



ИПМ им.М.В.Келдыша РАН • Электронная библиотека

Препринты ИПМ • Препринт № 31 за 2019 г.



ISSN 2071-2898 (Print)
ISSN 2071-2901 (Online)

**Склярова Е.В.,
Нечепуренко Ю.М., Бочаров Г.А.**

Численный анализ
стационарных состояний
модели противовирусного
иммунного ответа Марчука-
Петрова

Рекомендуемая форма библиографической ссылки: Склярова Е.В., Нечепуренко Ю.М., Бочаров Г.А. Численный анализ стационарных состояний модели противовирусного иммунного ответа Марчука-Петрова // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2019. № 31. 26 с. doi:[10.20948/prepr-2019-31](https://doi.org/10.20948/prepr-2019-31)
URL: <http://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2019-31>

Ордена Ленина
ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ
имени М. В. КЕЛДЫША
Российской академии наук

Е. В. Склярова, Ю. М. Нечепуренко, Г. А. Бочаров

Численный анализ стационарных
состояний модели противовирусного
иммунного ответа Марчука-Петрова

МОСКВА, 2019 г.

Е. В. Склярова, Ю. М. Нечепуренко, Г. А. Бочаров

Численный анализ стационарных состояний модели противовирусного иммунного ответа Марчука-Петрова

Аннотация. Рассматривается задача гарантированного вычисления всех стационарных состояний модели Марчука-Петрова при фиксированных значениях параметров и анализа их устойчивости. Показано, что исходная система десяти нелинейных уравнений, неотрицательными решениями которой являются стационарные состояния, сводится к системе двух уравнений. Аналитически локализована область возможных неотрицательных решений. Предложена эффективная технология вычисления всех неотрицательных решений и анализа их устойчивости. Полученные результаты дают вычислительную основу для исследования с помощью модели Марчука-Петрова хронических форм вирусных инфекций.

Ключевые слова: вирусная инфекция, иммунный ответ, модель Марчука-Петрова, уравнения с запаздыванием, стационарные состояния, устойчивость

E. V. Sklyarova, Yu. M. Nечepurenko, G. A. Bocharov

Numerical steady state analysis of the Marchuk-Petrov model of antiviral immune response

Abstract. The problem of guaranteed computation of all steady states of the Marchuk-Petrov model with fixed values of parameters and analysis of their stability is considered. It is shown that the system of ten nonlinear equations, non-negative solutions of which are steady states, can be reduced to a system of two equations. Region of possible non-negative solutions is analytically localized. An effective technology for computing all non-negative solutions and analyzing their stability is proposed. The obtained results provide a computational basis for the study of chronic forms of viral infections using the Marchuk-Petrov model.

Key words: viral infection, immune response, Marchuk-Petrov model, delayed equations, steady states, stability

Разработка и реализация используемых алгоритмов выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект N 17-71-20149), численные эксперименты выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект N 18-11-00171).

1. Введение

Многие вирусные инфекции, например вызванные вирусами гепатита и иммунодефицита, относятся к числу инфекций, наиболее опасных для человека. Так, инфекция вирусами гепатита В затрагивает порядка $2 \cdot 10^9$ человек [1], при этом число хронически болеющих людей составляет около $3.5 \cdot 10^8$ [2]. Иммунологические и физиологические процессы, лежащие в основе развития вирусных инфекционных заболеваний, отличает нелинейность регуляции и многофакторность. Поэтому, несмотря на существующие успешные методы терапии некоторых хронических вирусных заболеваний, таких как ВИЧ [3] и вирусный гепатит С, эффективные методы лечения ряда других хронических вирусных заболеваний, в том числе гепатита В [4], будут найдены лишь в отдаленном будущем.

Для анализа механизмов развития вирусных заболеваний широко используют математические модели, представляющие собой системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом [5, 6]. Простейшая (базовая) модель противовирусного иммунного ответа описывает динамику заболевания системой четырех уравнений с четырьмя переменными [5]. Более полной с точки зрения описания совокупности иммунофизиологических процессов моделью адаптивной реакции иммунной системы является математическая модель противовирусного иммунного ответа, разработанная Г.И. Марчуком и Р.В. Петровым [5]. Эта модель описывает динамику вирусной инфекции и иммунного ответа системой десяти уравнений с десятью переменными. При этом в модели учитываются в виде запаздываний продолжительность процессов деления и дифференцировки клеток иммунной системы. Модель Марчука-Петрова и ее последующие модификации, разработанные для описания иммунофизиологических реакций организма, а также смешанных вирусно-бактериальных инфекций [5], являются классическими математическими моделями, используемыми для анализа механизмов развития вирусных заболеваний.

