

Численное моделирование динамики ВИЧ-1 инфекции и Т-клеточного иммунного ответа в лимфоузле

Перцев Н.В.^{*1,2}, Логинов К.К.^{†1,2}

¹Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, Россия

²Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН, Москва, Россия

Аннотация. Построена и исследована математическая модель, описывающая динамику развития ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле инфицированного индивидуума с учетом Т-клеточного иммунного ответа. В качестве клеток-мишеней для вирионов выступают CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. Модель учитывает контакты клеток-мишеней с вирионами и локальные межклеточные взаимодействия, приводящие к возникновению латентно-инфицированных клеток и клеток, производящих вирусные частицы. Развитие Т-клеточного иммунного ответа обусловлено контактным взаимодействием CD8+ Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток. Модель представляет собой высокоразмерную систему дифференциальных уравнений с запаздыванием, дополненную начальными данными. Показано существование, единственность решения модели и неотрицательность компонент решения на полуоси при заданных неотрицательных начальных данных. Описан алгоритм численного решения модели на основе полунеявной схемы Эйлера. Представлены результаты вычислительного эксперимента по подгонке решений модели к известным экспериментальным данным в острой фазе ВИЧ-1 инфекции. Численно исследованы потоки вирионов и латентно-инфицированных клеток из лимфоузла в зависимости от соотношения параметров модели, отражающих интенсивности контактных взаимодействий вирионов с макрофагами, дендритными клетками и наивными CD4+ Т-лимфоцитами.

Ключевые слова: ВИЧ-1 инфекция, лимфатический узел, CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, Т-клеточный иммунный ответ, дифференциальные уравнения с запаздыванием, вычислительный эксперимент

ВВЕДЕНИЕ

Статья продолжает исследования [1] по разработке многокомпонентной математической модели динамики ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле инфицированного индивидуума. В основу статьи положены результаты работ [1, 2], материалы монографий [3]–[5] и статей [6]–[12]. Основной целью настоящей работы является оценка потоков вирионов и латентно-инфицированных клеток из лимфоузла в острой фазе ВИЧ-1 инфекции как источника распространения инфекции по организму индивидуума.

Специфика и новизна приведенной ниже модели состоит в следующем. В моделируемом процессе рассматривается три типа клеток-мишеней для вирионов (зрелых вирусных частиц): макрофаги, дендритные клетки и наивные CD4+

*homlab@ya.ru

†kloginov85@mail.ru

Т-лимфоциты, находящиеся как в состоянии покоя, так и в процессе размножения. Принято, что латентно-инфицированные клетки (клетки, не производящие незрелые вирусные частицы) возникают из наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов в состоянии покоя. Продуктивно-инфицированные клетки (клетки, производящие незрелые вирусные частицы) возникают из зараженных размножающихся наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов и зараженных макрофагов. Дендритные клетки, захватившие вирионы, контактируют с наивными $CD4^+$ Т-лимфоцитами в состоянии покоя и латентно-инфицированными клетками, стимулируя указанные клетки к размножению с последующим превращением в продуктивно-инфицированные клетки. Контакты продуктивно-инфицированных клеток с незараженными наивными $CD4^+$ Т-лимфоцитами имеют локальный характер и определяются принадлежностью указанных клеток к конкретным популяциям. Для описания Т-клеточного иммунного ответа в лимфоузле используются наивные антиген-специфичные $CD8^+$ Т-лимфоциты и их потомки в форме цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов (эффекторные клетки) и $CD8^+$ Т-клеток памяти. Активация размножения наивных антиген-специфичных $CD8^+$ Т-лимфоцитов осуществляется за счет их контактного взаимодействия с дендритными клетками, захватившими вирионы. Активация размножения $CD8^+$ Т-клеток памяти происходит в результате их контактного взаимодействия со стимулированными вирионами макрофагами.

Математическая модель представлена в форме высокоразмерной системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием, дополненных начальными данными. Некоторые из уравнений модели имеют специальную структуру и описывают динамику клеток и незрелых вирусных частиц, находящихся в промежуточных стадиях развития. Кроме того, дифференциальные уравнения со специальной структурой применяются для описания динамики комплексов, состоящих из временно существующих пар клеток различных типов. Каждый из комплексов используется для учета длительности процессов, вызванных контактными взаимодействиями клеток. Дифференциальные уравнения со специальной структурой и заданными начальными данными сводятся к интегральным уравнениям. Часть дифференциальных уравнений содержит переменные с запаздыванием, которые отражают циркуляцию клеток и вирионов по лимфоидной и кровеносной системам индивидуума.

В задачи работы входит: 1) построение модели с учетом клеток-мишеней для вирионов и Т-клеточного иммунного ответа в лимфоузле; 2) анализ разрешимости системы уравнений модели; 3) разработка численной схемы для проведения вычислительных экспериментов с моделью; 4) подбор параметров модели на основе публикаций [1]–[5] и сопоставления результатов численных экспериментов с реальными данными в период острой инфекции [6]; 5) оценки потоков вирионов и латентно-инфицированных клеток из лимфоузла в зависимости от вариации параметров модели, отражающих интенсивности межклеточных контактных взаимодействий и взаимодействий клеток с вирионами.

Статья имеет следующую структуру. В первом разделе приведен вывод уравнений модели и дана интерпретация ее параметров и начальных данных. Во втором разделе изложены основные свойства решений уравнений модели: существование, единственность решений и неотрицательность компонент решений на полуоси при неотрицательных начальных данных. В третьем разделе дано краткое описание схемы численного решения модели на основе полунявной схемы Эйлера. Четвертый раздел содержит результаты вычислительных экспериментов с моделью при вариации некоторых ее параметров. В заключении приведено обсуждение полученных результатов и указаны перспективы дальнейших исследований.

1. УРАВНЕНИЯ МОДЕЛИ

1.1. Обозначения и предположения

Условимся, что всюду в тексте используются следующие сокращения: ЛУ — лимфоузел, ДК — дендритные клетки (или дендритная клетка), АПДК — антиген-презентирующие дендритные клетки (или антиген-презентирующая дендритная клетка), ПИК — продуктивно-инфицированные клетки (или продуктивно-инфицированная клетка), ЛИК — латентно-инфицированные клетки (или латентно-инфицированная клетка).

Будем считать, что начальный этап развития ВИЧ-1 инфекции в ЛУ обусловлен проникновением в Т-зону ЛУ небольшого количества ДК, которые захватили в слизистых оболочках поступившие в организм индивидуума вирионы — зрелые вирусные частицы (например, вирионы, попавшие в организм индивидуума после сексуального контакта с ВИЧ-инфицированным индивидуумом или после повреждения кожного покрова индивидуума некоторым предметом, содержащим фрагменты крови ВИЧ-инфицированного индивидуума). В процессе миграции и размещения в Т-зоне ЛУ указанные ДК претерпевают изменения, становятся АПДК, способными представлять (презентировать) вирусные молекулы — антигены наивным $CD4^+$ Т-лимфоцитам, находящимся и поступающим в ЛУ. Каждая из АПДК готова к контактному взаимодействию с наивными $CD4^+$ Т-лимфоцитами и их стимуляции к размножению. Кроме того, ДК, захватившие в слизистых оболочках вирионы и поступившие в ЛУ, «заносят» в ЛУ некоторое количество вирионов, способных заражать клетки-мишени.

Развитие ВИЧ-1 инфекции в ЛУ поддерживается вирионами и ПИК. Вирионы могут контактировать с наивными $CD4^+$ Т-лимфоцитами, макрофагами и ДК, находящимися в Т-зоне ЛУ. ПИК производят незрелые вирусные частицы, которые представляют собой промежуточную стадию развития вирусных частиц и в течение некоторого промежутка времени могут превратиться в вирионы.

Полагаем, что часть популяции наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов вовлекается в процессы гомеостатической пролиферации под воздействием некоторых факторов. Контакты вирионов с наивными $CD4^+$ Т-лимфоцитами, находящимися в фазе G_0 клеточного цикла, приводят к образованию ЛИК, которые не могут производить незрелые вирусные частицы. Контакты вирионов с наивными $CD4^+$ Т-лимфоцитами, находящимися в фазе G_1 клеточного цикла, приводят к заражению этих клеток и их последующему превращению в ПИК. Контакты вирионов с наивными $CD4^+$ Т-лимфоцитами, находящимися в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла, приводят к заражению этих клеток, однако указанные клетки погибают, не оставляя потомства. ПИК, образованные из размножающихся наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов, способны заражать новых наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов, находящихся в фазах G_1 и $S - G_2 - M$ клеточного цикла. Наивные $CD4^+$ Т-лимфоциты, находящиеся в фазе G_1 клеточного цикла и зараженные ПИК, в дальнейшем превращаются в новые ПИК. Наивные $CD4^+$ Т-лимфоциты, находящиеся в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла и зараженные ПИК, погибают, не оставляя потомства.

Контакты вирионов с макрофагами приводят к формированию зараженных макрофагов, находящихся в промежуточной стадии развития, которые в течение некоторого промежутка времени превращаются в ПИК. Возникшие из макрофагов ПИК способны заражать $CD4^+$ Т-лимфоцитов, находящихся в фазе G_0 клеточного цикла, образуя из них ЛИК. Кроме того, контакты вирионов с незараженными макрофагами формируют популяцию стимулированных макрофагов, участвующих в формировании Т-клеточного иммунного ответа.

Вирионы, находящиеся в ЛУ, могут быть захвачены ДК, которые после захвата вирионов превращаются в АПДК. Каждая АПДК после осуществления контактного

взаимодействия способна активировать размножение наивных CD4+ Т-лимфоцитов или размножение ЛИК с последующим образованием ПИК.

Развитие Т-клеточного иммунного ответа в ЛУ управляется двумя процессами. Первый процесс обусловлен осуществлением контактных взаимодействий АПДК с антиген-специфичными наивными CD8+ Т-лимфоцитами, которые поступают в ЛУ. Количество антиген-специфичных наивных CD8+ Т-лимфоцитов составляет относительно малую долю от общего числа наивных CD8+ Т-лимфоцитов в ЛУ. В результате осуществления контактного взаимодействия АПДК с антиген-специфичными наивными CD8+ Т-лимфоцитами возникают размножающиеся клетки, которые после завершения размножения превращаются в эффекторные клетки (цитотоксические Т-лимфоциты) и CD8+ Т-клетки памяти. Второй процесс обусловлен размножением CD8+ Т-клеток памяти в результате контактного взаимодействия со стимулированными макрофагами. В результате указанных контактов и последующего деления образуются как новые эффекторные клетки, так и новые CD8+ Т-клетки памяти. Эффекторные клетки разрушают ПИК, способствуя прекращению ВИЧ-1 инфекции в ЛУ, тогда как CD8+ Т-клетки памяти обеспечивают поддержание адаптивного иммунитета, в том числе за счет интенсивного миграционного оттока из ЛУ и поступления в различные лимфоидные органы.

Более детально используемые предположения отражены при построении конкретных уравнений модели и описании их параметров.

1.2. Уравнения модели при отсутствии ВИЧ-1 инфекции в ЛУ

Рассмотрим случай отсутствия ВИЧ-1 инфекции в организме индивидуума. Предварительно примем, что в ЛУ присутствуют клетки следующих популяций: T_0 – наивные CD4+ Т-лимфоциты в состоянии покоя (фаза G_0 клеточного цикла), E_0 – наивные CD8+ Т-лимфоциты в состоянии покоя (фаза G_0 клеточного цикла), M_0 – макрофаги, D_0 – зрелые оседлые ДК. Обозначим через $T_0(t)$, $E_0(t)$, $M_0(t)$, $D_0(t)$ численность популяций клеток T_0 , E_0 , M_0 , D_0 в момент времени t . Полагаем, что динамика переменных $T_0(t)$, $E_0(t)$, $M_0(t)$, $D_0(t)$ задается дифференциальными уравнениями

$$\frac{dT_0(t)}{dt} = \rho_{T_0} - (\mu_{T_0} + \beta_{T_0})T_0(t) + \sigma_{T_0}\beta_{T_0}T_0(t - \tau_{T_0}), \quad (1.1)$$

$$\frac{dE_0(t)}{dt} = \rho_{E_0} - (\mu_{E_0} + \beta_{E_0})E_0(t) + \sigma_{E_0}\beta_{E_0}E_0(t - \tau_{E_0}), \quad (1.2)$$

$$\frac{dM_0(t)}{dt} = \rho_{M_0} - (\mu_{M_0} + \beta_{M_0})M_0(t), \quad (1.3)$$

$$\frac{dD_0(t)}{dt} = \rho_{D_0} - \mu_{D_0}D_0(t). \quad (1.4)$$

В (1.1) константа $\rho_{T_0} > 0$ – скорость поступления клеток T_0 в лимфоузел, константа $\mu_{T_0} > 0$ – интенсивность гибели клеток T_0 вследствие естественного механизма апоптоза, константа $\beta_{T_0} > 0$ – интенсивность миграционного оттока клеток T_0 из лимфоузла. Запаздывание $\tau_{T_0} > 0$ и константа $0 < \sigma_{T_0} < 1$ отражают циркуляцию клеток T_0 по лимфоидной и кровеносной системам индивидуума и возвращение части клеток обратно в лимфоузел.

В (1.2) константа $\rho_{E_0} > 0$ – скорость поступления клеток E_0 в лимфоузел, константа $\mu_{E_0} > 0$ – интенсивность гибели клеток E_0 вследствие естественного механизма апоптоза, константа $\beta_{E_0} > 0$ – интенсивность миграционного оттока клеток E_0 из лимфоузла. Запаздывание $\tau_{E_0} > 0$ и константа $0 < \sigma_{E_0} < 1$ отражают циркуляцию клеток E_0 по

лимфоидной и кровеносной системам индивидуума и возвращение части клеток обратно в лимфоузел.

В (1.3) константа $\rho_{M_0} > 0$ задает скорость поступления клеток M_0 в лимфоузел, константа $\mu_{M_0} > 0$ – интенсивность гибели клеток M_0 вследствие естественного механизма апоптоза, константа $\beta_{M_0} > 0$ – интенсивность возможного миграционного оттока части клеток M_0 из лимфоузла.

В (1.4) константа $\rho_{D_0} > 0$ задает скорость поступления клеток D_0 в лимфоузел, константа $\mu_{D_0} > 0$ – интенсивность гибели клеток D_0 вследствие естественного механизма апоптоза.

Клетки T_0 наряду с клетками M_0 , D_0 , представляют собой клетки-мишени для вирионов. Учитывая, что наивные CD4+ Т-лимфоциты подвержены фоновой или гомеостатической пролиферации, введем дополнительные клетки-мишени для вирионов, а именно: T_1 , T_2 – наивные CD4+ Т-лимфоциты, находящиеся соответственно в фазах G_1 и $S - G_2 - M$ клеточного цикла, T_3 – потомки прекративших деление наивных CD4+ Т-лимфоцитов. Клетки T_1 , T_2 находятся соответственно в фазах G_1 и $S - G_2 - M$ клеточного цикла. Клетки T_3 не подвержены фоновой или гомеостатической пролиферации и находятся в фазе G_0 клеточного цикла.

Обозначим через $T_1(t)$, $T_2(t)$, $T_3(t)$ численность популяций клеток T_1 , T_2 , T_3 в ЛУ в момент времени t . Положим, что переменная

$$T_{sum}(t) = T_0(t) + T_1(t) + T_2(t) + T_3(t) + E_0(t)$$

задает общую численность популяции наивных CD4+ Т-лимфоцитов и CD8+ Т-лимфоцитов, находящихся в ЛУ, в момент времени t . Принимаем, что численность потомства, образующегося в результате деления клеток T_2 , регулируется с помощью функции

$$\varphi(T_{sum}(t)) = \max\{0; 1 - T_{sum}(t)/T_{max}\}, \quad (1.5)$$

которая учитывает нехватку для указанных клеток некоторых ресурсов или пространственные ограничения в ЛУ. Константа $T_{max} > 0$ интерпретируется как «емкость» Т-зоны ЛУ для Т-лимфоцитов.

