

УДК: 517.958:57

Применение М-матриц для исследования математических моделей живых систем

Перцев Н.В.*¹, Пичугин Б.Ю.†¹, Пичугина А.Н.‡²

¹Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Омский филиал, Омск, Россия

²Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского, Омск, Россия

Аннотация. Представлены результаты применения М-матриц к исследованию устойчивости положений равновесия дифференциальных уравнений, используемых в моделях живых систем. Рассмотрены модели, описываемые дифференциальными уравнениями с несколькими запаздываниями, включая распределенное запаздывание, и системами дифференциальных уравнений высокой размерности. Для анализа устойчивости положений равновесия применяется метод линеаризации. Возникающие системы линейных дифференциальных уравнений обладают специфической структурой правых частей, позволяющей эффективно использовать свойства М-матриц. В качестве примеров представлены результаты исследований моделей в задачах иммунологии, эпидемиологии и экологии.

Ключевые слова: математические модели живых систем, математические модели в иммунологии, эпидемиологии, экологии, дифференциальные уравнения с запаздыванием, системы дифференциальных уравнений высокой размерности, устойчивость, М-матрица.

ВВЕДЕНИЕ

Математические модели живых систем, использующие дифференциальные уравнения, условно можно разделить на два семейства.

К *первому семейству* отнесём модели малой размерности с небольшим числом параметров. Как правило, такие модели допускают простое аналитическое или численное исследование и возможность оценки своих параметров по реальным данным.

Ко *второму семейству* относятся модели, обладающие высокой размерностью или большим числом параметров, или запаздыванием, или существенной нелинейностью. Такие модели трудны для аналитического и численного исследования.

В ряде случаев дифференциальные уравнения второго семейства имеют специфическую структуру, обусловленную учетом положительных и отрицательных обратных связей при описании притока, воспроизводства и гибели элементов живых систем. Кроме того, характерной особенностью многих моделей является наличие определенных стадий развития тех или иных элементов живых систем. Продолжительности этих стадий представляют собой фиксированные константы или величины, описываемые с помощью некоторых функций распределения. Перечисленные особенности, включая и большое число используемых в моделях переменных, требуют

*homlab@ya.ru

†boris.pichugin@gmail.com

‡anna.pichugina@gmail.com

привлечения достаточно сложного математического аппарата для изучения поведения решений указанных моделей. Один из возможных подходов состоит в применении теории монотонных операторов и свойств матриц специального вида, в частности, М-матриц.

Настоящая статья посвящена применению М-матриц к исследованию устойчивости положений равновесия моделей живых систем второго семейства. Статья имеет две основные части. В первой части приводятся необходимые сведения из теории матриц, теории устойчивости линейных систем дифференциальных уравнений с запаздыванием и оценки решений задачи Коши для линейных неоднородных систем дифференциальных уравнений. Во второй части представлены результаты анализа нескольких моделей, возникающих в задачах иммунологии, эпидемиологии и экологии, которые допускают исследование при помощи М-матриц. Отдельные результаты разделов 4, 7, 8 второй части, опубликованы в более ранних работах авторов и их соавторов. Материал разделов 5, 6 является новым.

Каждая из рассматриваемых в разделах 4–8 моделей обладает своей спецификой: либо содержит несколько запаздываний, включая распределенное запаздывание, либо имеет высокую размерность. Изучение устойчивости положений равновесия указанных моделей с помощью метода линеаризации наталкивается на значительные трудности при анализе корней характеристического уравнения и применении функций Ляпунова или функционалов Ляпунова–Красовского. Вместе с тем системы линейного приближения этих моделей позволяют эффективно применить теорию М-матриц и получить необходимые и достаточные условия асимптотической устойчивости.

В заключительном разделе перечислен ряд типовых задач, возникающих при исследовании моделей живых систем и требующих применения разнообразных математических методов.

НЕОБХОДИМЫЕ СВЕДЕНИЯ ИЗ ТЕОРИИ МАТРИЦ И ТЕОРИИ УСТОЙЧИВОСТИ

1. Сведения из теории матриц

Пусть $v \in \mathbb{R}^m$ – некоторый вектор, а $S = (s_{ij})$ – некоторая вещественная $m \times m$ матрица. Тогда, следуя работам [1, 2, 3, 4, 5, 6], примем, что

- v^T – транспонированный вектор;
- выражения $v > 0$, $v \geq 0$, $v < 0$, $v \leq 0$ имеют смысл неравенств, выполненных для всех компонент вектора v ;
- $\|v\|_1 = \sum_{i=1}^m |v_i|$ – L_1 норма вектора v в пространстве \mathbb{R}^m ;
- S^T – транспонированная матрица;
- $\|S\|_1 = \max_j \sum_i |s_{ij}|$ – норма матрицы, согласованная с нормой вектора $\|\cdot\|_1$;
- $S^+ = (|s_{ij}|)$;
- S – неотрицательная матрица, если $s_{ij} \geq 0$ для всех i, j ;
- S – квазинеотрицательная (метцлерова) матрица, если $s_{ij} \geq 0$ для всех $i \neq j$;
- S – устойчивая (гурвицева) матрица, если все её собственные числа имеют отрицательную вещественную часть;

- S – невырожденная M -матрица, если $s_{ij} \leq 0$ для всех $i \neq j$, S невырождена, и матрица S^{-1} – неотрицательна.

В статье будут использованы следующие утверждения [1, 6].

Теорема 1 (критерий Севастьянова–Котелянского). Пусть матрица S квазинеотрицательна. Тогда для того, чтобы S была устойчивой необходимо и достаточно, чтобы для каждого углового минора M_k размера $k \times k$ матрицы S выполнялось неравенство $(-1)^k M_k > 0$.

Теорема 2. Пусть вещественная квадратная матрица S такова, что $s_{ij} \leq 0$ для всех $i \neq j$. Тогда следующие утверждения эквивалентны:

- S является невырожденной M -матрицей;
- все угловые миноры S положительны;
- матрица $(-S)$ удовлетворяет критерию Севастьянова–Котелянского;
- существует $\xi \in \mathbb{R}^m$ такой, что $\xi > 0$ и $S\xi > 0$;
- существует $\psi \in \mathbb{R}^m$ такой, что $\psi > 0$ и $S^T\psi > 0$.

В качестве примера рассмотрим матрицу

$$S = \begin{pmatrix} 1.5 & -1 & 0 \\ -0.8 & 1.2 & -0.1 \\ 0 & -0.2 & 2 \end{pmatrix}.$$

Матрица S является невырожденной M -матрицей, так как все угловые миноры этой матрицы положительны: $M_1 = 1.5$, $M_2 = 1$, $M_3 = 1.97$. Вектор $\xi = (\xi_1, \xi_2, \xi_3)^T$, удовлетворяющий условию $\xi > 0$, $S\xi > 0$, ищется как решение системы неравенств

$$\xi_1 > 0, \quad \xi_2 > 0, \quad \xi_3 > 0,$$

$$1.5 \xi_1 - \xi_2 > 0, \quad -0.8 \xi_1 + 1.2 \xi_2 - 0.1 \xi_3 > 0, \quad -0.2 \xi_2 + 2 \xi_3 > 0.$$

Видно, что решением этой системы является вектор $\xi = (1, 1, 1)^T$. В свою очередь, решением системы неравенств $\psi > 0$, $S^T\psi > 0$, является вектор $\psi = (2, 2, 1)^T$.

2. M -матрицы в системах дифференциальных уравнений с запаздыванием

Пусть $x(t) : \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}^m$ – вектор-функция вещественного аргумента t . Рассмотрим систему дифференциальных уравнений с запаздыванием

$$\frac{dx(t)}{dt} = \sum_{k=0}^n A_k x(t - \omega_k) + \int_{-\tau}^0 A_{n+1}(\theta) x(t + \theta) d\theta - Bx(t), \quad t \in [0; \infty), \quad (1)$$

дополненную начальным условием

$$x(t) = \varphi(t), \quad t \in [-\omega; 0], \quad \omega = \max\{\omega_1, \dots, \omega_n, \tau\}, \quad (2)$$

где $A_k = (a_{ij}^{(k)})$ – вещественные $m \times m$ матрицы; $A_{n+1}(\theta) = (a_{ij}^{(n+1)}(\theta))$ – $m \times m$ матрица с интегрируемыми по Риману элементами; $\omega_0 = 0$, $\omega_k \in (0; \infty)$, $k \geq 1$, – длительности точечных запаздываний; $\tau \in [0; \infty)$ – длительность распределённого запаздывания; ω – общая длительность запаздывания; $B = \text{diag}(b_{11}, \dots, b_{mm})$ – диагональная матрица с

элементами $b_{ii} > 0$; $\varphi(t) \in \mathbb{R}^m$ – заданная непрерывная на $[-\omega; 0]$ функция. При $t = 0$ под $\frac{dx(t)}{dt}$ понимаем правостороннюю производную:

$$\frac{dx(0)}{dt} = \sum_{k=0}^n A_k \varphi(-\omega_k) + \int_{-\tau}^0 A_{n+1}(\theta) \varphi(\theta) d\theta - B \varphi(0).$$

Следуя [7, 8], решением системы (1) с начальным условием (2) на промежутке $[0; \infty)$ назовем непрерывную на промежутке $[-\omega; \infty)$ функцию $x(t)$, непрерывно дифференцируемую на промежутке $[0; \infty)$, удовлетворяющую уравнениям системы (1) и начальному условию (2).

При $\varphi \equiv 0$ система (1) имеет тривиальное решение $x(t) \equiv 0$.

Определение 1. *Тривиальное решение системы (1) называется устойчивым (по Ляпунову), если для любого $\epsilon > 0$ можно указать такое число $\delta > 0$, что из неравенства*

$$\max_{t \in [-\omega; 0]} \|\varphi(t)\|_1 < \delta$$

будет следовать неравенство $\|x(t)\|_1 < \epsilon$ при всех $t \in [0; \infty)$.

Определение 2. *Устойчивое тривиальное решение системы (1) называется асимптотически устойчивым (по Ляпунову), если для любой φ существует*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = 0.$$

Приведем две теоремы, которые устанавливают необходимые и достаточные условия асимптотической устойчивости тривиального решения системы (1) [9, 10, 11].

Теорема 3. *Пусть матрицы $A_0, A_1, \dots, A_n, A_{n+1}(\theta)$, входящие в (1), являются неотрицательными. Обозначим:*

$$A_{\Sigma} = \sum_{k=0}^n A_k + \int_{-\tau}^0 A_{n+1}(\theta) d\theta.$$

Тривиальное решение системы (1) асимптотически устойчиво тогда и только тогда, когда матрица $A_{\Sigma} - B$ удовлетворяет критерию Севастьянова–Котелянского или, равносильно, $B - A_{\Sigma}$ является невырожденной М-матрицей.

Теорема 4. *Пусть хотя бы одна из матриц $A_0, A_1, \dots, A_n, A_{n+1}(\theta)$, входящих в (1), не является неотрицательной. Положим*

$$A_{\Sigma}^+ = \sum_{k=0}^n A_k^+ + \int_{-\tau}^0 A_{n+1}^+(\theta) d\theta.$$

Для асимптотической устойчивости тривиального решения системы (1) достаточно, чтобы матрица $A_{\Sigma}^+ - B$ удовлетворяла критерию Севастьянова–Котелянского или, равносильно, $B - A_{\Sigma}^+$ являлась бы невырожденной М-матрицей.

В качестве примера рассмотрим систему (1) следующего вида

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \int_{-2}^0 x_2(t + \theta) d\theta - 1.5x_1(t), \tag{3}$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = 0.5x_1(t) + 0.3x_1(t - 1) - 1.2x_2(t). \tag{4}$$

Матрицы B , A_Σ и $B - A_\Sigma$ таковы:

$$B = \begin{pmatrix} 1.5 & 0 \\ 0 & 1.2 \end{pmatrix}, \quad A_\Sigma = \begin{pmatrix} 0 & 2 \\ 0.8 & 0 \end{pmatrix}, \quad B - A_\Sigma = \begin{pmatrix} 1.5 & -2 \\ -0.8 & 1.2 \end{pmatrix}.$$

Все угловые миноры матрицы $B - A_\Sigma$ положительны, значит она является невырожденной М-матрицей. Следовательно, тривиальное решение системы (3), (4) является асимптотически устойчивым.

