УДК 517.929:57

ПРИМЕНЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ С ПЕРЕМЕННЫМ ЗАПАЗДЫВАНИЕМ В КОМПАРТМЕНТНЫХ МОДЕЛЯХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

© 2021 Н. В. Перцев

Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН,
просп. Акад. Коптюга, 4, г. Новосибирск 630090, Россия

E-mail: homlab@ya.ru

Поступила в редакцию 07.04.2021 г.; после доработки 07.04.2021 г.;
принята к публикации 24.06.2021 г.

Представлен подход к построению компартментных моделей живых систем на основе линейных неавтономных дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием. Дифференциальные уравнения описывают динамику численности элементов живых систем, находящихся в компартментах, и дополняются набором линейных интегральных уравнений, отражающих динамику численности элементов, находящихся в процессе перемещения между компартментами. Уравнения модели содержат неотрицательные начальные данные, учитывающие предысторию динамики численности элементов живых систем. Установлены существование, единственность и неотрицательность решений модели на полуоси. Получены двусторонние оценки на сумму всех компонент решения. Показана экспоненциальная устойчивость тривиального решения системы дифференциальных уравнений при отсутствии внешнего источника поступления элементов живых систем. Рассмотрена компартментная модель динамики ВИЧ-1 инфекции в организме инфицированного человека. Для исследования модели использованы свойства невырожденных M-матриц. Получены условия экспоненциальной и асимптотической устойчивости тривиального решения модели, интерпретируемые как условия искоренения ВИЧ-1 инфекции за счёт неспецифических факторов защиты организма человека.

Ключевые слова: линейные дифференциальные уравнения с переменными запаздыванием, системы уравнений Важевского, позитивные системы, асимптотическая устойчивость, невырожденная M-матрица, компартментная модель, ВИЧ-1 инфекция.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2021.24.305

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальные уравнения активно используются для разработки математических моделей живых систем. Важным аспектом применения дифференциальных уравнений является построение высокоразмерных моделей, учитывающих пространственную организацию той или иной живой системы. В частности, при исследовании процессов, протекающих в организме человека, необходимо учитывать потоки и перемещения различных веществ, клеток нескольких типов, вирусных частиц, лимфы, крови и т. д. между отдельными органами. При разработке математических моделей совокупность отдельных органов обычно называют компартментами, а сами модели — компартментными моделями.

Возникающие компартментные модели обычно опираются на системы обыкновенных дифференциальных уравнений, включая дифференциальные уравнения с запаздыванием, а также

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18–29–10086).

уравнения в частных производных. Примеры компартментных моделей в задачах фармакокинетики, токсикологии, физиологии и иммунологиии приведены в работах [1–6]. Использование запаздывающих переменных в обыкновенных дифференциальных уравнениях обусловлено необходимостью учёта так называемого транспортного запаздывания [7]. Транспортное запаздывание описывает время, необходимое для перемещения тех или иных объектов между различными компартментами. Схема построения и результаты исследования некоторых компартментных моделей на основе дифференциальных уравнений с запаздыванием представлены в работах [8, 9].

В настоящей работе рассматривается компартментная модель, учитывающая явное описание переменных не только в отдельных компартментах, но и в трубках, их соединяющих. Транспортные запаздывания представлены в виде некоторых функций, зависящих от времени. Построенная модель применяется для изучения динамики ВИЧ-1 инфекции в начальном периоде после инфицирования здорового человека.

В задачи работы входит: 1) вывод уравнений компартментной модели и исследование свойств её решений, 2) вывод уравнений компартментной модели динамики ВИЧ-1 инфекции и изучение условий искоренения инфекции за счёт неспецифических факторов защиты организма.

1. УРАВНЕНИЯ КОМПАРТМЕНТНОЙ МОДЕЛИ И СВОЙСТВА ЕЁ РЕШЕНИЙ

1.1. Обозначения и уравнения модели

Будем изучать популяцию частиц A, среди которых выделим частицы популяции A_i, находящиеся в компартменте N_i, и частицы популяции A_{ij}, перемещающиеся между компартментами N_i, N_j, $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $i \neq j$. Параметр m задаёт количество компартментов. Полагаем, что компартменты N_i, N_j связаны не более чем одной трубкой P_{ij}, по которой перемещение частиц популяции A_{ij} является однонаправленным и, кроме того, перемещение частиц популяции A_i из компартмента N_i снова в компартмент N_i по некоторой трубке P_{ii} невозможно, $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $i \neq j$.

Введём параметры модели. Зафиксируем $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $i \neq j$. Положим, что константа $r_i \geqslant 0$ означает скорость притока частиц популяции A_i в компартмент N_i из некоторого внешнего источника; константа $\mu_i > 0$ — интенсивность гибели частиц популяции A_i; константа $\gamma_{ij} \geqslant 0$ — интенсивность поступления частиц популяции A_i из компартмента N_i в трубку P_{ij}; константа $\mu_{ij} > 0$ — интенсивность гибели частиц популяции A_{ij}, $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $i \neq j$. Примем, что переменная величина $h_{ij}(t)$ задаёт момент начала перемещения частиц популяции A_{ij} из N_i в N_j по P_{ij} при условии, что они завершили перемещение в момент времени t. Выражение $t - h_{ij}(t)$ интерпретируется как длительность перемещения частиц популяции A_{ij} из N_i в N_j по P_{ij}. Здесь и далее $h_{ij}(t)$ рассматриваем как непрерывно-дифференцируемую функцию t, удовлетворяющую следующим условиям:

$$t - \omega_{ij}^{(1)} \leqslant h_{ij}(t) \leqslant t - \omega_{ij}^{(2)}, \quad 0 < \dot{h}_{ij}(t) = \frac{dh_{ij}(t)}{dt} \leqslant \nu_{ij},$$

где $\omega_{ij}^{(1)} \geqslant \omega_{ij}^{(2)} > 0$, $\nu_{ij} > 0$, — некоторые константы.

Приведём два примера функции $h_{ij}(t)$. В первом из них $h_{ij}(t) = t - \overline{\omega}_{ij}$, где $\overline{\omega}_{ij} > 0$ — константа, задающая длительность перемещения частиц популяции A_{ij} по трубке P_{ij}, не зависящую от времени t. Во втором примере положим, что $h_{ij}(t) = t - \omega_{ij}(t)$, где $\omega_{ij}(t) = \overline{\omega}_{ij} + c_{ij} \cos(\varphi_{ij} t)$, константы $c_{ij} > 0$, $\varphi_{ij} > 0$ таковы, что $c_{ij} < \overline{\omega}_{ij}$, $c_{ij}\varphi_{ij} < 1$. Здесь функция $\omega_{ij}(t)$ описывает периодические изменения длительности перемещения частиц популяции A_{ij} по трубке P_{ij}.

Обозначим через $x_i(t)$ численность популяции частиц A_i; $x_{ij}(t)$ — численность популяции частиц A_{ij} в момент времени t, $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $i \neq j$.

Для вывода уравнений модели рассмотрим компартменты N_1, N_2, соединённые трубками P_{12}, P_{21}. Примем, что переменные $x_1(t)$, $x_2(t)$ описываются системой дифференциальных уравнений

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = r_1 - (\mu_1 + \gamma_{12})x_1(t) + f_{21}(t), \tag{1.1}$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = r_2 - (\mu_2 + \gamma_{21})x_2(t) + f_{12}(t), \tag{1.2}$$

где $\gamma_{12} > 0$, $\gamma_{21} > 0$, функция $f_{ji}(t) \geqslant 0$ — скорость притока частиц популяции A_i за счёт поступления в N_i частиц популяции A_{ji}, перемещающихся по P_{ji}, $i, j = 1, 2$, $i \neq j$.

Запишем уравнения для $x_{12}(t)$, $x_{21}(t)$ в интегральной форме:

$$x_{12}(t) = \int\limits_{h_{12}(t)}^{t} e^{-\mu_{12}(t-a)}\gamma_{12}x_1(a)\,da, \tag{1.3}$$

$$x_{21}(t) = \int\limits_{h_{21}(t)}^{t} e^{-\mu_{21}(t-a)}\gamma_{21}x_2(a)\,da. \tag{1.4}$$

Пусть $i, j = 1, 2$, $i \neq j$. В уравнениях (1.3), (1.4) выражение $\gamma_{ij}x_i(a)da$ описывает количество частиц популяции A_i, начавших переход из N_i в N_j по P_{ij} за промежуток времени $(a; a + da)$. Множитель $\exp(-\mu_{ij}(t-a))$ учитывает долю погибающих частиц в процессе их перехода по P_{ij}.

Выполняя формальное дифференцирование соотношений (1.3), (1.4), приходим к дифференциальным уравнениям для $x_{12}(t)$, $x_{21}(t)$:

$$\frac{dx_{12}(t)}{dt} = -\mu_{12}x_{12}(t) + \gamma_{12}x_1(t) - e^{-\mu_{12}(t-h_{12}(t))}\gamma_{12}x_1(h_{12}(t))\dot{h}_{12}(t), \tag{1.5}$$

$$\frac{dx_{21}(t)}{dt} = -\mu_{21}x_{21}(t) + \gamma_{21}x_2(t) - e^{-\mu_{21}(t-h_{21}(t))}\gamma_{21}x_2(h_{21}(t))\dot{h}_{21}(t). \tag{1.6}$$

Исходя из структуры слагаемых в уравнениях (1.1)–(1.6), принимаем, что

$$f_{21}(t) = e^{-\mu_{21}(t-h_{21}(t))}\gamma_{21}x_2(h_{21}(t))\dot{h}_{21}(t),$$
$$f_{12}(t) = e^{-\mu_{12}(t-h_{12}(t))}\gamma_{12}x_1(h_{12}(t))\dot{h}_{12}(t).$$

Дополняя соотношения (1.1)–(1.6) начальными данными для переменных $x_1(t)$, $x_2(t)$ при $t = 0$, приходим к уравнениям двухкомпартментной модели:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = r_1 - (\mu_1 + \gamma_{12})x_1(t) + e^{-\mu_{21}(t-h_{21}(t))}\gamma_{21}x_2(h_{21}(t))\dot{h}_{21}(t), \tag{1.7}$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = r_2 - (\mu_2 + \gamma_{21})x_2(t) + e^{-\mu_{12}(t-h_{12}(t))}\gamma_{12}x_1(h_{12}(t))\dot{h}_{12}(t), \tag{1.8}$$

$$x_{12}(t) = \int\limits_{h_{12}(t)}^{t} e^{-\mu_{12}(t-a)}\gamma_{12}x_1(a)\,da, \tag{1.9}$$

$$x_{21}(t) = \int\limits_{h_{21}(t)}^{t} e^{-\mu_{21}(t-a)}\gamma_{21}x_2(a)\,da, \quad t \geqslant 0, \tag{1.10}$$

$$x_1(t) = x_1^0(t),\ t \in [h_{12}(0); 0], \qquad x_2(t) = x_2^0(t), \quad t \in [h_{21}(0); 0], \tag{1.11}$$

где начальные функции $x_1^0(t)$, $x_2^0(t)$ неотрицательны и непрерывны, под производными переменных $x_1(t)$, $x_2(t)$ при $t = 0$ понимаются их правосторонние производные. Заметим, что уравнения (1.9), (1.10) носят вспомогательный характер, поскольку переменные $x_{12}(t)$, $x_{21}(t)$ не входят в уравнения (1.7), (1.8) и в начальные данные (1.11). Вместе с тем, переменные $x_{12}(t)$, $x_{21}(t)$ отражают динамику численности популяций частиц A_{12}, A_{21} в общем балансе численности частиц популяции A.