В уравнение (1.1) внесем дополнительное слагаемое и запишем уравнения для переменных $T_1(t)$, $T_2(t)$, $T_3(t)$. Получим систему уравнений

$$\frac{dT_0(t)}{dt} = \rho_{T_0} - (\mu_{T_0} + \beta_{T_0} + r_{T_0})T_0(t) + \sigma_{T_0}\beta_{T_0}T_0(t - \tau_{T_0}), \quad (1.6)$$

$$\frac{dT_1(t)}{dt} = r_{T_0}T_0(t) + 2e^{-\mu_{T_2}\omega_{T_2}}\varphi(T_{sum}(t))\nu_{T_1}T_1(t - \omega_{T_2}) - (\mu_{T_1} + \nu_{T_1} + \lambda_{T_1})T_1(t), \quad (1.7)$$

$$\frac{dT_2(t)}{dt} = \nu_{T_1}T_1(t) - \mu_{T_2}T_2(t) - e^{-\mu_{T_2}\omega_{T_2}}\nu_{T_1}T_1(t - \omega_{T_2}), \quad (1.8)$$

$$\frac{dT_3(t)}{dt} = \lambda_{T_1}T_1(t) - (\mu_{T_3} + \beta_{T_3})T_3(t) + \sigma_{T_3}\beta_{T_3}T_3(t - \tau_{T_3}). \quad (1.9)$$

В (1.6), (1.7) константа $r_{T_0} > 0$ означает интенсивность перехода клеток T_0 в фазу G_1 клеточного цикла (интенсивность начала процесса размножения под влиянием некоторых факторов). В (1.7) константа $\mu_{T_1} > 0$ – интенсивность естественной гибели клеток T_1 , константа $\nu_{T_1} > 0$ – интенсивность перехода клеток T_1 в фазы $S - G_2 - M$ клеточного цикла, константа $\lambda_{T_1} > 0$ – интенсивность завершения деления клеток T_1 , T_2 и превращения клетки T_1 в клетку T_3 .

В (1.8), (1.9) константы $\mu_{T_2} > 0$, $\mu_{T_3} > 0$ – интенсивности естественной гибели клеток

T_2, T_3 . Под естественной гибелью клеток T_1, T_2, T_3 понимается их гибель вследствие естественного механизма апоптоза.

В (1.7), (1.8) запаздывание $\omega_{T_2} > 0$ – продолжительность фаз $S - G_2 - M$ клеточного цикла клеток T_2 . Выражение

$$e^{-\mu_{T_2} \omega_{T_2}} \nu_{T_1} T_1(t - \omega_{T_2})$$

задает скорость завершения в момент времени t пребывания доли $p_{T_2} = \exp(-\mu_{T_2} \omega_{T_2})$ клеток T_2 в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла, поступивших из фазы G_1 со скоростью $\nu_{T_1} T_1(t - \omega_{T_2})$.

В (1.9) константа $\beta_{T_3} > 0$ – интенсивность миграционного оттока клеток T_3 из лимфоузла, запаздывание $\tau_{T_3} > 0$ означает время до возвращения части клеток T_3 обратно в лимфоузел, доля таких клеток задается константой $0 < \sigma_{T_3} < 1$.

Уравнения (1.2)–(1.4), (1.6)–(1.9) будем рассматривать при $t \geq 0$, дополнив их следующими начальными данными:

$$\begin{aligned} T_0(a) &= T_0^{(0)}(a), a \in [-\tau_{T_0}, 0], E_0(a) = E_0^{(0)}(a), a \in [-\tau_{E_0}, 0], \\ T_1(a) &= T_1^{(0)}(a), a \in [-\omega_{T_2}, 0], T_3(a) = T_3^{(0)}(a), a \in [-\tau_{T_3}, 0], \\ T_2(0) &= T_2^{(0)} = \int_{-\omega_{T_2}}^0 e^{\mu_{T_2} a} \nu_{T_1} T_1^{(0)}(a) da, M_0(0) = M_0^{(0)}, D_0(0) = D_0^{(0)}. \end{aligned} \quad (1.10)$$

В (1.10) функции $T_0^{(0)}(a), E_0^{(0)}(a), T_1^{(0)}(a), T_3^{(0)}(a)$ приняты неотрицательными и непрерывными на соответствующих промежутках времени, $M_0^{(0)} > 0, D_0^{(0)} > 0, T_2^{(0)} \geq 0$ – константы.

Обращаясь к системе (1.2)–(1.4), (1.6)–(1.9), отметим два обстоятельства. Во-первых, в каждом из уравнений (1.2)–(1.4), (1.6)–(1.9) при $t = 0$ под производной соответствующей переменной понимается ее правосторонняя производная. Во-вторых, выражение для $T_2^{(0)}$, приведенное в (1.10), согласовано с формальным преобразованием уравнения (1.8) к интегральному уравнению

$$T_2(t) = \int_{t-\omega_{T_2}}^t e^{-\mu_{T_2}(t-s)} \nu_{T_1} T_1(s) ds = \int_0^{\omega_{T_2}} e^{-\mu_{T_2}\theta} \nu_{T_1} T_1(t - \theta) d\theta, t \geq 0.$$

Переход от дифференциального уравнения (1.8) с начальным условием $T_2(0) = T_2^{(0)}$ к интегральному уравнению для переменной $T_2(t)$ и обратно детально обоснован в разделах 2.2, 3.1 работы [1].

Отметим, что уравнения (1.2)–(1.4), (1.6)–(1.9) представляют собой простейшие варианты математической модели динамики переменных $E_0(t), M_0(t), D_0(t), T_0(t), T_1(t), T_2(t), T_3(t)$. Детализация указанных уравнений требует привлечения различных факторов, которые с одной стороны могут оказаться несущественными, а с другой стороны значительно увеличить количество переменных и размерность основной модели, описанной в следующем подразделе.

1.3. Уравнения модели при ВИЧ-1 инфекции в ЛУ

Введем популяции вирусных частиц и клеток, а также комплексы, состоящие из пар различных клеток, возникающих в процессе развития ВИЧ-1 инфекции и формирования Т-клеточного иммунного ответа в ЛУ.

Переменные модели объединим в семь групп, каждая из которых отражает специфику

того или иного процесса, происходящего в ЛУ.

- Первая группа включает клетки $T_0, T_1, T_2, T_3, E_0, M_0, D_0$, рассмотренные в предыдущем подразделе.

- Вторая группа:

U – незрелые вирусные частицы;

V – первоначальные вирионы и вирионы, образующиеся из незрелых вирусных частиц U .

- Третья группа:

I_1 – зараженные клетки в фазе G_1 клеточного цикла, возникающие из клеток T_1 при их взаимодействии с вирионами V или ПИК I_4 ;

I_2 – зараженные клетки в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла, возникающие из клеток I_1 и прекращающие размножение после своего первого деления;

I_3 – зараженные клетки, возникающие из клеток I_1 , остановленные в фазе G_2 клеточного цикла и прекратившие размножение;

I_4 – ПИК, возникающие из клеток I_2, I_3 , способные производить незрелые вирусные частицы U и заражать клетки T_1, T_2 ;

K_1 – комплекс, возникающий после контакта клеток T_1, I_4 и поддерживающий заражение клеток T_1 ;

K_2 – комплекс, возникающий после контакта клеток T_2, I_4 и поддерживающий заражение клеток T_2 .

- Четвертая группа:

M_1 – зараженные макрофаги, возникающие из клеток M_0 , поглотивших вирионы и находящиеся в промежуточной стадии развития;

M_2 – ПИК, образующиеся из клеток M_1 , способные производить незрелые вирусные частицы U и заражать клетки T_0 ;

K_3 – комплекс, возникающий после контакта клеток T_0, T_3 с клетками M_2 и поддерживающий заражение клеток T_0, T_3 ;

L_0 – ЛИК, возникающие из клеток T_0, T_3 при их взаимодействии с вирионами V или после завершения пребывания клеток T_0, T_3 в комплексе K_3 ;

M_3 – стимулированные макрофаги, возникающие из клеток M_0 после контактов с вирионами и участвующие в формировании Т-клеточного иммунного ответа.

- Пятая группа:

D_1 – ДК, возникающие из клеток D_0 , захвативших в ЛУ вирионы;

D_2 – АПДК, состоящие из клеток, захвативших вирионы в слизистых оболочках и мигрировавших в ЛУ, а также клеток, образующихся из клеток D_1 после завершения процессов, связанных с презентацией вирусных молекул;

K_4 – комплекс, возникающий после контакта клеток D_2 с клетками T_0, T_3 и поддерживающий активацию клеток T_0, T_3 к размножению;

K_5 – комплекс, возникающий после контакта клеток D_2 с клетками L_0 и поддерживающий активацию клеток L_0 к размножению.

- Шестая группа:

I_5 – зараженные клетки в фазе G_1 клеточного цикла, возникающие из клеток T_0, T_3 или L_0 после завершения их пребывания соответственно в комплексе K_4, K_5 ;

I_6 – зараженные клетки в фазах $S - G_2 - M$ клеточного цикла, возникающие из клеток I_5 и способные к однократному делению;

I_7 – зараженные клетки, остановленные в фазе G_2 клеточного цикла, возникающие из клеток I_5 и прекратившие размножение;

I_8 – ПИК, возникающие из клеток I_6, I_7 и способные производить незрелые вирусные частицы U .

• Седьмая группа:

K_6 – комплекс, возникающий после контакта клеток D_2 с антиген-специфичными клетками E_0 и поддерживающий активацию антиген-специфичных клеток E_0 к размножению;

E_1 – клетки, возникающие после завершения процесса активации к размножению антиген-специфичных клеток E_0 в комплексе K_6 ;

Q – CD8+ Т-клетки памяти, возникающие как в результате размножения клеток E_1 , так и собственного размножения при активации клетками M_3 ;

K_7 – комплекс, возникающий после контакта клеток M_3 с клетками Q и поддерживающий активацию клеток Q к размножению;

E_2 – клетки, возникающие из активированных к размножению клеток Q после завершения процесса их активации в комплексе K_7 ;

E – цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты (эффektorные клетки), возникающие в результате размножения клеток E_1 и клеток E_2 ;

K_8 – комплекс, возникающий после контакта клеток E с любой из клеток I_4, M_2, I_8 и способствующий разрушению указанных ПИК.

В дополнение к $T_0(t), T_1(t), T_2(t), T_3(t), E_0(t), M_0(t), D_0(t)$ введем набор переменных

$$U(t), V(t), I_1(t), I_2(t), I_3(t), I_4(t), L_0(t), M_1(t), M_2(t), M_3(t),$$

$$D_1(t), D_2(t), I_5(t), I_6(t), I_7(t), I_8(t), E(t), Q(t),$$

$$K_1(t), K_2(t), K_3(t), K_4(t), K_5(t), K_6(t), K_7(t), K_8(t),$$

отражающих численность популяций вирусных частиц, популяций Т-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток и численность комплексов, образованных парами различных клеток, находящихся в Т-зоне ЛУ в момент времени t . Численность популяций клеток E_1, E_2 в уравнениях модели явно не учитывается, но размножение этих клеток отражается в параметрах, описывающих длительности процессов размножения и количество произведенных клеток–потомков.

Примем, что $t = 0$ означает начальный момент времени, и при $t = 0$ в ЛУ присутствуют клетки популяций $T_0, T_1, T_2, E_0, M_0, D_0$. При $t > 0$ в ЛУ начинают поступать ДК, захватившие вирионы в слизистых оболочках. Некоторые из указанных ДК «заносят» в ЛУ часть вирионов, попавших в организм индивидуума.

Перейдем к построению уравнений модели, полагая, что $t \geq 0$. Приведенные ниже уравнения содержат как текущие значения переменных, так и запаздывающие значения некоторых из переменных, отражающие предысторию формирования тех или иных популяций или комплексов. Следуя (1.5), примем, что

$$\varphi(T_{sum}(t)) = \max\{0; 1 - T_{sum}(t)/T_{max}\},$$

$$T_{sum}(t) = \sum_{j=0}^3 T_j(t) + \sum_{j=1}^8 I_j(t) + L_0(t) + E_0(t) + E(t) + Q(t). \quad (1.11)$$

Уравнения для переменных $T_0(t), T_1(t), T_2(t), T_3(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dT_0(t)}{dt} = & \rho_{T_0} - (\mu_{T_0} + \beta_{T_0} + r_{T_0})T_0(t) + \sigma_{T_0}\beta_{T_0}T_0(t - \tau_{T_0}) \\ & - (\gamma_{T_0,V}V(t) + \gamma_{T_0,M_2}M_2(t) + \gamma_{T_0,D_2}D_2(t))T_0(t), \end{aligned} \quad (1.12)$$

$$\frac{dT_1(t)}{dt} = r_{T_0}T_0(t) + 2e^{-\int_{t-\omega_{T_2}}^t (\mu_{T_2} + \gamma_{T_2,V}V(s) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(s))ds} \varphi(T_{sum}(t))\nu_{T_1}T_1(t - \omega_{T_2})$$

$$- (\mu_{T_1} + \nu_{T_1} + \lambda_{T_1} + \gamma_{T_1,V}V(t) + \gamma_{T_1,I_4}I_4(t))T_1(t), \quad (1.13)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_2(t)}{dt} = & \nu_{T_1}T_1(t) - (\mu_{T_2} + \gamma_{T_2,V}V(t) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(t))T_2(t) \\ & - e^{-\int_{t-\omega_{T_2}}^t (\mu_{T_2} + \gamma_{T_2,V}V(s) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(s))ds} \nu_{T_1}T_1(t - \omega_{T_2}), \end{aligned} \quad (1.14)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_3(t)}{dt} = & \lambda_{T_1}T_1(t) + \sigma_{T_3}\beta_{T_3}T_3(t - \tau_{T_3}) - (\mu_{T_3} + \beta_{T_3})T_3(t) \\ & - (\gamma_{T_3,V}V(t) + \gamma_{T_3,M_2}M_2(t) + \gamma_{T_3,D_2}D_2(t))T_3(t). \end{aligned} \quad (1.15)$$

В (1.12)–(1.15) использованы константы и запаздывания, приведенные в (1.6)–(1.9), функция $\varphi(T_{sum}(t))$ задана (1.11).

В (1.12) константы $\gamma_{T_0,V} > 0$, $\gamma_{T_0,M_2} > 0$, $\gamma_{T_0,D_2} > 0$ задают интенсивности контактного взаимодействия клеток T_0 с вирионами V , клетками M_2 , D_2 в расчете соответственно на одну пару (T_0, V) , (T_0, M_2) , (T_0, D_2) . В (1.13) константы $\gamma_{T_1,V} > 0$, $\gamma_{T_1,I_4} > 0$ задают интенсивности контактного взаимодействия клеток T_1 с вирионами V и клетками I_4 в расчете соответственно на одну пару (T_1, V) , (T_1, I_4) .

В (1.13), (1.14) константы $\gamma_{T_2,V} > 0$, $\gamma_{T_2,I_4} > 0$ означают интенсивности контактного взаимодействия клеток T_2 с вирионами V , клетками I_4 в расчете соответственно на одну пару (T_2, V) , (T_2, I_4) . Обратимся к выражению

$$\exp\left(-\int_{t-\omega_{T_2}}^t (\mu_{T_2} + \gamma_{T_2,V}V(s) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(s))ds\right) = p_{T_2}p(V, I_4)(t).$$

Сомножитель $p_{T_2} = \exp(-\mu_{T_2}\omega_{T_2})$ использован в (1.7), (1.8), тогда как сомножитель

$$p(V, I_4)(t) = \exp\left(-\int_{t-\omega_{T_2}}^t (\gamma_{T_2,V}V(s) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(s))ds\right)$$

учитывает долю клеток T_2 , которые не имели контактов с вирионами V и клетками I_4 при прохождении фаз $S - G_2 - M$ клеточного цикла и способны к делению. Указанные клетки поступают в фазу S в момент времени $t - \omega_{T_2}$, не имеют контактов с вирионами V и клетками I_4 в течение промежутка $(t - \omega_{T_2}, t)$ и завершают фазу M в момент времени t .

В (1.15) константы $\gamma_{T_3,V} > 0$, $\gamma_{T_3,M_2} > 0$, $\gamma_{T_3,D_2} > 0$ задают интенсивности контактного взаимодействия клеток T_3 с вирионами V , клетками M_2 , D_2 в расчете соответственно на одну пару (T_3, V) , (T_3, M_2) , (T_3, D_2) .

Уравнения для переменных $K_1(t)$, $K_2(t)$:

$$\frac{dK_1(t)}{dt} = \gamma_{T_1,I_4}T_1(t)I_4(t) - \gamma_{T_1,I_4}T_1(t - \omega_{K_1})I_4(t - \omega_{K_1}), \quad (1.16)$$

$$\frac{dK_2(t)}{dt} = \gamma_{T_2,I_4}T_2(t)I_4(t) - \gamma_{T_2,I_4}T_2(t - \omega_{K_2})I_4(t - \omega_{K_2}). \quad (1.17)$$

В (1.16), (1.17) запаздывания $\omega_{K_1} > 0$, $\omega_{K_2} > 0$ задают длительности процесса заражения соответственно клеток T_1 , T_2 после осуществления ими контактного взаимодействия с клетками I_4 (длительности пребывания клеток T_1 , T_2 в комплексах K_1 , K_2). Константы γ_{T_1,I_4} , γ_{T_2,I_4} взяты из (1.13), (1.14).