Неблагоприятные формы динамики вирусных заболеваний подразделяют на острые с летальным исходом и хронические. Модель Марчука-Петрова была успешно калибрована по данным острых форм гриппа А и гепатита В [5, 7]. В то же время данная модель может быть использована для исследования хронических форм, и этот потенциал модели до сих пор практически не реализован. Это, в частности, связано с тем, что нахождение всех возможных стационарных состояний модели, которые соответствуют хроническим формам, оказалось нетривиальной задачей, и до недавнего времени алгоритмы ее решения известны не были.

Следует отметить, что вычисление стационарных состояний более простых моделей, например, упомянутой выше базовой модели инфекционного заболевания и её аналога, изученного нами ранее в работе [8], сводится к вычислению неотрицательных корней алгебраического уравнения относительно одной из переменных модели, а именно концентрации вирусных частиц. При этом значения остальных переменных в каждом из стационарных состояний однозначно выражаются через значение этой переменной. Модель Марчука-Петрова от этих и других известных и широко применяемых более простых моделей вирусных инфекций [9, 10, 11] отличается тем, что описание в ней процессов распространения вирусной инфекции в органе-мишени существенно более содержательно по сравнению с описанием увеличения численности на основе простейшей модели роста популяций [6]. В модели Марчука-Петрова описываются по отдельности процессы внутриклеточного размножения вирусов и заражения клеток органа-мишени. В результате учета иерархической организации процесса развития инфекции, объединяющего клеточный и молекулярный масштабы регуляции, стационарные значения концентрации вирусных частиц и концентрации зараженных вирусами клеток органа-мишени значительно сложнее выразить друг через друга.

Данная работа посвящена методам гарантированного вычисления всех стационарных состояний модели Марчука-Петрова при фиксированных значениях параметров и анализу их устойчивости. Показано, что такое вычисление можно свести к решению системы двух алгебраических уравнений относительно двух из переменных модели (концентрации вирусных частиц и концентрации зараженных вирусами клеток органа-мишени). При этом стационарные значения остальных переменных однозначно выражаются через значения этих двух. Работа имеет следующую структуру. В разделе 2 описана рассматриваемая математическая модель противовирусного иммунного ответа Марчука-Петрова. В разделе 3 описаны и обоснованы предлагаемые методы вычисления всех стационарных состояний. Он включает три подраздела. В подразделе 3.1 описано сведение исходной системы десяти нелинейных уравнений к системе двух уравнений. В подразделе 3.2 область возможных неотрицательных решений полученной системы существенно локализована. В подразделе 3.3 предлагается численный алгоритм вычисления всех неотрицательных решений в полученной области их локализации. Алгоритмам анализа устойчивости найденных стационарных состояний посвящен раздел 4. Работа алгоритмов, предложенных в разделах 3 и 4, демонстрируется на примере острой формы инфекции, вызванной вирусом гепатита В. В разделе 5 предложенная вычислительная технология применяется для ис-

следования зависимости числа стационарных состояний и их устойчивости от параметров модели. Впервые показано, что в зависимости от выбора параметров модель допускает существование различного числа стационарных состояний, как устойчивых, так и неустойчивых. В разделе 6 подводятся итоги данной работы и обсуждаются вопросы дальнейшего применения и развития разработанных методов.

2. Математическая модель противовирусного иммунного ответа

Математическая модель противовирусного иммунного ответа Марчука-Петрова сформулирована в [5, 7] в виде системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Система описывает скорость изменения во времени концентрации следующих популяций: вирусных частиц V_f ; зараженных вирусами клеток органа-мишени C_V ; разрушенных клеток органа-мишени m ; антигенпрезентирующих клеток (макрофагов) M_V ; Т-лимфоцитов — помощников клеточного иммунитета H_E ; Т-лимфоцитов — помощников гуморального иммунитета H_B ; Т-лимфоцитов — киллеров E , уничтожающих зараженные вирусами клетки; В-лимфоцитов B ; плазматических клеток P , производящих антитела; антител F , нейтрализующих вирусы. Будем предполагать далее, что переменные V_f и F имеют размерность частиц/мл, а остальные переменные — клеток/мл. Система состоит из трех блоков уравнений: блока, описывающего процессы, протекающие в органе-мишени:

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}V_f(t) &= \nu C_V(t) + nb_{CE}C_V(t)E(t) - \gamma_{VF}V_f(t)F(t) - \\
&\quad - \gamma_{VM}V_f(t) - \gamma_{VC}V_f(t) [C^0 - C_V(t) - m(t)], \\
\frac{d}{dt}C_V(t) &= \sigma V_f(t) [C^0 - C_V(t) - m(t)] - \\
&\quad - b_{CE}C_V(t)E(t) - b_m C_V(t), \\
\frac{d}{dt}m(t) &= b_{CE}C_V(t)E(t) + b_m C_V(t) - \alpha_m m(t),
\end{aligned} \tag{1}$$

блока, описывающего Т-клеточный иммунный ответ:

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}M_V(t) &= \gamma_{MV}M^0V_f(t) - \alpha_M M_V(t), \\
\frac{d}{dt}H_E(t) &= b_H^E[\xi(m)\rho_H^E M_V(t - \tau_H^E)H_E(t - \tau_H^E) - \\
&\quad - M_V(t)H_E(t)] - b_p^{H_E} M_V(t)H_E(t)E(t) +
\end{aligned} \tag{2}$$

$$\begin{aligned}
& +\alpha_H^E(H_E^0 - H_E(t)), \\
\frac{d}{dt}E(t) & = b_p^E[\xi(m)\rho_E M_V(t - \tau_E)H_E(t - \tau_E)E(t - \tau_E) - \\
& - M_V(t)H_E(t)E(t)] - \\
& - b_{EC}C_V(t)E(t) + \alpha_E(E^0 - E(t)),
\end{aligned}$$

и блока, описывающего гуморальный иммунитет:

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}H_B(t) & = b_H^B[\xi(m)\rho_H^B M_V(t - \tau_H^B)H_B(t - \tau_H^B) - \\
& - M_V(t)H_B(t)] - b_p^{H_B}M_V(t)H_B(t)B(t) + \\
& + \alpha_H^B(H_B^0 - H_B(t)), \\
\frac{d}{dt}B(t) & = b_p^B[\xi(m)\rho_B M_V(t - \tau_B)H_B(t - \tau_B)B(t - \tau_B) - \\
& - M_V(t)H_B(t)B(t)] + \alpha_B(B^0 - B(t)), \\
\frac{d}{dt}P(t) & = b_p^P\xi(m)\rho_P M_V(t - \tau_P)H_B(t - \tau_P)B(t - \tau_P) + \\
& + \alpha_P(P^0 - P(t)), \\
\frac{d}{dt}F(t) & = \rho_F P(t) - \gamma_{FV}F(t)V_f(t) - \alpha_F F(t),
\end{aligned} \tag{3}$$

где $\xi(m) = 1 - m/C^0$. Биологический смысл параметров системы пояснен в Табл. 1 и 2. Для биологической адекватности модели (1)–(3) значения всех этих параметров должны быть неотрицательными. Более того, интерес представляет только случай, когда выполнены следующие неравенства:

$$\alpha_M > 0, \alpha_H^E > 0, \alpha_H^B > 0, \alpha_E > 0, \alpha_B > 0, \alpha_P > 0, \alpha_F > 0, \alpha_m > 0, \tag{4}$$

$$\gamma_{VM} > 0, \gamma_{VF} > 0, \max\{\nu, nb_m\} > 0, b_{CE} > 0, b_p^P > 0, \rho_F > 0, \rho_P > 0, \tag{5}$$

$$C_0 \geq C_V + m, \tag{6}$$

$$C^0 > 0, \sigma > 0, \gamma_{FV} > 0. \tag{7}$$

Кроме того, в стационарном состоянии переменная V_f должна удовлетворять неравенству

$$\nu - n(\alpha_m R + b_m) + \gamma_{VC}V_f(1 - R) > 0, \tag{8}$$

где

$$R = \frac{\sigma V_f}{\alpha_m + \sigma V_f}. \tag{9}$$

Далее мы будем предполагать, что неравенства (4)–(8) выполнены.

Отметим, что неравенства (4) означают, что все клетки и антитела имеют конечное время жизни. Неравенства (5) отражают тот факт, что в организме есть функционирующие макрофаги и клетки мишени, поглощающие вирусы, в котрых последние размножаются, а также преусуществуют антиген-специфические В-лимфоциты, дифференцирующиеся в плазматические клетки, которые синтезируют антитела к вирусным антигенам, и Т-лимфоциты, способные распознавать зараженные клетки. Неравенство (6) учитывает, что число инфицированных и разрушенных клеток органа-мишени не может быть больше всех клеток этого органа. Неравенства (7) означают, что существуют клетки органа-мишени, в которых вирус размножается и антитела, связывающие вирус, элиминируются из свободной циркуляции.

Таблица 1: Параметры развития иммунного ответа.