Опираясь на приведённый выше подход, перейдём к компартментной модели общего вида

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = r_i - \left(\mu_i + \sum_{\substack{j=1,\\ j\neq i}}^{m} \gamma_{ij}\right) x_i(t) + \sum_{\substack{k=1\\ k\neq i}}^{m} e^{-\mu_{ki}(t-h_{ki}(t))}\gamma_{ki} x_k(h_{ki}(t))\dot{h}_{ki}(t), \quad 1 \leqslant i \leqslant m, \tag{1.12}$$

$$x_{ij}(t) = \int\limits_{h_{ij}(t)}^{t} e^{-\mu_{ij}(t-a)}\gamma_{ij} x_i(a)da, \quad 1 \leqslant i, j \leqslant m, \quad i \neq j, \quad t \geqslant 0, \tag{1.13}$$

$$x_i(t) = x_i^0(t), \quad t \in [\tau_i; 0], \quad 1 \leqslant i \leqslant m, \tag{1.14}$$

где начальные функции $x_i^0(t)$ неотрицательны и непрерывны,

$$\tau_i = \min_{\substack{1\leqslant j\leqslant m\\ j\neq i\\ \gamma_{ij}\neq 0}} h_{ij}(0) < 0,$$

под производными переменных $x_i(t)$ при $t = 0$ понимаются их правосторонние производные, $1 \leqslant i \leqslant m$.

Отметим, что параметры, используемые в уравнениях (1.12), (1.13), являются неотрицательными, а производные $\dot{h}_{ki}(t)$ в (1.12) положительны. Это, в частности, означает, что система уравнений (1.12) имеет специальную структуру и её можно отнести к так называемым системам уравнений Важевского или позитивным системам с запаздыванием (см., например, работы [10–12] и приведённые в них ссылки).

1.2. Некоторые свойства решений модели

Исходя из структуры уравнений компартментной модели (1.12)–(1.14), получаем, что для её исследования достаточно рассмотреть задачу Коши для системы дифференциальных уравнений (1.12) с начальными данными (1.14). Решением задачи Коши (1.12), (1.14) на промежутке $[0; \infty)$ назовём функцию $x(t) = (x_1(t), \ldots, x_m(t))^T$, непрерывную (покомпонентно) на промежутках $[\tau_i; 0] \cup [0; \infty)$, $1 \leqslant i \leqslant m$, непрерывно дифференцируемую (покомпонентно) на промежутке $[0; \infty)$, удовлетворяющую начальным условиям (1.14) и уравнениям (1.12) для всех $t \in [0; \infty)$ (с учётом правосторонних производных компонент $x(t)$ при $t = 0$) [7, 13].

Заметим, что система уравнений (1.12) с начальными данными (1.14) представляет собой один из примеров математических моделей живых систем, исследованных в работе [14]. Учитывая структуру правых частей системы (1.12), включая их линейность по переменным $x_i(t)$, $x_k(h_{ki}(t))$, $1 \leqslant i, k \leqslant m$, $i \neq k$, положительность параметров μ_i, $1 \leqslant i \leqslant m$, непрерывность и неотрицательность начальных функций в (1.14), получаем, что выполнены предположения (H0) и (H3) работы [14]. Используя теорему 1 работы [14], устанавливаем, что задача Коши (1.12), (1.14) имеет на промежутке $[0; \infty)$ единственное решение $x(t)$ и это решение является неотрицательным (покомпонентно). Кроме того, решение $x(t)$ на каждом конечном промежутке $[0; \tau]$, $\tau > 0$, непрерывным образом зависит от начальных функций.

Исходя из свойств решения $x(t)$, непосредственно получаем, что каждая из переменных модели $x_{ij}(t)$, заданная соотношением (1.13), определена, непрерывна и неотрицательна на промежутке $[0;\infty)$. Более того, соотношение (1.13) можно продифференцировать по t и перейти к дифференциальному уравнению

$$\frac{dx_{ij}(t)}{dt} = -\mu_{ij}x_{ij}(t) + \gamma_{ij}x_i(t) - e^{-\mu_{ij}(t-h_{ij}(t))}\gamma_{ij}x_i(h_{ij}(t))\dot{h}_{ij}(t),$$
$$1 \leqslant i,j \leqslant m, \quad i \neq j, \quad t \geqslant 0, \tag{1.15}$$

дополненному начальными данными

$$x_{ij}(0) = x_{ij}^0 = \int\limits_{h_{ij}(0)}^{0} e^{\mu_{ij}a}\gamma_{ij}x_i^0(a)\,da, \quad 1 \leqslant i,j \leqslant m, \quad i \neq j. \tag{1.16}$$

При $t=0$ в (1.15) под $\dfrac{dx_{ij}}{dt}(t)$ понимается правосторонняя производная.

В уравнениях (1.12)–(1.14) заменим (1.13) на соотношения (1.15), (1.16). Это позволяет записать оценки на общую численность популяции частиц A. Введём обозначения:

$$x_S(t) = \sum_{i=1}^m x_i(t) + \sum_{\substack{i,j=1\\ i\neq j}}^m x_{ij}(t), \quad t \geqslant 0,$$

$$x_S^0 = \sum_{i=1}^m x_i^0(0) + \sum_{\substack{i,j=1\\ i\neq j}}^m x_{ij}^0 \geqslant 0, \quad r_S = \sum_{i=1}^m r_i \geqslant 0,$$

$$\mu_S^{(1)} = \min_{\substack{1\leqslant i\\ j\leqslant m\\ i\neq j}}\{\mu_i, \mu_{ij}\} > 0, \quad \mu_S^{(2)} = \max_{\substack{1\leqslant i\\ j\leqslant m\\ i\neq j}}\{\mu_i, \mu_{ij}\} > 0.$$

Складывая уравнения (1.12), (1.15) и начальные данные (1.14), (1.16), приходим к соотношениям

$$\frac{dx_S(t)}{dt} = r_S - \sum_{i=1}^m \mu_i x_i(t) - \sum_{\substack{i,j=1\\ j\neq i}}^m \mu_{ij}x_{ij}(t), \quad t \geqslant 0, \tag{1.17}$$

$$x_S(0) = x_S^0. \tag{1.18}$$

Учитывая неотрицательность функций $x_i(t)$, $x_{ij}(t)$, от (1.17) приходим к дифференциальным неравенствам

$$\frac{dx_S(t)}{dt} \leqslant r_S - \mu_S^{(1)}x_S(t), \quad \frac{dx_S(t)}{dt} \geqslant r_S - \mu_S^{(2)}x_S(t), \quad t \geqslant 0, \tag{1.19}$$

дополненным соотношением (1.18). Интегрируя (1.19) с помощью введения вспомогательных экспонент $\exp\big(\mu_S^{(1)}t\big)$, $\exp\big(\mu_S^{(2)}t\big)$ и используя (1.18), приходим к следующему результату.

Утверждение 1. *Для решения задачи Коши* (1.12), (1.14), (1.15), (1.16) *имеет место двусторонняя оценка*

$$\left(x_S^0 - \frac{r_S}{\mu_S^{(2)}}\right)e^{-\mu_S^{(2)}t} + \frac{r_S}{\mu_S^{(2)}} \leqslant x_S(t) \leqslant \left(x_S^0 - \frac{r_S}{\mu_S^{(1)}}\right)e^{-\mu_S^{(1)}t} + \frac{r_S}{\mu_S^{(1)}}, \quad t \geqslant 0. \tag{1.20}$$

Предположим, что в модели (1.12)–(1.14) отсутствует внешний источник поступления частиц популяции A, т. е. константа r_S, входящая в оценки (1.20), такова, что $r_S = 0$. Обратимся к решению $x(t)$ задачи Коши (1.12), (1.14). Замечаем, что эта задача имеет тривиальное решение $x(t) \equiv 0$ при нулевых начальных функциях (1.14). Обозначим $\|x(t)\|_{\mathbb{R}^m} = \sum_{i=1}^{m} x_i(t)$, $t \geqslant 0$. Из (1.20) следует, что при $x_S^0 > 0$ имеет место оценка

$$\|x(t)\|_{\mathbb{R}^m} \leqslant x_S^0 e^{-\mu_S^{(1)} t}, \quad t \geqslant 0. \tag{1.21}$$

Константа x_S^0, используемая в (1.21), выражается только через начальные функции $x_i^0(t)$ для переменных $x_i(t)$, $1 \leqslant i \leqslant m$. Из неравенства (1.21) вытекает следующий результат.