3. Оценки решений задачи Коши для линейных неоднородных систем дифференциальных уравнений

Рассмотрим задачу Коши

$$\frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) + f(t), \quad t \in [0; \infty), \quad (5)$$

$$x(0) = x_0 \in \mathbb{R}^m, \quad (6)$$

где $x(t) : \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}^m$ – искомая вектор-функция; A – заданная вещественная $m \times m$ матрица; $f(t) : \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}^m$ – заданная непрерывная на промежутке $[0; \infty)$ вектор-функция; при $t = 0$ под $\frac{dx(t)}{dt}$ понимаем правостороннюю производную:

$$\frac{dx(0)}{dt} = Ax_0 + f(0).$$

Решением задачи Коши (5), (6) на промежутке $[0, \infty)$ назовем непрерывно дифференцируемую на $[0; \infty)$ функцию $x(t)$, удовлетворяющую уравнениям системы (5) и начальному условию (6).

Задача Коши (5), (6) имеет единственное решение $x(t)$, и его можно записать в виде

$$x(t) = e^{At}x_0 + \int_0^t e^{A(t-s)}f(s)ds, \quad t \in [0; \infty). \quad (7)$$

Выражения вида e^{At} , $e^{A(t-s)}$, входящие в (7), означают матричные экспоненты [3, 12].

Если матрица A устойчивая (гурвицева), то при $t \geq 0$, $t - s \geq 0$, имеют место оценки

$$\|e^{At}\|_1 \leq b e^{-\alpha t}, \quad \|e^{A(t-s)}\|_1 \leq b e^{-\alpha(t-s)}, \quad (8)$$

где $b > 0$, $\alpha > 0$ – некоторые константы [12]. Если при этом $f(t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow +\infty$, то из (7), (8) вытекает оценка

$$\|x(t)\|_1 \leq b \max \left\{ \|x_0\|_1, \frac{f^*}{\alpha} \right\}, \quad t \in [0; \infty), \quad f^* = \max_{[0; \infty)} \|f(t)\|_1, \quad (9)$$

и существует

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = 0. \quad (10)$$

Если матрица A квазинеотрицательна (метцлерова), то матрица e^{At} будет неотрицательна при $t \geq 0$ [3]. В этом случае из (7) следует, что решение $x(t)$ будет неотрицательно, если $x_0 \geq 0$ и $f(t) \geq 0$ для всех $t \in [0; \infty)$.

ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ПОЛОЖЕНИЙ РАВНОВЕСИЯ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ЖИВЫХ СИСТЕМ

4. Модель противовирусного иммунного ответа

В монографиях [13, 14] представлена одна из фундаментальных математических моделей в иммунологии – модель противовирусного иммунного ответа. Исследование этой модели, её частных случаев и различных модификаций представляет значительный интерес с точки зрения постановки и решения прикладных задач в иммунологии.

4.1. Уравнения модели

Следуя [13, 14], введем переменные модели противовирусного иммунного ответа:

- $V_f(t)$ – количество свободно циркулирующих в организме вирусов;
- $M_V(t)$ – количество стимулированных (антигенпрезентирующих) макрофагов;
- $H_E(t)$ – количество Т-лимфоцитов-помощников клеточного иммунитета;
- $H_B(t)$ – количество Т-лимфоцитов-помощников гуморального иммунитета;
- $E(t)$ – количество Т-клеток-эффекторов (киллеров);
- $B(t)$ – количество В-лимфоцитов;
- $P(t)$ – количество плазматических клеток;
- $F(t)$ – количество антител;
- $C_V(t)$ – количество зараженных вирусами клеток органа-мишени;
- $m(t)$ – нефункционирующая часть органа-мишени (пораженная вирусами).

Обозначим через $M^* > 0$ постоянный уровень макрофагов в организме, поддерживаемый за счет клеток костного мозга. Аналогично, H_E^* , H_B^* , E^* , B^* , P^* – количество клеток соответствующих типов в условиях отсутствия вирусов в организме. Положим $C^* > 0$ – число клеток органа-мишени в здоровом (не пораженном вирусами) организме.

Система уравнений модели имеет следующий вид:

$$\frac{dV_f(t)}{dt} = \nu C_V(t) + nb_{CE}C_V(t)E(t) - \gamma_{VF}F(t)V_f(t) - \gamma_{VM}M^*V_f(t) - \gamma_{VC}(C^* - C_V(t) - m(t))V_f(t), \quad (11)$$

$$\frac{dM_V(t)}{dt} = \gamma_{MV}M^*V_f(t) - \alpha_M M_V(t), \quad (12)$$

$$\frac{dH_E(t)}{dt} = b_H^{(E)} \left(\xi(m(t))\rho_H^{(E)} M_V(t - \omega_H^{(E)})H_E(t - \omega_H^{(E)}) - M_V(t)H_E(t) \right) - b_p^{(HE)} M_V(t)H_E(t)E(t) + \alpha_H^{(E)}(H_E^* - H_E(t)), \quad (13)$$

$$\frac{dH_B(t)}{dt} = b_H^{(B)} \left(\xi(m(t))\rho_H^{(B)} M_V(t - \omega_H^{(B)})H_B(t - \omega_H^{(B)}) - M_V(t)H_B(t) \right) - b_p^{(HB)} M_V(t)H_B(t)B(t) + \alpha_H^{(B)}(H_B^* - H_B(t)), \quad (14)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = b_p^{(E)} \left(\xi(m(t))\rho_E M_V(t - \omega_E)H_E(t - \omega_E)E(t - \omega_E) - M_V(t)H_E(t)E(t) \right) - b_{EC}C_V(t)E(t) + \alpha_E(E^* - E(t)), \quad (15)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = b_p^{(B)} \left(\xi(m(t)) \rho_B M_V(t - \omega_B) H_B(t - \omega_B) B(t - \omega_B) - M_V(t) H_B(t) B(t) \right) + \alpha_B (B^* - B(t)), \quad (16)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = b_p^{(P)} \xi(m(t)) \rho_P M_V(t - \omega_P) H_B(t - \omega_P) B(t - \omega_P) + \alpha_P (P^* - P(t)), \quad (17)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho_F P(t) - \gamma_{FV} V_f(t) F(t) - \alpha_F F(t), \quad (18)$$

$$\frac{dC_V(t)}{dt} = \sigma V_f(t) (C^* - C_V(t) - m(t)) - b_{CE} C_V(t) E(t) - b_m C_V(t), \quad (19)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = b_{CE} C_V(t) E(t) + b_m C_V(t) - \alpha_m m(t), \quad t \in [0; \infty). \quad (20)$$

Все параметры системы уравнений (11)–(20) приняты положительными.

Функция $\xi(m)$ учитывает снижение эффективности работы иммунной системы при поражении органа-мишени вирусами. Полагаем, что $\xi(0) = 1$, $\xi(m) = 0$ при $m \geq C^*$, $\xi(m)$ является непрерывной невозрастающей функцией на промежутке $[0; C^*]$ и имеет на этом промежутке непрерывную производную (в точке $m = C^*$ под производной понимается левосторонняя производная). Характерным примером такой функции является $\xi(m) = \max\{1 - m/C^*, 0\}$.

Система (11)–(20) дополняется начальными данными

$$V_f(0) = V_f^0 \geq 0, \quad M_V(0) = M_V^0 \geq 0, \quad (21)$$

$$H_E(0) = H_E^0 \geq 0, \quad H_B(0) = H_B^0 \geq 0, \quad E(0) = E^0 \geq 0, \quad (22)$$

$$B(0) = B^0 \geq 0, \quad P(0) = P^0 \geq 0, \quad F(0) = F^0 \geq 0, \quad (23)$$

$$C_V(0) = C_V^0 \geq 0, \quad m(0) = m^0 \geq 0, \quad (24)$$

$$M_V(t) H_E(t) = \eta_1(t), \quad t \in [-\omega_H^{(E)}; 0], \quad (25)$$

$$M_V(t) H_B(t) = \eta_2(t), \quad t \in [-\omega_H^{(B)}; 0], \quad (26)$$

$$M_V(t) H_E(t) E(t) = \eta_3(t), \quad t \in [-\omega_E; 0], \quad (27)$$

$$M_V(t) H_B(t) B(t) = \eta_4(t), \quad t \in [-\max\{\omega_B, \omega_P\}; 0]. \quad (28)$$

Функции $\eta_i(t)$, входящие в (25)–(28), приняты неотрицательными и непрерывными в своих областях определения, $1 \leq i \leq 4$ и, кроме того,

$$\eta_1(0) = M_V^0 H_E^0, \quad \eta_2(0) = M_V^0 H_B^0, \quad \eta_3(0) = M_V^0 H_E^0 E^0, \quad \eta_4(0) = M_V^0 H_B^0 B^0.$$

В [14] указано, что задача Коши (11)–(28) имеет на промежутке $t \in [0; \infty)$ единственное решение

$$W(t) = (V_f(t), M_V(t), H_E(t), H_B(t), E(t), B(t), P(t), F(t), C_V(t), m(t))^T,$$

и компоненты этого решения неотрицательны.

4.2. Положения равновесия модели и их устойчивость

Перейдем к анализу устойчивости положений равновесия системы (11)–(20). Поиск всех положений равновесия представляет собой трудную задачу вследствие существенной нелинейности и высокой размерности системы (11)–(20). Одно из

неотрицательных положений равновесия легко находится при $V_f = 0$ и имеет вид

$$U_0 = (0, 0, H_E^*, H_B^*, E^*, B^*, P^*, F^*, 0, 0)^T,$$

где $F^* = \rho_F P^* / \alpha_F$.

В системе (11)–(20) могут существовать неотрицательные положения равновесия

$$U = (V_f, M_V, H_E, H_B, E, B, P, F, C_V, m)^T \in \mathbb{R}_+^{10},$$

для которых выполнены условия

$$V_f > 0, \quad C_V > 0, \quad m > 0, \quad C_V + m < C^*. \quad (29)$$

Существование таких положений равновесия показано численно при моделировании хронических форм вирусного гепатита [13].

Положение равновесия U_0 интерпретируется как состояние здорового организма (организм не поражен вирусом). Неотрицательные положения равновесия, удовлетворяющие (29), интерпретируются как хроническое течение заболевания, при котором численность вирусов и пораженных вирусами клеток органа-мишени поддерживается на некотором ненулевом уровне.

Условие асимптотической устойчивости U_0 легко находится с помощью изучения корней характеристического многочлена системы уравнений линейного приближения. Это условие представляет собой неравенство [14]:

$$(\gamma_{VM}M^* + \gamma_{VF}F^* + \gamma_{VC}C^*)(b_{CE}E^* + b_m) > \sigma C^*(\nu + nb_{CE}E^*).$$

Рассмотрим неотрицательное положение равновесия U , для которого выполнены условия (29). Следуя работе [11] и используя метод линеаризации, получим достаточные условия асимптотической устойчивости U . Положим

$$x(t) = W(t) - U, \quad t \in [0; \infty).$$

Система уравнений первого приближения в окрестности положения равновесия U может быть записана в виде (1):

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} = & A_0x(t) + A_1x(t - \omega_H^{(E)}) + A_2x(t - \omega_H^{(B)}) + \\ & + A_3x(t - \omega_E) + A_4x(t - \omega_B) + A_5x(t - \omega_P) - Bx(t). \end{aligned} \quad (30)$$

Матрицы B , A_k имеют размер 10×10 . Их элементы находятся с помощью стандартной процедуры линеаризации правых частей системы (11)–(20). Явный вид этих матриц не приводится ввиду громоздкости получаемых выражений. Вектор отброшенных при линеаризации членов удовлетворяет необходимому условию малости [15]. Следовательно, система (30) может быть использована для анализа асимптотической устойчивости положения равновесия U .