Параметр	Биологический смысл параметра
α_M	Константа скорости потери макрофагом стимулированного состояния
α_H^E	Константа скорости потери стимулированного состояния Т-хелперами для Е-клеток
α_H^B	Константа скорости потери стимулированного состояния Т-хелперами для В-клеток
α_E	Константа скорости естественной гибели цитотоксических Т-лимфоцитов-эффекторов
α_B	Константа скорости естественной гибели В-лимфоцитов
α_P	Константа скорости естественной гибели плазматических клеток
α_F	Константа скорости естественной гибели антител
τ_H^E	Продолжительность цикла деления H_E -клеток
τ_H^B	Продолжительность цикла деления H_B -клеток
τ_E	Продолжительность цикла делений Т-эффекторов
τ_B	Продолжительность цикла делений В-лимфоцитов
τ_P	Продолжительность цикла делений и дифференцировки В-клеток до появления плазмоклеток
ρ_H^E	Число потомков H_E -клетки в результате 1-го цикла деления
ρ_H^B	Число потомков H_B -клетки в результате 1-го цикла деления
ρ_E	Число потомков Е-клетки в результате 1-го цикла делений
ρ_B	Число потомков В-клетки в результате 1-го цикла делений
ρ_P	Число плазматических клеток потомков В-клетки в результате одного цикла делений
b_P^B	Константа скорости стимуляции В-клетки при описании числа В-лимфоцитов
b_P^P	Константа скорости стимуляции В-клетки при описании числа плазматических клеток
b_H^E	Константа скорости стимуляции H_E -клетки
b_H^B	Константа скорости стимуляции H_B -клетки
b_P^E	Константа скорости стимуляции Е-клетки
$b_P^{H_E}$	Коэффициент, характеризующий расход H_E на стимуляцию Е-клеток
$b_P^{H_B}$	Коэффициент, характеризующий расход H_B на стимуляцию В-клеток
ρ_F	Константа скорости синтеза молекул IgG одной плазматической клеткой
b_{CE}	Константа скорости разрушения гепатоцитов Т-эффекторами
b_{EC}	Константа скорости гибели Т-эффекторов вследствие разрушения зараженных клеток

Иллюстрировать работу предложенных алгоритмов мы будем при значениях параметров, приведенных в Табл. 3 и соответствующих острому те-

Таблица 2: Параметры иммунного гомеостаза и развития вирусной инфекции в клетках-мишенях.

Параметр	Биологический смысл параметра
b_m	Константа скорости разрушения зараженных гепатоцитов вследствие цитопатичности вирусов
α_m	Константа скорости регенерации гепатоцитов
M^0	Концентрация Ia -несущих макрофагов в лимфоузле
H_E^0	Концентрация специфических T -помощников для T -лимфоцитов-эффекторов в лимфоузле
H_B^0	Концентрация специфических T -помощников для B -клеток в лимфоузле
E^0	Концентрация специфических предшественников для T -эффекторов в лимфоузле
B^0	Концентрация специфических B -лимфоцитов в лимфоузле
P^0	Концентрация специфических плазматических клеток в лимфоузле
C^0	Концентрация гепатоцитов в печени
γ_{MV}	Константа скорости антигенной стимуляции макрофагов в лимфоузле
γ_{VM}	Константа скорости связывания антигенных частиц макрофагами лимфоузла
γ_{FV}	Константа скорости связывания 1 молекулы IgG с 22 нм частицей HBsAg
γ_{VF}	Константа скорости связывания 22 нм частиц HBsAg с 10 молекулами IgG
σ	Константа скорости заражения гепатоцитов
ν	Константа скорости секреции 22 нм частиц HBsAg одним гепатоцитом в сутки
n	Количество 22 нм частиц HBsAg, высвобождающееся при разрушении гепатоцита T -эффектором
γ_{VC}	Константа скорости адсорбции вирусов незараженными клетками органа-мишени

Таблица 3: Значения параметров модели (1)–(3), соответствующие острому течению гепатита В.

Параметр	Оценка	Параметр	Оценка
α_M	1.2 сут^{-1}	b_p^{HB}	$2.2 \cdot 10^{-13} (\text{мл/клеток})^2 \cdot \text{сут}^{-1}$
α_H^E	1.0 сут^{-1}	ρ_F	$0.85 \cdot 10^7 (\text{частиц/клеток}) \cdot \text{сут}^{-1}$
α_H^B	1.0 сут^{-1}	b_{CE}	$1.0 \cdot 10^{-6} (\text{мл/частиц}) \cdot \text{сут}^{-1}$
α_E	0.4 сут^{-1}	b_{EC}	$2.7 \cdot 10^{-7} (\text{мл/клеток}) \cdot \text{сут}^{-1}$
α_B	0.1 сут^{-1}	b_m	0.052 сут^{-1}
α_P	0.4 сут^{-1}	α_m	0.15 сут^{-1}
α_F	0.043 сут^{-1}	M^0	$6.0 \cdot 10^5 \text{ клеток/мл}$
τ_H^E	0.6 сут	H_E^0	$6.0 \cdot 10^2 \text{ клеток/мл}$
τ_H^B	0.6 сут	H_B^0	$6.0 \cdot 10^1 \text{ клеток/мл}$
τ_E	2.0 сут	E^0	$6.0 \cdot 10^2 \text{ клеток/мл}$
τ_B	2.0 сут	B^0	$6.0 \cdot 10^2 \text{ клеток/мл}$
τ_P	3.0 сут	P^0	$2.6 \cdot 10^{-1} \text{ клеток/мл}$
ρ_H^E, ρ_H^B	2	C^0	$3.0 \cdot 10^8 \text{ клеток/мл}$
ρ_E, ρ_B	16	γ_{MV}	$6.2 \cdot 10^{-12} (\text{мл/клеток}) \cdot \text{сут}^{-1}$
ρ_P	3	γ_{VM}	0.4 сут^{-1}
b_p^B	$2.2 \cdot 10^{-9} (\text{мл/клеток})^2 \cdot \text{сут}^{-1}$	γ_{FV}	$1.4 \cdot 10^{-9} (\text{мл/частиц}) \cdot \text{сут}^{-1}$
b_p^P	$4.7 \cdot 10^{-12} (\text{мл/клеток})^2 \cdot \text{сут}^{-1}$	γ_{VF}	$5.0 \cdot 10^{-10} (\text{мл/частиц}) \cdot \text{сут}^{-1}$
b_H^E	$4.5 \cdot 10^{-5} (\text{мл/клеток}) \cdot \text{сут}^{-1}$	σ	$3.8 \cdot 10^{-12} (\text{мл/клеток}) \cdot \text{сут}^{-1}$
b_H^B	$4.5 \cdot 10^{-5} (\text{мл/клеток}) \cdot \text{сут}^{-1}$	ν	83 сут^{-1}
b_p^E	$1.5 \cdot 10^{-8} (\text{мл/клеток})^2 \cdot \text{сут}^{-1}$	n	5
b_p^{HE}	$1.5 \cdot 10^{-14} (\text{мл/клеток})^2 \cdot \text{сут}^{-1}$	γ_{VC}	$4.2 \cdot 10^{-14} (\text{мл/клеток}) \cdot \text{сут}^{-1}$