Утверждение 2. *Пусть в системе* (1.12) $r_i = 0$, $1 \leqslant i \leqslant m$. *Тогда система* (1.12) *имеет тривиальное решение* $x(t) \equiv 0$, *и это решение является экспоненциально устойчивым.*

2. ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПАРТМЕНТНОЙ МОДЕЛИ ДИНАМИКИ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ

2.1. Обозначения и предположения

Для исследования динамики ВИЧ-1 инфекции в организме человека используются различные математические модели, опирающиеся на известные закономерности относительно механизмов протекания этого заболевания (см. работы [4–6, 15, 16] и приведённые в них ссылки). Если рассматривать процесс развития ВИЧ-1 инфекции в течение относительно короткого периода времени после инфицирования здорового человека (от нескольких дней до трёх–четырёх недель), то основными компонентами процесса выступают зрелые вирусные частицы (вирионы) и продуктивно-инфицированные клетки. Вирионы контактируют с клетками-мишенями (CD4+T-лимфоцитами, макрофагами, дендритными клетками), проникают в эти клетки и запускают процесс превращения клеток-мишеней в продуктивно-инфицированные клетки. Продуктивно-инфицированные клетки производят новые вирусные частицы, которые в свою очередь инфицируют новые клетки-мишени.

Продуктивно-инфицированные клетки и вирионы могут находиться в лимфоузлах и перемещаться между ними по лимфатическим сосудам вместе с потоком лимфы, а также могут погибать вследствие воздействия различных факторов, в том числе факторов неспецифической защиты организма от микробов, бактерий, вирусов и т. д. Поток лимфы по лимфатическому сосуду, соединяющему два лимфоузла, является однонаправленным. Структура лимфатической системы человека, используемая в математических моделях динамики ВИЧ-1 инфекции, приведена, например, в работах [4, 6]. Особенностью и новизной приведённой ниже модели является учёт производства вирусных частиц продуктивно-инфицированными клетками не только в отдельных лимфоузлах, но и в процессе перемещения этих клеток по лимфатическим сосудам.

2.2. Вывод уравнений модели

Зафиксируем $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $i \neq j$. Примем далее, что лимфоузлы представляют собой компартменты N_i, а лимфатические сосуды — трубки P_{ij}. Введём обозначения: A_i, A_{ij} — популяции продуктивно-инфицированных клеток, находящихся соответственно в компартменте N_i и в трубке P_{ij}; V_i, V_{ij} — популяции вирионов, находящихся соответственно в компартменте N_i и в трубке P_{ij}. Численность популяций A_i, A_{ij}, V_i, V_{ij} в момент времени t обозначим соответственно через $x_i(t)$, $x_{ij}(t)$, $y_i(t)$, $y_{ij}(t)$.

Запишем уравнения для $x_i(t)$, $y_i(t)$ без учёта перемещений клеток и вирионов между компартментами. Эти уравнения имеют вид

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = -(\mu_i^{(A)} + \sigma_i \rho_i) x_i(t) + \beta_i y_i(t), \tag{2.1}$$

$$\frac{dy_i(t)}{dt} = -(\mu_i^{(V)} + \beta_i) y_i(t) + \rho_i x_i(t), \tag{2.2}$$

где константы $\mu_i^{(A)} > 0$, $\mu_i^{(V)} > 0$ — интенсивности гибели клеток популяции A_i и вирионов популяции V_i за счёт процессов естественного старения и воздействия на них неспецифических факторов защиты организма человека, константа $\rho_i > 0$ — интенсивность производства вирионов популяции V_i клетками популяции A_i, константа $0 < \sigma_i < 1$ — доля клеток популяции A_i, погибающих в результате производства вирионов популяции V_i, константа $\beta_i > 0$ — интенсивность производства клеток популяции A_i в процессе контактов вирионов популяции V_i с клетками-мишенями. Предполагается, что численность популяции клеток-мишеней для вирионов поддерживается на постоянном и достаточно высоком уровне.

Дополним систему (2.1), (2.2) уравнениями и слагаемыми, описывающими перемещения клеток и вирионов между компартментами, без учёта производства вирионов в трубках, соединяющих компартменты. Для описания связей между компартментами введём $m \times m$ неотрицательные матрицы

$$\gamma^{(A)} = \bigl(\gamma_{ij}^{(A)}\bigr), \quad \gamma^{(V)} = \bigl(\gamma_{ij}^{(V)}\bigr),$$

элементы которых $\gamma_{ij}^{(A)}$, $\gamma_{ij}^{(V)}$ означают интенсивности поступления клеток популяции A_i и вирионов популяции V_i из N_i в P_{ij} для $i \neq j$. Принимаем, что для каждого $1 \leqslant i \leqslant m$ существует $1 \leqslant j \leqslant m$, $j \neq i$, такой, что $\gamma_{ij}^{(A)} > 0$, $\gamma_{ij}^{(V)} > 0$ и, кроме того, для указанного j верно $\gamma_{ji}^{(A)} = 0$, $\gamma_{ji}^{(V)} = 0$. Положим

$$\hat{\gamma}_i^{(A)} = \sum_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{m} \gamma_{ij}^{(A)} > 0, \quad \hat{\gamma}_i^{(V)} = \sum_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{m} \gamma_{ij}^{(V)} > 0.$$

Обозначим через $\mu_{ij}^{(A)} > 0$, $\mu_{ij}^{(V)} > 0$ интенсивности гибели клеток популяции A_{ij} и вирионов популяции V_{ij} в процессе перемещения по P_{ij}, $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $j \neq i$.

Следуя уравнениям модели (1.12), (1.13), получаем систему уравнений для $x_i(t)$, $x_{ij}(t)$, $y_i(t)$, $y_{ij}(t)$, а именно:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = -\bigl(\mu_i^{(A)} + \sigma_i\rho_i + \hat{\gamma}_i^{(A)}\bigr)x_i(t) + \beta_i y_i(t) + \sum_{\substack{k=1\\ k\neq i}}^{m} e^{-\mu_{ki}^{(A)}(t-h_{ki}(t))}\gamma_{ki}^{(A)} x_k(h_{ki}(t))\dot{h}_{ki}(t), \tag{2.3}$$

$$x_{ij}(t) = \int\limits_{h_{ij}(t)}^{t} e^{-\mu_{ij}^{(A)}(t-a)}\gamma_{ij}^{(A)} x_i(a)\,da, \tag{2.4}$$

$$\frac{dy_i(t)}{dt} = -\bigl(\mu_i^{(V)} + \beta_i + \hat{\gamma}_i^{(V)}\bigr)y_i(t) + \rho_i x_i(t) + \sum_{\substack{k=1\\ k\neq i}}^{m} e^{-\mu_{ki}^{(V)}(t-h_{ki}(t))}\gamma_{ki}^{(V)} y_k(h_{ki}(t))\dot{h}_{ki}(t), \tag{2.5}$$

$$y_{ij}(t) = \int\limits_{h_{ij}(t)}^{t} e^{-\mu_{ij}^{(V)}(t-a)}\gamma_{ij}^{(V)} y_i(a)\,da, \quad 1 \leqslant i, j \leqslant m, \quad j \neq i, \quad t \geqslant 0. \tag{2.6}$$

Систему уравнений (2.3)–(2.6) дополним начальными данными:

$$\begin{gathered} x_i(t) = x_i^0(t), \quad y_i(t) = y_i^0(t), \quad t \in [\tau_i; 0], \\ \tau_i = \min_{\substack{1\leqslant j\leqslant m\\ j\neq i\\ \gamma_{ij}^{(A)}\neq 0}} \bigl\{h_{ij}(0)\bigr\} < 0, \quad 1 \leqslant i \leqslant m. \end{gathered} \tag{2.7}$$

Под производными переменных $x_i(t)$, $y_i(t)$ при $t = 0$ понимаются их правосторонние производные, $1 \leqslant i \leqslant m$. Функции $x_i^0(t)$, $y_i^0(t)$, входящие в (2.7), неотрицательны и непрерывны,

$1 \leqslant i \leqslant m$. Учитывая, что рассматриваемая модель описывает динамику ВИЧ-1 инфекции в начальном периоде после инфицирования здорового человека, то в частном случае можно принять, что в (2.7) только одна из функций, например $y_1^0(t)$, отлична от нуля, тогда как остальные $x_i^0(t)$, $y_i^0(t)$ тождественно равны нулю.

Перейдём к уравнениям модели, учитывающим производство вирионов в трубках, соединяющих компартменты. Рассмотрим группу клеток U_{ij}, состоящую из клеток популяции A_{ij}, начавшую в момент времени s_0 перемещение из N_i в N_j по P_{ij}, где индекс j таков, что $\gamma_{ij}^{(A)} > 0$. Момент завершения перемещения обозначим через $s_0 + T_{ij}$, где $T_{ij} > 0$ — длительность перемещения. В процессе перемещения каждая из существующих клеток группы U_{ij} с интенсивностью $\rho_{ij} > 0$ производит вирионы, популяцию которых обозначим через W_{ij}. Принимаем, что каждый возникший вирион популяции W_{ij} перемещается «рядом» (в одном потоке) с клетками группы U_{ij} и завершает перемещение в тот же самый момент времени $s_0 + T_{ij}$. В процессе перемещения возникшие вирионы популяции W_{ij} погибают с интенсивностью $\mu_{ij}^{(V)}$, клетки группы U_{ij} погибают с интенсивностью $\mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij}$, где $0 < \sigma_{ij} < 1$. Численность группы клеток U_{ij} и численность вирионов популяции W_{ij} в момент времени $s \geqslant s_0$ обозначим соответственно через $u_{ij}(s)$, $w_{ij}(s)$, полагая, что $u_{ij}(s_0) = u_{ij}^0 > 0$. Уравнения для $u_{ij}(s)$, $w_{ij}(s)$ имеют вид

$$\frac{du_{ij}(s)}{ds} = -\big(\mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij}\big)u_{ij}(s), \tag{2.8}$$

$$\frac{dw_{ij}(s)}{ds} = -\mu_{ij}^{(V)} w_{ij}(s) + \rho_{ij}u_{ij}(s), \quad s > s_0, \tag{2.9}$$

$$u_{ij}(s_0) = u_{ij}^0, \quad w_{ij}(s_0) = 0. \tag{2.10}$$

Полагая $s = s_0 + T_{ij}$, из (2.8)–(2.10) находим, что

$$u_{ij}(s_0 + T_{ij}) = u_{ij}^0\, e^{-(\mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij})T_{ij}}, \tag{2.11}$$

$$w_{ij}(s_0 + T_{ij}) = u_{ij}^0 \rho_{ij} T_{ij}\, e^{-\mu_{ij}^{(V)}T_{ij}}, \quad \text{если} \quad \mu_{ij}^{(V)} = \mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij}, \tag{2.12}$$

$$\begin{gathered} w_{ij}(s_0 + T_{ij}) = \frac{u_{ij}^0 \rho_{ij}}{\mu_{ij}^{(V)} - \mu_{ij}^{(A)} - \sigma_{ij}\rho_{ij}} \big(e^{-(\mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij})T_{ij}} - e^{-\mu_{ij}^{(V)}T_{ij}}\big), \\ \text{если} \quad \mu_{ij}^{(V)} \neq \mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij}, \end{gathered} \tag{2.13}$$