Уравнения для переменных $I_1(t)$, $I_2(t)$, $I_3(t)$, $I_4(t)$:

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \gamma_{T_1,V}T_1(t)V(t) + \gamma_{T_1,I_4}T_1(t - \omega_{K_1})I_4(t - \omega_{K_1}) - (\mu_{I_1} + \nu_{I_1})I_1(t), \quad (1.18)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \alpha_{I_2} \nu_{I_1} I_1(t) - \mu_{I_2} I_2(t) - e^{-\mu_{I_2} \omega_{I_2}} \alpha_{I_2} \nu_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2}), \quad (1.19)$$

$$\frac{dI_3(t)}{dt} = \alpha_{I_3} \nu_{I_1} I_1(t) - \mu_{I_3} I_3(t) - e^{-\mu_{I_3} \omega_{I_3}} \alpha_{I_3} \nu_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3}), \quad (1.20)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_4(t)}{dt} = & 2 e^{-\mu_{I_2} \omega_{I_2}} \alpha_{I_2} \varphi(T_{sum}(t)) \nu_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2}) + e^{-\mu_{I_3} \omega_{I_3}} \alpha_{I_3} \nu_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3}) \\ & + \gamma_{T_1, I_4} T_1(t - \omega_{K_1}) I_4(t - \omega_{K_1}) + \gamma_{T_2, I_4} T_2(t - \omega_{K_2}) I_4(t - \omega_{K_2}) \\ & - (\mu_{I_4} + \gamma_{T_1, I_4} T_1(t) + \gamma_{T_2, I_4} T_2(t) + \gamma_{E, I_4} E(t)) I_4(t). \end{aligned} \quad (1.21)$$

В (1.18) использованы константы $\gamma_{T_1, V}$, γ_{T_1, I_4} из (1.13) и запаздывание ω_{K_1} из (1.16). Константа $\mu_{I_1} > 0$ – интенсивность гибели клеток I_1 вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения. Константа $\nu_{I_1} > 0$ – интенсивность перехода клеток I_1 из фазы G_1 в фазы $S - G_2 - M$ клеточного цикла.

В (1.19), (1.20) использована константа ν_{I_1} из (1.18), константы $\mu_{I_2} > 0$, $\mu_{I_3} > 0$ – интенсивности гибели клеток I_2 , I_3 вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения. Константы $\alpha_{I_2} > 0$, $\alpha_{I_3} > 0$, $\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3} < 1$, отражают доли клеток I_1 , завершающих пребывание в фазе G_1 клеточного цикла и превращающихся соответственно в клетки I_2 , I_3 . Константа $1 - (\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3})$ задает долю клеток I_+ , образующихся из клеток I_1 , не способных к размножению, производству незрелых вирусных частиц U и погибающих в дальнейшем.

В (1.19) запаздывание $\omega_{I_2} > 0$ – продолжительность фаз $S - G_2 - M$ клеточного цикла для клеток I_2 , превращающихся после деления в клетки I_4 . В (1.20) запаздывание $\omega_{I_3} > 0$ – продолжительность периода до превращения клеток I_3 в клетки I_4 (без деления) после прохождения клетками I_3 фазы S и остановки в фазе G_2 клеточного цикла. В (1.19), (1.20), (1.21) константы

$$p_{I_2} = \exp\{-\mu_{I_2} \omega_{I_2}\}, \quad p_{I_3} = \exp\{-\mu_{I_3} \omega_{I_3}\}$$

означают доли клеток I_2 , I_3 , доживших до их превращения в клетки I_4 .

В (1.21) константа $\mu_{I_4} > 0$ означает интенсивность гибели клеток I_4 в процессе производства незрелых вирусных частиц U , запаздывания ω_{K_1} , ω_{K_2} взяты из (1.16), (1.17). Константа $\gamma_{E, I_4} > 0$ – интенсивность разрушения клеток I_4 при взаимодействии с клетками E в расчете на одну пару (E, I_4) . Остальные константы, запаздывания и функция $\varphi(T_{sum}(t))$ взяты из (1.13)–(1.20), (1.11).

Уравнения для переменных $L_0(t)$, $K_3(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dL_0(t)}{dt} = & \sigma_{L_0} \beta_{L_0} L_0(t - \tau_{L_0}) - (\mu_{L_0} + \beta_{L_0} + \gamma_{L_0, D_2} D_2(t)) L_0(t) \\ & + \gamma_{T_0, V} T_0(t) V(t) + \gamma_{T_0, M_2} T_0(t - \omega_{K_3}) M_2(t - \omega_{K_3}) \\ & + \gamma_{T_3, V} T_3(t) V(t) + \gamma_{T_3, M_2} T_3(t - \omega_{K_3}) M_2(t - \omega_{K_3}), \end{aligned} \quad (1.22)$$

$$\begin{aligned} \frac{dK_3(t)}{dt} = & (\gamma_{T_0, M_2} T_0(t) + \gamma_{T_3, M_2} T_3(t)) M_2(t) \\ & - (\gamma_{T_0, M_2} T_0(t - \omega_{K_3}) + \gamma_{T_3, M_2} T_3(t - \omega_{K_3})) M_2(t - \omega_{K_3}). \end{aligned} \quad (1.23)$$

В (1.22) константы $\gamma_{T_0, V}$, γ_{T_0, M_2} , $\gamma_{T_3, V}$, γ_{T_3, M_2} взяты из (1.12), (1.15). Константа $\beta_{L_0} > 0$ – интенсивность миграционного оттока клеток L_0 из ЛУ, константа $\mu_{L_0} > 0$ – интенсивность гибели клеток L_0 вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения. Запаздывание $\tau_{L_0} > 0$ и константа $0 < \sigma_{L_0} < 1$ отражают циркуляцию клеток L_0 по лимфоидной и кровеносной системам индивидуума

и возвращение части клеток обратно в ЛУ. Запаздывание $\omega_{K_3} > 0$ означает длительность процесса заражения клеток T_0, T_3 после осуществления их контактного взаимодействия с клетками M_2 (длительность пребывания клеток T_0, T_3 в комплексе K_3). Константа $\gamma_{L_0, D_2} > 0$ – интенсивность контактного взаимодействия клеток L_0 с клетками D_2 в расчете на одну пару (L_0, D_2) .

В (1.23) все константы и запаздывание взяты из (1.22).

Уравнения для переменных $M_0(t), M_1(t), M_2(t)$:

$$\frac{dM_0(t)}{dt} = \rho_{M_0} - (\mu_{M_0} + \beta_{M_0} + \gamma_{M_0, V} V(t)) M_0(t), \quad (1.24)$$

$$\begin{aligned} \frac{dM_1(t)}{dt} &= \alpha_{M_1} \gamma_{M_0, V} M_0(t) V(t) - \mu_{M_1} M_1(t) \\ &- e^{-\mu_{M_1} \omega_{M_1}} \alpha_{M_1} \gamma_{M_0, V} M_0(t - \omega_{M_1}) V(t - \omega_{M_1}), \end{aligned} \quad (1.25)$$

$$\begin{aligned} \frac{dM_2(t)}{dt} &= e^{-\mu_{M_1} \omega_{M_1}} \alpha_{M_1} \gamma_{M_0, V} M_0(t - \omega_{M_1}) V(t - \omega_{M_1}) \\ &+ (\gamma_{T_0, M_2} T_0(t - \omega_{K_3}) + \gamma_{T_3, M_2} T_3(t - \omega_{K_3})) M_2(t - \omega_{K_3}) \\ &- (\mu_{M_2} + \gamma_{T_0, M_2} T_0(t) + \gamma_{T_3, M_2} T_3(t) + \gamma_{E, M_2} E(t)) M_2(t). \end{aligned} \quad (1.26)$$

В (1.24)–(1.26) константа $\gamma_{M_0, V} > 0$ означает интенсивность контактного взаимодействия клеток M_0 с вирионами V в расчете на одну пару (M_0, V) . Остальные константы, используемые в (1.24), приведены в (1.3).

В (1.25), (1.26) константы $\mu_{M_1} > 0, \mu_{M_2} > 0$ – интенсивности гибели клеток M_1, M_2 вследствие естественного механизма апоптоза, под влиянием вирусного заражения для клеток M_1 и под влиянием процесса производства незрелых вирусных частиц U для клеток M_2 . Запаздывание $\omega_{M_1} > 0$ задает длительность процесса превращения клеток M_1 в клетки M_2 . Константа $p_{M_1} = \exp\{-\mu_{M_1} \omega_{M_1}\}$ означает долю клеток M_1 , доживших до их превращения в клетки M_2 . Константа $0 < \alpha_{M_1} < 1$ задает долю клеток M_0 , превращающихся после контакта с вирионами в клетки M_1 .

В (1.26) константа $\gamma_{E, M_2} > 0$ – интенсивность разрушения клеток M_2 при взаимодействии с клетками E в расчете на одну пару (E, M_2) . Остальные константы и запаздывания, входящие в (1.26), взяты из (1.12), (1.15), (1.22), (1.23), (1.25).

Уравнения для переменных $D_0(t), D_1(t), D_2(t)$:

$$\frac{dD_0(t)}{dt} = \rho_{D_0} - (\mu_{D_0} + \gamma_{D_0, V} V(t)) D_0(t), \quad (1.27)$$

$$\frac{dD_1(t)}{dt} = \gamma_{D_0, V} D_0(t) V(t) - \mu_{D_1} D_1(t) - e^{-\mu_{D_1} \omega_{D_1}} \gamma_{D_0, V} D_0(t - \omega_{D_1}) V(t - \omega_{D_1}), \quad (1.28)$$

$$\begin{aligned} \frac{dD_2(t)}{dt} &= \rho_{D_2}(t) + e^{-\mu_{D_1} \omega_{D_1}} \gamma_{D_0, V} D_0(t - \omega_{D_1}) V(t - \omega_{D_1}) \\ &- (\mu_{D_2} + \gamma_{T_0, D_2} T_0(t) + \gamma_{T_3, D_2} T_3(t) + \gamma_{L_0, D_2} L_0(t) + \gamma_{E_0, D_2} \alpha_{E_0} E_0(t)) D_2(t) \\ &+ (\gamma_{T_0, D_2} T_0(t - \omega_{K_4}) + \gamma_{T_3, D_2} T_3(t - \omega_{K_4})) D_2(t - \omega_{K_4}) \\ &+ \gamma_{L_0, D_2} L_0(t - \omega_{K_5}) D_2(t - \omega_{K_5}) + \gamma_{E_0, D_2} \alpha_{E_0} E_0(t - \omega_{K_6}) D_2(t - \omega_{K_6}). \end{aligned} \quad (1.29)$$

В (1.27)–(1.29) константа $\gamma_{D_0, V} > 0$ означает интенсивность контактного взаимодействия клеток D_0 с вирионами V в расчете на одну пару (D_0, V) . Остальные константы, используемые в (1.27), приведены в (1.4).

В (1.28), (1.29) константы $\mu_{D_1} > 0, \mu_{D_2} > 0$ – интенсивности гибели клеток D_1, D_2

вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием процессов, обусловленных контактами с вирионами. Запаздывание $\omega_{D_1} > 0$ задает длительность процесса превращения клеток D_1 в клетки D_2 . Константа $p_{D_1} = \exp\{-\mu_{D_1}\omega_{D_1}\}$ означает долю клеток D_1 , доживших до их превращения в клетки D_2 .

В (1.29) функция $\rho_{D_2}(t)$ задает скорость формирования в ЛУ популяции клеток D_2 за счет ДК, захвативших вирионы в слизистых оболочках и поступающих в ЛУ. Принимаем что $\rho_{D_2}(t)$ неотрицательна, непрерывна при $t \geq 0$, $\rho_{D_2}(0) = 0$ и $\rho_{D_2}(t) = 0$ для всех $t \geq t_{D_2}$, где $t_{D_2} > 0$ – некоторая константа. Другими словами, скорость поступления в ЛУ указанных ДК отлична от нуля на некотором промежутке времени $t \in (0, t_{D_2})$. Константы γ_{T_0, D_2} , γ_{T_3, D_2} , γ_{L_0, D_2} взяты из (1.12), (1.15), (1.22). Запаздывания $\omega_{K_4} > 0$, $\omega_{K_5} > 0$ – длительности процесса стимуляции к размножению соответственно клеток T_0, T_3 и клеток L_0 после осуществления их контактного взаимодействия с клетками D_2 (длительность пребывания клеток T_0, T_3 в комплексе K_4 и длительность пребывания клеток L_0 в комплексе K_5). Константа $\gamma_{E_0, D_2} > 0$ – интенсивность контактного взаимодействия клеток E_0 с клетками D_2 в расчете на одну пару (E_0, D_2) , константа $0 < \alpha_{E_0} < 1$ – доля антиген-специфичных наивных CD8+ Т-лимфоцитов от общего числа наивных CD8+ Т-лимфоцитов. Запаздывание $\omega_{K_6} > 0$ – длительность процесса стимуляции к размножению антиген-специфичных клеток E_0 после осуществления их контактного взаимодействия с клетками D_2 (длительность пребывания антиген-специфичных клеток E_0 в комплексе K_6).

Уравнения для переменных $K_4(t)$, $K_5(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dK_4(t)}{dt} &= (\gamma_{T_0, D_2} T_0(t) + \gamma_{T_3, D_2} T_3(t)) D_2(t) \\ &- (\gamma_{T_0, D_2} T_0(t - \omega_{K_4}) + \gamma_{T_3, D_2} T_3(t - \omega_{K_4})) D_2(t - \omega_{K_4}), \end{aligned} \quad (1.30)$$

$$\frac{dK_5(t)}{dt} = \gamma_{L_0, D_2} L_0(t) D_2(t) - \gamma_{L_0, D_2} L_0(t - \omega_{K_5}) D_2(t - \omega_{K_5}). \quad (1.31)$$

Константы и запаздывания, используемые в (1.30), (1.31), взяты из (1.29).

Уравнения для переменных $I_5(t)$, $I_6(t)$, $I_7(t)$, $I_8(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dI_5(t)}{dt} &= (\gamma_{T_0, D_2} T_0(t - \omega_{K_4}) + \gamma_{T_3, D_2} T_3(t - \omega_{K_4})) D_2(t - \omega_{K_4}) \\ &+ \gamma_{L_0, D_2} L_0(t - \omega_{K_5}) D_2(t - \omega_{K_5}) - (\mu_{I_5} + \nu_{I_5}) I_5(t), \end{aligned} \quad (1.32)$$

$$\frac{dI_6(t)}{dt} = \alpha_{I_6} \nu_{I_5} I_5(t) - \mu_{I_6} I_6(t) - e^{-\mu_{I_6} \omega_{I_6}} \alpha_{I_6} \nu_{I_5} I_5(t - \omega_{I_6}), \quad (1.33)$$

$$\frac{dI_7(t)}{dt} = \alpha_{I_7} \nu_{I_5} I_5(t) - \mu_{I_7} I_7(t) - e^{-\mu_{I_7} \omega_{I_7}} \alpha_{I_7} \nu_{I_5} I_5(t - \omega_{I_7}), \quad (1.34)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_8(t)}{dt} &= 2 e^{-\mu_{I_6} \omega_{I_6}} \alpha_{I_6} \varphi(T_{sum}(t)) \nu_{I_5} I_5(t - \omega_{I_6}) + e^{-\mu_{I_7} \omega_{I_7}} \alpha_{I_7} \nu_{I_5} I_5(t - \omega_{I_7}) \\ &- (\mu_{I_8} + \gamma_{E, I_8} E(t)) I_8(t). \end{aligned} \quad (1.35)$$

В (1.32) константа $\mu_{I_5} > 0$ – интенсивность гибели клеток I_5 вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения, константа $\nu_{I_5} > 0$ – интенсивность перехода клеток I_5 из фазы G_1 в фазы $S - G_2 - M$ клеточного цикла. Остальные константы и запаздывания взяты из (1.29)–(1.31).