Положим $A_\Sigma^+ = \sum_{k=0}^5 A_k^+$, $G = B - A_\Sigma^+$ и применим теорему 4. Вычисляя диагональные миноры матрицы G , приходим к системе неравенств

$$\frac{(\gamma_{VM}M^* + \gamma_{VF}F) m + 2\gamma_{VC}(C^* - m) m}{\gamma_{VM}M^* + \gamma_{VF}F + 2\gamma_{VC} m} < C_V, \quad (31)$$

$$(\rho_E \xi(m) + 1)(b_p^{(E)} M_V H_E E)^2 < \alpha_H^{(E)} \alpha_E H_E^* E^*, \quad (32)$$

$$(\rho_B \xi(m) + 1)(b_p^{(B)} M_V H_B B)^2 < \alpha_H^{(B)} \alpha_B H_B^* B^*, \quad (33)$$

$$\det(G_6) > 0, \quad \det(G) > 0, \quad (34)$$

где $\det(G_6)$, $\det(G)$ – диагональный минор шестого порядка и определитель матрицы G .

Неравенства (31)–(34) выделяют среди всех возможных положений равновесия асимптотически устойчивые положения равновесия, обладающие следующим свойством: количество клеток H_E , H_B , E , B , P незначительно превышают их значения в U_0 , но количество C_V зараженных вирусами клеток близко к C^* . Анализ уравнений (11)–(20) с конкретными числовыми значениями параметров показывает существование неотрицательных положений равновесия, удовлетворяющих неравенствам (29), (31)–(34).

Следовательно, в рамках рассматриваемой модели возможны такие состояния организма, при которых значительная доля клеток органа-мишени заражена вирусами, но показатели иммунной системы находятся практически «в норме», иначе говоря, система иммунитета «не замечает» эти клетки, а также и вирусы, циркулирующие в крови. Соответствующие решения модели могут интерпретироваться как возможные варианты иммунодефицитных состояний организма.

5. Две модели динамики ВИЧ-1 инфекции

Одно из активно развиваемых направлений математического моделирования в иммунологии связано с разработкой моделей динамики ВИЧ-1 инфекции в организме человека. Важным аспектом при разработке моделей динамики ВИЧ-1 инфекции является учет стадий развития вирусных частиц и инфицированных клеток, а также отдельных этапов процесса формирования иммунного ответа. Продолжительности указанных стадий и этапов могут составлять от нескольких часов до нескольких суток, что приводит к появлению в дифференциальных уравнениях переменных запаздывающего типа. Современные подходы к моделированию динамики ВИЧ-1 инфекции и типичные модели представлены, например, в работах [16, 17, 18, 19, 20].

5.1. Первая модель

Примем, что динамика ВИЧ-1 инфекции описывается в терминах следующих компонентов:

- T – Т-лимфоциты (клетки-мишени для вирионов);
- C – инфицированные клетки (клетки, находящиеся в стадии подготовки к производству вирусных частиц);
- I – продуктивно-инфицированные клетки (клетки, производящие вирусные частицы);
- U – незрелые вирусные частицы;
- V – зрелые вирусные частицы (вирионы);
- E – цитотоксические Т-лимфоциты (эффекторы);
- K – клетки-предшественники лимфоцитов-эффекторов.

Численности указанных компонентов в момент времени t обозначим соответственно через $T(t)$, $C(t)$, $I(t)$, $U(t)$, $V(t)$, $E(t)$, $K(t)$. Используя описание

основных закономерностей динамики ВИЧ-1 инфекции [17], рассмотрим систему дифференциальных и интегральных уравнений следующего вида:

$$\frac{dT(t)}{dt} = r_T - \mu_T T(t) - (\gamma_{T,V} V(t) + \gamma_{T,I} I(t)) T(t), \quad (35)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} = & - (\mu_I + \sigma_U \nu_U) I(t) - \gamma_{I,E} I(t) E(t) + \\ & + e^{-\mu_C \omega_C} (\gamma_{T,V} V(t - \omega_C) + \gamma_{T,I} I(t - \omega_C)) T(t - \omega_C), \end{aligned} \quad (36)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = - \mu_V V(t) - \gamma_{T,V} T(t) V(t) + e^{-\mu_U \omega_U} \nu_U I(t - \omega_U), \quad (37)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = - \mu_E E(t) + n_E \nu_K I(t - \omega_K), \quad (38)$$

$$C(t) = \int_{t-\omega_C}^t e^{-\mu_C(t-s)} (\gamma_{T,V} V(s) + \gamma_{T,I} I(s)) T(s) ds, \quad (39)$$

$$U(t) = \int_{t-\omega_U}^t e^{-\mu_U(t-s)} \nu_U I(s) ds, \quad (40)$$

$$K(t) = \int_{t-\omega_K}^t \nu_K I(s) ds, \quad t \in [0; \infty), \quad (41)$$

$$\begin{aligned} T(t) = T_0(t), \quad I(t) = I_0(t), \quad V(t) = V_0(t), \quad E(0) = E_0, \quad t \in [-\omega; 0], \quad (42) \\ \omega = \max\{\omega_C, \omega_U, \omega_K\}. \end{aligned}$$

Все параметры системы уравнений (35)–(41) приняты положительными. Параметр r_T задает скорость поступления клеток T из клеток костного мозга. Параметры μ_T , μ_I , μ_C , μ_V , μ_U , μ_E означают интенсивности гибели рассматриваемых компонент за счет естественной смертности в расчете на одну клетку или вирусную частицу. Параметр ν_U задает интенсивность производства частиц U в расчете на одну клетку I . Параметр $\sigma_U \nu_U$ означает интенсивность гибели клеток I (в расчете на одну клетку) за счет разрушительных процессов отпочковывания частиц U с мембраны указанных клеток. Параметр ν_K задает интенсивность стимуляции выработки клеток K за счет опосредованного воздействия на иммунокомпетентные клетки со стороны клеток I (в расчете на одну клетку). Параметр n_E – среднее число потомков одной стимулированной к размножению клетки K . Параметры $\gamma_{T,V}$, $\gamma_{T,I}$, $\gamma_{I,E}$ означают интенсивности взаимодействия клеток соответственно на одну пару (T, V) , (T, I) , (I, E) . Запаздывания ω_U , ω_C отражают продолжительности «созревания» частиц U и клеток C ; запаздывание ω_K – продолжительность процесса размножения стимулированных клеток K .

Функции, входящие в (42), приняты неотрицательными и непрерывными, константа E_0 неотрицательна. Слагаемые вида

$$\gamma_{T,V} V(t) T(t), \quad e^{-\mu_C \omega_C} \gamma_{T,I} I(t - \omega_C) T(t - \omega_C), \quad \sigma_U \nu_U I(t),$$

входящие в уравнения (35), (36), а также интегральные соотношения (39)–(41) представляют собой новые элементы в моделях динамики ВИЧ-1 инфекции по сравнению с моделями из работ [18, 19, 20]. Отметим, что уравнения (39)–(41) можно рассматривать как вспомогательные и использовать их для учета баланса численности клеток и вирусных частиц.

Применяя результаты работы [21], получаем, что система (35)–(38), дополненная начальными условиями (42), имеет единственное решение на промежутке $[0; \infty)$ и, кроме

того, компоненты решения являются неотрицательными. Как следствие, функции $C(t)$, $U(t)$, $K(t)$, заданные формулами (39)–(41), определены, непрерывны и неотрицательны на промежутке $[0; \infty)$.

Уравнения (35)–(38) модели имеют тривиальное положение равновесия

$$S^* = (T^*, I^*, V^*, E^*),$$

где $T^* = r_T/\mu_T$, $I^* = V^* = E^* = 0$. Исследуем устойчивость этого положения равновесия. Для этого построим систему дифференциальных уравнений линейного приближения в окрестности S^* . В линеаризованной системе сохраним исходные обозначения переменных. Отброшенные нелинейные члены представляют собой произведения переменных, включая переменные с запаздыванием. Вектор отброшенных при линеаризации членов удовлетворяет необходимому условию малости [15]. Полученную систему уравнений линейного приближения запишем в блочном виде, выделив на первом месте блок, содержащий только две переменные:

$$\frac{dI(t)}{dt} = -(\mu_I + \sigma_U \nu_U)I(t) + e^{-\mu_C \omega_C} (\gamma_{T,V}V(t - \omega_C) + \gamma_{T,I}I(t - \omega_C))T^*, \quad (43)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = -(\mu_V + \gamma_{T,V}T^*)V(t) + e^{-\mu_U \omega_U} \nu_U I(t - \omega_U), \quad (44)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = -\mu_T T(t) - (\gamma_{T,V}V(t) + \gamma_{T,I}I(t))T^*, \quad (45)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = -\mu_E E(t) + n_E \nu_K I(t - \omega_K). \quad (46)$$

Блочная структура системы (43)–(46) и неравенства $\mu_T > 0$, $\mu_E > 0$ позволяют исследовать проблему устойчивости тривиального положения равновесия системы (43)–(46) путем изучения системы уравнений её первого блока. В самом деле, если тривиальное положение равновесия системы (43), (44) является асимптотически устойчивым, то для переменных $T(t)$, $E(t)$, удовлетворяющих (45), (46), будут справедливы соотношения вида (9), (10) (см. раздел 3). Следовательно, из асимптотической устойчивости тривиального положения равновесия системы (43), (44) вытекает асимптотическая устойчивость тривиального положения равновесия системы (43)–(46). Очевидно, что из неустойчивости тривиального положения равновесия системы (43), (44) следует неустойчивость тривиального положения равновесия системы (43)–(46).

Уравнения (43), (44) представляют собой пример системы дифференциальных уравнений (1) с неотрицательными матрицами A_k . Введем матрицы

$$B = \begin{pmatrix} \mu_I + \sigma_U \nu_U & 0 \\ 0 & \mu_V + \gamma_{T,V}T^* \end{pmatrix}, \quad A_\Sigma = \begin{pmatrix} e^{-\mu_C \omega_C} \gamma_{T,I}T^* & e^{-\mu_C \omega_C} \gamma_{T,V}T^* \\ e^{-\mu_U \omega_U} \nu_U & 0 \end{pmatrix},$$

$$G = B - A_\Sigma = \begin{pmatrix} \mu_I + \sigma_U \nu_U - e^{-\mu_C \omega_C} \gamma_{T,I}T^* & -e^{-\mu_C \omega_C} \gamma_{T,V}T^* \\ -e^{-\mu_U \omega_U} \nu_U & \mu_V + \gamma_{T,V}T^* \end{pmatrix}.$$

Применим теорему 3. Проверим выполнение неравенств $M_1 > 0$, $M_2 > 0$, где M_1 , M_2 – угловые миноры G . Имеем, что $M_1 = \mu_I + \sigma_U \nu_U - e^{-\mu_C \omega_C} \gamma_{T,I}T^*$, $M_2 = \det(G)$. Условия выполнения неравенств $M_1 > 0$, $M_2 > 0$ можно выразить в терминах показателя

$$R_{0,1} = \frac{\gamma_{T,I}T^* e^{-\mu_C \omega_C}}{\mu_I + \sigma_U \nu_U} + \frac{\nu_U \gamma_{T,V}T^* e^{-(\mu_C \omega_C + \mu_U \omega_U)}}{(\mu_I + \sigma_U \nu_U)(\mu_V + \gamma_{T,V}T^*)}, \quad (47)$$

который называется базовым репродуктивным числом. В итоге приходим к выводу: 1) если $R_{0,1} < 1$, то положение равновесия S^* асимптотически устойчиво; 2) при $R_{0,1} > 1$ положение равновесия S^* неустойчиво. Случай $R_{0,1} = 1$ требует отдельного исследования.

В рамках изучаемой модели имеем следующий результат: 1) если $R_{0,1} < 1$, то при инфицировании человека небольшим количеством вирионов ВИЧ-1 инфекция развиваться не будет; 2) если $R_{0,1} > 1$, то после инфицирования человека искоренение ВИЧ-1 инфекции невозможно.