Используя (2.12), (2.13), находим длительность перемещения T_{ij}^* между N_i и N_j по P_{ij}, при которой достигается максимальное значение $w_{ij}(s_0 + T_{ij}) = w_{ij}^*$. Опуская детали, получаем, что $w_{ij}^* = u_{ij}^0 \varphi_{ij}^*$, где

$$\varphi_{ij}^* = \frac{\rho_{ij}}{\mu_{ij}^{(V)}}\, e^{-1}, \quad T_{ij}^* = \frac{1}{\mu_{ij}^{(V)}}, \quad \text{если} \quad \mu_{ij}^{(V)} = \mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij}, \tag{2.14}$$

$$\begin{gathered} \varphi_{ij}^* = \frac{\rho_{ij}}{\mu_{ij}^{(V)}} (q_{ij})^{\frac{q_{ij}}{1 - q_{ij}}}, \quad q_{ij} = \frac{\mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij}}{\mu_{ij}^{(V)}}, \\ T_{ij}^* = \frac{1}{\mu_{ij}^{(V)} - \mu_{ij}^{(A)} - \sigma_{ij}\rho_{ij}} \ln \frac{\mu_{ij}^{(V)}}{\mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij}}, \quad \text{если} \quad \mu_{ij}^{(V)} \neq \mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij}. \end{gathered} \tag{2.15}$$

Введём в уравнения (2.5) слагаемые вида (2.12), (2.13), учитывающие дополнительный приток вирионов популяции V_i за счёт вирионов популяций W_{ki}, поступающих в N_i одновременно с потоком клеток популяции A_{ki}. В уравнениях (2.3), (2.4) учтём гибель клеток популяции A_{ij} с интенсивностью $\mu_{ij}^{(A)} + \sigma_{ij}\rho_{ij}$ вследствие производства вирионов популяции W_{ij}.

В итоге приходим к окончательной форме уравнений модели:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = -\big(\mu_i^{(A)} + \sigma_i\rho_i + \widehat{\gamma}_i^{(A)}\big)x_i(t) + \beta_i y_i(t) + \sum_{\substack{k=1\\k\neq i}}^{m} e^{-(\mu_{ki}^{(A)}+\sigma_{ki}\rho_{ki})(t-h_{ki}(t))}\gamma_{ki}^{(A)}x_k(h_{ki}(t))\dot{h}_{ki}(t), \quad (2.16)$$

$$x_{ij}(t) = \int\limits_{h_{ij}(t)}^{t} e^{-(\mu_{ij}^{(A)}+\sigma_{ij}\rho_{ij})(t-a)}\gamma_{ij}^{(A)}x_i(a)\,da, \quad (2.17)$$

$$\frac{dy_i(t)}{dt} = -\big(\mu_i^{(V)} + \beta_i + \widehat{\gamma}_i^{(V)}\big)y_i(t) + \rho_i x_i(t) + \sum_{\substack{k=1\\k\neq i}}^{m} e^{-\mu_{ki}^{(V)}(t-h_{ki}(t))}\gamma_{ki}^{(V)}y_k(h_{ki}(t))\dot{h}_{ki}(t) + \sum_{\substack{k=1\\k\neq i}}^{m} \eta_{ki}(t-h_{ki}(t))\gamma_{ki}^{(A)}x_k(h_{ki}(t))\dot{h}_{ki}(t), \quad (2.18)$$

$$y_{ij}(t) = \int\limits_{h_{ij}(t)}^{t} e^{-\mu_{ij}^{(V)}(t-a)}\gamma_{ij}^{(V)}y_i(a)\,da, \quad 1 \leqslant i,j \leqslant m, \quad j\neq i, \quad t\geqslant 0, \quad (2.19)$$

где функция $\eta_{ki}(t-h_{ki}(t))$ в уравнении (2.18) имеет вид

$$\eta_{ki}(t-h_{ki}(t)) = \rho_{ki}\,(t-h_{ki}(t))\,e^{-\mu_{ki}^{(V)}(t-h_{ki}(t))}, \quad \text{если} \quad \mu_{ki}^{(V)} = \mu_{ki}^{(A)} + \sigma_{ki}\rho_{ki}, \quad (2.20)$$

$$\eta_{ki}(t-h_{ki}(t)) = \frac{\rho_{ki}}{\mu_{ki}^{(V)} - \mu_{ki}^{(A)} - \sigma_{ki}\rho_{ki}}\big(e^{-(\mu_{ki}^{(A)}+\sigma_{ki}\rho_{ki})(t-h_{ki}(t))} - e^{-\mu_{ki}^{(V)}(t-h_{ki}(t))}\big), \quad \text{если} \quad \mu_{ki}^{(V)} \neq \mu_{ki}^{(A)} + \sigma_{ki}\rho_{ki}, \quad 1\leqslant k,i\leqslant m,\ k\neq i. \quad (2.21)$$

Функция $\eta_{ki}(t-h_{ki}(t))$, заданная формулами (2.20), (2.21), является неотрицательной и непрерывной, и отражает численность произведённых вирионов популяций W_{ki} в расчёте на одну клетку популяции A_{ki} с учётом гибели вирионов и клеток при их перемещении по трубке P_{ki}.

Отметим, что соотношения (2.17), (2.19) имеют нетривиальную форму для переменных $x_{ij}(t)$, $y_{ij}(t)$ в случае $\gamma_{ij}^{(A)} > 0$, $\gamma_{ij}^{(V)} > 0$, $1 \leqslant i,j \leqslant m$, $j\neq i$. Если при некоторых $1\leqslant i,j\leqslant m$, $j\neq i$, верно $\gamma_{ij}^{(A)} = 0$, $\gamma_{ij}^{(V)} = 0$, то полагаем, что $x_{ij}(t)\equiv 0$, $y_{ij}(t)\equiv 0$ для всех $t\in[0;\infty)$.

Систему уравнений (2.16)–(2.19) будем рассматривать совместно с начальными данными (2.7). Под производными переменных $x_i(t)$, $y_i(t)$ при $t=0$, как и ранее, понимаются их правосторонние производные, $1\leqslant i\leqslant m$.

2.3. Некоторые свойства решений модели

Исходя из структуры уравнений модели (2.16)–(2.19), (2.7), получаем, что для её исследования достаточно рассмотреть задачу Коши для системы дифференциальных уравнений (2.16), (2.18) с начальными данными (2.7). Решением задачи Коши (2.16), (2.18), (2.7) на промежутке $[0;\infty)$ назовём функции $x(t) = (x_1(t),\dots,x_m(t))^T$, $y(t) = (y_1(t),\dots,y_m(t))^T$, непрерывные (покомпонентно) на промежутках $[\tau_i;0]\cup[0;\infty)$, $1\leqslant i\leqslant m$, непрерывно дифференцируемые (покомпонентно) на промежутке $[0;\infty)$, удовлетворяющие начальным условиям (2.7) и уравнениям (2.16), (2.18) для всех $t\in[0;\infty)$ (с учётом правосторонних производных компонент $x(t)$, $y(t)$ при $t=0$). По аналогии с разд. 1 получаем, что задача Коши (2.16), (2.18), (2.7) имеет на промежутке $[0;\infty)$ единственное решение $x(t)$, $y(t)$ и это решение является неотрицательным (покомпонентно). Кроме того, решение $x(t)$, $y(t)$ на каждом конечном промежутке $[0;\tau]$, $\tau > 0$, непрерывным образом зависит от начальных функций. Исходя из свойств решения $x(t)$, $y(t)$, устанавливаем, что каждая из переменных модели $x_{ij}(t)$, $y_{ij}(t)$, заданная соответственно соотношением (2.17), (2.19) (при $\gamma_{ij}^{(A)} > 0$, $\gamma_{ij}^{(V)} > 0$), определена, непрерывна и неотрицательна на промежутке $[0;\infty)$.

Система уравнений (2.16), (2.18) имеет тривиальное решение $x(t) \equiv 0$, $y(t) \equiv 0$ при условии, что все начальные функции в (2.7) тождественно равны нулю. Из (2.17), (2.19) следует, что $x_{ij}(t) \equiv 0$, $y_{ij}(t) \equiv 0$ для всех $1 \leqslant i,j \leqslant m$, $j \neq i$. Тривиальное решение интерпретируется как отсутствие ВИЧ-1 инфекции в организме человека. Получим условия асимптотической устойчивости (неустойчивости) решения $x(t) \equiv 0$, $y(t) \equiv 0$.