В (1.33), (1.34) использована константа ν_{I_5} из (1.32), константы $\mu_{I_6} > 0$, $\mu_{I_7} > 0$ – интенсивности гибели клеток I_6 , I_7 вследствие естественного механизма апоптоза и

под влиянием вирусного заражения. Константы $\alpha_{I_6} > 0$, $\alpha_{I_7} > 0$, $\alpha_{I_6} + \alpha_{I_7} < 1$, отражают доли клеток I_5 , завершающих пребывание в фазе G_1 клеточного цикла и превращающихся соответственно в клетки I_6 , I_7 . Константа $1 - (\alpha_{I_6} + \alpha_{I_7})$ задает долю клеток I_+ , образующихся из клеток I_5 , не способных к размножению, производству незрелых вирусных частиц U и погибающих в дальнейшем.

В (1.33) запаздывание $\omega_{I_6} > 0$ – продолжительность фаз $S - G_2 - M$ клеточного цикла для клеток I_6 , превращающихся после деления в клетки I_8 . В (1.34) запаздывание $\omega_{I_7} > 0$ – продолжительность периода до превращения клеток I_7 в клетки I_8 (без деления) после прохождения клетками I_7 фазы S и остановки в фазе G_2 клеточного цикла. В (1.33), (1.34) константы

$$p_{I_6} = \exp\{-\mu_{I_6} \omega_{I_6}\}, \quad p_{I_7} = \exp\{-\mu_{I_7} \omega_{I_7}\}$$

означают доли клеток I_6 , I_7 , доживших до их превращения в клетки I_8 .

В (1.35) константа $\mu_{I_8} > 0$ означает интенсивность гибели клеток I_8 в процессе производства незрелых вирусных частиц U . Константа $\gamma_{E, I_8} > 0$ – интенсивность разрушения клеток I_8 при взаимодействии с клетками E в расчете на одну пару (E, I_8) . Остальные константы, запаздывания и функция $\varphi(T_{sum}(t))$ взяты из (1.33), (1.34), (1.11).

Уравнения для переменных $U(t)$, $V(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dU(t)}{dt} &= \eta_{I_4} I_4(t) + \eta_{M_2} M_2(t) + \eta_{I_8} I_8(t) - \mu_U U(t) \\ &- e^{-\mu_U \omega_U} (\eta_{I_4} I_4(t - \omega_U) + \eta_{M_2} M_2(t - \omega_U) + \eta_{I_8} I_8(t - \omega_U)), \end{aligned} \quad (1.36)$$

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} &= \rho_V(t) - (\mu_V + \beta_V) V(t) + \sigma_V \beta_V V(t - \tau_V) \\ &- \left(\sum_{j=0}^3 \gamma_{T_j, V} T_j(t) + \gamma_{M_0, V} M_0(t) + \gamma_{D_0, V} D_0(t) \right) V(t) \\ &+ e^{-\mu_U \omega_U} (\eta_{I_4} I_4(t - \omega_U) + \eta_{M_2} M_2(t - \omega_U) + \eta_{I_8} I_8(t - \omega_U)). \end{aligned} \quad (1.37)$$

В (1.36) константа $\mu_U > 0$ – интенсивность гибели вирусных частиц U вследствие нарушения процесса их созревания. В (1.36), (1.37) константы $\eta_{I_4} > 0$, $\eta_{M_2} > 0$, $\eta_{I_8} > 0$ – интенсивности производства вирусных частиц U в расчете соответственно на одну клетку I_4 , M_2 , I_8 , запаздывание $\omega_U > 0$ – длительность процесса созревания вирусных частиц U до их превращения в вирионы V . Константа $p_U = \exp\{-\mu_U \omega_U\}$ означает долю вирусных частиц U , доживших до их превращения в вирионы V .

В (1.37) функция $\rho_V(t)$ задает скорость поступления в ЛУ вирионов, «занесенных» ДК, захватившими вирионы в слизистых оболочках. Полагаем, что для всех $t \geq 0$ выполнено соотношение $\rho_V(t) = a_V \rho_{D_2}(t)$, где $a_V \geq 0$ – некоторая константа. Константа $\mu_V > 0$ – интенсивность гибели вирионов V вследствие различных причин, константа $\beta_V > 0$ – интенсивность миграционного оттока вирионов V из ЛУ. Запаздывание $\tau_V > 0$ и константа $0 < \sigma_V < 1$ отражают циркуляцию вирионов V по лимфоидной и кровеносной системам индивидуума и возвращение части вирусных частиц обратно в ЛУ. Остальные константы взяты из (1.12)–(1.14), (1.24), (1.27).

Уравнения для переменных $E_0(t)$, $K_6(t)$:

$$\frac{dE_0(t)}{dt} = \rho_{E_0} + \sigma_{E_0} \beta_{E_0} E_0(t - \tau_{E_0}) - (\mu_{E_0} + \beta_{E_0} + \gamma_{E_0, D_2} \alpha_{E_0} D_2(t)) E_0(t), \quad (1.38)$$

$$\frac{dK_6(t)}{dt} = \gamma_{E_0, D_2} \alpha_{E_0} E_0(t) D_2(t) - \gamma_{E_0, D_2} \alpha_{E_0} E_0(t - \omega_{K_6}) D_2(t - \omega_{K_6}). \quad (1.39)$$

В (1.38), (1.39) использованы константы и запаздывания из (1.2) и (1.29).

Уравнения для переменных $M_3(t)$, $Q(t)$, $K_7(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dM_3(t)}{dt} = & \alpha_{M_3} \gamma_{M_0, V} M_0(t) V(t) - (\mu_{M_3} + \gamma_{Q, M_3} Q(t)) M_3(t) \\ & + p_{M_3} \gamma_{Q, M_3} Q(t - \omega_{K_7}) M_3(t - \omega_{K_7}), \end{aligned} \quad (1.40)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \rho_{E_0, Q}(t) + \rho_{Q, Q}(t) - (\mu_Q + \beta_Q + \gamma_{Q, M_3} M_3(t)) Q(t), \quad (1.41)$$

$$\frac{dK_7(t)}{dt} = \gamma_{Q, M_3} Q(t) M_3(t) - \gamma_{Q, M_3} Q(t - \omega_{K_7}) M_3(t - \omega_{K_7}). \quad (1.42)$$

В (1.40) константа $\alpha_{M_3} = 1 - \alpha_{M_1}$ задает долю клеток M_0 , превращающихся после контакта с вирионами в клетки M_3 . Константы α_{M_1} , $\gamma_{M_0, V}$ указаны в (1.24)–(1.26). Константа $\mu_{M_3} > 0$ – интенсивность гибели клеток M_3 вследствие естественного механизма апоптоза. Константа $0 < p_{M_3} < 1$ означает долю клеток M_3 , сохраняющих свою функциональную активность после очередного контакта с клетками Q . В (1.40)–(1.42) константа $\gamma_{Q, M_3} > 0$ – интенсивность контактного взаимодействия клеток Q с клетками M_3 в расчете на одну пару (Q, M_3) .

В (1.41) константа $\mu_Q > 0$ – интенсивность гибели клеток Q вследствие естественного механизма апоптоза, константа $\beta_Q > 0$ – интенсивность миграционного оттока клеток Q из ЛУ.

В (1.42) запаздывание $\omega_{K_7} > 0$ задает длительность процесса активации клеток Q к размножению после осуществления их контактного взаимодействия с клетками M_3 (длительность пребывания клеток Q в комплексе K_7).

Уравнения для переменных $E(t)$, $K_8(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dE(t)}{dt} = & \rho_{E_0, E}(t) + \rho_{Q, E}(t) - (\mu_E + \beta_E + \gamma_{E, I_4} I_4(t) + \gamma_{E, M_2} M_2(t) + \gamma_{E, I_8} I_8(t)) E(t) \\ & + p_E (\gamma_{E, I_4} I_4(t - \omega_{K_8}) + \gamma_{E, M_2} M_2(t - \omega_{K_8}) + \gamma_{E, I_8} I_8(t - \omega_{K_8})) E(t - \omega_{K_8}), \end{aligned} \quad (1.43)$$

$$\begin{aligned} \frac{dK_8(t)}{dt} = & (\gamma_{E, I_4} I_4(t) + \gamma_{E, M_2} M_2(t) + \gamma_{E, I_8} I_8(t)) E(t) \\ & - (\gamma_{E, I_4} I_4(t - \omega_{K_8}) + \gamma_{E, M_2} M_2(t - \omega_{K_8}) + \gamma_{E, I_8} I_8(t - \omega_{K_8})) E(t - \omega_{K_8}). \end{aligned} \quad (1.44)$$

В (1.43) константа $\mu_E > 0$ – интенсивность гибели клеток E вследствие естественного механизма апоптоза, константа $\beta_E > 0$ – интенсивность миграционного оттока клеток E из ЛУ. Константы γ_{E, I_4} , γ_{E, M_2} , γ_{E, I_8} взяты из (1.21), (1.26), (1.35). Константа $0 < p_E < 1$ означает долю клеток E , сохраняющих свою функциональную активность после разрушения очередной клетки I_4 , M_2 , I_8 . Запаздывание $\omega_{K_8} > 0$ задает длительность процесса разрушения клеток I_4 , M_2 , I_8 клетками E (длительность пребывания клеток I_4 , M_2 , I_8 , E в комплексе K_8).

В (1.44) константы и запаздывания взяты из (1.43).

В (1.41), (1.43) входят функции $\rho_{E_0, Q}(t)$, $\rho_{E_0, E}(t)$, $\rho_{Q, Q}(t)$, $\rho_{Q, E}(t)$ следующего вида:

$$\rho_{E_0, Q}(t) = n_{Q_1} \varphi(T_{sum}(t)) \gamma_{E_0, D_2} \alpha_{E_0} E_0(t - \omega_{K_6} - \omega_{E_1}) D_2(t - \omega_{K_6} - \omega_{E_1}), \quad (1.45)$$

$$\rho_{E_0, E}(t) = n_{E_1} \varphi(T_{sum}(t)) \gamma_{E_0, D_2} \alpha_{E_0} E_0(t - \omega_{K_6} - \omega_{E_1}) D_2(t - \omega_{K_6} - \omega_{E_1}), \quad (1.46)$$

$$\rho_{Q, Q}(t) = n_{Q_2} \varphi(T_{sum}(t)) \gamma_{Q, M_3} Q(t - \omega_{K_7} - \omega_{E_2}) M_3(t - \omega_{K_7} - \omega_{E_2}), \quad (1.47)$$

$$\rho_{Q, E}(t) = n_{E_2} \varphi(T_{sum}(t)) \gamma_{Q, M_3} Q(t - \omega_{K_7} - \omega_{E_2}) M_3(t - \omega_{K_7} - \omega_{E_2}). \quad (1.48)$$

В (1.45), (1.46) запаздывание $\omega_{E_1} > 0$ означает продолжительность процесса размножения клеток E_1 , возникающих из стимулированных к размножению антиген-специфичных клеток E_0 после завершения ими пребывания в комплексе K_6 . Константы $n_{Q_1} > 0$, $n_{E_1} > 0$ – количество образованных клеток Q и E из одной размножающейся клетки E_1 без учета ограничений, обусловленных множителем $\varphi(T_{sum}(t))$, константы γ_{E_0, D_2} , α_{E_0} взяты из (1.29), (1.39).

В (1.47), (1.48) запаздывание $\omega_{E_2} > 0$ означает продолжительность процесса размножения клеток E_2 , возникающих из стимулированных к размножению клеток Q после завершения ими пребывания в комплексе K_7 . Константы $n_{Q_2} > 0$, $n_{E_2} > 0$ – количество образованных клеток Q и E из одной размножающейся клетки E_2 без учета ограничений, обусловленных множителем $\varphi(T_{sum}(t))$, запаздывание ω_{K_7} , константа γ_{Q, M_3} взяты из (1.40)–(1.42).

В (1.45)–(1.48) множитель $\varphi(T_{sum}(t))$ указан в (1.11).

Приведем еще одну интерпретацию параметров модели. Пусть C – некоторая клетка или вирусная частица, $\mu_C > 0$ – интенсивность гибели C в силу различных причин. Можно записать, что $\mu_C = 1/T_C$, где $T_C > 0$ – среднее время до гибели C в силу различных причин в расчете на одну клетку или вирусную частицу. Пусть (C_1, C_2) – пара, включающая по одной клетке различных типов, или пара, состоящая из одного вириона и одной клетки некоторого типа, $\gamma_{C_1, C_2} > 0$ – интенсивность взаимодействия C_1 , C_2 в расчете на одну пару (C_1, C_2) . Представим, что $\gamma_{C_1, C_2} = 1/T_{C_1, C_2}$, где T_{C_1, C_2} – среднее время до осуществления взаимодействия (C_1, C_2) в расчете на одну пару. Остальные параметры модели имеют аналогичную интерпретацию в терминах среднего времени до осуществления того или иного события, индексированного соответствующим параметром.

Полагаем, что в каждом из уравнений (1.12)–(1.44) при $t = 0$ под производной соответствующей переменной понимается ее правосторонняя производная.

1.4. Начальные данные для переменных модели

Дополним уравнения (1.12)–(1.44) начальными данными. Используем уравнения из подраздела 1.2. Система (1.2)–(1.4), (1.6)–(1.9) допускает решение в форме положений равновесия

$$E_0(t) = E_0^{(*)} = \frac{\rho_{E_0}}{\mu_{E_0} + \beta_{E_0}(1 - \sigma_{E_0})}, \quad (1.49)$$

$$M_0(t) = M_0^{(*)} = \frac{\rho_{M_0}}{\mu_{M_0} + \beta_{M_0}}, \quad (1.50)$$

$$D_0(t) = D_0^{(*)} = \frac{\rho_{D_0}}{\mu_{M_0}}, \quad (1.51)$$

$$T_0(t) = T_0^{(*)} = \frac{\rho_{T_0}}{\mu_{T_0} + \beta_{T_0}(1 - \sigma_{T_0}) + r_{T_0}},$$

$$T_1(t) = T_1^{(*)}, T_2(t) = T_2^{(*)}, T_3(t) = T_3^{(*)}, \quad (1.52)$$

где константы $T_1^{(*)}$, $T_2^{(*)}$, $T_3^{(*)}$ ищутся как неотрицательные решения системы

$$0 = r_{T_0} T_0^{(*)} + 2p_{T_2} \varphi(T_{sum}^{(*)}) \nu_{T_1} T_1^{(*)} - (\mu_{T_1} + \nu_{T_1} + \lambda_{T_1}) T_1^{(*)}, \quad (1.53)$$

$$0 = \nu_{T_1} T_1^{(*)} - \mu_{T_2} T_2^{(*)} - p_{T_2} \nu_{T_1} T_1^{(*)}, \quad (1.54)$$

$$0 = \lambda_{T_1} T_1^{(*)} - (\mu_{T_3} + \beta_{T_3}) T_3^{(*)} + \sigma_{T_3} \beta_{T_3} T_3^{(*)}, \quad (1.55)$$

$$T_{sum}^{(*)} = T_0^{(*)} + T_1^{(*)} + T_2^{(*)} + T_3^{(*)} + E_0^{(*)}, \quad \varphi(T_{sum}^{(*)}) = \max\{0; 1 - T_{sum}^{(*)}/T_{max}\}. \quad (1.56)$$

Из (1.53)–(1.56) находим, что

$$T_2^{(*)} = \frac{(1 - p_{T_2})\nu_{T_1}T_1^{(*)}}{\mu_{T_2}} = c_{2,1}T_1^{(*)}, \quad T_3^{(*)} = \frac{\lambda_{T_1}T_1^{(*)}}{\mu_{T_3} + \beta_{T_3}(1 - \sigma_{T_3})} = c_{3,1}T_1^{(*)},$$

$$\varphi(T_{sum}^{(*)}) = \max\{0; 1 - (T_0^{(*)} + E_0^{(*)} + (1 + c_{2,1} + c_{3,1})T_1^{(*)})/T_{max}\}. \quad (1.57)$$

Используя (1.57), перепишем уравнение (1.53) в следующем виде

$$(\mu_{T_1} + \nu_{T_1} + \lambda_{T_1})T_1^{(*)} = r_{T_0}T_0^{(*)} + 2p_{T_2}\varphi(T_{sum}^{(*)})\nu_{T_1}T_1^{(*)}, \quad T_1^{(*)} \geq 0. \quad (1.58)$$

Опираясь на графический анализ и свойства квадратичной функции, устанавливаем, что уравнение (1.58) имеет единственное решение $T_1^{(*)} > 0$. Как следствие, получаем, что система (1.53)–(1.56) имеет ровно одно решение $T_1^{(*)} > 0, T_2^{(*)} > 0, T_3^{(*)} > 0$.

Замечание 1. Каждое из положений равновесия $M_0^{(*)}, D_0^{(*)}, T_0^{(*)}, E_0^{(*)}$ является глобально асимптотически устойчивым. Для $M_0^{(*)}, D_0^{(*)}$ это утверждение является простейшим следствием из вида уравнений (1.3), (1.4). Для $T_0^{(*)}, E_0^{(*)}$ обоснование приведено в разделе 3 работы [1] с привлечением [13], [14].