5.2. Вторая модель

Рассмотрим модификацию модели (35)–(42), связанную с более детальным описанием процесса гибели продуктивно-инфицированных клеток под влиянием производства незрелых вирусных частиц. Примем, что клетки I представляют собой неоднородную популяцию, состоящую из клеток I_0, I_1, \dots, I_m . Клетка I_0 образуется непосредственно из клетки C , клетка I_1 – из клетки I_0, \dots , клетка I_m – из клетки I_{m-1} . Клетки I_0, I_1, \dots, I_m с интенсивностью $\nu_U > 0$ в расчете на одну клетку производят незрелые вирусные частицы U . Доля $p_{j,j+1}$ клеток I_j после производства вирусных частиц U превращается в клетки I_{j+1} , а доля $1 - p_{j,j+1}$ погибает, $0 < p_{j,j+1} < 1, 0 \leq j \leq m - 1$. Каждая клетка I_m после производства вирусной частицы U погибает.

Полагаем, что клетки-предшественники K цитотоксических Т-лимфоцитов E образуются из специфических клеток костного мозга за счет опосредованного воздействия на них клеток I_0, I_1, \dots, I_m с интенсивностью $\nu_K > 0$ в расчете на одну клетку $I_j, 0 \leq j \leq m$. Клетки I_0, I_1, \dots, I_m погибают при взаимодействии с цитотоксическими Т-лимфоцитами E с интенсивностью $\gamma_{I,E} > 0$ в расчете на одну пару $(I_j, E), 0 \leq j \leq m$. Клетки C возникают в результате взаимодействия клеток-мишеней T не только с вирионами V , но и с продуктивно-инфицированными клетками I_0, I_1, \dots, I_m с интенсивностями $\gamma_{T,V} > 0, \gamma_{T,I} > 0$ соответственно в расчете на одну пару $(T, V), (T, I_j), 0 \leq j \leq m$.

Пусть $T(t), C(t), I_0(t), I_1(t), \dots, I_m(t), U(t), V(t), E(t), K(t)$ – численности компонентов в момент времени t . Вместо (35)–(42) рассмотрим систему

$$\frac{dT(t)}{dt} = r_T - \mu_T T(t) - (\gamma_{T,V} V(t) + \sum_{j=0}^m \gamma_{T,I} I_j(t)) T(t), \quad (48)$$

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = -(\mu_I + \nu_U) I_0(t) - \gamma_{I,E} I_0(t) E(t) + \quad (49)$$

$$+ e^{-\mu_C \omega_C} (\gamma_{T,V} V(t - \omega_C) + \sum_{j=0}^m \gamma_{T,I} I_j(t - \omega_C)) T(t - \omega_C), \quad (50)$$

$$\frac{dI_j(t)}{dt} = -(\mu_I + \nu_U) I_j(t) - \gamma_{I,E} I_j(t) E(t) + \nu_U p_{j-1,j} I_{j-1}(t), \quad 1 \leq j \leq m, \quad (51)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = -\mu_V V(t) - \gamma_{T,V} T(t) V(t) + e^{-\mu_U \omega_U} \sum_{j=0}^m \nu_U I_j(t - \omega_U), \quad (52)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = -\mu_E E(t) + n_E \sum_{j=0}^m \nu_K I_j(t - \omega_K), \quad (53)$$

$$C(t) = \int_{t-\omega_C}^t e^{-\mu_C(t-s)} (\gamma_{T,V} V(s) + \sum_{j=0}^m \gamma_{T,I} I_j(s)) T(s) ds, \quad (54)$$

$$U(t) = \int_{t-\omega_U}^t e^{-\mu_U(t-s)} \sum_{j=0}^m \nu_U I_j(s) ds, \quad (55)$$

$$K(t) = \int_{t-\omega_K}^t \sum_{j=0}^m \nu_K I_j(s) ds, \quad t \in [0; \infty), \quad (56)$$

$$T(t) = T^0(t), \quad I_j(t) = I_j^0(t), \quad V(t) = V^0(t), \quad E(0) = E^0, \quad t \in [-\omega; 0], \quad (57)$$

$$\omega = \max\{\omega_C, \omega_U, \omega_K\}.$$

Все функции, входящие в (57), приняты неотрицательными и непрерывными, константа $E^0 \geq 0$.

Нетрудно показать, что система (35)–(56), дополненная начальными условиями (57), имеет единственное решение на промежутке $[0; \infty)$ и, кроме того, компоненты решения являются неотрицательными.

Система дифференциальных уравнений (48)–(53) модели имеет тривиальное положение равновесия

$$X^* = (T^*, I_0^*, I_1^*, \dots, I_m^*, V^*, E^*)$$

с компонентами $T^* = r_T/\mu_T$, $I_0^* = I_1^* = \dots = I_m^* = V^* = E^* = 0$. Исследуем устойчивость положения равновесия X^* , опираясь на систему дифференциальных уравнений линейного приближения в окрестности X^* . В линеаризованной системе сохраним исходные обозначения переменных. Отброшенные нелинейные члены представляют собой произведения переменных, включая переменные с запаздыванием. Вектор отброшенных при линеаризации членов удовлетворяет необходимому условию малости [15].

Запишем систему уравнений линейного приближения:

$$\frac{dT(t)}{dt} = -\mu_T T(t) - \gamma_{T,V} T^* V(t) - \gamma_{T,I} T^* \sum_{j=0}^m I_j(t), \quad (58)$$

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = -(\mu_I + \nu_U) I_0(t) + e^{-\mu_C \omega_C} T^* (\gamma_{T,V} V(t - \omega_C) + \gamma_{T,I} \sum_{j=0}^m I_j(t - \omega_C)), \quad (59)$$

$$\frac{dI_j(t)}{dt} = -(\mu_I + \nu_U) I_j(t) + \nu_U p_{j-1,j} I_{j-1}(t), \quad 1 \leq j \leq m, \quad (60)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = -(\mu_V + \gamma_{T,V} T^*) V(t) + e^{-\mu_U \omega_U} \nu_U \sum_{j=0}^m I_j(t - \omega_U), \quad (61)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = -\mu_E E(t) + n_E \nu_K \sum_{j=0}^m I_j(t - \omega_K). \quad (62)$$

Видно, что переменные $T(t)$ и $E(t)$ не входят в уравнения (59), (60), (61). Кроме того, параметры $\mu_T > 0$, $\mu_E > 0$. По аналогии с исследованием первой модели (см. анализ структуры системы (43)–(46)) достаточно рассмотреть проблему устойчивости тривиального положения равновесия системы (59), (60), (61), отбросив уравнения (58) и (62).

Для сокращения записи введем обозначения:

$$a = \mu_I + \nu_U, \quad b_j = \nu_U p_{j,j+1}, \quad 0 \leq j \leq m - 1, \quad c = e^{-\mu_C \omega_C} \gamma_{T,V} T^*,$$

$$d = e^{-\mu_C \omega_C} \gamma_{T,I} T^*, \quad e = \mu_V + \gamma_{T,V} T^*, \quad f = e^{-\mu_U \omega_U} \nu_U,$$

$$g_0 = 1, \quad g_1 = p_{0,1}, \quad g_2 = p_{0,1} p_{1,2}, \dots, g_m = p_{0,1} p_{1,2} \dots p_{m-1,m}.$$

Перейдем к изучению устойчивости тривиального положения равновесия системы (59), (60), (61), представленной в развернутом виде:

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = -aI_1(t) + b_0I_0(t), \tag{63}$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = -aI_2(t) + b_1I_1(t), \tag{64}$$

$$\frac{dI_3(t)}{dt} = -aI_3(t) + b_2I_2(t), \tag{65}$$

.....,

$$\frac{dI_m(t)}{dt} = -aI_m(t) + b_{m-1}I_{m-1}(t), \tag{66}$$

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = -aI_0(t) + d \sum_{j=0}^m I_j(t - \omega_C) + cV(t - \omega_C), \tag{67}$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = -eV(t) + f \sum_{j=0}^m I_j(t - \omega_U). \tag{68}$$

Система уравнений (63)–(68) имеет размерность $m + 2$ и её форма соответствует системе дифференциальных уравнений (1) с неотрицательными матрицами A_k и матрицей $B = \text{diag}(a, a, a, \dots, a, a, e)$. Используя представление переменных системы (63)–(68) в виде

$$x(t) = (I_1(t), I_2(t), I_3(t), \dots, I_{m-1}(t), I_m(t), I_0(t), V(t))^T,$$

нетрудно выписать матрицу A_Σ и перейти к $(m + 2) \times (m + 2)$ матрице

$$G = B - A_\Sigma = \begin{pmatrix} a & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & -b_0 & 0 \\ -b_1 & a & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -b_2 & a & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -b_{m-1} & a & 0 & 0 \\ -d & -d & -d & \dots & -d & -d & a - d & -c \\ -f & -f & -f & \dots & -f & -f & -f & e \end{pmatrix}.$$

Применим теорему 3 и проверим выполнение неравенств $M_k > 0$ относительно угловых миноров матрицы G , $1 \leq k \leq m + 2$. Очевидно, что $M_k = a^k > 0$ для всех $1 \leq k \leq m$. Для нахождения M_{m+1} и $M_{m+2} = \det(G)$ используем элементарные преобразования (разложение по элементам последнего столбца, поочередное сложение первого, второго и т.д. столбцов, домноженных на комбинации некоторых параметров, с последним столбцом изучаемого минора). Выполняя все промежуточные выкладки, получаем, что

$$M_{m+1} = a^m \left(a - d \sum_{j=0}^m (v_U/a)^j g_j \right),$$

$$M_{m+2} = a^m \left(e a - (e d + c f) \sum_{j=0}^m (v_U/a)^j g_j \right).$$

Обозначим

$$S_U = \sum_{j=0}^m \left(\frac{\nu_U}{\mu_I + \nu_U} \right)^{j+1} g_j. \quad (69)$$

Условия выполнения неравенств $M_{m+1} > 0$, $M_{m+2} > 0$ можно выразить в терминах показателя

$$R_{0,2} = \frac{\gamma_{T,I} T^* e^{-\mu_C \omega_C} S_U}{\nu_U} + \frac{\gamma_{T,V} T^* e^{-(\mu_C \omega_C + \mu_U \omega_U)} S_U}{\mu_V + \gamma_{T,V} T^*}, \quad (70)$$

который, как и ранее, назовем базовым репродуктивным числом. Константу $S_U \in [0; m + 1]$, заданную формулой (69) и входящую в (70), можно интерпретировать как среднее число вирусных частиц U , произведенных клеткой I_0 и её потомками I_1, \dots, I_m . В итоге приходим к выводу: 1) если $R_{0,2} < 1$, то положение равновесия X^* асимптотически устойчиво; 2) при $R_{0,2} > 1$ положение равновесия X^* не устойчиво. Случай $R_{0,2} = 1$ требует отдельного исследования.

В рамках изучаемой высокоразмерной модели имеем следующий результат: 1) если $R_{0,2} < 1$, то при инфицировании человека небольшим количеством вирионов ВИЧ-1 инфекция развиваться не будет; 2) если $R_{0,2} > 1$, то после инфицирования человека искоренение ВИЧ-1 инфекции невозможно.

6. Две модели динамики распространения туберкулеза в изолированном регионе

В настоящем разделе представлены два варианта модели распространения туберкулеза в изолированном регионе. Изолированность региона подразумевает отсутствие притока в регион индивидуумов из других регионов. Поддержание численности населения региона осуществляется за счет рождения новых индивидуумов. Принимается, что скорость рождения новых индивидуумов и их дожитие до фиксированного возраста задается некоторыми функциями, которые для простоты исследования моделей взяты в виде фиксированных констант. Приведенные ниже варианты модели отличаются друг от друга структурой групп населения, учитывающих специфику изучаемого эпидемического процесса. В основу моделей положены работы [22, 23].