Перепишем задачу Коши (2.16), (2.18), (2.7) в векторной форме. Введём диагональные матрицы

$$B_1 = \operatorname{diag}\big(\mu_1^{(A)} + \sigma_1\rho_1 + \widehat{\gamma}_1^{(A)}, \ldots, \mu_m^{(A)} + \sigma_m\rho_m + \hat{\gamma}_m^{(A)}\big),$$
$$B_2 = \operatorname{diag}\big(\mu_1^{(V)} + \beta_1 + \hat{\gamma}_1^{(V)}, \ldots, \mu_m^{(V)} + \beta_m + \hat{\gamma}_m^{(V)}\big),$$
$$B_3 = \operatorname{diag}\big(\beta_1, \ldots, \beta_m\big), \quad B_4 = \operatorname{diag}\big(\rho_1, \ldots, \rho_m\big),$$
$$B = \begin{pmatrix} B_1 & 0 \\ 0 & B_2 \end{pmatrix}.$$

Положим

$$z(t) = (z_1(t), \ldots, z_{2m}(t)) = (x_1(t), \ldots, x_m(t), y_1(t), \ldots, m_m(t))^T$$

и запишем (2.16), (2.18), (2.7) в виде

$$\frac{dz(t)}{dt} = -Bz(t) + \sum_{n=0}^{N} P_n(t) z(t - \omega_n(t)), \quad t \geqslant 0, \tag{2.22}$$
$$z(t) = \psi(t), \quad t \in [-\omega; 0]. \tag{2.23}$$

В уравнениях (2.22) выражения для матриц $P_n(t)$ и запаздываний $\omega_n(t)$ вытекают из уравнений системы (2.16), (2.18). Начальная функция $\psi(t)$ и запаздывание ω в (2.23) находятся из соотношений (2.7). Отметим, что $P_0(t) = P_0$ — постоянная матрица, состоящая из элементов матриц B_3 и B_4, запаздывание $\omega_0(t) \equiv 0$. Элементы матриц $P_n(t)$ и запаздывания $\omega_n(t)$ представляют собой неотрицательные и непрерывные функции, $1 \leqslant n \leqslant N$. Кроме того, для каждого $1 \leqslant n \leqslant N$ и всех $t \geqslant 0$ верно $0 < \omega_n^{(2)} \leqslant \omega_n(t) \leqslant \omega_n^{(1)}$, где $\omega_n^{(2)}$, $\omega_n^{(1)}$ — некоторые константы. Компоненты начальной функции $\psi(t)$ неотрицательны и непрерывны. Решение $z(t)$ задачи Коши (2.22), (2.23) понимается в том же смысле, что и решение задачи Коши (2.16), (2.18), (2.7).

2.3.1. Частный случай. Зафиксируем $1 \leqslant i \leqslant m$ и запишем уравнения для $x_i(t)$, $y_i(t)$ без учёта притока клеток и вирионов в компартмент N_i. По аналогии с уравнениями (2.1), (2.22) получаем

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = -\big(\mu_i^{(A)} + \sigma_i\rho_i + \hat{\gamma}_i^{(A)}\big)x_i(t) + \beta_i y_i(t), \tag{2.24}$$
$$\frac{dy_i(t)}{dt} = -\big(\mu_i^{(V)} + \beta_i + \hat{\gamma}_i^{(V)}\big)y_i(t) + \rho_i x_i(t). \tag{2.25}$$

Система (2.24), (2.25) относится к системам уравнений Важевского (позитивным системам) без запаздывания. Матрица

$$\begin{pmatrix} -\mu_i^{(A)} - \sigma_i\rho_i - \hat{\gamma}_i^{(A)} & \beta_i \\ \rho_i & -\mu_i^{(V)} - \beta_i - \hat{\gamma}_i^{(V)} \end{pmatrix},$$

задающая правые части уравнения (2.24), (2.25), является квазинеотрицательной и имеет вещественное собственное число λ_i^*, определяющее асимптотику поведения решения этой системы при $t \to +\infty$ (перронов корень). Положим

$$R_i^{(0)} = \frac{\rho_i \beta_i}{\big(\mu_i^{(A)} + \sigma_i \rho_i + \hat{\gamma}_i^{(A)}\big)\big(\mu_i^{(V)} + \beta_i + \hat{\gamma}_i^{(V)}\big)}. \tag{2.26}$$

Нетрудно показать, что при $R_i^{(0)} < 1$ перронов корень $\lambda_i^* < 0$ и если $R_i^{(0)} > 1$, то $\lambda_i^* > 0$. Система уравнений (2.24), (2.25) имеет тривиальное решение $x_i(t) \equiv 0$, $y_i(t) \equiv 0$. Для асимптотической устойчивости тривиального решения необходимо и достаточно выполнения неравенства $R_i^{(0)} < 1$. В случае $R_i^{(0)} > 1$ и неотрицательных начальных данных (тождественно не равных нулю) решение задачи Коши $x_i(t)$, $y_i(t)$ для системы (2.24), (2.25) таково, что

$$x_i(t) \sim c_i\, e^{\lambda_i^* t}, \quad y_i(t) \sim d_i\, e^{\lambda_i^* t}, \quad \lambda_i^* > 0, \quad c_i > 0, \quad d_i > 0, \quad t \to +\infty.$$

Учтём в уравнениях (2.24), (2.25) притоки из других компартментов, которые в силу непрерывности и неотрицательности всех компонент решения задачи Коши (2.16), (2.18), (2.7) также представляют собой непрерывные и неотрицательные функции. Используя результаты работы [17], устанавливаем, что при $R_i^{(0)} > 1$ сохраняется экспоненциальный рост компонент решения $x_i(t)$, $y_i(t)$ задачи Коши для системы (2.24), (2.25) при $t \to +\infty$. Отсюда получаем следующее утверждение: 1) неравенство $R_i^{(0)} > 1$ при некотором $1 \leqslant i \leqslant m$ является достаточным для неустойчивости решения $x(t) \equiv 0$, $y(t) \equiv 0$ системы (2.16), (2.18); 2) неравенства $R_i^{(0)} < 1$ для всех $1 \leqslant i \leqslant m$ необходимы для асимптотической устойчивости решения $x(t) \equiv 0$, $y(t) \equiv 0$ системы (2.16), (2.18).

2.3.2. Вариант модели с постоянным запаздыванием. Примем, что для каждого $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $j \neq i$, функция $h_{ij}(t)$ такова: $h_{ij}(t) = t - \omega_{ij}$, где $\omega_{ij} > 0$ — фиксированная константа, причём $\omega_{ij}^{(2)} \leqslant \omega_{ij} \leqslant \omega_{ij}^{(1)}$ (см. п. 1.1). Тогда задача Коши (2.16), (2.18), (2.7) принимает вид

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = -\big(\mu_i^{(A)} + \sigma_i \rho_i + \hat{\gamma}_i^{(A)}\big) x_i(t) + \beta_i y_i(t) + \sum_{\substack{k=1\\k\neq i}}^{m} e^{-\left(\mu_{ki}^{(A)} + \sigma_{ki}\rho_{ki}\right)\omega_{ki}} \gamma_{ki}^{(A)} x_k(t - \omega_{ki}), \tag{2.27}$$

$$\begin{aligned}\frac{dy_i(t)}{dt} &= -\big(\mu_i^{(V)} + \beta_i + \hat{\gamma}_i^{(V)}\big) y_i(t) + \rho_i x_i(t) \\ &+ \sum_{k=1,k\neq i}^{m} e^{-\mu_{ki}^{(V)}\omega_{ki}} \gamma_{ki}^{(V)} y_k(t - \omega_{ki}) + \sum_{\substack{k=1\\k\neq i}}^{m} \alpha_{ki}\gamma_{ki}^{(A)} x_k(t - \omega_{ki}), \quad 1 \leqslant i \leqslant m, \quad t \geqslant 0,\end{aligned} \tag{2.28}$$

$$x_i(t) = x_i^0(t), \quad y_i(t) = y_i^0(t), \quad t \in [\tau_i; 0], \quad \tau_i = \min_{\substack{1\leqslant j\leqslant m\\ j\neq i\\ \gamma_{ij}^{(A)}\neq 0}} \{-\omega_{ij}\} < 0, \quad 1 \leqslant i \leqslant m, \tag{2.29}$$

где константы α_{ki} заданы соотношениями

$$\alpha_{ki} = \rho_{ki}\, \omega_{ki}\, e^{-\mu_{ki}^{(V)}\omega_{ki}}, \quad \text{если} \quad \mu_{ki}^{(V)} = \mu_{ki}^{(A)} + \sigma_{ki}\rho_{ki}, \tag{2.30}$$

$$\begin{gathered}\alpha_{ki} = \frac{\rho_{ki}}{\mu_{ki}^{(V)} - \mu_{ki}^{(A)} - \sigma_{ki}\rho_{ki}} \big(e^{-(\mu_{ki}^{(A)} + \sigma_{ki}\rho_{ki})\omega_{ki}} - e^{-\mu_{ki}^{(V)}\omega_{ki}}\big), \\ \text{если} \quad \mu_{ki}^{(V)} \neq \mu_{ki}^{(A)} + \sigma_{ki}\rho_{ki}, \quad 1 \leqslant k, i \leqslant m, \quad k \neq i.\end{gathered} \tag{2.31}$$

Представим (2.27)–(2.29) в виде задачи Коши

$$\frac{dz(t)}{dt} = -Bz(t) + \sum_{n=0}^{N} P_n z(t-\omega_n), \quad t \geqslant 0, \tag{2.32}$$

$$z(t) = \psi(t), \quad t \in [-\omega; 0], \tag{2.33}$$

где в отличие от (2.22) все матрицы P_n и запаздывания ω_n не зависят от t и $\omega_0 = 0$. Конкретный вид P_n и ω_n, $0 \leqslant n \leqslant N$, вытекает из структуры уравнений (2.27), (2.29) и соотношений (2.31), (2.32).

Для изучения асимптотической устойчивости решения $x(t) \equiv 0$, $y(t) \equiv 0$ системы (2.27), (2.28), т. е. решения $z(t) \equiv 0$ системы (2.32) применим результаты работ [10, 11, 18, 19], опирающиеся на свойства матриц специального вида. Здесь и далее условимся, что для векторов $\xi^{(1)}, \xi^{(2)} \in \mathbb{R}^{2m}$ неравенства вида $\xi^{(1)} \leqslant \xi^{(2)}$, $\xi^{(2)} \geqslant \xi^{(1)}$, $\xi^{(1)} > 0$ понимаются покомпонентно.