Замечание 2. Для системы (1.6)–(1.9) при фиксированном $E_0(t) \equiv E_0^{(*)}$ анализ устойчивости положения равновесия $T^{(*)} = (T_0^{(*)}, T_1^{(*)}, T_2^{(*)}, T_3^{(*)})$ представляет собой отдельную задачу, которая не рассматривается в настоящей работе. Исследование построенной модели опирается на серию вычислительных экспериментов. При проведении вычислений используется набор параметров, для которых численное решение системы уравнений (1.6)–(1.9) с течением времени возвращается к $T^{(*)}$ для широкого набора неотрицательных начальных данных, отличных от указанного положения равновесия (по аналогии с разделом 3.1 работы [1]).

Учтем далее предположение о том, что при $t = 0$ в ЛУ присутствуют только клетки популяций $T_0, T_1, T_2, T_3, E_0, M_0, D_0$. Введем запаздывание ω_{max} как наибольшее среди запаздываний, входящих в уравнения (1.12)–(1.44).

Для переменных $T_0(t), T_1(t), T_2(t), T_3(t), M_0(t), D_0(t), E_0(t)$ начальные данные выберем, опираясь на положения равновесия, а для оставшихся переменных используем нулевые значения:

$$\begin{aligned} T_0(a) &= T_0^{(*)}, \quad T_1(a) = T_1^{(*)}, \quad T_2(a) = T_2^{(*)}, \quad T_3(a) = T_3^{(*)}, \\ M_0(a) &= M_0^{(*)}, \quad D_0(a) = D_0^{(*)}, \quad E_0(a) = E_0^{(*)}, \\ L_0(a) &= 0, \quad I_1(a) = I_2(a) = I_3(a) = I_4(a) = 0, \\ M_1(a) &= M_2(a) = M_3(a) = 0, \quad D_1(a) = D_2(a) = 0, \\ I_5(a) &= I_6(a) = I_7(a) = I_8(a) = 0, \\ U(a) &= V(a) = 0, \quad Q(a) = E(a) = 0, \\ K_1(a) &= K_2(a) = K_3(a) = K_4(a) = K_5(a) = K_6(a) = K_7(a) = K_8(a) = 0, \\ a &\in [-\omega_{max}, 0]. \end{aligned} \quad (1.59)$$

2. НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА РЕШЕНИЙ УРАВНЕНИЙ МОДЕЛИ

2.1. Две подсистемы уравнений модели

Систему уравнений (1.12)–(1.44) с начальными данными (1.59) будем рассматривать как задачу Коши для системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием. Структура указанных уравнений и начальных данных позволяет формально переписать часть уравнений модели в эквивалентной интегральной форме специального вида.

Следуя разделу 4.3 работы [1], получаем первую подсистему:

$$K_1(t) = \int_{t-\omega_{K_1}}^t \gamma_{T_1, I_4} T_1(s) I_4(s) ds = \int_0^{\omega_{K_1}} \gamma_{T_1, I_4} T_1(t-\theta) I_4(t-\theta) d\theta, \quad (2.1)$$

$$K_2(t) = \int_{t-\omega_{K_2}}^t \gamma_{T_2, I_4} T_2(s) I_4(s) ds = \int_0^{\omega_{K_2}} \gamma_{T_2, I_4} T_2(t-\theta) I_4(t-\theta) d\theta, \quad (2.2)$$

$$\begin{aligned} K_3(t) &= \int_{t-\omega_{K_3}}^t (\gamma_{T_0, M_2} T_0(s) + \gamma_{T_3, M_2} T_3(s)) M_2(s) ds \\ &= \int_0^{\omega_{K_3}} (\gamma_{T_0, M_2} T_0(t-\theta) + \gamma_{T_3, M_2} T_3(t-\theta)) M_2(t-\theta) d\theta, \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$\begin{aligned} K_4(t) &= \int_{t-\omega_{K_4}}^t (\gamma_{T_0, D_2} T_0(s) + \gamma_{T_3, D_2} T_3(s)) D_2(s) ds \\ &= \int_0^{\omega_{K_4}} (\gamma_{T_0, D_2} T_0(t-\theta) + \gamma_{T_3, D_2} T_3(t-\theta)) D_2(t-\theta) d\theta, \end{aligned} \quad (2.4)$$

$$K_5(t) = \int_{t-\omega_{K_5}}^t \gamma_{L_0, D_2} L_0(s) D_2(s) ds = \int_0^{\omega_{K_5}} \gamma_{L_0, D_2} L_0(t-\theta) D_2(t-\theta) d\theta, \quad (2.5)$$

$$K_6(t) = \int_{t-\omega_{K_6}}^t \gamma_{E_0, D_2} \alpha_{E_0} E_0(s) D_2(s) ds = \int_0^{\omega_{K_6}} \gamma_{E_0, D_2} \alpha_{E_0} E_0(t-\theta) D_2(t-\theta) d\theta, \quad (2.6)$$

$$K_7(t) = \int_{t-\omega_{K_7}}^t \gamma_{Q, M_3} Q(s) M_3(s) ds = \int_0^{\omega_{K_7}} \gamma_{Q, M_3} Q(t-\theta) M_3(t-\theta) d\theta, \quad (2.7)$$

$$\begin{aligned} K_8(t) &= \int_{t-\omega_{K_8}}^t (\gamma_{E, I_4} I_4(s) + \gamma_{E, M_2} M_2(s) + \gamma_{E, I_8} I_8(s)) E(s) ds \\ &= \int_0^{\omega_{K_8}} (\gamma_{E, I_4} I_4(t-\theta) + \gamma_{E, M_2} M_2(t-\theta) + \gamma_{E, I_8} I_8(t-\theta)) E(t-\theta) d\theta, \end{aligned} \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} T_2(t) &= \int_{t-\omega_{T_2}}^t e^{-\int_a^t (\mu_{T_2} + \gamma_{T_2, V} V(s) + \gamma_{T_2, I_4} I_4(s)) ds} \nu_{T_1} T_1(a) da \\ &= \int_0^{\omega_{T_2}} e^{-\int_{t-\theta}^t (\mu_{T_2} + \gamma_{T_2, V} V(s) + \gamma_{T_2, I_4} I_4(s)) ds} \nu_{T_1} T_1(t-\theta) d\theta, \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$I_2(t) = \int_{t-\omega_{I_2}}^t e^{-\mu_{I_2}(t-s)} \alpha_{I_2} \nu_{I_1} I_1(s) ds = \int_0^{\omega_{I_2}} e^{-\mu_{I_2}\theta} \alpha_{I_2} \nu_{I_1} I_1(t-\theta) d\theta, \quad (2.10)$$

$$I_3(t) = \int_{t-\omega_{I_3}}^t e^{-\mu_{I_3}(t-s)} \alpha_{I_3} \nu_{I_1} I_1(s) ds = \int_0^{\omega_{I_3}} e^{-\mu_{I_3}\theta} \alpha_{I_3} \nu_{I_1} I_1(t-\theta) d\theta, \quad (2.11)$$

$$\begin{aligned} M_1(t) &= \int_{t-\omega_{M_1}}^t e^{-\mu_{M_1}(t-s)} \alpha_{M_1} \gamma_{M_0,V} M_0(s) V(s) ds \\ &= \int_0^{\omega_{M_1}} e^{-\mu_{M_1}\theta} \alpha_{M_1} \gamma_{M_0,V} M_0(t-\theta) V(t-\theta) d\theta, \end{aligned} \quad (2.12)$$

$$\begin{aligned} D_1(t) &= \int_{t-\omega_{D_1}}^t e^{-\mu_{D_1}(t-s)} \gamma_{D_0,V} D_0(s) V(s) ds \\ &= \int_0^{\omega_{D_1}} e^{-\mu_{D_1}\theta} \gamma_{D_0,V} D_0(t-\theta) V(t-\theta) d\theta, \end{aligned} \quad (2.13)$$

$$I_6(t) = \int_{t-\omega_{I_6}}^t e^{-\mu_{I_6}(t-s)} \alpha_{I_6} \nu_{I_5} I_5(s) ds = \int_0^{\omega_{I_6}} e^{-\mu_{I_6}\theta} \alpha_{I_6} \nu_{I_5} I_5(t-\theta) d\theta, \quad (2.14)$$

$$I_7(t) = \int_{t-\omega_{I_7}}^t e^{-\mu_{I_7}(t-s)} \alpha_{I_7} \nu_{I_5} I_5(s) ds = \int_0^{\omega_{I_7}} e^{-\mu_{I_7}\theta} \alpha_{I_7} \nu_{I_5} I_5(t-\theta) d\theta, \quad (2.15)$$

$$\begin{aligned} U(t) &= \int_{t-\omega_U}^t e^{-\mu_U(t-s)} (\eta_{I_4} I_4(s) + \eta_{M_2} M_2(s) + \eta_{I_8} I_8(s)) ds \\ &= \int_0^{\omega_U} e^{-\mu_U\theta} (\eta_{I_4} I_4(t-\theta) + \eta_{M_2} M_2(t-\theta) + \eta_{I_8} I_8(t-\theta)) d\theta, \end{aligned} \quad (2.16)$$

$$t \geq 0.$$

Отметим, что при $t = 0$ значения переменных, стоящих в левых частях интегральных соотношений (2.1)–(2.16), согласуются с начальными данными (1.59).

Оставшиеся уравнения образуют вторую подсистему:

$$\begin{aligned} \frac{dT_0(t)}{dt} &= \rho_{T_0} - (\mu_{T_0} + \beta_{T_0} + r_{T_0}) T_0(t) + \sigma_{T_0} \beta_{T_0} T_0(t - \tau_{T_0}) \\ &\quad - (\gamma_{T_0,V} V(t) + \gamma_{T_0,M_2} M_2(t) + \gamma_{T_0,D_2} D_2(t)) T_0(t), \end{aligned} \quad (2.17)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_1(t)}{dt} &= r_{T_0} T_0(t) + 2 p_{T_2} e^{-\int_{t-\omega_{T_2}}^t (\gamma_{T_2,V} V(s) + \gamma_{T_2,I_4} I_4(s)) ds} \varphi(T_{sum}(t)) \nu_{T_1} T_1(t - \omega_{T_2}) \\ &\quad - (\mu_{T_1} + \nu_{T_1} + \lambda_{T_1} + \gamma_{T_1,V} V(t) + \gamma_{T_1,I_4} I_4(t)) T_1(t), \end{aligned} \quad (2.18)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_3(t)}{dt} &= \lambda_{T_1} T_1(t) + \sigma_{T_3} \beta_{T_3} T_3(t - \tau_{T_3}) - (\mu_{T_3} + \beta_{T_3}) T_3(t) \\ &\quad - (\gamma_{T_3,V} V(t) + \gamma_{T_3,M_2} M_2(t) + \gamma_{T_3,D_2} D_2(t)) T_3(t), \end{aligned} \quad (2.19)$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \gamma_{T_1,V} T_1(t) V(t) + \gamma_{T_1,I_4} T_1(t - \omega_{K_1}) I_4(t - \omega_{K_1}) - (\mu_{I_1} + \nu_{I_1}) I_1(t), \quad (2.20)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_4(t)}{dt} &= 2 p_{I_2} \alpha_{I_2} \varphi(T_{sum}(t)) \nu_{I_1} I_1(t - \omega_{I_2}) + p_{I_3} \alpha_{I_3} \nu_{I_1} I_1(t - \omega_{I_3}) \\ &\quad + \gamma_{T_1,I_4} T_1(t - \omega_{K_1}) I_4(t - \omega_{K_1}) + \gamma_{T_2,I_4} T_2(t - \omega_{K_2}) I_4(t - \omega_{K_2}) \\ &\quad - (\mu_{I_4} + \gamma_{T_1,I_4} T_1(t) + \gamma_{T_2,I_4} T_2(t) + \gamma_{E,I_4} E(t)) I_4(t), \end{aligned} \quad (2.21)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL_0(t)}{dt} &= \sigma_{L_0} \beta_{L_0} L_0(t - \tau_{L_0}) - (\mu_{L_0} + \beta_{L_0} + \gamma_{L_0,D_2} D_2(t)) L_0(t) \\ &\quad + \gamma_{T_0,V} T_0(t) V(t) + \gamma_{T_0,M_2} T_0(t - \omega_{K_3}) M_2(t - \omega_{K_3}) \\ &\quad + \gamma_{T_3,V} T_3(t) V(t) + \gamma_{T_3,M_2} T_3(t - \omega_{K_3}) M_2(t - \omega_{K_3}), \end{aligned} \quad (2.22)$$

$$\frac{dM_0(t)}{dt} = \rho_{M_0} - (\mu_{M_0} + \beta_{M_0} + \gamma_{M_0,V}V(t))M_0(t), \quad (2.23)$$

$$\begin{aligned} \frac{dM_2(t)}{dt} = & p_{M_1}\alpha_{M_1}\gamma_{M_0,V}M_0(t - \omega_{M_1})V(t - \omega_{M_1}) \\ & + (\gamma_{T_0,M_2}T_0(t - \omega_{K_3}) + \gamma_{T_3,M_2}T_3(t - \omega_{K_3}))M_2(t - \omega_{K_3}) \\ & - (\mu_{M_2} + \gamma_{T_0,M_2}T_0(t) + \gamma_{T_3,M_2}T_3(t) + \gamma_{E,M_2}E(t))M_2(t), \end{aligned} \quad (2.24)$$

$$\frac{dD_0(t)}{dt} = \rho_{D_0} - (\mu_{D_0} + \gamma_{D_0,V}V(t))D_0(t), \quad (2.25)$$

$$\begin{aligned} \frac{dD_2(t)}{dt} = & \rho_{D_2}(t) + p_{D_1}\gamma_{D_0,V}D_0(t - \omega_{D_1})V(t - \omega_{D_1}) \\ & - (\mu_{D_2} + \gamma_{T_0,D_2}T_0(t) + \gamma_{T_3,D_2}T_3(t) + \gamma_{L_0,D_2}L_0(t) + \gamma_{E_0,D_2}\alpha_{E_0}E_0(t))D_2(t) \\ & + (\gamma_{T_0,D_2}T_0(t - \omega_{K_4}) + \gamma_{T_3,D_2}T_3(t - \omega_{K_4}))D_2(t - \omega_{K_4}) \\ & + \gamma_{L_0,D_2}L_0(t - \omega_{K_5})D_2(t - \omega_{K_5}) + \gamma_{E_0,D_2}\alpha_{E_0}E_0(t - \omega_{K_6})D_2(t - \omega_{K_6}), \end{aligned} \quad (2.26)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_5(t)}{dt} = & (\gamma_{T_0,D_2}T_0(t - \omega_{K_4}) + \gamma_{T_3,D_2}T_3(t - \omega_{K_4}))D_2(t - \omega_{K_4}) \\ & + \gamma_{L_0,D_2}L_0(t - \omega_{K_5})D_2(t - \omega_{K_5}) - (\mu_{I_5} + \nu_{I_5})I_5(t), \end{aligned} \quad (2.27)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_8(t)}{dt} = & 2p_{I_6}\alpha_{I_6}\varphi(T_{sum}(t))\nu_{I_5}I_5(t - \omega_{I_6}) + p_{I_7}\alpha_{I_7}\nu_{I_5}I_5(t - \omega_{I_7}) \\ & - (\mu_{I_8} + \gamma_{E,I_8}E(t))I_8(t), \end{aligned} \quad (2.28)$$

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} = & \rho_V(t) - (\mu_V + \beta_V)V(t) + \sigma_V\beta_VV(t - \tau_V) \\ & - \left(\sum_{j=0}^3 \gamma_{T_j,V}T_j(t) + \gamma_{M_0,V}M_0(t) + \gamma_{D_0,V}D_0(t) \right) V(t) \\ & + p_U(\eta_{I_4}I_4(t - \omega_U) + \eta_{M_2}M_2(t - \omega_U) + \eta_{I_8}I_8(t - \omega_U)), \end{aligned} \quad (2.29)$$

$$\frac{dE_0(t)}{dt} = \rho_{E_0} + \sigma_{E_0}\beta_{E_0}E_0(t - \tau_{E_0}) - (\mu_{E_0} + \beta_{E_0} + \gamma_{E_0,D_2}\alpha_{E_0}D_2(t))E_0(t), \quad (2.30)$$

$$\begin{aligned} \frac{dM_3(t)}{dt} = & \alpha_{M_3}\gamma_{M_0,V}M_0(t)V(t) - (\mu_{M_3} + \gamma_{Q,M_3}Q(t))M_3(t) \\ & + p_{M_3}\gamma_{Q,M_3}Q(t - \omega_{K_7})M_3(t - \omega_{K_7}), \end{aligned} \quad (2.31)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \rho_{E_0,Q}(t) + \rho_{Q,Q}(t) - (\mu_Q + \beta_Q + \gamma_{Q,M_3}M_3(t))Q(t), \quad (2.32)$$

$$\begin{aligned} \frac{dE(t)}{dt} = & \rho_{E_0,E}(t) + \rho_{Q,E}(t) - (\mu_E + \beta_E + \gamma_{E,I_4}I_4(t) + \gamma_{E,M_2}M_2(t) + \gamma_{E,I_8}I_8(t))E(t) \\ & + p_E(\gamma_{E,I_4}I_4(t - \omega_{K_8}) + \gamma_{E,M_2}M_2(t - \omega_{K_8}) + \gamma_{E,I_8}I_8(t - \omega_{K_8}))E(t - \omega_{K_8}), \end{aligned} \quad (2.33)$$

$$t \geq 0.$$

Подсистема уравнений (2.17)–(2.33) дополняется соответствующими начальными данными из (1.59).