чению гепатита В.

Отметим, что задача Коши для системы (1)–(3) с неотрицательны-

ми начальными значениями и неотрицательными параметрами глобально разрешима на любом конечном временном интервале. Данное утверждение можно доказать, используя технику, описанную в [5], на основе метода шагов Беллмана, рассматривая линейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений, мажорирующую правую часть системы уравнений модели. Для определения решения при $t > 0$ достаточно задать значения $M_V(t)$ при $-\tau \leq t \leq 0$, где

$$\tau = \max\{\tau_H^E, \tau_H^B, \tau_E, \tau_B, \tau_P\},$$

значения $H_E(t)$ при $-\max\{\tau_H^E, \tau_E\} \leq t \leq 0$, значения $E(t)$ при $-\tau_E \leq t \leq 0$, значения $H_B(t)$ при $-\max\{\tau_H^B, \tau_B, \tau_P\} \leq t \leq 0$, значения $B(t)$ при $-\max\{\tau_B, \tau_P\} \leq t \leq 0$, и значения остальных переменных при $t = 0$.

3. Вычисление стационарных состояний

3.1. Сведение к системе двух алгебраических уравнений

Стационарные состояния системы (1)–(3) при фиксированных значениях параметров являются неотрицательными решениями системы уравнений

$$\nu C_V + nb_{CE}C_VE - \gamma_{VF}V_f F - \gamma_{VM}V_f - \gamma_{VC}V_f [C^0 - C_V - m] = 0, \quad (10)$$

$$\sigma V_f [C^0 - C_V - m] - b_{CE}C_VE - b_m C_V = 0, \quad (11)$$

$$b_{CE}C_VE + b_m C_V - \alpha_m m = 0, \quad (12)$$

$$\gamma_{MV}M^0 V_f - \alpha_M M_V = 0, \quad (13)$$

$$[b_H^E(\xi(m)\rho_H^E - 1)]M_V H_E - b_p^{H_E} M_V H_E E + \alpha_H^E (H_E^0 - H_E) = 0, \quad (14)$$

$$[b_p^E(\xi(m)\rho_E - 1)]M_V H_E E - b_{EC}C_VE + \alpha_E (E^0 - E) = 0, \quad (15)$$

$$[b_H^B(\xi(m)\rho_H^B - 1)]M_V H_B - b_p^{H_B} M_V H_B B + \alpha_H^B (H_B^0 - H_B) = 0, \quad (16)$$

$$[b_p^B(\xi(m)\rho_B - 1)]M_V H_B B + \alpha_B (B^0 - B) = 0, \quad (17)$$

$$[b_p^P(\xi(m)\rho_P)]M_V H_B B + \alpha_P (P^0 - P) = 0, \quad (18)$$

$$\rho_F P - \gamma_{FV}F V_f - \alpha_F F = 0, \quad (19)$$

где $\xi(m) = 1 - m/C^0$.

Будем предполагать, что выполнены неравенства (4)–(7). Тогда система (10)–(19) имеет неотрицательное решение

$$\begin{aligned} V_f = C_V = m = M_V = 0, \quad H_E = H_E^0, \quad E = E^0, \\ H_B = H_B^0, \quad B = B^0, \quad P = P^0, \quad F = \frac{\rho_F P^0}{\alpha_F}. \end{aligned} \quad (20)$$

Все остальные неотрицательные решения системы, если таковые имеются, удовлетворяют неравенствам $V_f > 0$, $C_V > 0$. Действительно, поскольку величины α_m , $\max\{\nu, nb_m\}$, C^0 и σ положительные, из (10)–(12) следует, что $V_f = 0 \Leftrightarrow C_V = 0$, а из уравнений (12)–(19) и положительности констант скорости α со всеми возможными индексами следует, что если $V_f = C_V = 0$, то справедливы равенства (20).