Введём неотрицательные матрицы:

$$C_1 = \begin{pmatrix} 0 & p_{21}^{(A)}\gamma_{21}^{(A)} & \dots & p_{m1}^{(A)}\gamma_{m1}^{(A)} \\ p_{12}^{(A)}\gamma_{12}^{(A)} & 0 & \dots & p_{m2}^{(A)}\gamma_{m2}^{(A)} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_{1m}^{(A)}\gamma_{1m}^{(A)} & p_{2m}^{(A)}\gamma_{2m}^{(A)} & \dots & 0 \end{pmatrix}, \quad C_2 = \begin{pmatrix} 0 & \alpha_{21}^{(A)}\gamma_{21}^{(A)} & \dots & \alpha_{m1}^{(A)}\gamma_{m1}^{(A)} \\ \alpha_{12}^{(A)}\gamma_{12}^{(A)} & 0 & \dots & \alpha_{m2}^{(A)}\gamma_{m2}^{(A)} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \alpha_{1m}^{(A)}\gamma_{1m}^{(A)} & \alpha_{2m}^{(A)}\gamma_{2m}^{(A)} & \dots & 0 \end{pmatrix},$$

$$C_3 = \begin{pmatrix} 0 & p_{21}^{(V)}\gamma_{21}^{(V)} & \dots & p_{m1}^{(V)}\gamma_{m1}^{(V)} \\ p_{12}^{(V)}\gamma_{12}^{(V)} & 0 & \dots & p_{m2}^{(V)}\gamma_{m2}^{(V)} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_{1m}^{(V)}\gamma_{1m}^{(V)} & p_{2m}^{(V)}\gamma_{2m}^{(V)} & \dots & 0 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} C_1 & B_3 \\ C_2 + B_4 & C_3 \end{pmatrix},$$

где

$$p_{ki}^{(A)} = e^{-\left(\mu_{ki}^{(A)} + \sigma_{ki}\rho_{ki}\right)\omega_{ki}}, \quad p_{ki}^{(V)} = e^{-\mu_{ki}^{(V)}\omega_{ki}}, \quad 1 \leqslant k, i \leqslant m, \quad k \neq i.$$

Отметим, что матрицы C_1, C_2, C_2 являются разрежёнными, поскольку каждая строка этих матриц содержит всего лишь несколько отличных от нуля элементов и для всех $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $i \neq j$, верно $\gamma_{ij}^{(A)} \cdot \gamma_{ji}^{(A)} = 0$, $\gamma_{ij}^{(V)} \cdot \gamma_{ji}^{(V)} = 0$. Определим $2m \times 2m$ матрицу $G = (g_{ij})$ по формуле

$$G = B - \sum_{n=0}^{N} P_n = B - C. \tag{2.34}$$

Из (2.34) следует, что все внедиагональные элементы матрицы G неположительны. Матрицу G назовём невырожденной M-матрицей, если она не вырождена и матрица G^{-1} неотрицательна [20, 21]. Следующие утверждения эквивалентны [20, 21]: 1) G является невырожденной M-матрицей; 2) все собственные числа G имеют положительные вещественные части; 3) все угловые миноры G положительны; 4) существует $\xi \in R^{2m}$, $\xi > 0$, такой, что $G\xi > 0$; 5) матрица $(-G)$ удовлетворяет критерию Севастьянова — Котелянского.

Привлекая п. 2.3.1 и используя теоремы 1, 2 работы [19] для системы (2.32), приходим к следующим результатам.

Утверждение 3. *Для асимптотической устойчивости тривиального решения* $x(t) \equiv 0$, $y(t) \equiv 0$ *системы* (2.27), (2.28) *необходимо и достаточно, чтобы* G *была невырожденной* M*-матрицей.*

Утверждение 4. *Пусть выполнено хотя бы одно из неравенств*

$$R_1^{(0)} > 1, \dots, R_m^{(0)} > 1, \quad \det G < 0,$$

где $R_i^{(0)}$ *заданы формулами* (2.26). *Тогда тривиальное решение* $x(t) \equiv 0$, $y(t) \equiv 0$ *системы* (2.27), (2.28) *является неустойчивым.*

Заметим, что система дифференциальных уравнений (2.27), (2.28) является автономной. Тогда из асимптотической устойчивости решения $x(t) \equiv 0$, $y(t) \equiv 0$ следует его экспоненциальная устойчивость [7]. Используя работу [18], можно построить покомпонентные экспоненциальные оценки для решения $x(t)$, $y(t)$ задачи Коши (2.27)–(2.29), опирающиеся на свойства невырожденных M-матриц. Параметры, входящие в экспоненциальные оценки оценки, находятся как решения нелинейных систем неравенств специального вида, включающих элементы матрицы G и начальные функции из (2.29). Существование и алгоритм поиска решений указанных неравенств вытекает из свойств матрицы G при условии, что она является невырожденной M-матрицей.

2.3.3. Общий случай. Вернёмся к модели общего вида и рассмотрим задачу Коши (2.16), (2.18), (2.7) в форме задачи (2.22), (2.23). Применим к задаче (2.22), (2.23) теорию монотонных операторов [22–24], построив верхние оценки на компоненты решения $z(t)$. Для построения верхних оценок компонент решения $z(t)$ учтём структуру уравнений (2.22) и используем результаты работ [14, 25].

Опираясь на предположения п. 1.1, имеем соотношения

$$\omega_{ki}^{(2)} \leqslant t - h_{ki}(t) \leqslant \omega_{ki}^{(1)}, \quad 0 < \dot h_{ki}(t) \leqslant \nu_{ki}, \quad 1 \leqslant k, i \leqslant m, \quad k \neq i, \quad t \geqslant 0,$$

откуда получаем, что

$$\begin{gathered} e^{-\left(\mu_{ki}^{(A)} + \sigma_{ki}\rho_{ki}\right)(t - h_{ki}(t))} \dot h_{ki}(t) \leqslant \tilde p_{ki}^{(A)} = e^{-\left(\mu_{ki}^{(A)} + \sigma_{ki}\rho_{ki}\right)\omega_{ki}^{(2)}} \nu_{ki}, \\ e^{-\mu_{ki}^{(V)}(t - h_{ki}(t))} \dot h_{ki}(t) \leqslant \tilde p_{ki}^{(V)} = e^{-\mu_{ki}^{(V)}\omega_{ki}^{(2)}} \nu_{ki}, \quad 1 \leqslant k, i \leqslant m, \quad k \neq i, \quad t \geqslant 0. \end{gathered} \tag{2.35}$$

Зафиксируем $1 \leqslant k, i \leqslant m$, $k \neq i$, и рассмотрим функцию $\eta_{ki}(t - h_{ki}(t))$, заданную формулами (2.20), (2.21). Привлекая (2.14), (2.15), имеем, что

$$\max_{\omega_{ki}^{(2)} \leqslant s \leqslant \omega_{ki}^{(1)}} \{\eta_{ki}(s)\} = \tilde\alpha_{ki}, \quad \text{где} \quad \tilde\alpha_{ki} = \varphi_{ki}^*, \quad \text{если} \quad T_{ki}^* \in \big(\omega_{ki}^{(2)}; \omega_{ki}^{(1)}\big),$$

$$\begin{gathered} \tilde\alpha_{ki} = \max\big\{\eta_{ki}\big(\omega_{ki}^{(2)}\big), \eta_{ki}\big(\omega_{ki}^{(1)}\big)\big\}, \quad \text{если} \quad T_{ki}^* \notin \big(\omega_{ki}^{(2)}; \omega_{ki}^{(1)}\big), \\ \eta_{ki}(t - h_{ki}(t)) \leqslant \tilde\alpha_{ki}, \quad t \geqslant 0. \end{gathered} \tag{2.36}$$

Обращаясь к (2.22), введём для матриц $P_n(t)$ верхние оценки $\widetilde P_n$, где $\widetilde P_n$ — постоянные матрицы, содержащие элементы, указанные в (2.35), (2.36):

$$P_n(t) \leqslant \widetilde P_n, \quad 1 \leqslant n \leqslant N, \quad t \geqslant 0. \tag{2.37}$$

Неравенства (2.37) понимаются как неравенства между соответствующими элементами матриц. По аналогии с (2.34) рассмотрим матрицу

$$\widetilde G = B - \sum_{n=0}^{N} \widetilde P_n = B - \widetilde C, \tag{2.38}$$

где

$$\widetilde{C} = \begin{pmatrix} \widetilde{C}_1 & B_3 \\ \widetilde{C}_2 + B_4 & \widetilde{C}_3 \end{pmatrix},$$

матрицы $\widetilde{C}_1$, $\widetilde{C}_2$, $\widetilde{C}_3$ получены из матриц C_1, C_2, C_3 (см. п. 2.3.2), в которых константы $p_{ki}^{(A)}$, $p_{ki}^{(V)}$, α_{ki} заменены соответственно на $\tilde{p}_{ki}^{(A)}$, $\tilde{p}_{ki}^{(V)}$, $\tilde{\alpha}_{ki}$ (см. 2.35), (2.36)). Внедиагональные элементы матрицы $\widetilde{G}$ неположительны.

Используя формулу вариации постоянной, запишем задачу (2.22), (2.23) в эквивалентной интегральной форме:

$$z(t) = e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)} \sum_{n=0}^{N} P_n(a) z(a - \omega_n(a))\, da, \quad t \geqslant 0, \tag{2.39}$$

$$z(t) = \psi(t), \quad t \in [-\omega; 0], \tag{2.40}$$

где $e^{-B(t-a)}$ — диагональная матрица, $t \geqslant a \geqslant 0$, построенная на основе диагональной матрицы B. Решением задачи (2.39), (2.40) на промежутке $[0;\infty)$ будем называть непрерывную на промежутке $[-\omega;\infty)$ функцию $z(t)$, удовлетворяющую начальному условию (2.40) и уравнению (2.39) для всех $t \in [0;\infty)$.