Отметим, что уравнения (2.18), (2.21), (2.28), (2.32), (2.33) содержат переменные $T_2(t)$, $I_2(t)$, $I_3(t)$, $I_6(t)$, $I_7(t)$ первой подсистемы, входящие в выражения (1.11) для функции $\varphi(T_{sum}(t))$ и обобщенной переменной $T_{sum}(t)$. Вместе с тем указанные переменные первой подсистемы выражаются в интегральной форме через переменные второй

подсистемы. Следовательно, вторая подсистема может быть рассмотрена и исследована отдельно от первой подсистемы.

Обозначим

$$\begin{aligned} X_1(t) &= T_0(t), X_2(t) = T_1(t), X_3(t) = T_3(t), X_4(t) = I_1(t), X_5(t) = I_4(t), \\ X_6(t) &= L_0(t), X_7(t) = M_0(t), X_8(t) = M_2(t), X_9(t) = D_0(t), X_{10}(t) = D_2(t), \\ X_{11}(t) &= I_5(t), X_{12}(t) = I_8(t), X_{13}(t) = V(t), \\ X_{14}(t) &= E_0(t), X_{15}(t) = M_3(t), X_{16}(t) = Q(t), X_{17}(t) = E(t). \end{aligned}$$

Решением системы (2.17)–(2.33) с начальными данными (1.59) на промежутке $[0, \infty)$ будем называть функцию $X(t) = (X_1(t), X_2(t), \dots, X_{17}(t))$, непрерывную на любом конечном промежутке $[-\omega_{max}, 0] \cup [0, \tau]$, $\tau > 0$, имеющую непрерывную производную (покомпонентно) на промежутке $[0, \tau]$, удовлетворяющую (1.59) и уравнениям (2.17)–(2.33) для всех $t \in [0, \tau]$; при $t = 0$ под производными компонент $X(t)$ понимаются правосторонние производные.

2.2. Разрешимость системы уравнений модели

Система (2.17)–(2.33) с начальными данными (1.59) представляет собой задачу Коши для дифференциальных уравнений с запаздыванием. Для исследования разрешимости задачи Коши (2.17)–(2.33), (1.59) применим метод шагов [13], [14], построив набор промежутков $t \in [a_n, b_n]$, на которых последовательно будем изучать систему (2.17)–(2.33), стартуя с начальных данных (1.59). Для построения промежутков $t \in [a_n, b_n]$ используем запаздывания, входящие в уравнения модели (по аналогии с разделом 5 работы [1]). Кроме того, учтем структуру слагаемых $f_+(t)$ правых частей уравнений (2.17)–(2.33), описывающих скорости притока (производства) тех или иных клеток и вирионов. Примем, что компоненты $X(t)$ неотрицательны. Тогда отдельные слагаемые $f_+(t)$ представляют собой заданные функции, зависящие от времени, либо допускают глобальные и локальные верхние оценки в форме констант или линейных функций от переменных модели.

В частности, из уравнений (2.23), (2.25) приходим к неравенствам

$$0 \leq M_0(t) \leq M_0^{(*)}, 0 \leq D_0(t) \leq D_0^{(*)}, t \geq 0.$$

Для уравнения (2.31) имеем соотношения

$$\begin{aligned} 0 \leq f_+(t) &= \alpha_{M_3} \gamma_{M_0, V} M_0(t) V(t) + p_{M_3} \gamma_{Q, M_3} Q(t - \omega_{K_7}) M_3(t - \omega_{K_7}) \\ &= \alpha_{M_3} \gamma_{M_0, V} M_0(t) V(t) \leq M_0^{(*)} V(t), 0 \leq t \leq \omega_{K_7}. \end{aligned} \quad (2.34)$$

Из уравнения (2.29) находим, что

$$0 \leq V(t) \leq V_1 = \sup\{\rho_V(t)\} / (\mu_V + \beta_V), 0 \leq t \leq \min\{\tau_V, \omega_U + \omega_B\}, \quad (2.35)$$

где под ω_B понимаются ω_{I_2} , ω_{I_3} , ω_{M_1} , ω_{I_6} , ω_{I_7} . Тогда для уравнений (2.20), (2.22) получаем оценки

$$\begin{aligned} 0 \leq f_+(t) &= \gamma_{T_1, V} T_1(t) V(t) + \gamma_{T_1, I_4} T_1(t - \omega_{K_1}) I_4(t - \omega_{K_1}) \\ &\leq \gamma_{T_1, V} V_1 T_1(t), 0 \leq t \leq \min\{\omega_{K_1}, \tau_V, \omega_U + \omega_B\}, \\ 0 \leq f_+(t) &= \sigma_{L_0} \beta_{L_0} L_0(t - \tau_{L_0}) + \gamma_{T_0, V} T_0(t) V(t) + \gamma_{T_0, M_2} T_0(t - \omega_{K_3}) M_2(t - \omega_{K_3}) \end{aligned} \quad (2.36)$$

$$\leq \sigma_{L_0} \beta_{L_0} L_0(t - \tau_{L_0}) + \gamma_{T_0, V} V_1 T_0(t), \quad 0 \leq t \leq \min\{\omega_{K_3}, \tau_V, \omega_U + \omega_B\}. \quad (2.37)$$

Оценки $f_+(t)$ на промежутках $t \in [a_n, b_n]$ выписываются по аналогии с (2.34)–(2.37).

Применяя подход из разделов 2.1 и 5 работы [1] (включая полную схему доказательства из работы [15]), приходим к следующему утверждению. Система уравнений (2.17)–(2.33), дополненная начальными данными (1.59), имеет на промежутке $t \in [0, \infty)$ единственное решение $X(t)$ и все компоненты $X(t)$ неотрицательны.

Обратимся к первой подсистеме, учитывая структуру ее уравнений. Устанавливаем, что переменные, заданные уравнениями первой подсистемы, представляют собой неотрицательные, непрерывные функции на промежутке $t \in [0, \infty)$. Кроме того, после замены переменной $t - \theta$ на переменную a уравнения (2.1)–(2.16) преобразуются и допускают дифференцирование по t (с учетом правосторонней производной при $t = 0$), приводящее к исходным дифференциальным уравнениям изучаемой модели.

3. АЛГОРИТМ ЧИСЛЕННОГО РЕШЕНИЯ МОДЕЛИ

Для проведения вычислительных экспериментов с моделью используем уравнения (1.12)–(1.15), (1.18)–(1.21), (1.22), (1.24), (1.26), (1.27), (1.29), (1.32)–(1.35), (1.37), (1.38), (1.40), (1.41), (1.43) с начальными данными (1.59). Примем, что $[0, T_{mod}]$ означает промежуток моделирования.

Перейдем к разностному аналогу системы перечисленных уравнений с указанными начальными данными. Используем полуявную схему Эйлера с постоянным шагом интегрирования h . Примем, что все запаздывания и константа t_{D_2} кратны h и обозначим $t_j = jh, j = 0, 1, 2, \dots, n$, где $nh = T_{mod}$. Обоснование выбора и практическое применение полуявной схемы Эйлера приведено в разделе 7 работы [1].

Ниже представлены разностные аналоги для уравнений (1.37), (1.18), (1.19), (1.22):

$$\begin{aligned} \frac{V(t_{j+1}) - V(t_j)}{h} &= \rho_V(t_j) + \sigma_V \beta_V V(t_j - \tau_V) \\ &+ p_U(\eta_{I_4} I_4(t_j - \omega_U) + \eta_{M_2} M_2(t_j - \omega_U) + \eta_{I_8} I_8(t_j - \omega_U)) \\ &- \left(\mu_V + \beta_V + \sum_{k=0}^3 \gamma_{T_k, V} T_k(t_j) + \gamma_{M_0, V} M_0(t_j) + \gamma_{D_0, V} D_0(t_j) \right) V(t_{j+1}), \end{aligned} \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned} \frac{I_1(t_{j+1}) - I_1(t_j)}{h} &= \gamma_{T_1, V} T_1(t_j) V(t_j) + \gamma_{T_1, I_4} T_1(t_j - \omega_{K_1}) I_4(t_j - \omega_{K_1}) \\ &- (\mu_{I_1} + \nu_{I_1}) I_1(t_{j+1}), \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\frac{I_2(t_{j+1}) - I_2(t_j)}{h} = \alpha_{I_2} \nu_{I_1} I_1(t_j) - \mu_{I_2} I_2(t_{j+1}) - p_{I_2} \alpha_{I_2} \nu_{I_1} I_1(t_j - \omega_{I_2}), \quad (3.3)$$

$$\begin{aligned} \frac{L_0(t_{j+1}) - L_0(t_j)}{h} &= \sigma_{L_0} \beta_{L_0} L_0(t_j - \tau_{L_0}) - (\mu_{L_0} + \beta_{L_0} + \gamma_{L_0, D_2} D_2(t_j)) L_0(t_{j+1}) \\ &+ \gamma_{T_0, V} T_0(t_j) V(t_j) + \gamma_{T_0, M_2} T_0(t_j - \omega_{K_3}) M_2(t_j - \omega_{K_3}) \\ &+ \gamma_{T_3, V} T_3(t_j) V(t_j) + \gamma_{T_3, M_2} T_3(t_j - \omega_{K_3}) M_2(t_j - \omega_{K_3}). \end{aligned} \quad (3.4)$$

Для уравнений (1.13), (1.14) введем вспомогательную переменную

$$z(t) = \int_{t-\omega_{T_2}}^t (\gamma_{T_2, V} V(s) + \gamma_{T_2, I_4} I_4(s)) ds, \quad t \geq 0.$$

Учитывая свойства решений модели, начальные данные для $V(t)$, $I_4(t)$, положим $z(0) = 0$

и запишем дифференциальное уравнение для $z(t)$:

$$\frac{dz(t)}{dt} = \gamma_{T_2,V}V(t) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(t) - (\gamma_{T_2,V}V(t - \omega_{T_2}) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(t - \omega_{T_2})), t \geq 0. \quad (3.5)$$

Введем разностный аналог для (3.5):

$$\frac{z(t_{j+1}) - z(t_j)}{h} = \gamma_{T_2,V}V(t_j) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(t_j) - (\gamma_{T_2,V}V(t_j - \omega_{T_2}) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(t_j - \omega_{T_2})). \quad (3.6)$$

Используя (3.6), запишем разностные аналоги для (1.13), (1.14):

$$\begin{aligned} \frac{T_1(t_{j+1}) - T_1(t_j)}{h} &= r_{T_0}T_0(t_j) + 2p_{T_2}e^{-z(t_j)}\varphi(T_{sum}(t_j))\nu_{T_1}T_1(t_j - \omega_{T_2}) \\ &\quad - (\mu_{T_1} + \nu_{T_1} + \lambda_{T_1} + \gamma_{T_1,V}V(t_j) + \gamma_{T_1,I_4}I_4(t_j))T_1(t_{j+1}), \\ \frac{T_2(t_{j+1}) - T_2(t_j)}{h} &= \nu_{T_1}T_1(t_j) - (\mu_{T_2} + \gamma_{T_2,V}V(t_j) + \gamma_{T_2,I_4}I_4(t_j))T_2(t_{j+1}) \\ &\quad - p_{T_2}e^{-z(t_j)}\nu_{T_1}T_1(t_j - \omega_{T_2}). \end{aligned}$$

Для оставшихся уравнений модели разностные аналоги имеют такой же вид, как и (3.1)–(3.4). Отметим, что значения каждой из запаздывающих переменных задается последовательно из начальных данных (1.59) и из численного решения модели на предшествующих точкам t_j промежутках времени. Здесь существенно, что все запаздывания и константа t_{D_2} кратны h .

Разностные аналоги дифференциальных уравнений легко преобразуются к явным рекуррентным соотношениям для искоемых переменных модели. В ходе вычислений проверяется неотрицательность всех компонент численного решения. Для контроля погрешности вычислений используется шаг интегрирования $h/2$ и $h/4$.

Алгоритм численного решения модели реализован в виде консольной моделирующей программы, написанной на языке программирования C++ в интегрированной среде разработки Microsoft Visual Studio. Входные параметры алгоритма считываются из специального конфигурационного файла. Найденные значения переменных модели сохраняются в отдельный текстовый файл и подвергаются последующей обработке.

4. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ

Моделирование динамики ВИЧ-1 инфекции в ЛУ проводилось на промежутке $[0, T_{mod}]$ с использованием полунявной схемы Эйлера, указанной в разделе 3. Шаг интегрирования $h = 0.0005$ суток. Числовые значения некоторых из параметров модели выбирались из работ [1]–[5]. Принято, что константа T_{max} , определяющая «емкость» ЛУ для Т-клеток, имеет следующее значение: $T_{max} = 2.5 \cdot 10^9$.

4.1. Первый эксперимент

Для проведения вычислений был использован набор параметров, обусловленный подгонкой численного решения модели к описанию кинетики развития ВИЧ-1 инфекции в ее острой фазе, включая фазу эклипса [6]. Подгонка численного решения модели осуществлялась по двум переменным. Первая переменная $V_B(t)$ означает численность вирионов в крови в момент времени $t \in [0, T_{mod}]$ и задается уравнением

$$V_B(0) = 0, \quad \frac{dV_B(t)}{dt} = \beta_V V(t) - (\mu_V + \beta_{V_B})V_B(t), \quad t \geq 0. \quad (4.1)$$

В (4.1) использованы константы β_V , μ_V из (1.37), константа $\beta_{V_B} > 0$ означает интенсивность перехода вирионов из крови в различные органы, включая и исходный ЛУ. Константа μ_V фиксирована, константы β_V , β_{V_B} подбирались в процессе моделирования. Кроме того, подбирались константы ν_{D_2} , t_{D_2} , отражающие поступление в ЛУ дендритных клеток, захвативших вирионы в слизистых оболочках (см. (1.29)). В качестве второй переменной использована $E(t)$, описывающая динамику цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов в ЛУ в момент времени $t \in [0, T_{mod}]$. Здесь варьировались константы α_{M_3} , γ_{Q, M_3} , определяющие интенсивность процессов формирования Т-клеточного иммунного ответа в ЛУ (см. (1.40), (1.41), (1.43)).

Числовые значения варьируемых параметров подбирались на основе материалов [6] (стр. 124, 125). Во-первых, использованы данные о том, что начало острой инфекции длится порядка 10 дней. В этот период численность вирусной популяции растет и концентрация вирусных РНК в крови достигает порога обнаружения ($\approx 10^2$ копий РНК/мл). Здесь исследовалась динамика $V_B(t)$ и оценивалось количество вирионов на один мл. крови (с учетом объема 4–5 литров крови в организме человека): $V_B(t)/5000 - V_B(t)/4000$ в период времени $t \in [8, 12]$ суток. Во-вторых, использована информация о том, что максимум реакции CD8+ Т-клеток имеет место спустя 1–2 недели после пика вирусемии. В этом случае подробно изучалась динамика $E(t)$ на промежутке времени $t \in [15, 25]$ суток.

Ниже представлены числовые значения параметров модели для первого эксперимента. Каждая строка содержит числовые значения параметров с указанием размерности, приведенной в скобках, или содержит числовые значения безразмерных параметров.

