonnegative matrices in the mathematical sciences.* New York: Academic Press, 1979. 316 p.
19. Воеводин В.В., Кузнецов Ю.А. *Матрицы и вычисления.* М.: Наука, 1984. 320 с.
20. Гантмахер Ф.Р. *Теория матриц.* 2-изд. М.: Наука, 1966. 576 с.
21. Pertsev N.V., Pichugin B.Y., Loginov K.K. Stochastic Analog of the Dynamic Model of HIV-1 Infection Described by Delay Differential Equations. *J. Appl. Ind. Math.* 2019. V. 13. No. 1. P. 103–117. doi: [10.1134/S1990478919010125](https://doi.org/10.1134/S1990478919010125).
22. Марчук Г.И. *Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты.* 3-изд. М.: Наука, 1991. 300 с.
23. Бочаров Г.А., Марчук Г.И. Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии. *Журнал вычислительной математики и математической физики.* 2000. Т. 40. № 12. С. 1905–1920.

## Mathematical Modeling of the Initial Period of Spread of HIV-1 Infection in the Lymphatic Node

Pertsev N.V.<sup>1,2</sup>, Bocharov G.A.<sup>2</sup>, Loginov K.K.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

<sup>2</sup>*Marchuk Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

**Abstract.** A mathematical model describing the initial period of spread of HIV-1 infection in a single lymphatic node of an infected individual is presented. The model variables are the quantity of viral particles, CD4+ T-lymphocytes, and antigen-presenting cells. To build the model, a high-dimensional system of differential equations with delay, supplemented initial data, is used. Some of the model equations take into account intermediate stages of development of viral particles and cells involved in the infectious process. The existence, uniqueness and non-negativity of the components of the model solutions on the semi-axis for non-negative initial data are established. Conditions for the asymptotic stability of the equilibrium state interpreted as the absence of HIV-1 infection in the lymphatic node are obtained. To solve the model numerically, a semi-implicit Euler scheme is used. The conditions for the attenuation of HIV-1 infection in the lymphatic node and the beginning of the systemic spread of infection throughout the organism of an infected individual are analyzed analytically and numerically.

**Key words:** *lymphatic node, CD4+ T-lymphocytes, antigen-presenting cells, HIV-1 infection, differential equations with delay, model correctness, trivial equilibrium state, asymptotic stability, semi-implicit Euler scheme, computational experiment.*