6.1. Первая модель

Пусть все взрослое население региона разделено на три группы: S – восприимчивые к инфицированию, I – латентно инфицированные с отсутствием клинических проявлений болезни, и C – больные, находящиеся в активной стадии туберкулеза с бактериовыделением. Обозначим через $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ численности указанных групп в момент времени t . Система уравнений модели имеет вид:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)C(t) - \lambda S(t) + \rho \exp\left(-\int_0^\tau g(a)C(t-\tau+a)da\right), \quad (71)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} = & (1-p)\beta S(t)C(t) - \lambda I(t) - (\gamma + \alpha C(t))I(t) + \eta C(t) + \\ & + \rho \left(1 - \exp\left(-\int_0^\tau g(a)C(t-\tau+a)da\right)\right), \end{aligned} \quad (72)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = p\beta S(t)C(t) - (\eta + \mu)C(t) + (\gamma + \alpha C(t))I(t), \quad t \in [0; \infty), \quad (73)$$

$$S(0) = S_0, \quad I(0) = I_0, \quad C(t) = C_0(t), \quad t \in [-\tau; 0]. \quad (74)$$

Опишем параметры модели. Параметр $\tau > 0$ задаёт возраст, в котором молодой индивидуум становится взрослым. Константа $\rho > 0$ означает постоянную скорость пополнения групп S , I за счет взросления молодых индивидуумов, доживших до возраста τ . Неотрицательная и непрерывная на $[0; \tau]$ функция $g(a)$ описывает интенсивность инфицирования молодых индивидуумов возраста $a \in [0; \tau]$ больными индивидуумами. Параметры $\beta > 0$, $\alpha > 0$ задают интенсивности контактов индивидуумов групп S и I с индивидуумами группы C . Параметры $\lambda > 0$, $\mu > 0$ отражают интенсивности естественной смертности индивидуумов групп S , I , C , а также учитывают эмиграцию индивидуумов этих групп в регионы, не рассматриваемые в модели. Кроме того, параметр μ включает в себя интенсивность гибели индивидуумов группы C от туберкулеза. Константа $p \in (0; 1)$ учитывает долю индивидуумов группы S , у которых заболевание развивается сразу же после их инфицирования. Параметр $\gamma > 0$ означает интенсивность спонтанного развития заболевания для индивидуумов группы I . Параметр $\eta > 0$ задаёт интенсивность выздоровления индивидуумов группы C вследствие самолечения или лечения, получаемого в медицинских учреждениях.

В (74) принято, что константы $S_0 \geq 0$, $I_0 \geq 0$, начальная функция $C_0(t)$ неотрицательна и непрерывна на промежутке $t \in [-\tau; 0]$.

6.2. Вторая модель

В дополнение к группам S , I , C , использованным в первом варианте модели, добавим четвёртую группу взрослых индивидуумов: T – самоизлечившихся больных индивидуумов или больных индивидуумов, излеченных от активных форм туберкулеза. Обозначим через $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$, $T(t)$ численности указанных групп в момент времени t . Система уравнений модели имеет вид:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)C(t) - \lambda S(t) + \rho \exp\left(-\int_0^\tau g(a)C(t-\tau+a)da\right), \quad (75)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} = & (1-p)\beta S(t)C(t) - \lambda I(t) - (\gamma + \alpha C(t))I(t) + \\ & + \rho \left(1 - \exp\left(-\int_0^\tau g(a)C(t-\tau+a)da\right)\right), \end{aligned} \quad (76)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC(t)}{dt} = & p\beta S(t)C(t) - (\eta + \mu)C(t) + (\gamma + \alpha C(t))I(t) + \\ & + \int_0^\omega e^{-\lambda a} \eta C(t-a) dF(a), \end{aligned} \quad (77)$$

$$T(t) = \int_0^\omega e^{-\lambda a} (1 - F(a)) \eta C(t-a) da, \quad t \in [0; \infty), \quad (78)$$

$$S(0) = S_0, \quad I(0) = I_0, \quad C(t) = C_0(t), \quad t \in [-\max(\tau, \omega); 0]. \quad (79)$$

Система (75)–(79) содержит функции и константы, описанные в первой модели. Начальная функция $C_0(t)$ определена, неотрицательна и непрерывна на промежутке $t \in [-\max(\tau, \omega); 0]$. Функция F , используемая в (77) и (78), задает распределение длительности пребывания индивидуумов в группе T до их перехода в группу C , вызванного обострением заболевания (до перехода в активную стадию туберкулеза). Полагаем, что длительность пребывания индивидуумов в группе T до их перехода в группу C не превосходит некоторой константы $\omega > 0$, а распределение F имеет плотность f :

$$F(a) = \int_0^a f(s) ds, \quad a \in [0; \infty).$$

Плотность распределения $f(s)$ принята неотрицательной, непрерывной на $[0, \infty)$ функцией, такой, что $f(s) = 0$ при $s \geq \omega$ и $\int_0^\infty f(s) ds = 1$. Отметим, что в (77) и последующих формулах (80), (89) под $dF(a)$ понимается $f(a)da$.

В формуле (78) выражение $\eta C(t - a)$ задает скорость поступления индивидуумов из группы C в группу T в момент времени $t - a$, выражение $e^{-\lambda a} (1 - F(a))$ – долю поступивших в момент $t - a$ индивидуумов и не покинувших группу T за промежуток $(t - a; t)$. В формуле (77) интегральное слагаемое описывает скорость перехода индивидуумов группы T в группу C вследствие обострения заболевания. В представленном варианте модели группа T и уравнение (78) имеют вспомогательный характер.

Отметим, что структура уравнений модели (75)–(79), в частности, слагаемое

$$\int_0^\omega e^{-\lambda a} \eta C(t - a) dF(a),$$

входящее в (77), и интегральное соотношение (78), представляют собой новые элементы модели распространения туберкулеза, развивающие подход, описанный в [22, 23].

6.3. Результаты исследования первой и второй моделей

Каждую из двух моделей будем рассматривать как задачу Коши для системы дифференциальных уравнений с запаздыванием. Применяя результаты работы [21] можно доказать существование, единственность и неотрицательность решений на $[0; \infty)$.

Каждая из систем уравнений (71)–(73) и (75)–(77) имеет тривиальное положение равновесия

$$X^* = (S^*, I^*, C^*) = (\rho/\lambda, 0, 0).$$

Обозначим

$$J_g = \int_0^\tau g(a) da, \quad J_{\lambda, F} = \int_0^\omega e^{-\lambda a} dF(a), \quad (80)$$

$$R_{0,1} = \frac{(\lambda p + \gamma)\beta S^* + \gamma\eta + \gamma\rho J_g}{(\lambda + \gamma)(\eta + \mu)}, \quad (81)$$

$$R_{0,2} = \frac{(\lambda p + \gamma)\beta S^* + (\lambda + \gamma)\eta J_{\lambda, F} + \gamma\rho J_g}{(\lambda + \gamma)(\eta + \mu)}. \quad (82)$$

Для изучения условий устойчивости тривиального положения равновесия X^* применим метод линеаризации. Воспользуемся известным соотношением $1 - \exp(-y) \sim y$, $y \rightarrow 0$, позволяющим преобразовать выражения

$$\exp\left(-\int_0^\tau g(a)C(t - \tau + a) da\right), \quad 1 - \exp\left(-\int_0^\tau g(a)C(t - \tau + a) da\right),$$

входящие в уравнения изучаемых моделей.

В каждой линеаризованной системе сохраним исходные обозначения переменных. Совокупность отброшенных при линеаризации слагаемых удовлетворяет необходимому условию малости [7, 8].

Для первой модели получаем следующую систему уравнений линейного приближения:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\lambda S(t) - \beta S^* C(t) - \rho \int_0^\tau g(a) C(t - \tau + a) da, \quad (83)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -(\lambda + \gamma)I(t) + ((1 - p)\beta S^* + \eta)C(t) + \rho \int_0^\tau g(a) C(t - \tau + a) da, \quad (84)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = -(\eta + \mu)C(t) + \gamma I(t) + p\beta S^*C(t). \quad (85)$$

Из (83)–(85) видно, что переменная $S(t)$ не входит в уравнения для переменных $I(t)$ и $C(t)$. Кроме того, константа $\lambda > 0$. Следовательно (см. раздел 5.1 и систему (43)–(46)), достаточно рассмотреть проблему устойчивости тривиального положения равновесия системы уравнений (84), (85). Форма системы (84), (85) соответствует системе дифференциальных уравнений (1) с неотрицательными матрицами A_k и матрицей $B = \text{diag}(\lambda + \gamma, \eta + \mu)$. Введем матрицу

$$G = B - A_\Sigma = \begin{pmatrix} \lambda + \gamma & -((1-p)\beta S^* + \eta) - \rho J_g \\ -\gamma & \eta + \mu - p\beta S^* \end{pmatrix}, \quad (86)$$

где константа J_g задана формулой (80). Применяя теорему 3, получаем следующий результат: 1) если $R_{0,1} < 1$, то положение равновесия X^* системы (71)–(73) асимптотически устойчиво; 2) если $R_{0,1} > 1$, то положение равновесия X^* системы (71)–(73) неустойчиво. Случай $R_{0,1} = 1$ требует отдельного исследования.

Для второй модели имеем систему уравнений линейного приближения следующего вида:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\lambda S(t) - \beta S^*C(t) - \rho \int_0^\tau g(a)C(t - \tau + a)da, \quad (87)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -(\lambda + \gamma)I(t) + (1-p)\beta S^*C(t) + \rho \int_0^\tau g(a)C(t - \tau + a)da, \quad (88)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = -(\eta + \mu)C(t) + \gamma I(t) + p\beta S^*C(t) + \int_0^\omega e^{-\lambda a} \eta C(t - a)dF(a). \quad (89)$$

Используя предыдущее рассуждение относительно первой модели, уравнение (87) можно не учитывать. Опираясь на (88), (89), вместо матрицы (86) следует рассмотреть матрицу

$$G = B - A_\Sigma = \begin{pmatrix} \lambda + \gamma & -(1-p)\beta S^* - \rho J_g \\ -\gamma & \eta + \mu - p\beta S^* - \eta J_{\lambda,F} \end{pmatrix}, \quad (90)$$

где константа $J_{\lambda,F}$ задана формулой (80). Применяя теорему 3 и используя матрицу (90), приходим к выводу: 1) если $R_{0,2} < 1$, то положение равновесия X^* системы (75)–(77) асимптотически устойчиво; 2) если $R_{0,2} > 1$, то положение равновесия X^* системы (75)–(77) неустойчиво. Случай $R_{0,2} = 1$ требует отдельного исследования.

В рамках изучаемых моделей полученные результаты допускают следующую интерпретацию. Неравенство $R_{0,1} < 1$ (соответственно $R_{0,2} < 1$) определяет условия, при которых возможно искоренение туберкулеза в отдельно взятом (изолированном) регионе. Если же $R_{0,1} > 1$ (соответственно $R_{0,2} > 1$), то указанное искоренение невозможно.

7. Высокоразмерная модель динамики распространения ВИЧ-инфекции среди населения некоторого региона

В настоящем разделе изучается высококоразмерная модель динамики распространения ВИЧ-инфекции среди населения некоторого региона. Высокая размерность модели обусловлена описанием структуры населения с помощью различных групп, отражающих социально-экономические, демографические и другие аспекты жизни индивидуумов. В основу модели положены работы [24, 25] и их обобщение на случай высокой размерности [26].

7.1. Уравнения модели

Следуя [26], рассмотрим некоторый регион, взрослое население которого представим в виде групп индивидуумов

$$S_1, \dots, S_n, \quad I_1, \dots, I_n.$$

Группы S_1, \dots, S_n состоят их восприимчивых к ВИЧ-инфекции индивидуумов, группы I_1, \dots, I_n состоят из ВИЧ-инфицированных индивидуумов, индекс $1 \leq j \leq n$ указывает на уровень социальной адаптации (дезадаптации) индивидуумов в группах S_j, I_j .