Таким образом, поиск неотрицательных решений системы (10)–(19) сводится к поиску решений с $V_f > 0$ и $0 < C_V \leq C^0$. В этом случае системе можно существенно упростить, явно выразив из уравнений (10)–(13) и (17)–(19) переменные m , E , M_V , F , P , B и $K = M_V H_B V$, как функции V_f и C_V . Действительно, из (11) и (12) следует, что

$$m = \frac{\sigma V_f (C^0 - C_V)}{\alpha_m + \sigma V_f}. \quad (21)$$

Из (12) следует, что

$$E = \frac{\alpha_m m - b_m C_V}{b_{CE} C_V}. \quad (22)$$

Из (13) следует, что

$$M_V = \frac{\gamma_{MV} M^0 V_f}{\alpha_M}. \quad (23)$$

Из (18) следует, что

$$P = \frac{b_p^P \xi(m) \rho_P K}{\alpha_P} + P^0, \quad (24)$$

где $K = M_V H_B V$. Из (19) следует, что

$$F = \frac{\rho_F P}{\gamma_{FV} V_f + \alpha_F}, \quad (25)$$

Из уравнения (17) следует, что

$$B = \frac{[b_p^B (\xi(m) \rho_B - 1)] K}{\alpha_B} + B^0. \quad (26)$$

Из уравнений (10), (24) и (25) следует, что переменная K должна удовлетворять линейному уравнению

$$\begin{aligned} \nu C_V + nb_{CE} C_V E - \gamma_{VF} V_f F(K) - \gamma_{VM} V_f - \\ - \gamma_{VC} V_f [C^0 - C_V - m] = 0, \end{aligned} \quad (27)$$

где

$$F(K) = \frac{\rho_F}{\gamma_{FV}V_f + \alpha_F} \left(\frac{b_p^P \xi(m) \rho_P}{\alpha_P} K + P^0 \right). \quad (28)$$

Это уравнение однозначно разрешимо, поскольку из $0 < C_V \leq C^0$ и (21) следует, что $\xi(m) > 0$.

Итак, множество неотрицательных решений системы (10)–(19) состоит из решения (20) и решений, переменные V_f , C_V , H_B , H_E которых удовлетворяют системе уравнений

$$\begin{aligned} [b_H^B(\xi(m)\rho_H^B - 1)]M_V H_B - b_p^{H_B} K + \alpha_H^B(H_B^0 - H_B) &= 0, \\ M_V H_B B &= K, \\ [b_H^E(\xi(m)\rho_H^E - 1)]M_V H_E - b_p^{H_E} M_V H_E E + \alpha_H^E(H_E^0 - H_E) &= 0, \\ [b_p^E(\xi(m)\rho_E - 1)]M_V H_E E - b_{EC} C_V E + \alpha_E(E^0 - E) &= 0, \end{aligned} \quad (29)$$

где $m = m(V_f, C_V)$, $E = E(V_f, C_V)$, $M_V = M_V(V_f, C_V)$, $F = F(V_f, C_V)$, $P = P(V_f, C_V)$, $B = B(V_f, C_V)$ и $K = K(V_f, C_V)$ — определенные выше функции V_f и C_V . При этом отбираются только решения с

$$V_f > 0, \quad 0 < C_V \leq C^0, \quad (30)$$

удовлетворяющие неравенствам

$$H_B \geq 0, \quad H_E \geq 0, \quad E(V_f, C_V) \geq 0, \quad B(V_f, C_V) \geq 0, \quad K(V_f, C_V) \geq 0. \quad (31)$$

Система (29) представима в виде

$$A^B \begin{pmatrix} H_B \\ 1 \end{pmatrix} = 0, \quad A^E \begin{pmatrix} H_E \\ 1 \end{pmatrix} = 0, \quad (32)$$

где A^B и A^E — квадратные матрицы порядка 2 со следующими элементами, рационально зависящими от переменных V_f и C_V :

$$\begin{aligned} A_{11}^B &= [b_H^B(\xi(m)\rho_H^B - 1)]M_V - \alpha_H^B, & A_{12}^B &= \alpha_H^B H_B^0 - b_p^{H_B} K, \\ A_{21}^B &= M_V B, & A_{22}^B &= -K, \\ A_{11}^E &= [b_H^E(\xi(m)\rho_H^E - 1) - b_p^{H_E} E]M_V - \alpha_H^E, & A_{12}^E &= \alpha_H^E H_E^0, \\ A_{21}^E &= [b_p^E(\xi(m)\rho_E - 1)]M_V E, & A_{22}^E &= \alpha_E(E^0 - E) - b_{EC} C_V E. \end{aligned}$$

Следовательно, ее решение сводится к решению относительно V_f и C_V системы уравнений

$$Y^B(V_f, C_V) = \det(A^B) = 0, \quad Y^E(V_f, C_V) = \det(A^E) = 0, \quad (33)$$

в полуполосе (30) и отбору тех решений, для которых, во-первых, уравнения (32) разрешимы относительно H_B и H_E , во-вторых, выполняются неравенства (31).