Параметры для уравнений (1.12)–(1.15) и переменных $T_0(t)$, $T_1(t)$, $T_2(t)$, $T_3(t)$:

$$\begin{aligned} \rho_{T_0} &= 1.9 \cdot 10^8, \mu_{T_0} = \mu_{T_1} = \mu_{T_2} = \mu_{T_3} = 1/1500 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \beta_{T_0} &= \beta_{T_3} = 1/0.25, r_{T_0} = 3.85 \cdot 10^{-4}, \nu_{T_1} = 1/0.8, \lambda_{T_1} = 8.0128 \cdot 10^{-2} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \gamma_{T_0, V} &= \gamma_{T_3, V} = 1.25 \cdot 10^{-7}, \gamma_{T_0, M_2} = \gamma_{T_3, M_2} = 1.25 \cdot 10^{-7} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \gamma_{T_0, D_2} &= \gamma_{T_3, D_2} = 1.05 \cdot 10^{-7}, \gamma_{T_1, V} = 2.75 \cdot 10^{-6}, \gamma_{T_1, I_4} = 3.85 \cdot 10^{-6} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \gamma_{T_2, V} &= 0.25 \cdot 10^{-8}, \gamma_{T_2, I_4} = 0.25 \cdot 10^{-7} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \tau_{T_0} &= \tau_{T_3} = 1.2, \omega_{T_2} = 0.5 \text{ (сут.)}, \\ \sigma_{T_0} &= \sigma_{T_3} = 0.95. \end{aligned} \quad (4.2)$$

Параметры для уравнений (1.18)–(1.21) и переменных $I_1(t)$, $I_2(t)$, $I_3(t)$, $I_4(t)$ (часть параметров приведена в (4.2)):

$$\begin{aligned} \mu_{I_1} &= \mu_{I_2} = \mu_{I_3} = 1/1200, \mu_{I_4} = 1/1.4, \nu_{I_1} = 1/0.5, \gamma_{E, I_4} = 0.12 \cdot 10^{-6} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \omega_{K_1} &= 0.04, \omega_{K_2} = 0.04, \omega_{I_2} = 0.4, \omega_{I_3} = 0.8 \text{ (сут.)}, \\ \alpha_{I_2} &= 0.45, \alpha_{I_3} = 0.35. \end{aligned} \quad (4.3)$$

Параметры для уравнений (1.22), (1.24), (1.26) и переменных $L_0(t)$, $M_0(t)$, $M_2(t)$ (часть параметров приведена в (4.2)):

$$\begin{aligned} \mu_{L_0} &= 1/1000, \beta_{L_0} = 1/0.25, \gamma_{L_0, D_2} = 1.05 \cdot 10^{-7} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \tau_{L_0} &= 1.2, \omega_{K_3} = 0.04, \omega_{M_1} = 0.8 \text{ (сут.)}, \\ \rho_{M_0} &= 1.25 \cdot 10^4, \mu_{M_0} = 3.5/100, \beta_{M_0} = 1/100, \mu_{M_1} = 1/40, \mu_{M_2} = 2 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\gamma_{M_0,V} &= 2.75 \cdot 10^{-7}, \gamma_{E,M_2} = 0.15 \cdot 10^{-6} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \sigma_{L_0} &= 0.85, \alpha_{M_1} = 0.85.\end{aligned}\quad (4.4)$$

Параметры для уравнений (1.27), (1.29) и переменных $D_0(t)$, $D_2(t)$ (часть параметров приведена в (4.2)):

$$\begin{aligned}\rho_{D_0} &= 4.5 \cdot 10^2, \mu_{D_0} = \mu_{D_1} = \mu_{D_2} = 1/1250 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \rho_{D_2}(t) &= \max\{0, \nu_{D_2} t (t_{D_2} - t)\} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \quad t \geq 0, \\ \nu_{D_2} &= 5000 \text{ (сут.}^{-3}\text{)}, \quad t_{D_2} = 0.5 \text{ (сут.)}, \\ \gamma_{D_0,V} &= 1.05 \cdot 10^{-8}, \gamma_{E_0,D_2} = 3.15 \cdot 10^{-7} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \omega_{D_1} &= 0.2, \omega_{K_4} = 0.8, \omega_{K_5} = 0.1, \omega_{K_6} = 0.8 \text{ (сут.)}, \\ \alpha_{E_0} &= 2.5 \cdot 10^{-6}.\end{aligned}\quad (4.5)$$

Параметры для уравнений (1.32)–(1.35) и переменных $I_5(t)$, $I_6(t)$, $I_7(t)$, $I_8(t)$ (часть параметров приведена в (4.2), (4.4), (4.5)):

$$\begin{aligned}\mu_{I_5} &= \mu_{I_6} = \mu_{I_7} = 1/1200, \mu_{I_8} = 1.2 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \nu_{I_5} &= 1/0.5, \gamma_{E,I_8} = 0.12 \cdot 10^{-6} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \omega_{I_6} &= 0.4, \omega_{I_7} = 0.8 \text{ (сут.)}, \\ \alpha_{I_6} &= 0.55, \alpha_{I_7} = 0.42.\end{aligned}\quad (4.6)$$

Параметры для уравнения (1.37) и переменной $V(t)$ (часть параметров приведена в (4.2), (4.4), (4.5)):

$$\begin{aligned}\mu_U &= \mu_V = 1/3.5, \beta_V = 1/0.1 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \eta_{I_4} &= 112, \eta_{M_2} = 100, \eta_{I_8} = 115 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \omega_U &= 0.2, \tau_V = 1.2 \text{ (сут.)}, \\ \rho_V(t) &= a_V \rho_{D_2}(t) \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \quad t \geq 0, \\ a_V &= 25, \sigma_V = 0.05.\end{aligned}\quad (4.7)$$

Параметры для уравнения (1.38) и переменной $E_0(t)$ (часть параметров приведена в (4.5)):

$$\begin{aligned}\rho_{E_0} &= 0.85 \cdot 10^8, \mu_{E_0} = 1/1500, \beta_{E_0} = 1/0.25 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \tau_{E_0} &= 1.2 \text{ (сут.)}, \\ \sigma_{E_0} &= 0.95.\end{aligned}\quad (4.8)$$

Параметры для уравнений (1.40), (1.41), (1.43) и переменных $M_3(t)$, $Q(t)$, $E(t)$ с учетом соотношений (1.45)–(1.48) (часть параметров приведена в (4.3)–(4.6)):

$$\begin{aligned}\mu_{M_3} &= \mu_{M_0}, \gamma_{Q,M_3} = 7.25 \cdot 10^{-3} \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \mu_Q &= 1/1250, \beta_Q = 1/0.5, \mu_E = 1/50, \beta_E = 1/0.5 \text{ (сут.}^{-1}\text{)}, \\ \omega_{K_7} &= 0.05, \omega_{K_8} = 0.05, \omega_{E_1} = 4.2, \omega_{E_2} = 3.2 \text{ (сут.)}, \\ \alpha_{M_3} &= 1 - \alpha_{M_1}, p_{M_3} = 0.95, p_E = 0.98, \\ n_{Q_1} &= 128, n_{E_1} = 64, n_{Q_2} = 256, n_{E_2} = 128.\end{aligned}\quad (4.9)$$

В (4.1) использована константа $\beta_{V_B} = 1/0.2$ сут. $^{-1}$.

Результаты эксперимента 1 при $[0, T_{mod}] = [0, 25]$ суток представлены на рисунке 1. Динамика переменных $V_B(t)$, $E(t)$, приведенная на рисунке 1, согласуется с указанными

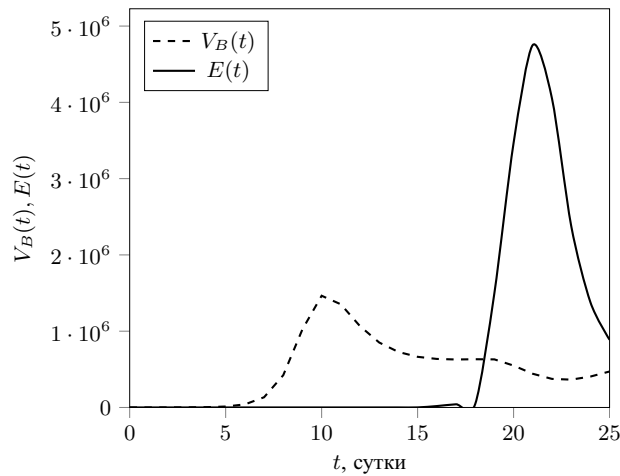


Рис. 1. Динамика переменных $V_B(t)$, $E(t)$ в первом эксперименте.

выше реальными данными. Так, в частности, переменная $V_B(t)$ достигает своего максимального значения в момент времени $t_* = 10$ (сутки от начала инфицирования), и $V_B(t_*)/5000 - V_B(t_*)/4000$ лежит в диапазоне 293 – 366 вирионов/мл. Переменная $E(t)$ достигает своего максимального значения $E_{max} = 4.752 \cdot 10^6$ в момент времени $t_{**} = 21$ (сутки от начала инфицирования), и разница между t_{**} и t_* составляет 11 суток.

Для дополнительной иллюстрации результатов эксперимента 1 на рисунке 2 представлена динамика переменных

$$J_T(t) = \log_{10}(T_0(t) + T_1(t) + T_2(t) + T_3(t) + 1), \quad J_{L_0}(t) = \log_{10}(L_0(t) + 1), \quad t \in [0, T_{mod}],$$

отражающих в логарифмической форме численность популяций наивных CD4+ Т-лимфоцитов и латентно-инфицированных клеток в ЛУ.

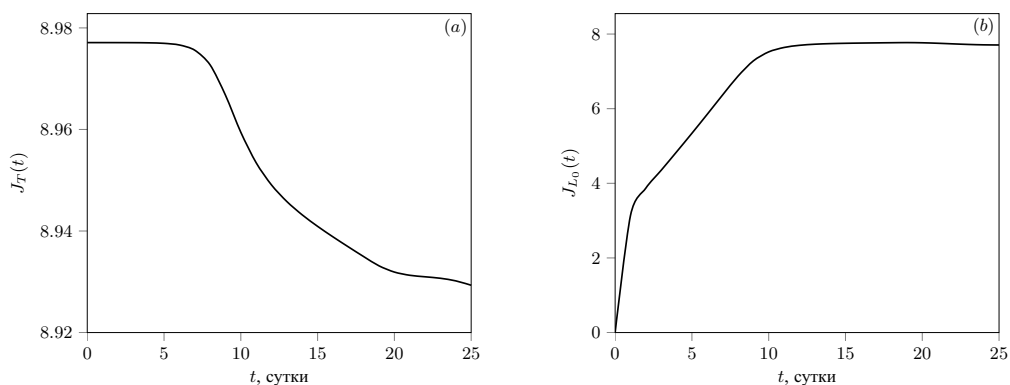


Рис. 2. Динамика переменных $J_T(t)$ (a), $J_{L_0}(t)$ (b) в первом эксперименте.

Из рисунка 2 видно, что численность популяции наивных CD4+ Т-лимфоцитов в ЛУ снижается и на 25 суток составляет около 89.61 % от первоначальной численности. Численность популяции латентно-инфицированных клеток L_0 в ЛУ достаточно быстро возрастает от нуля до значений порядка $5.901 \cdot 10^7$ в течение первых 10–12 суток от начала

инфицирования, затем поддерживается на некотором постоянном уровне и немного снижается. Поскольку латентно-инфицированные клетки покидают ЛУ и циркулируют по кровеносной и лимфоидной системам, то указанная численность клеток L_0 способствует активному распространению ВИЧ-1 инфекции в латентной форме.

Отметим, что результаты первого эксперимента, приведенные на рисунках 1, 2, практически не меняются при относительно небольшой вариации параметров (4.2)–(4.9). Вместе с тем значительные изменения значений некоторых из параметров приводят к существенному изменению динамики переменных модели. Например, десятикратное увеличение $\gamma_{D_0,V}$, входящего в (1.27)–(1.29), усиливает монотонный рост переменной $D_2(t)$, что, в частности, отражается на динамике переменных $V_B(t)$, $J_{L_0}(t)$ (см. рис. 3, $[0, T_{mod}] = [0, 30]$ суток). Из рисунка 3 видно, что значения $L_0(t)$ на промежутке $t \in$

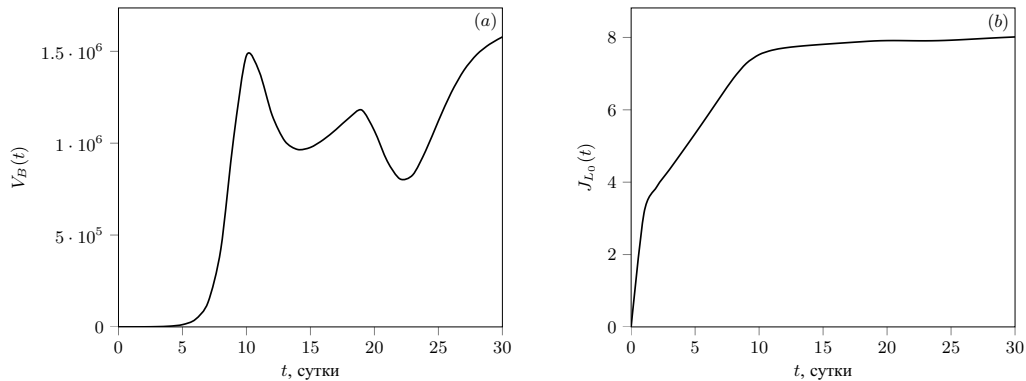


Рис. 3. Динамика переменных $V_B(t)$ (a), $J_{L_0}(t)$ (b) в первом эксперименте при десятикратном увеличении параметра $\gamma_{D_0,V}$.

$[20, 30]$ суток увеличиваются по сравнению со значениями из рисунка 2. Переменная $V_B(t)$ достигает локального максимума в точке $t_* = 10$ суток (см. рис. 1), а затем после переходного процесса на промежутке $t \in [10, 22]$ суток начинает монотонно возрастать на промежутке $t \in [22, 30]$ суток.

Кроме того, вычисления показывают, что при более чем десятикратном увеличении γ_{E,I_4} , γ_{E,M_2} , γ_{E,I_8} , входящих в (1.21), (1.26), (1.35), возникают незатухающие колебания переменных модели.

4.2. Второй эксперимент

В этом эксперименте проводилась численная оценка потоков вирионов V и латентно-инфицированных клеток L_0 из ЛУ как источника распространения инфекции по организму индивидуума. Обозначим через $V_S(t)$, $L_{0,S}(t)$ численность популяций вирионов V и клеток L_0 , покинувших ЛУ за промежуток времени $[0, t] \subset [0, T_{mod}]$, $T_{mod} = 30$ суток. По аналогии с (4.1) запишем уравнения для $V_S(t)$, $L_{0,S}(t)$:

$$V_S(0) = 0, \frac{dV_S(t)}{dt} = \beta_V V(t), \quad L_{0,S}(0) = 0, \frac{dL_{0,S}(t)}{dt} = \beta_{L_0} L_0(t), \quad t \geq 0. \quad (4.10)$$

В (4.10) использованы константы β_V , β_{L_0} из (1.37), (1.22). Потоки вирионов V и клеток L_0 из ЛУ оценивались на основе значений $V_S(T_{mod})$, $L_{0,S}(T_{mod})$ при $T_{mod} = 30$ суток в логарифмической форме:

$$Z_V = \log_{10}(V_S(30)), \quad Z_{L_0} = \log_{10}(L_{0,S}(30)). \quad (4.11)$$

Числовые значения (4.11) изучались в зависимости от вариации интенсивностей

контактных взаимодействий вирионов V с макрофагами M_0 , ДК D_0 и с наивными CD4+ Т-лимфоцитами T_0, T_1, T_2, T_3 , а также интенсивностей контактных взаимодействий наивных CD4+ Т-лимфоцитов T_0, T_3 и наивных CD8+ Т-лимфоцитов E_0 с АПДК D_2 . Исходные значения указанных интенсивностей приведены в наборах (4.2)–(4.9), а вариация их значений осуществлялась с помощью введения множителя

$$c_{var} = 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 8, 10.$$

Рассматривались следующие варианты варьируемых параметров:

- 1) $\gamma_{M_0,V} \rightarrow c_{M_0}\gamma_{M_0,V}$, см. (1.24)–(1.26), $c_{M_0} = c_{var}$;
- 2) $\gamma_{D_0,V} \rightarrow c_{D_0}\gamma_{D_0,V}$, см. (1.27)–(1.29), $c_{D_0} = c_{var}$;
- 3) $\gamma_{T_j,V} \rightarrow c_T\gamma_{T_j,V}$, $j = 0, 1, 2, 3$, см. (1.12)–(1.15), $c_T = c_{var}$;
- 4) $\gamma_{T_k,D_2} \rightarrow c_{D_2}\gamma_{T_k,D_2}$, $k = 0, 3$, $\gamma_{L_0,D_2} \rightarrow c_{D_2}\gamma_{L_0,D_2}$, $\gamma_{E_0,D_2} \rightarrow c_{D_2}\gamma_{E_0,D_2}$, см. (1.12), (1.15), (1.22), (1.38), $c_{D_2} = c_{var}$.