Обозначим через $x_i(t), y_j(t)$ численности индивидуумов групп S_i, I_j в момент времени $t, 1 \leq i, j \leq n$. Систему уравнений модели запишем в форме:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{k=1, k \neq i}^n \gamma_{ki} x_k(t) - \sum_{k=1}^n \gamma_{ik} x_i(t) - \sum_{j=1}^n \beta_{ij} y_j(t) x_i(t) + f_{S_i}(t), \quad (91)$$

$$\frac{dy_i(t)}{dt} = \sum_{k=1, k \neq i}^n \alpha_{ki} y_k(t) - \sum_{k=1}^n \alpha_{ik} y_i(t) + \sum_{j=1}^n \beta_{ij} y_j(t) x_i(t) + f_{I_i}(t), \quad t \in [0; \infty), \quad (92)$$

$$x_i(0) = x_i^{(0)} \geq 0, \quad y_i(0) = y_i^{(0)} \geq 0, \quad 1 \leq i \leq n. \quad (93)$$

Здесь функции $f_{S_j}(t), f_{I_j}(t)$ задают скорости притока индивидуумов в группы S_j, I_j соответственно, вследствие демографических процессов (подрастающая молодежь региона, миграция индивидуумов из других регионов) с учетом расслоения общества на различные социальные группы, в том числе группы «риска» (хронические алкоголики, наркоманы и т.д.). Будем считать, что функции $f_{S_j}(t)$ и $f_{I_j}(t)$ неотрицательны, непрерывны и ограничены на $[0; \infty)$. Параметры $\gamma_{jk} \geq 0, k \neq j$, означают интенсивности переходов индивидуумов из группы S_j в группу S_k , а параметры $\gamma_{jj} > 0$ задают интенсивность естественной смертности и эмиграции индивидуумов из группы S_j . Аналогичный смысл (для индивидуумов групп I_j, I_k) имеют параметры $\alpha_{jk} \geq 0$, причем $\alpha_{jj} > 0$ включает в себя интенсивность гибели индивидуумов группы I_j от заболеваний, вызванных ВИЧ-инфекцией. Параметры $\beta_{ij} \geq 0$ отражают интенсивности контактов индивидуумов групп S_i и I_j , приводящих к появлению новых ВИЧ-инфицированных индивидуумов. Принимаем, что для каждого $1 \leq i \leq n$ верно $\beta_{i1} + \dots + \beta_{in} > 0$.

Введём следующие обозначения:

$$x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))^T, \quad y(t) = (y_1(t), \dots, y_n(t))^T,$$

$$f_S(t) = (f_{S_1}(t), \dots, f_{S_n}(t))^T, \quad f_I(t) = (f_{I_1}(t), \dots, f_{I_n}(t))^T,$$

$$A = (a_{ij}), \quad a_{ii} = - \sum_{k=1}^n \gamma_{ik} < 0, \quad a_{ik} = \gamma_{ki} \geq 0, \quad 1 \leq i, k \leq n, \quad k \neq i,$$

$$L = (\ell_{ij}), \quad \ell_{ii} = - \sum_{k=1}^n \alpha_{ik} < 0, \quad \ell_{ik} = \alpha_{ki} \geq 0, \quad 1 \leq i, k \leq n, \quad k \neq i,$$

$$C = (\beta_{ij}), \quad D(x(t)) = \text{diag}(x_1(t), \dots, x_n(t)).$$

Тогда модель (91)–(93) можно записать в векторном виде

$$\frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) - D(x(t))Cy(t) + f_S(t), \quad (94)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = Ly(t) + D(x(t))Cy(t) + f_I(t), \quad t \in [0; \infty), \quad (95)$$

$$x(0) = x^{(0)}, \quad y(0) = y^{(0)}. \quad (96)$$

Матрицы A и L , входящие в (94), (95), являются квазинеотрицательными. Нетрудно заметить, что выполняются неравенства

$$(-A)^T (1, \dots, 1)^T > 0, \quad (-L)^T (1, \dots, 1)^T > 0.$$

Отсюда следует, что $(-A)$ и $(-L)$ являются невырожденными М-матрицами. Поэтому все собственные числа матриц A и L имеют отрицательную вещественную часть.

Привлекая стандартные методы, можно показать, что задача Коши (94)–(96) имеет единственное, неотрицательное, ограниченное сверху решение, определенное на промежутке $[0; \infty)$.

Пусть $f_{I_j}(t) \equiv 0$ и $y_j^{(0)} = 0, 1 \leq j \leq n$. Тогда задача (94)–(96) допускает решение, в котором $y(t) \equiv 0$, а $x(t)$ ищется как решение вспомогательной задачи Коши

$$x(0) = x^{(0)}, \quad \frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) + f_S(t), \quad t \in [0; \infty). \quad (97)$$

Задача (97) имеет единственное решение

$$x(t) = e^{At}x^{(0)} + \int_0^t e^{A(t-a)}f_S(a)da, \quad t \in [0; \infty). \quad (98)$$

Из результатов раздела 3 следует, что решение $x(t)$, заданное формулой (98), является неотрицательным для всех $t \geq 0$.

Решение задачи (94)–(96) вида $x(t) \geq 0, y(t) \equiv 0$ можно интерпретировать как отсутствие ВИЧ-инфекции в рассматриваемом регионе.

7.2. Частный случай модели и её положения равновесия

Перейдем к изучению частного случая, в котором

$$f_S(t) \equiv f^* = (f_1^*, \dots, f_n^*)^T = \text{const} \neq 0, \quad f_I(t) \equiv 0, \quad t \in [0; \infty).$$

Следовательно, уравнения модели записываются в форме

$$\frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) - D(x(t))Cy(t) + f^*, \quad (99)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = Ly(t) + D(x(t))Cy(t), \quad t \in [0; \infty), \quad (100)$$

и дополняются начальными данными (96). Система дифференциальных уравнений (99), (100) может иметь решения вида

$$x(t) \equiv x = \text{const} \geq 0, \quad y(t) \equiv y = \text{const} \geq 0,$$

которые представляют собой неотрицательные положения равновесия этой системы. Указанные положения равновесия находятся из системы уравнений

$$0 = Ax - D(x)Cy + f^*, \quad (101)$$

$$0 = Ly + D(x)Cy, \quad x \geq 0, \quad y \geq 0. \quad (102)$$

Система (101)–(102) имеет решение

$$x^* = (-A)^{-1} f^* \geq 0, \quad y^* = 0. \quad (103)$$

Заметим, что $x^* \neq 0$. В самом деле, по условию $f^* \geq 0$, $f^* \neq 0$, $(-A)$ является невырожденной M -матрицей. Все элементы матрицы $(-A)^{-1}$ неотрицательны, каждая её строка и каждый её столбец являются ненулевыми.

Положение равновесия (103) будем называть тривиальным положением равновесия системы (99), (100).

Для дальнейшего анализа введем матрицы

$$Q^* = D(x^*)C, \quad H^* = -(L + Q^*). \quad (104)$$

Нетрудно заметить, что Q^* – неотрицательная матрица, а внедиагональные элементы матрицы H^* не положительны.

Обращаясь к структуре системы (101), (102), можно доказать следующий важный результат [26].

Утверждение А. Если H^* , заданная формулой (104), является невырожденной M -матрицей, то (103) является единственным решением системы (101), (102).

7.3. Асимптотическая устойчивость тривиального положения равновесия.

Исследуем положение равновесия (103) на асимптотическую устойчивость. Применим метод линеаризации. Будем изучать устойчивость системы линейных дифференциальных уравнений для переменных «в отклонениях»

$$\varphi(t) = x(t) - x^*, \quad \eta(t) = y(t) - y^*.$$

Подставим $x(t) = \varphi(t) + x^*$, $y(t) = \eta(t) + y^*$ в систему (99), (100) и отбросим нелинейные члены $\pm \sum_{j=1}^n \beta_{ij} \varphi_i(t) \eta_j(t)$. Приходим к системе

$$\frac{d\varphi(t)}{dt} = A\varphi(t) - Q^*\eta(t), \quad (105)$$

$$\frac{d\eta(t)}{dt} = -H^*\eta(t), \quad (106)$$

где матрицы Q^* и H^* заданы формулами (104). Переходя к исследованию устойчивости тривиального решения системы (105), (106), видим, что матрица этой системы имеет блочный вид, поскольку $\varphi(t)$ не входит в группу уравнений для $\eta(t)$. Выше показано, что все собственные числа λ_A матрицы A удовлетворяют условию $\text{Re}(\lambda_A) < 0$, то есть A – устойчивая (гурвицева) матрица. Для матрицы $(-H^*)$ условие $\text{Re}(\lambda_{(-H^*)}) < 0$ выполняется тогда и только тогда, когда H^* является невырожденной M -матрицей. Заметим, что в силу результатов раздела 3 из асимптотической устойчивости тривиального решения системы дифференциальных уравнений (106) будет следовать асимптотическая устойчивость тривиального решения системы дифференциальных уравнений (105), (106). Кроме того, ясно, что из неустойчивости тривиального решения системы дифференциальных уравнений (106) будет следовать неустойчивость тривиального решения системы дифференциальных уравнений (105), (106). В итоге приходим к следующему результату.

Утверждение Б. Если H^* , заданная формулой (104), является невырожденной M -матрицей, то тривиальное положение равновесия (103) системы (99), (100) асимптотически устойчиво. Если H^* не является невырожденной M -матрицей и, кроме

того, $\det H^* \neq 0$, то тривиальное положение равновесия (103) системы (99), (100) не устойчиво.

Результаты утверждений А, Б можно интерпретировать как одно из достаточных условий искоренения ВИЧ-инфекции в случае, когда отсутствует приток ВИЧ-инфицированных индивидуумов из других регионов. Вектор x^* можно рассматривать как регулируемый параметр, отражающий численности групп S_1, \dots, S_n восприимчивых к ВИЧ-инфекции индивидуумов. Поскольку $(-L)$ – невырожденная М-матрица, то определенная «малость» элементов матрицы $Q^* = D(x^*)C$ может приводить к тому, что H^* будет являться невырожденной М-матрицей. В частности, существует $\xi \in \mathbb{R}^n$, $\xi > 0$, такой, что $(-L)\xi > 0$. Отсюда получаем, что неравенство

$$H^* \xi = -(L + Q^*)\xi = (-L)\xi - Q^* \xi > 0$$

будет верно, если все элементы матрицы Q^* близки к нулю. Поэтому любые мероприятия, направленные на уменьшение численностей некоторых из групп S_1, \dots, S_n (снижение отдельных компонент вектора x^*), могут способствовать искоренению ВИЧ-инфекции в отдельно взятом регионе. Список таких групп зависит от соотношения элементов матриц $(-L)$ и Q^* .

8. Модель динамики популяции, развивающейся в условиях воздействия вредных веществ на процесс репродукции особей

В настоящем разделе представлена математическая модель динамики популяции, подверженной воздействию вредных веществ, поступающих в организм особей из среды их обитания в составе ресурсов питания. Для описания динамики популяции используется модель вида «ресурс-потребитель», учитывающая процессы размножения, самолимитирования, миграции и естественной смертности особей, а также потребление особями вредных веществ. Предполагается, что особи могут быть подвержены влиянию любого из потребляемых вредных веществ или продуктов взаимодействия этих веществ в различных комбинациях.

8.1. Уравнения модели

Следуя [27, 28], будем рассматривать популяцию особей, динамика которой определяется следующими факторами:

- особи погибают вследствие процессов старения и самолимитирования,
- особи подвержены миграции,
- приток особей извне отсутствует,
- в среду обитания особей поступают вредные вещества X_1, \dots, X_k , которые распадаются, накапливаются в пищевых ресурсах и потребляются особями,
- конкуренция особей за пищевые ресурсы, содержащие вещества X_1, \dots, X_k , отсутствует,
- потребляемые вещества X_1, \dots, X_k могут взаимодействовать между собой в различных комбинациях,
- некоторые из веществ X_1, \dots, X_k или продуктов их взаимодействия оказывают негативное влияние на скорость репродукции особей.