Обозначим через Z_+ множество всех непрерывных функций $z = z(t)$ с неотрицательными компонентами, $t \in [-\omega;\infty)$. Если $z^{(1)}, z^{(2)} \in Z_+$, то для фиксированного $t \in [-\omega;\infty)$ неравенство $z^{(1)}(t) \leqslant z^{(2)}(t)$ понимается покомпонентно. Положим

$$f(t, z_t) = \sum_{n=0}^{N} P_n(t) z(t - \omega_n(t)), \quad \tilde{f}(z_t) = \sum_{n=0}^{N} \widetilde{P}_n z(t - \omega_n(t)), \quad t \geqslant 0, \quad z \in Z_+. \tag{2.41}$$

Исходя из (2.37), (2.41), имеем, что для каждого фиксированного $t \geqslant 0$ и каждой функции $z \in Z_+$ имеет место неравенство

$$0 \leqslant f(t, z_t) \leqslant \tilde{f}(z_t). \tag{2.42}$$

Предположим, что матрица $\widetilde{G}$, заданная формулой (2.38), является невырожденной M-матрицей. Тогда существует $\xi^{(0)} \in \mathbb{R}^{2m}$, $\xi^{(0)} > 0$, такой, что $\widetilde{G}\xi^{(0)} > 0$. Для каждой фиксированной начальной функции $\psi(t)$ из (2.40) можно подобрать такую константу $\gamma_0 > 0$, что вектор $w^{(0)} = \gamma_0 \xi^{(0)} > 0$ удовлетворяет неравенствам

$$\widetilde{C} w^{(0)} \leqslant B w^{(0)}, \quad w^{(0)} \geqslant \psi(t), \quad t \in [-\omega; 0]. \tag{2.43}$$

Пусть функция $z \in Z_+$ такова, что $z(t) = \psi(t)$, $t \in [-\omega; 0]$, $0 \leqslant z(t) \leqslant w^{(0)}$, $t \in [0;\infty)$. Используя (2.42), (2.43), имеем оценку

$$\begin{aligned} 0 \leqslant e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)} f(a, z_a)\, da \leqslant e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)} \tilde{f}(z_a)\, da \\ \leqslant e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)} \tilde{f}(w^{(0)})\, da = e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)} \widetilde{C} w^{(0)}\, da \\ = e^{-Bt}\psi(0) + (E - e^{-Bt}) B^{-1} \widetilde{C} w^{(0)} \leqslant w^{(0)}, \quad 0 \leqslant t < \infty. \end{aligned} \tag{2.44}$$

Применяя лемму 3 и теорему 2 работы [14], получаем, что решение $z(t)$ задачи (2.39), (2.40) существует и единственно на промежутке $[0;\infty)$ и, кроме того, для всех $t \in [-\omega;\infty)$ верно $0 \leqslant z(t) \leqslant w^{(0)}$.

Следуя [25], определим набор функций $\{w^{(k)}(t)\}$ по правилу

$$w^{(0)}(t) = w^{(0)}, \quad -\omega \leqslant t < \infty, \quad w^{(k)}(t) = \psi(t), \quad -\omega \leqslant t \leqslant 0,$$
$$w^{(k)}(t) = e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)}\tilde{f}(w_a^{(k-1)})\,da, \quad 0 \leqslant t < \infty, \quad k = 1, 2, 3, \ldots . \tag{2.45}$$

Для решения $z(t)$ и функций $w^{(k)}(t)$ из набора (2.45) выполнены неравенства

$$0 \leqslant z(t) \leqslant \cdots \leqslant w^{(k)}(t) \leqslant w^{(k-1)}(t) \leqslant \cdots \leqslant w^{(1)}(t) \leqslant w^{(0)}, \ 0 \leqslant t < \infty. \tag{2.46}$$

В самом деле, $0 \leqslant z(t) \leqslant w^{(0)}$, $0 \leqslant t < \infty$. Из (2.44), (2.42), (2.39) следует, что

$$0 \leqslant w^{(1)}(t) = e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)}\tilde{f}(w_a^{(0)})\,da = e^{-Bt}\psi(0) + (E - e^{-Bt})B^{-1}\widetilde{C}w^{(0)} \leqslant w^{(0)},$$

$$0 \leqslant z(t) = e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)}f(a, z_a)da \leqslant w^{(1)}(t), \quad 0 \leqslant t < \infty. \tag{2.47}$$

Опираясь на (2.39), (2.42), (2.44), (2.45), (2.47), получаем, что

$$0 \leqslant w^{(2)}(t) = e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)}\tilde{f}(w_a^{(1)})\,da \leqslant e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)}\tilde{f}(w_a^{(0)})\,da = w^{(1)}(t),$$

$$z(t) \leqslant e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)}f(a, w_a^{(1)})\,da$$
$$\leqslant e^{-Bt}\psi(0) + \int\limits_0^t e^{-B(t-a)}\tilde{f}(w_a^{(1)})\,da = w^{(2)}(t), \quad 0 \leqslant t < \infty. \tag{2.48}$$

Применяя метод математической индукции, убеждаемся в справедливости цепочки неравенств (2.46).

Покажем, что для каждого $k = 1, 2, 3, \ldots$ существует $\lim\limits_{t\to+\infty} w^{(k)}(t) = \widetilde{w}^{(k)}$, $0 \leqslant \widetilde{w}^{(k)} \leqslant w^{(0)}$ и, кроме того,

$$\widetilde{w}^{(k)} = B^{-1}\widetilde{C}\widetilde{w}^{(k-1)}, \quad k = 1, 2, 3, \ldots . \tag{2.49}$$

Имеем, что $0 \leqslant \lim\limits_{t\to+\infty} w^{(1)}(t) = \widetilde{w}^{(1)} = B^{-1}\widetilde{C}w^{(0)} \leqslant w^{(0)}$. Учтём, что в уравнениях (2.22) запаздывания $\omega_n(t)$ ограничены. Следовательно, если $t \to +\infty$, то $t - \omega_n(t) \to +\infty$, $1 \leqslant n \leqslant N$. Повторяя выкладки, приведённые при доказательстве леммы 2 работы [25] (в частности, используя правило Лопиталя в форме Штольца [17]), находим, что существует

$$0 \leqslant \lim_{t\to+\infty} w^{(2)}(t) = \widetilde{w}^{(2)} = B^{-1}\widetilde{C}w^{(1)} \leqslant w^{(0)}.$$

Далее по индукции устанавливаем существование $\lim\limits_{t\to+\infty} w^{(k)}(t) = \widetilde{w}^{(k)}$ и справедливость соотношений (2.49).

Перейдём в (2.46) к пределу при $t \to +\infty$, откуда получим цепочку неравенств

$$0 \leqslant \liminf_{t\to+\infty} z(t) \leqslant \limsup_{t\to+\infty} z(t) \leqslant \cdots \leqslant \widetilde{w}^{(k)} \leqslant \widetilde{w}^{(k-1)} \leqslant \cdots \leqslant \widetilde{w}^{(1)} \leqslant w^{(0)}. \tag{2.50}$$

Полагая в (2.50) $k \to \infty$, приходим к неравенству

$$0 \leqslant \liminf_{t\to+\infty} z(t) \leqslant \limsup_{t\to+\infty} x(t) \leqslant w^{(*)}, \tag{2.51}$$

где $w^{(*)} = \lim\limits_{k\to\infty} \widetilde{w}^{(k)}$. Переходя в (2.49) к пределу при $k \to \infty$, находим, что $w^{(*)}$ удовлетворяет уравнению $w^{(*)} = B^{-1}\widetilde{C}w^{(*)}$. Используя (2.38), приходим к уравнению $\widetilde{G}w^{(*)} = 0$. По предположению, матрица $\widetilde{G}$ не вырождена. Тогда $w^{(*)} = 0$, и из (2.51) следует, что существует $\lim\limits_{t\to+\infty} z(t) = 0$.

Утверждение 5. *Пусть матрица $\widetilde{G}$, заданная формулой* (2.38)*, является невырожденной M-матрицей. Тогда:* 1) *решение $z(t)$ задачи Коши* (2.22), (2.23) *таково, что $0 \leqslant z(t) \leqslant w^{(0)}$, $t \in [-\omega; \infty)$, где $w^{(0)}$ зависит от $\widetilde{G}$ и начальной функции $\psi(t)$;* 2) *$z(t) \to 0$ при $t \to +\infty$;* 3) *тривиальное решение $x(t) \equiv 0$, $y(t) \equiv 0$ системы* (2.16), (2.18) *является асимптотически устойчивым.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе описан подход к построению компартментных моделей живых систем на основе линейных дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием, дополненных линейными интегральными уравнениями. Важным аспектом представленных моделей является параметризация процесса перемещения частиц различных популяций между компартментами N_i, N_j в виде функций $t - h_{ij}(t)$, отражающих длительность перемещения по трубке P_{ij}, $1 \leqslant i, j \leqslant m$, $i \neq j$. Для компартментной модели динамики ВИЧ-1 инфекции такая параметризация позволяет отказаться от явного использования уравнений гидродинамики, описывающих течение лимфы между лимфоузлами. Вместе с тем, применение уравнений гидродинамики даёт возможность оценить длительности перемещений клеток и вирионов между соседними лимфоузлами [5, 26].

Система уравнений модели (1.12)–(1.14) и утверждения 1, 2 естественным образом обобщаются на случай, когда скорости притоков частиц различных популяций из внешнего источника являются переменными, т. е. $r_i = r_i(t)$, где $r_i(t)$ представляют собой неотрицательные, непрерывные и ограниченные сверху на промежутке $[0; \infty)$ функции, $1 \leqslant i \leqslant m$.

Утверждения 3–5 устанавливают условия на параметры математической модели динамики ВИЧ-1 инфекции, при которых с течением времени происходит полное искоренение этой инфекции в организме человека. Проверка указанных условий сводится к изучению матриц G и $\widetilde{G}$, заданных формулами (2.34) и (2.38). Полученные результаты могут быть использованы для разработки и исследования модели динамики ВИЧ-1 инфекции, сочетающей нелинейные уравнения с запаздыванием в отдельно взятом лимфоузле [16] и уравнения компартментной модели, описывающие перемещения вирионов и клеток различных типов между лимфоузлами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беллман Р.* Математические методы в медицине. М.: Мир, 1987.
2. *Дагаев В. Н, Новосельцев В. Н.* Параметризация фармакокинетических моделей для анализа процессов управления в организме // Автоматика и телемеханика. 1995. Вып. 4. С. 130–144.