В каждом из вариантов последовательно изменялись значения приведенных параметров, тогда как остальные параметры оставались неизменными. Результаты вычислений приведены на рисунках 4, 5, 6, 7.

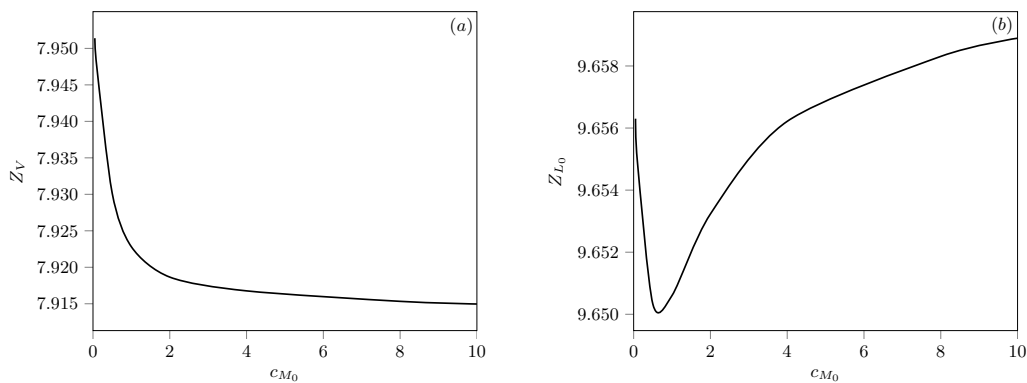


Рис. 4. Значения $Z_V(a)$, $Z_{L_0}(b)$ во втором эксперименте, вариант 1.

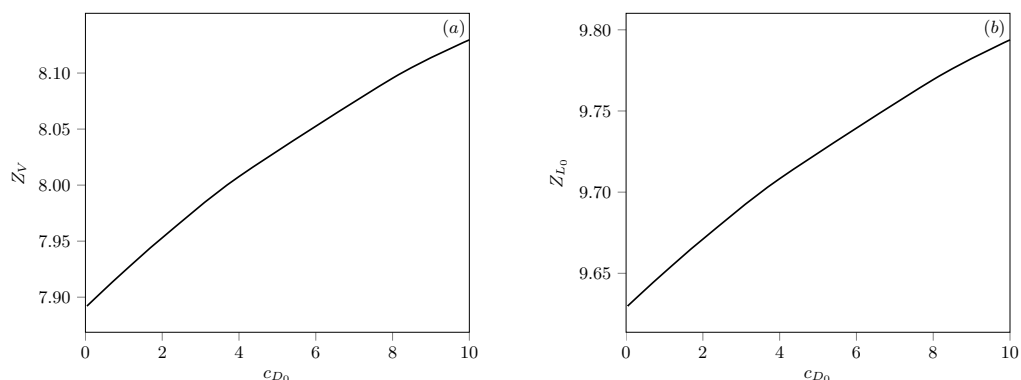


Рис. 5. Значения $Z_V(a)$, $Z_{L_0}(b)$ во втором эксперименте, вариант 2.

Результаты второго эксперимента демонстрируют разнообразное изменение переменных Z_V , Z_{L_0} для вариантов 1–4 в зависимости от множителя c_{var} . Видно монотонное возрастание Z_V , Z_{L_0} для вариантов 2, 4 (рис. 5, 7), обусловленное влиянием ДК D_0 и АПДК D_2 . На рисунке 6 (вариант 3) отражено разнонаправленное монотонное изменение Z_V , Z_{L_0} , связанное с возрастанием интенсивностей контактных

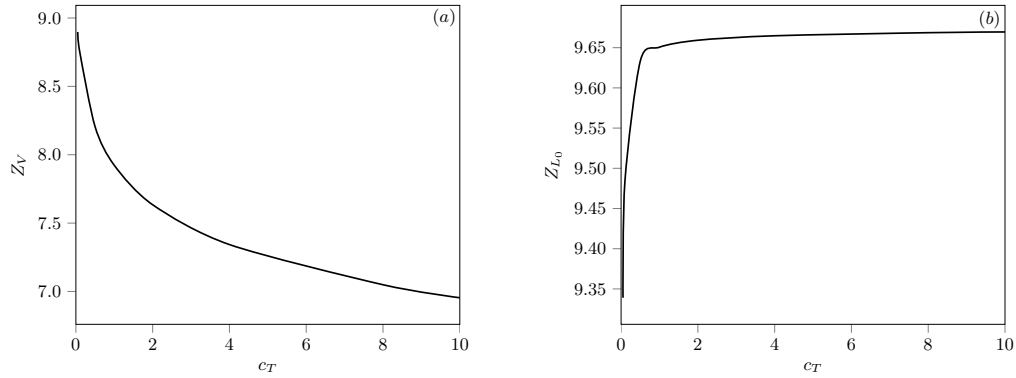


Рис. 6. Значения $Z_V(a)$, $Z_{L_0}(b)$ во втором эксперименте, вариант 3.

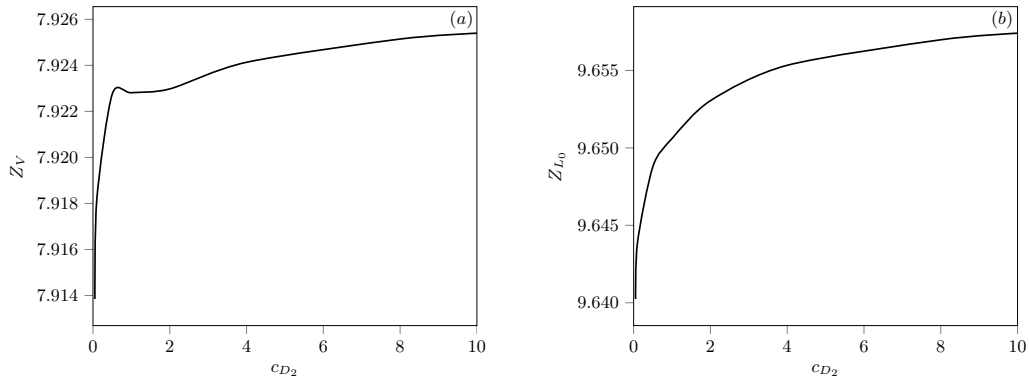


Рис. 7. Значения $Z_V(a)$, $Z_{L_0}(b)$ во втором эксперименте, вариант 4.

взаимодействий клеток-мишеней T_0-T_3 с вирионами V , и, как следствие, с увеличением скорости образования латентно-инфицированных клеток L_0 за счет клеток T_0 , T_3 (см. (1.22)). Нелинейный эффект в изменении Z_V , Z_{L_0} демонстрирует вариант 1 (рис. 4): Z_V монотонно убывает, тогда как Z_{L_0} монотонно убывает, достигает наименьшего значения и далее монотонно возрастает при увеличении интенсивности взаимодействия макрофагов M_0 с вирионами V .

4.3. Третий эксперимент

Здесь представлены результаты вычислений, опирающиеся на подход, предложенный в [1] (стр. 146–148). Рассмотрим набор параметров из эксперимента 1 в сочетании с вариантом 3 из эксперимента 2 при $c_{var} = 10$, т.е.

$$\gamma_{T_j,V} \rightarrow 10\gamma_{T_j,V}, j = 0, 1, 2, 3, \text{ см. (1.12) – (1.15)}. \quad (4.12)$$

Соотношение (4.12) будем интерпретировать как усиление интенсивностей контактов вирионов V с клетками-мишенями T_0, T_1, T_2, T_3 , обусловленные некоторым фактором F_1 . Примем, что имеется еще один фактор F_2 , который снижает формирование популяций ПИК I_4, I_8 за счет существенного уменьшения доли клеток I_2, I_3 и клеток I_6, I_7 , превращающихся соответственно в I_4, I_8 . Положим

$$\alpha_{I_2} \rightarrow q_\alpha \alpha_{I_2}, \alpha_{I_3} \rightarrow q_\alpha \alpha_{I_3} \text{ см. (1.19) – (1.21)}, \quad (4.13)$$

$$\alpha_{I_6} \rightarrow q_\alpha \alpha_{I_6}, \alpha_{I_7} \rightarrow q_\alpha \alpha_{I_7} \text{ см. (1.33) – (1.35)}, \quad (4.14)$$

где $0 \leq q_\alpha < 1$ – некоторая константа. Задавая в (4.13), (4.14) $q_\alpha = 0, 0.01, 0.025$, получаем соответственно значения (4.11) (с точностью до шести знаков):

$$(Z_V, Z_{L_0}) = (2.030034, 4.914657), (2.459531, 5.262933), (2.778149, 5.551849). \quad (4.15)$$

Видно, что значения (4.15) существенно снижены по сравнению со значениями Z_V, Z_{L_0} , приведенными на рисунках 4–7. Этот результат можно интерпретировать как влияние факторов F_1, F_2 на снижение риска развития ВИЧ-1 инфекции. Отметим, что положительные значения Z_V, Z_{L_0} в (4.15) обусловлены производством незрелых вирусных частиц U за счет ПИК M_2 . Из уравнений (1.24)–(1.26), (1.22) следует, что дальнейшее снижение Z_V, Z_{L_0} может быть обусловлено набором некоторых факторов F_3 , которые уменьшают формирование клеток M_1, M_2 , например, за счет увеличения параметра μ_{M_1} и запаздывания ω_{M_1} или увеличения параметра γ_{E, M_2} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построенная в работе модель и результаты вычислительных экспериментов продолжают исследования [1, 2] по изучению динамики ВИЧ-1 инфекции в организме инфицированного индивидуума. Наиболее важным этапом построения модели является одновременный учет клеток-мишеней трех типов как источников развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле и введение в модель Т-клеточного иммунного ответа.

Количество вычислительных экспериментов с моделью может быть расширено за счет вариации значений параметров, дополняющих варианты 1–4 и соотношения (4.12)–(4.14). Вместе с тем при интерпретации результатов вычислений следует учитывать практическую реализуемость изменения ряда параметров и возможные способы их изменения в организме инфицированного индивидуума.

Результаты моделирования указывают на необходимость включения в модель переменных, описывающих динамику численности популяции вирионов и латентно-инфицированных клеток, покидающих лимфоузлы. Здесь требуется тиражирование уравнений модели на систему лимфоузлов и построение дополнительных уравнений, описывающих перемещение вирионов и латентно-инфицированных клеток по лимфатическим и кровеносным сосудам. Такая модификация предложенной модели позволяет перейти к высокоразмерной компартментной модели с привлечением результатов работ [16, 17]. Компартментная модель предполагает более детальное исследование динамики ВИЧ-1 инфекции, включая обоснование возможности искоренения инфекции или ее перехода в хроническую форму.

Авторы благодарят Г.А. Бочарова за полезное обсуждение отдельных блоков модели.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перцев Н.В., Бочаров Г.А., Логинов К.К. Математическое моделирование начального этапа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле. *Математическая биология и биоинформатика*. 2024. Т. 19. № 1. С. 112–154. doi: [10.17537/2024.19.112](https://doi.org/10.17537/2024.19.112)
2. Pertsev N.V., Loginov K.K., Bocharov G.A. 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. No. 9. P. 2365–2384. doi: [10.3934/dcdss.2020141](https://doi.org/10.3934/dcdss.2020141)
3. Марчук Г.И. *Математические модели в иммунологии: вычислительные методы и*

- эксперименты. М.: Наука, 1991. 300 с.
4. Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 752 с.
 5. Аббас А.К., Лихтман Э.Г, Пиллаи Ш. *Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения*. М.: Гэотар-Медиа, 2022. 408 с.
 6. Черешнев В.А., Бажан С.И., Бахметьев Б.А., Гайнова И.А., Бочаров Г.А. Системный анализ патогенеза ВИЧ-инфекции. *Успехи современной биологии*. 2012. Т. 132. № 2. С. 115–140.
 7. Grossman Z., Feinderg M.B., Paul W.E. Multiple modes of cellular activation and virus trasmission in HIV infection: A role for chronically and latently infected cells in sustaining viral replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. No. 11. P. 6314–6319. doi: [10.1073/pnas.95.11.6314](https://doi.org/10.1073/pnas.95.11.6314)
 8. Graw F., Perelson A.S. Modeling Viral Spread. *Annu. Rev. Virol.* 2016. V. 3. P. 555–572. doi: [10.1146/annurev-virology-110615-042249](https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042249)
 9. Sattentau Q.J., Stevenson M. Macrophages and HIV-1: An Unhealthy Constellation. *Cell Host & Microbe*. 2016. V. 19. No. 3. P. 304–310. doi: [10.1016/j.chom.2016.02.013](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.013)
 10. Dimopoulos Y., Moysi E., Petrovas C. The Lymph Node in HIV Pathogenesis. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2017. V. 14. P. 133–140. doi: [10.1007/s11904-017-0359-7](https://doi.org/10.1007/s11904-017-0359-7)
 11. Huang W.-z., Hu W.-h., Wang Y., Chen J., Hu Z.-q., Zhou J., Liu L., Qiu W., Tang F.-z., Zhang S.-c., Ouyang Y., Ye Y.-n., Xu G.-q., Long J.-h., Zeng Z. A Mathematical Modelling of Initiation of Dendritic Cells-Induced T Cell Immune Response. *International Journal of Biological Sciences*. 2019. V. 15. No. 7. P. 1396–1403. doi: [10.7150/ijbs.33412](https://doi.org/10.7150/ijbs.33412)
 12. Patel A.A, Ginhoux F., Yona S. Monocytes, macrophages, dendritic cells and neutrophils: an update on lifespan kinetics in health and disease. *Immunology*. 2021. V. 163. No. 3. P. 250–261. doi: [10.1111/imm.13320](https://doi.org/10.1111/imm.13320)
 13. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. *Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом*. М.: Наука, 1971. 296 с.
 14. Колмановский В.Б., Носов В.Р. *Устойчивость и периодические режимы регулируемых систем с последействием*. М.: Наука, 1981. 448 с.
 15. 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. doi: [10.17377/smzh.2018.59.113](https://doi.org/10.17377/smzh.2018.59.113)
 16. Savinkov R., Grebennikov D., Puchkova D., Chereshev V., Sazonov I., Bocharov G. Graph Theory for Modeling and Analysis of the Human Lymphatic System. *Mathematics*. 2020. V. 8. No. 12. Article No. 2236. doi: [10.3390/math8122236](https://doi.org/10.3390/math8122236)
 17. Перцев Н.В. Устойчивость решений линейных систем дифференциальных уравнений динамики популяций с переменным запаздыванием. *Математические труды*. 2024. Т. 27. № 3. С. 74–98. doi: [10.25205/1560-750X-2024-27-3-74-98](https://doi.org/10.25205/1560-750X-2024-27-3-74-98)

Рукопись поступила в редакцию 22.05.2025

Переработанный вариант поступил 29.06.2025

Дата опубликования 04.07.2025

Numerical Modeling of the Dynamics of HIV-1 Infection and T-cell Immune Response in the Lymph Node

Pertsev N.^{1,2}, Loginov K.^{1,2}

¹*Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

²*Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

Abstract. A mathematical model describing the dynamics of HIV-1 infection development in a single lymph node of an infected individual taking into account to the T-cell immune response is constructed and studied. CD4+ T-lymphocytes, macrophages, and dendritic cells are target cells for virions. The model takes into account contacts of target cells with virions and local intercellular interactions, as a result appear latently infected cells and cells producing viral particles. The development of the T-cell immune response is the result of the contact interaction of CD8+ T-lymphocytes and antigen-presenting cells. The model is a high-dimensional system of differential equations with delay supplemented with initial data. The existence and uniqueness of the solution of the model and the non-negativity of the solution components on the semi-axis for given non-negative initial data are shown. An algorithm for numerical solution of the model based on the semi-implicit Euler scheme is described. The results of a computational experiment on fitting the model solutions to known experimental data in the acute phase of HIV-1 infection are presented. The flows of virions and latent infected cells from the lymph node are numerically studied depending on the ratio of the model parameters reflecting the intensity of contact interactions of virions with macrophages, dendritic cells and naive CD4+ T-lymphocytes.

Key words: *HIV-1 infection, lymph node, CD4+ T-lymphocytes, CD8+ T-lymphocytes, macrophages, dendritic cells, T-cell immune response, delay differential equations, computational experiment*