Введем следующие обозначения: $x_i = x_i(t)$ – количество вредных веществ X_i , $y = y(t)$ – численность популяции в момент времени t . Интенсивность миграции особей и их гибели за счет естественного старения и самолимитирования задаем с помощью функции $d(y(t))$. Интенсивность воспроизводства особей без учета влияния вредных веществ описываем с помощью функции $b(y(t))$. Полагаем, что функция $\beta(u(t))$ отражает влияние вредных веществ на репродуктивный потенциал особей. Уровень вредных веществ задается функцией $u(t) = \varphi(x_1(t), \dots, x_k(t))$, которая учитывает некоторые или все вредные вещества, а также продукты их взаимодействия. Предполагаем, что в условиях воздействия вредных веществ интенсивность роста численности популяции описывается выражением $\beta(u(t)) b(y(t))$. Константы $r_i > 0$ и $\delta_i > 0$ задают соответственно скорости поступления и распада вредного вещества X_i . Функция $\theta_i(x_i)$ описывает скорость потребления одной особью вещества X_i в составе пищевых ресурсов и учитывает эффект насыщения.

Уравнения модели имеют следующий вид:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = r_i - \theta_i(x_i(t)) y(t) - \delta_i x_i(t), \quad 1 \leq i \leq k, \quad (107)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \beta(\varphi(x_1(t), \dots, x_k(t))) b(y(t)) y(t) - d(y(t)) y(t), \quad t \in [0; \infty), \quad (108)$$

$$x_i(0) = x_i^{(0)} \geq 0, \quad 1 \leq i \leq k, \quad y(0) = y^{(0)} \geq 0. \quad (109)$$

Полагаем, что функции $b(y)$, $d(y)$ обладают следующими свойствами: $b(y)$, $d(y)$ непрерывны промежутке $[-a; \infty)$, где $a > 0$ – некоторая константа; $b(y) \in [0; \bar{b}]$ для всех $y \in [0, \infty)$, где $\bar{b} > 0$ – некоторая константа; $d(y)$ положительна на промежутке $[0; \infty)$, является возрастающей и $d(y) \rightarrow +\infty$ при $y \rightarrow +\infty$. Функция $\beta(u)$ непрерывна на промежутке $[-p; \infty)$, где $p > 0$ – некоторая константа, положительна, убывает на промежутке $[0; \infty)$, $\beta(0) = 1$, $\beta(u) \rightarrow 0$ при $u \rightarrow +\infty$. Каждая функция $\theta_i(x_i)$, $1 \leq i \leq k$, непрерывна на промежутке $[-q; \infty)$, где $q > 0$ – некоторая константа, возрастает на промежутке $[0; \infty)$, $\theta_i(0) = 0$, и $\theta_i(x_i) \rightarrow \bar{\theta}_i \in (0; \infty)$ при $x_i \rightarrow +\infty$. Функция $\varphi(x_1, \dots, x_k)$ непрерывна на $[-q; \infty)^k$, не убывает на $[0; \infty)^k$ по каждому аргументу, $\varphi(0, \dots, 0) = 0$, $\varphi(x_1, \dots, x_k) > 0$ на $(0; \infty)^k$.

Отметим, что константа $\bar{b} > 0$ соответствует физиологическому пределу рождаемости – максимальному числу потомков от одной особи. Предположения относительно функции $\beta(u)$ говорят о том, что репродуктивный потенциал особей снижается под влиянием вредных веществ. Свойства функции $\varphi(x_1, \dots, x_k)$ отражают воздействие на особей популяции того или иного вредного вещества как по отдельности, так и в сочетании с другими веществами. Кроме того, без ограничения общности исключим из рассмотрения простейший случай, когда $b(y) \leq d(y)$ для всех $y \in [0; \infty)$.

В дополнение к сделанным предположениям будем считать, что функции $b(y)$, $d(y)$, $\beta(u)$, $\theta_1(x_1)$, ..., $\theta_k(x_k)$ имеют непрерывные производные, а функция $\varphi(x_1, \dots, x_k)$ – непрерывные частные производные по всем аргументам в своих областях определения.

В [28] показано, что задача (107)–(109) имеет единственное решение $(x_1(t), \dots, x_k(t), y(t))$, определенное на промежутке $[0; \infty)$, и каждая компонента решения является неотрицательной и ограниченной сверху функцией.

8.2. Существование положений равновесия

Получим условия существования неотрицательных положений равновесия системы (107)–(108). Всякое положение равновесия системы (107)–(108) является решением

СИСТЕМЫ

$$0 = r_i - \theta_i(x_i) y - \delta_i x_i, \quad 1 \leq i \leq k, \quad (110)$$

$$0 = (\beta(\varphi(x_1, \dots, x_k)) b(y) - d(y)) y. \quad (111)$$

При $y = 0$ система (110)–(111) имеет единственное решение $U_0 = (x_1^*, \dots, x_k^*, 0)$, где $x_i^* = r_i/\delta_i > 0$, $1 \leq i \leq k$.

Предположим теперь, что система (110)–(111) имеет решение

$$U_1 = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_k, \bar{y})$$

такое, что $\bar{y} > 0$. Определим константу $K_y > 0$ как корень уравнения

$$\bar{b} - d(y) = 0, \quad y \in [0; \infty).$$

Тогда из уравнения (111) и неравенства $\beta(u) \leq 1$ следует, что $0 < \bar{y} \leq K_y$.

Зафиксируем $1 \leq i \leq k$ и перепишем (110) в виде:

$$r_i - \delta_i x_i = \theta_i(x_i) y. \quad (112)$$

Видно, что для каждого заданного $y \in [0; \infty)$ уравнение (112) имеет ровно один корень $\bar{x}_i = \bar{x}_i(y)$, причем $0 < \bar{x}_i(y) \leq x_i^*$. Нетрудно заметить, что $\bar{x}_i(y)$ является убывающей, непрерывной и дифференцируемой функцией. Используя (112), находим, что

$$\bar{x}'_i(y) = \frac{-\theta_i(\bar{x}_i(y))}{\theta'_i(\bar{x}_i(y)) y + \delta_i}.$$

Определим функцию

$$h(y) = \varphi(\bar{x}_1(y), \dots, \bar{x}_k(y)), \quad y \in [0; \infty), \quad (113)$$

которая является положительной, невозрастающей и непрерывной на $[0; \infty)$. Производная этой функции такова:

$$h'(y) = - \sum_{i=1}^k \varphi'_{x_i}(\bar{x}_1(y), \dots, \bar{x}_k(y)) \frac{\theta_i(\bar{x}_i(y))}{\theta'_i(\bar{x}_i(y)) y + \delta_i}. \quad (114)$$

Подставляя (113) в (111), приходим к уравнению для компоненты \bar{y} решения U_1 :

$$\beta(h(y)) b(y) = d(y), \quad 0 < y \leq K_y. \quad (115)$$

Заметим, что $\beta(h(y))$ является неубывающей на $[0; \infty)$ функцией и, кроме того, $\beta(h(0)) > 0$. Положительные корни уравнения (115) позволяют найти все решения системы (110), (111) вида U_1 , которые совместно с решением U_0 задают все неотрицательные положения равновесия системы (107), (108).

8.3. Устойчивость положений равновесия

Исследуем устойчивость неотрицательных положений равновесия системы (107), (108) методом первого приближения. Возможность применения этого метода обусловлена существованием непрерывных частных производных правых частей системы дифференциальных уравнений (107), (108) в окрестности всех положений равновесия.

Будем изучать устойчивость тривиального решения системы дифференциальных уравнений порядка $m = k + 1$

$$\frac{dz(t)}{dt} = Cz(t), \quad (116)$$

где $z : \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}^m$, $C - m \times m$ матрица системы линейного приближения в окрестности заданного положения равновесия. Тривиальное решение $z = 0$ системы (116) будет асимптотически устойчивым, если матрица C устойчива: $\text{Re}(\lambda_C) < 0$ для всех собственных чисел λ_C матрицы C . Если среди чисел λ_C найдется хотя бы одно, имеющее $\text{Re}(\lambda_C) > 0$, то решение $z = 0$ будет неустойчивым.

Рассмотрим положение равновесия U_0 . Матрица C имеет вид

$$C = C_0 = \begin{pmatrix} -\delta_1 & 0 & 0 & \dots & 0 & -\theta_1(x_1^*) \\ 0 & -\delta_2 & 0 & \dots & 0 & -\theta_2(x_2^*) \\ 0 & 0 & -\delta_3 & \dots & 0 & -\theta_3(x_3^*) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\delta_k & -\theta_k(x_k^*) \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \delta_m \end{pmatrix},$$

где $\delta_m = \beta(h(0))b(0) - d(0)$. Собственные числа C_0 таковы:

$$\lambda_i = -\delta_i < 0, \quad 1 \leq i \leq k, \quad \lambda_m = \delta_m.$$

Отсюда получаем, что U_0 асимптотически устойчиво, если

$$\beta(h(0))b(0) - d(0) < 0, \quad (117)$$

и неустойчиво, если

$$\beta(h(0))b(0) - d(0) > 0. \quad (118)$$

Случай $\beta(h(0))b(0) - d(0) = 0$ требует более детального изучения.

Обратимся к положению равновесия U_1 , для которого $\bar{y} > 0$. В этом случае

$$C = C_1 = \begin{pmatrix} c_{11} & 0 & 0 & \dots & 0 & c_{1m} \\ 0 & c_{22} & 0 & \dots & 0 & c_{2m} \\ 0 & 0 & c_{33} & \dots & 0 & c_{3m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & c_{kk} & c_{km} \\ c_{m1} & c_{m2} & c_{m3} & \dots & c_{mk} & c_{mm} \end{pmatrix},$$

$$c_{ii} = -\theta'_i(\bar{x}_i)\bar{y} - \delta_i < 0, \quad c_{im} = -\theta_i(\bar{x}_i) < 0, \quad \bar{x}_i = \bar{x}_i(\bar{y}), \quad 1 \leq i \leq k,$$

$$c_{mj} = \beta'(\varphi(\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_k))\varphi'_{x_j}(\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_k)b(\bar{y})\bar{y} \leq 0, \quad 1 \leq j \leq k,$$

$$c_{mm} = (\beta(\varphi(\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_k))b'(\bar{y}) - d'(\bar{y}))\bar{y}.$$

Собственные числа матрицы C_1 находим из характеристического уравнения

$$\det(C_1 - \lambda E) = (-1)^m \lambda^m + p_1 \lambda^{m-1} + p_2 \lambda^{m-2} + \dots + p_m = 0, \quad (119)$$

где E – единичная матрица. Коэффициенты p_1, \dots, p_m уравнения (119) вычисляются по стандартным формулам, в частности, $p_m = \det(C_1)$.

Положим

$$f(y) = \beta(h(y))b(y), \quad y \in [0; \infty). \quad (120)$$

Производная $f(y)$ с учетом (114) такова:

$$\begin{aligned} f'(y) &= \beta'(h(y)) h'(y) b(y) + \beta(h(y)) b'(y) = \\ &= -\beta'(h(y)) b(y) \sum_{i=1}^k \varphi'_{x_i}(\bar{x}_1(y), \dots, \bar{x}_k(y)) \frac{\theta_i(\bar{x}_i(y))}{\theta'_i(\bar{x}_i(y)) y + \delta_i} + \beta(h(y)) b'(y). \end{aligned} \quad (121)$$

Применяя (121), перепишем элемент c_{mm} матрицы C_1 в следующем виде:

$$c_{mm} = (\beta(h(\bar{y})) b'(\bar{y}) - d'(\bar{y})) \bar{y} = -(d'(\bar{y}) - f'(\bar{y}) + \beta'(h(\bar{y})) h'(\bar{y}) b(\bar{y})) \bar{y}. \quad (122)$$

Покажем, что для системы

$$\frac{dz(t)}{dt} = C_1 z(t) \quad (123)$$

асимптотическая устойчивость (неустойчивость) решения $z = 0$ связана с выполнением соответствующего неравенства

$$d'(\bar{y}) - f'(\bar{y}) > 0, \quad (124)$$

$$d'(\bar{y}) - f'(\bar{y}) < 0. \quad (125)$$

Воспользуемся несколькими критериями, применение которых обусловлено структурными свойствами матрицы C_1 (знаками и расположением её ненулевых элементов).