Отметим, что при условии (33) система (32) не разрешима относительно соответственно H_B и H_E в том и только том случае, если первые столбцы матриц A^B и A^E являются нулевыми, а их вторые столбцы не являются нулевыми.

3.2. Локализация решений полученной системы

Наряду с неравенствами (4)–(7) будем предполагать, что выполнено неравенство (8). Тогда, используя равенства (21), (22), (27) и (28), в полуполосе (30) можно выделить область, в которой решения системы уравнений (33) будут заведомо удовлетворять неравенствам $E(V_f, C_V) \geq 0$ и $K(V_f, C_V) \geq 0$ в (31).

Действительно, уравнение (21) можно записать в виде

$$m = R(C^0 - C_V), \quad (34)$$

где R — величина, определенная в (9). В силу (22) неравенство $E(V_f, C_V) \geq 0$ в полуполосе (30) эквивалентно неравенству

$$\alpha_m m - b_m C_V \geq 0. \quad (35)$$

Подставляя (34) в (35), несложно вывести следующую верхнюю оценку:

$$C_V \leq J_1(V_f) = \frac{\alpha_m R C^0}{b_m + \alpha_m R}. \quad (36)$$

Правая часть этого неравенства монотонно возрастает при $V_f > 0$ и является выпуклой функцией этого переменного.

Из неравенства $K(V_f, C_V) \geq 0$ и равенства (28) следует неравенство

$$F(K) \geq \frac{P^0 \rho_F}{\gamma_{FV} V_f + \alpha_F}. \quad (37)$$

С другой стороны, из (27) следует, что

$$F(K) = \frac{\nu C_V + n b_{CE} C_V E - \gamma_{VM} V_f - \gamma_{VC} V_f (C_0 - C_V - m)}{\gamma_{VF} V_f}. \quad (38)$$

Подставляя (22) и (34) в (38) и полученное равенство в (37) и учитывая (8), можно вывести следующую нижнюю оценку:

$$C_V \geq J_2(V_f) = \frac{N + \gamma_{VM} V_f - n \alpha_m R C^0 + \gamma_{VC} V_f C^0 (1 - R)}{\nu - n(\alpha_m R + b_m) + \gamma_{VC} V_f (1 - R)}, \quad (39)$$

где

$$N = \frac{P^0 \rho_F \gamma_{VF} V_f}{\gamma_{FV} V_f + \alpha_F}.$$

Неравенства (36) и (39) совместны в том и только том случае, если $J_1(V_f) \geq J_2(V_f)$, что эквивалентно неравенству

$$aV_f^3 + bV_f^2 + cV_f \leq 0, \quad (40)$$

где

$$\begin{aligned} a &= \gamma_{FV} \gamma_{VM} \sigma (\alpha_m + b_m), \\ b &= \gamma_{FV} (\alpha_m b_m (\gamma_{VM} + C^0 \gamma_{VC}) - C^0 \alpha_m \nu \sigma) + \\ &+ \alpha_F \gamma_{VM} \sigma (\alpha_m + b_m) + P^0 \gamma_{VF} \rho_F \sigma (\alpha_m + b_m), \\ c &= \alpha_F (\alpha_m b_m (\gamma_{VM} + C^0 \gamma_{VC}) - C_0 \alpha_m \nu \sigma) + P^0 \alpha_m b_m \gamma_{VF} \rho_F. \end{aligned} \quad (41)$$

Таким образом, нас интересуют положительные значения V_f , при которых выполняется неравенство (40). Рассмотрим кубическое уравнение $aV_f^3 + bV_f^2 + cV_f = 0$ с коэффициентами (41). Его решениями являются 0 и корни v_1 и v_2 квадратного уравнения $aV_f^2 + bV_f + c = 0$. Если эти корни комплексные, то в силу положительности a имеем $aV_f^2 + bV_f + c > 0$ и, следовательно, неравенство (40) не выполняется при всех положительных V_f . Пусть v_1 и v_2 — вещественные и занумерованы так, что $v_1 \leq v_2$. Тогда неравенство (40) не выполняется при всех $V_f > 0$, если $v_2 \leq 0$. Итак, неравенство (40) может выполняться при положительных V_f , только если $v_2 > 0$. При этом оно выполняется при $0 < V_f \leq v_2$, если $v_1 \leq 0$, и при $v_1 \leq V_f \leq v_2$, если $v_1 > 0$.