3. *Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б.* Прикладная фармакокинетика: Основные положения и клиническое применение. М.: Изд-во РАМН, 2003.
4. *Nakaoka S., Shingo I., Sato K.* Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network // J. Math. Biol. 2016. V. 72. P. 909–938.
5. *Mozokhina A. S., Mukhin S. I., Lobov G. I.* Pump efficiency of lymphatic vessels: numeric estimation // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2019. V. 5, N 34. P. 261–268.
6. *Savinkov R., Grebennikov D., Puchkova D., Chereshnev V., Sazonov I., Bocharov G.* Graph theory for modeling and analysis of the human lymphatic system // Mathematics. 2020. V. 8, N 12. P. 2236.
7. *Колмановский В. Б., Носов В. Р.* Устойчивость и периодические режимы регулируемых систем с последействием. М.: Наука, 1981.
8. *Mazanov A.* Stability of multi-pool models with lag // J. Theor. Biol. 1976. V. 59. P. 429–442.
9. *Gyori I., Eller J.* Compartmental systems with pipes // Math. Bios. 1981. V. 53. P. 223–247.
10. *Оболенский А. Ю.* Об устойчивости решений автономных систем Важевского с запаздыванием // Укр. мат. журн. 1983. Т. 35. С. 574–579.
11. *Перцев Н. В.* Двусторонние оценки на решения задачи Коши для систем линейных дифференциальных уравнений Важевского с запаздыванием // Сиб. мат. журн. 2013. Т. 54, № 6. С. 1368–1379.
12. *Александров А. Ю.* Построение функционалов Ляпунова—Красовского для некоторых классов позитивных систем с запаздыванием // Сиб. мат. журн. 2018. Т. 59, № 5. С. 957–969.
13. *Хейл Дж.* Теория функционально-дифференциальных уравнений. М.: Мир, 1984.
14. *Перцев Н. В.* Глобальная разрешимость и оценки решений задачи Коши для функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием, используемых в моделях живых систем // Сиб. мат. журн. 2018. Т. 59, № 1. С. 143-157.
15. *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: Ин-т компьютерных исследований, 2016.
16. *Pertsev N., Loginov K., Bocharov G.* Nonlinear effects in the dynamics of HIV-1 infection predicted by mathematical model with multiple delays // Discrete and Continuous Dynamical Systems. Series S. 2020. V. 13, N 9. P. 2365–2384.
17. *Демидович Б. П.* Лекции по математической теории устойчивости. М.: Наука, 1967.
18. *Перцев Н. В.* Применение M-матриц для построения экспоненциальных оценок решений задачи Коши для некоторых систем линейных разностных и дифференциальных уравнений // Мат. труды. 2013. Т. 16, № 2. С. 111–141.
19. *Перцев Н. В.* Об устойчивости решений линейных дифференциальных уравнений с запаздыванием, возникающих в моделях живых систем // Мат. труды. 2019. Т. 22, № 2. С. 157–174.
20. *Воеводин В. В., Кузнецов Ю. А.* Матрицы и вычисления. М.: Наука, 1984.
21. *Berman A., Plemmons R. J.* Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences. N. Y.: Acad. Press, 1979.
22. *Красносельский М. А., Вайникко Г. М., Забрейко П. П., Рутицкий Я. Б., Стеценко В. Я.* Приближённое решение операторных уравнений. М.: Наука, 1969.
23. *Цалюк З. Б.* Интегральные уравнения Вольтерра // Итоги науки и техники. . 1977. Т. 15. С. 131–198 (Сер. Мат. анализ).
24. *Agarwal R. P., Berezansky L., Braverman E., Domoshnitsky A.* Nonoscillation Theory of Functional Differential Equations with Applications. N. Y.: Springer-Verl., 2012.
25. *Перцев Н. В.* Исследование решений математических моделей эпидемических процессов, обладающих общими структурными свойствами // Сиб. журн. индустр. математики. 2015. Т. 18, № 2. С. 85–98.
26. *Mozokhina A. S., Mukhin S. I.* Some exact solutions to the problem of a liquid flow in a contracting elastic vessel // Math. Models and Comp. Simulations. 2019. V. 11. P. 894–904.

SIBERIAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MATHEMATICS

UDC 517.929:57

APPLICATION OF DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH VARIABLE DELAY IN THE COMPARTMENTAL MODELS OF LIVING SYSTEMS

 N. V. Pertsev

Sobolev Institute of Mathematics SB RAS,
pr. Acad. Koptyuga 4, Novosibirsk 630090, Russia

E-mail: homlab@ya.ru

Received 07.04.2021, revised 07.04.2021, accepted 24.06.2021

Abstract. An approach to the construction of compartmental models of living systems based on linear nonautonomous differential equations with variable delay is presented. Differential equations describing the dynamics of the number of elements of the living system located in compartments are supplemented by a set of linear integral equations that reflect the dynamics of the number of elements in the process of movement between compartments. The model contains nonnegative initial data that takes into account the prehistory of the dynamics of the number of elements of the living system. The existence, uniqueness, and nonnegativity of solutions of the model on the semi-axis are established. Two-side estimates for the sum of all components of the solution are obtained. The exponential stability of the trivial solution of the system of differential equations in the absence of an external source of influx of elements of living systems is shown. A compartmental model of the dynamics of HIV-1 infection in the body of an infected person is considered. To study the model, the properties of nonsingular M-matrices are used. The conditions for exponential and asymptotic stability of the trivial solution of the model are established. The obtained relations are interpreted as the conditions for eradication of HIV-1 infection due to nonspecific factors of the human body protection.

Keywords: linear differential equations with variable delay, system of Wazewski equations, positive system, asymptotic stability, nonsingular M-matrix, compartmental model, HIV-1 infection.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2021.24.305

REFERENCES

1. Bellman R. Mathematical Methods in Medicine. Cleveland: World Sci. Pubbl., 1983.
2. Dagaev V.N, Novosel'tsev V.N. Parametrization of pharmacokinetic models for analysis of the control processes in living organisms. *Avtomat. Telemekh.*, 1995, Vyp. 4, pp. 130–144.
3. Sergienko V.I., Dzhelliff R., Bondareva I.B. Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozheniya i klinicheskoe primenenie [Applied pharmacokinetics: fundamentals and clinical applications]. Moscow: Izd. Ross. Akad. Med. Nauk, 2003 (in Russian).
4. Nakaoka S., Shingo I., Sato K. Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network. *J. Math. Biol.*, 2016, Vol. 72, pp. 909–938.
5. Mozokhina A.S., Mukhin S.I., Lobov G.I. Pump efficiency of lymphatic vessels: numeric estimation. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*, 2019, Vol. 5, No. 34, pp. 261–268.
6. Savinkov R., Grebennikov D., Puchkova D., Chereshnev V., Sazonov I., Bocharov G. Graph theory for modeling and analysis of the human lymphatic system. *Mathematics*, 2020, Vol. 8, No. 12, pp. 2236.
7. Kolmanovskii V B., Nosov V.R. Ustoichivost' i periodicheskie rezhimy reguliruemykh sistem s posledeistviem [Stability and periodic modes of controlled systems with aftereffect] (in Russian). Moscow: Nauka, 1981.

English translation is published in Journal of Applied and Industrial Mathematics, 2021, Vol. 15, No. 3.

8. Mazanov A. Stability of multi-pool models with lag. *J. Theor. Biol.*, 1976, Vol. 59, pp. 429–442.
9. Gyori I., Eller J. Compartmental systems with pipes. *Math. Bios.*, 1981, Vol. 53, pp. 223–247.
10. Obolenskii A.Yu. Stability of solutions of autonomous wazewski systems with delayed action. *Ukrain. Mat. Zh.*, 1983, Vol. 35, pp. 574–579.
11. Pertsev N.V. Two-sided estimates for solutions to the Cauchy problem for wazewski linear differential systems with delay. *Siberian Math. J.*, 2013, Vol. 54, No. 6, pp. 1088–1097.
12. Aleksandrov A.Yu. Construction of the Lyapunov–Krasovskii functionals for some classes of positive delay systems. *Siberian Math. J.*, 2018, Vol. 59, No. 5, pp. 753–762.
13. Kheil J.K. Theory of Functional Differential Equations. N. Y.: Springer-Verl., 1977.
14. 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 Math. J.*, 2018, Vol. 59, No. 1, pp. 113–125.
15. Chereshnev V.A., Bocharov G.A., Kim A.V., Bazhan S.I., Gainova I.A., Krasovskii A.N., Shmagel' N. G., Ivanov A. V., Safronov M. A., Tret'yakova R. M. Introduction to problems of modeling and control of the dynamics of HIV infection. Moscow; Izhevsk: Institute for Computer Research, 2016.
16. Pertsev N., Loginov K., Bocharov G. Nonlinear effects in the dynamics of HIV-1 infection predicted by mathematical model with multiple delays. *Discrete and Continuous Dynamical Systems. Series S.*, 2020, Vol. 13, No. 9, pp. 2365–2384.
17. Demidovich B.P. Lectures on mathematical theory of stability. Moscow: Nauka, 1967.
18. Pertsev N.V. Application of M-matrices in construction of exponential estimates for solutions to the Cauchy problem for systems of linear difference and differential equations. *Siberian Adv. Math.*, 2014, Vol. 24, No. 2, pp. 240–2601.
19. Pertsev N.V. Stability of linear delay differential equations arising in models of living systems. *Siberian Adv. Math.*, 2020, Vol. 30, No. 2, pp. 43–54.
20. Voevodin V.V., Kuznetsov Yu.A. Matrices and Calculations. Moscow: Nauka, 1984 (in Russian).
21. Berman A., Plemmons R.J. Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences. N. Y.: Acad. Press, 1979.
22. Krasnosel'skii M.A., Vainikko G.M., Zabreiko P.P., Rutitskii Ya.B., Stetsenko V.Ya. Approximate Solution of Operator Equations. Moscow: Nauka, 1969.
23. Tsalyuk Z.B. Volterra integral equations. *Results of Science and Technology*, 1977, Vol. 15, pp. 131–198 (Ser. Mat. Analiz).
24. Agarwal R.P., Berezansky L., Braverman E., Domoshnitsky A. Nonoscillation Theory of Functional Differential Equations with Applications. N. Y.: Springer-Verl., 2012.
25. Pertsev N.V. Study of solutions of mathematical models of epidemic processes with common structural properties. *Sibir. Zh. Ind. Mat.*, 2015, Vol. 18, No. 2, pp. 85–98.
26. Mozokhina A.S., Mukhin S.I. Some exact solutions to the problem of a liquid flow in a contracting elastic vessel. *Math. Models and Comp. Simulations*, 2019. Vol. 11, pp. 894–904.