Этап 1. Из критерия Раусса–Гурвица [12] следует, что для асимптотической устойчивости нулевого решения системы (123) необходимо, чтобы все коэффициенты уравнения (119) были бы одинакового знака. Проводя элементарные преобразования (из последней строки C_1 последовательно вычитаем первую, вторую и т.д. строки, умноженные на соответствующие коэффициенты), находим, что

$$\begin{aligned} \det(C_1) &= \prod_{i=1}^k c_{ii} (c_{mm} - \sum_{j=1}^k c_{mj} c_{jm} / c_{jj}) = \\ &= (-1)^k \bar{y} \prod_{i=1}^k (\theta'_i(\bar{x}_i) \bar{y} + \delta_i) (\beta(h(\bar{y})) b'(\bar{y}) - d'(\bar{y}) + b(\bar{y}) \beta'(h(\bar{y})) h'(\bar{y})) = \\ &= (-1)^m \bar{y} \prod_{i=1}^k (\theta'_i(\bar{x}_i) \bar{y} + \delta_i) (d'(\bar{y}) - f'(\bar{y})). \end{aligned} \quad (126)$$

Поэтому при выполнении неравенства (125) положение равновесия U_1 будет неустойчивым, тогда как неравенство (124) обеспечивает как минимум необходимый знак коэффициента p_m , входящего в уравнение (119).

Этап 2. Пусть неравенство (124) верно. Из (122) получаем, что $c_{mm} < 0$, поскольку $\beta'(h(\bar{y})) < 0$, $h'(\bar{y}) \leq 0$. Запишем (123) в форме

$$\frac{dz(t)}{dt} = A_0 z(t) - B z(t), \quad (127)$$

где $B = \text{diag}(-c_{11}, \dots, -c_{mm})$, $A_0 = C_1 + B$. Система (127) представляет собой систему (1) при $n = 0$ и $A_1(\theta) \equiv 0$. Согласно теореме 4, если $B - A_0^+$ является невырожденной М-матрицей, то нулевое решение системы (127) будет асимптотически устойчивым.

Вычислим главные миноры матрицы $B - A_0^+$:

$$M_1 = (-c_{11}) > 0, \quad M_2 = (-c_{11})(-c_{22}) > 0, \quad \dots, \quad M_k = (-c_{11}) \dots (-c_{kk}) > 0,$$

$$\begin{aligned} M_m = \det(B - A_0^+) &= (-1)^m \det(A_0^+ - B) = (-1)^m \det(C_1) = \\ &= \bar{y} \prod_{i=1}^k (\theta'_i(\bar{x}_i) \bar{y} + \delta_i) (d'(\bar{y}) - f'(\bar{y})). \end{aligned}$$

Равенство определителей $\det(A_0^+ - B) = \det(C_1)$ вытекает из формулы (126) и равенств

$$c_{mj} c_{jm} = |c_{mj}| |c_{jm}|, \quad 1 \leq j \leq k.$$

При выполнении (124) минор M_m будет положителен. В этом случае в силу теоремы 2 матрица $B - A_0^+$ будет невырожденной М-матрицей. Следовательно, неравенство (124) является не только необходимым, но и достаточным условием асимптотической устойчивости нулевого решения системы (127).

Дополнительно отметим, что случай $d'(\bar{y}) - f'(\bar{y}) = 0$ требует специального рассмотрения.

Результаты исследования устойчивости положений равновесия системы (107), (108) показывают, что качественный анализ решений высокоразмерной модели (107)–(109) может быть сведен к исследованию решений модели вида

$$\frac{dy(t)}{dt} = (f(y(t)) - d(y(t)))y(t), \quad t \in [0; \infty), \quad (128)$$

$$y(0) = y^{(0)} \geq 0, \quad (129)$$

где функция $f(y)$ определена формулой (120). Уравнение (128) с учетом введенного обозначения по своей форме совпадает с уравнением (108). Отличие проявляется в множителе $\beta(h(y(t)))$ при $b(y(t))$. Этот множитель учитывает влияние вредных веществ на процесс репродукции особей.

Видно, что неотрицательные положения равновесия уравнения (128) и условия их асимптотической устойчивости (неустойчивости) эквивалентны неотрицательным положениям равновесия и соответствующим условиям системы (107), (108).

Для уравнения (128) наличие и асимптотическая устойчивость (неустойчивость) положений равновесия легко проверяется с помощью анализа корней уравнения

$$f(y) - d(y) = 0, \quad y \in [0; \infty),$$

и взаимного расположения графиков функций $f(y)$, $d(y)$ в окрестности этих корней.

В итоге получаем, что поведение решения $y(t)$ модели (128), (129) в малой окрестности положения равновесия y_s будет достаточно хорошо отражать поведение компоненты $y(t)$ решения модели (107)–(109), если только начальные данные в этой модели принадлежат малой окрестности положения равновесия $U = (\bar{x}_1(y_s), \dots, \bar{x}_k(y_s), y_s)$.

Отметим, что указанное описание поведения решений модели (107)–(109) можно было бы получить в рамках известной теоремы о «быстрых» и «медленных» переменных [29]. Однако структура модели (107)–(109) такова, что её исследование с помощью модели (128), (129) возможно и без разделения переменных $x_1(t), \dots, x_k(t), y(t)$ на «быстрые» и «медленные». Здесь важны только отклонения начальных данных от положений

равновесия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в работе результаты указывают на эффективность применения М-матриц для анализа решений математических моделей живых систем, обладающих определенными структурными свойствами. Вместе с тем, М-матрицы позволяют подойти к изучению только некоторых из свойств решений рассматриваемого семейства моделей.

Разнообразие моделей живых систем приводит к необходимости применения известных, но достаточно сложных математических методов для решения ряда типовых задач. Среди них можно выделить следующие: 1) анализ устойчивости положений равновесия дифференциальных уравнений с несколькими или распределенными запаздываниями; 2) поиск условий существования колебательных решений высокоразмерных систем дифференциальных уравнений; 3) нахождение нижних и верхних оценок решений дифференциальных уравнений; 4) исследование чувствительности функционалов от решений моделей к вариации их параметров; 5) численное исследование решений дифференциальных уравнений, в том числе – уравнений с запаздыванием. Примеры успешного решения перечисленных задач приведены в работах [23, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных научных исследований СО РАН № I.1.1., проект № 0314-2016-0009.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гантмахер Ф.Р. *Теория матриц*. М.: Наука, 1966. 576 с.
2. Воеводин В.В., Кузнецов Ю.А. *Матрицы и вычисления*. М.: Наука, 1984. 320 с.
3. Беллман Р. *Введение в теорию матриц*. М.: Наука, 1976. 352 с.
4. Севастьянов Б.А. *Ветвящиеся процессы*. М.: Наука, 1971. 436 с.
5. Ортега Дж., Рейнболт В. *Итерационные методы решения нелинейных систем уравнений со многими неизвестными*. М.: Мир, 1975. 558 с.
6. Berman A., Plemmons R.J. *Nonnegative matrices in the mathematical sciences*. New York: Academic Press, 1979. 340 p.
7. Хейл Дж. *Теория функционально-дифференциальных уравнений*. М.: Мир, 1984. 421 с.
8. Колмановский В.Б., Носов В.Р. *Устойчивость и периодические режимы регулируемых систем с последействием*. М.: Наука, 1981. 448 с.
9. Оболенский А.Ю. Об устойчивости решений автономных систем Важевского с запаздыванием. *Украинский математический журнал*. 1983. Т. 35. С. 574–579.
10. Volz R. Stability conditions for systems of linear nonautonomous delay differential equations. *J. Math. Anal. Appl.* 1986. V. 120. No. 2. P. 584–595.
11. Дъери И., Перцев Н.В. Об устойчивости положений равновесия функционально дифференциальных уравнений запаздывающего типа, обладающих свойством смешанной монотонности. *Доклады АН СССР*. 1987. Т. 297. № 1. С. 23–25.
12. Демидович Б.П. *Лекции по математической теории устойчивости*. М.: Наука, 1967. 472 с.
13. Марчук Г.И. *Математические модели в иммунологии*. М.: Наука, 1985. 240 с.
14. Марчук Г.И. *Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты*. М.: Наука, 1991. 304 с.
15. Элсгольц Л.Э., Норкин С.Б. *Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом*. М.: Наука, 1971. 296 с.
16. Nelson P.W., Perelson A.S. Mathematical analysis of delay differential equation models of

- HIV-1 infection. *Math. Biosci.* 2002. No. 179. P. 73–94.
17. Bocharov G., Chereshev V., Gainova I., Bazhan S., Bachmetyev B., Argilagué J., Martínez 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. Wang J., Lang J., Zou X. Analysis of an age structured HIV infection model with virus-to-cell infection and cell-to-cell transmission. *Nonlinear Analysis: Real World Applications.* 2017. V. 34. P. 75–96. doi: [10.1016/j.nonrwa.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2016.08.001)
 21. Перцев Н.В. Глобальная разрешимость и оценки решений задачи Коши для функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием, используемых в моделях живых систем. *Сибирский математический журнал.* 2018. Т. 59. № 1 С. 143–157.
 22. Перцев Н.В. Непрерывно-дискретная модель распространения и контроля туберкулеза. *Сибирский журнал индустриальной математики.* 2014. Т. 17. № 3. С. 86–97.
 23. Перцев Н.В. Исследование решений математических моделей эпидемических процессов, обладающих общими структурными свойствами. *Сибирский журнал индустриальной математики.* 2015. Т. 18. № 2. С. 85–98. doi: [10.17377/sibjim.2015.18.209](https://doi.org/10.17377/sibjim.2015.18.209)
 24. Романюха А.А., Носова Е.А. Модель распространения ВИЧ-инфекции в результате социальной дезадаптации. *Управление большими системами. Сборник трудов ИПУ РАН.* 2011. № 34. С. 227–253.
 25. Носова Е.А. Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции. *Математическая биология и биоинформатика.* 2012. Т. 7. № 2. С. 632–675. doi: [10.17537/2012.7.632](https://doi.org/10.17537/2012.7.632)
 26. Перцев Н.В., Пичугин Б.Ю., Пичугина А.Н. Исследование асимптотического поведения решений некоторых моделей эпидемических процессов. *Математическая биология и биоинформатика.* 2013. Т. 8. № 1. С. 21–48. doi: [10.17537/2013.8.21](https://doi.org/10.17537/2013.8.21)
 27. Пичугина А.Н. Интегродифференциальная модель популяции, подверженной воздействию вредных веществ. *Сибирский журнал индустриальной математики.* 2004. Т. 7. № 4. С. 130–140.
 28. Перцев Н.В., Царегородцева Г.Е. Моделирование динамики популяции в условиях воздействия вредных веществ на процесс репродукции особей. *Автоматика и телемеханика.* 2011. № 1. С. 141–153.
 29. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. *Математическая биофизика.* М.: Наука, 1984. 304 с.
 30. Александров А.Ю., Жабко А. П. Об асимптотической устойчивости решений нелинейных систем с запаздыванием. *Сибирский математический журнал.* 2012. Т. 53. № 3. С. 495–508.
 31. Баландин А.С., Сабатулина Т.Л. Локальная устойчивость одной модели динамики популяции в условиях воздействия вредных веществ. *Сибирские электронные математические известия.* 2015. Т. 12. С. 610–624. doi: [10.17377/semi.2015.12.049](https://doi.org/10.17377/semi.2015.12.049)
 32. Малыгина В.В., Мулюков М.В. О локальной устойчивости одной модели динамики популяций с тремя стадиями развития. *Известия вузов. Математика.* 2017. № 4.

- С. 35–42.
33. Голубятников В.П., Кириллова Н.Е. О циклах в моделях функционирования кольцевых генных сетей. *Сибирский журнал чистой и прикладной математики*. 2018. Т. 18. № 1. С. 54–63.
 34. 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.
 35. Luzyanina T., Sieber J., Engelborghs K., Samaey G., Roose D. Numerical bifurcation analysis of mathematical models with time delays with the package DDE-BIFTOOL. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2017. V. 12. No. 2. P. 496–520. doi: [10.17537/2017.12.496](https://doi.org/10.17537/2017.12.496)

Рукопись поступила в редакцию 06.06.2018.

Дата опубликования 28.06.2018.