Обозначим через Σ область в \mathbb{R}^2 , состоящую из точек (V_f, C_V) , принадлежащих полуполосе (30) и удовлетворяющих неравенствам (36) и (39). Переменные m и M_V неотрицательны в этой области, поскольку, как видно из (21) и (23), они неотрицательны во всех точках полуполосы (30). Переменные E и $K = M_V H_B V$ неотрицательны в Σ , так как в её точках выполняются неравенства (36) и (39). Из уравнения (24) и неотрицательности K и $\xi(m) = 1 - m/C^0$ следует неотрицательность переменной P . Из уравнения (25) и неотрицательности P следует неотрицательность переменной F . Таким образом, в области Σ заведомо неотрицательны переменные: $V_f, C_V, m, M_V, E, P, F$. Переменные H_E, H_B и V могут принимать в области Σ как положительные, так и отрицательные значения.

На Рис. 1 красными линиями изображена граница области Σ для набора значений параметров из Табл. 3. При этих значениях параметров $v_1 \approx -2.96 \cdot 10^7$, $v_2 \approx 3.63 \cdot 10^{10}$. Отметим, что красные линии частично накрывают зеленые и синие линии, которые будут пояснены далее.

3.3. Алгоритм вычисления стационарных состояний

В разделе 3.2 была определена область Σ , состоящая из точек (V_f, C_V) , принадлежащих полуполосе (30) и удовлетворяющих неравенствам (36) и (39). Левые части $Y^B(V_f, C_V)$ и $Y^E(V_f, C_V)$ уравнений системы (33) являются рациональными функциями переменных V_f и C_V , не имеющими полюсов в данной области, поэтому множества

$$\Lambda_B = \{(V_f, C_V) : Y^B(V_f, C_V) = 0, (V_f, C_V) \in \Sigma\},$$

$$\Lambda_E = \{(V_f, C_V) : Y^E(V_f, C_V) = 0, (V_f, C_V) \in \Sigma\}$$

являются частями плоских действительных алгебраических кривых [12]. Следовательно, решение системы уравнений (33) в области Σ можно свести к построению этих кривых и поиску точек их пересечения.

Опишем алгоритм построения кривой Λ_B . Кривая Λ_E строится аналогично.

Пусть $v_1 \leq v_2$ — корни квадратного уравнения $aV_f^2 + bV_f + c = 0$ с коэффициентами (41), а $J_1(V_f)$ и $J_2(V_f)$ — функции, определенные в (36) и (39). Предполагая, что эти корни вещественные и что $v_2 > 0$, введем следующие обозначения: $v = \max\{0, v_1\}$, $C_{Vmin} = J_1(v)$, $C_{Vmax} = J_1(v_2)$. Кривую Λ_B будем строить, варьируя переменную C_V в интервале $(C_{Vmin}, C_{Vmax}]$, а значения переменных V_f при каждом фиксированном C_V будем ограничивать интервалом

$$\omega(C_V) = [V_{fmin}(C_V), V_{fmax}(C_V)],$$

где $V_{fmin}(C_V)$ и $V_{fmax}(C_V)$ — решения соответственно уравнений $J_1(V_f) = C_V$ и $J_2(V_f) = C_V$. Первое из этих уравнений однозначно разрешимо, поскольку функция $J_1(V_f)$ монотонно возрастающая. Для простоты изложения будем предполагать, что и функция $J_2(V_f)$ монотонно возрастающая на интервале $[v, v_2]$ (что выполнялось во всех рассмотренных нами случаях). Тогда и второе уравнение будет однозначно разрешимым.

Для определенности будем предполагать, что кривая Λ_B простая, то есть не имеет кратных неприводимых компонент. Тогда равенство

$$\frac{\partial Y^B}{\partial V_f}(V_f, C_V) = 0 \tag{42}$$

может выполняться лишь в конечном числе точек. Таким образом, кривую Λ_B можно разбить на компоненты вида

$$C = \{(V_f(C_V), C_V) : C_V \in \Delta_C\}, \tag{43}$$

где $V_f(C_V)$ — однозначная аналитическая функция переменного C_V , определенная в некотором интервале $\Delta_C \subset (C_{Vmin}, C_{Vmax}]$, и точки, в которых выполняется равенство (42).

Построим в интервале $[C_{Vmin}, C_{Vmax}]$ сетку с узлами $C_V^1 < \dots < C_V^N$, где C_V^1 — начало, а C_V^N — конец этого интервала. Обозначим через $\mathcal{V}(C_V^k)$ полный набор попарно различимых решений уравнения $Y^B(V_f, C_V^k) = 0$ в интервале $\omega(C_V^k)$. Определять значения V_f в концах интервалов $\omega(C_V^k)$ будем для $k = 2 \dots, N - 1$, решая уравнения $J_1(V_f) = C_V^k$ и $J_2(V_f) = C_V^k$ методом Ньютона. При этом для каждого из уравнений в качестве начального приближения при $k = 2$ будем брать $\max\{0, v_1\}$, а при $k > 2$ — решения данных уравнений, полученные на $k - 1$ -ом шаге.

Искать множества

$$\mathcal{V}(C_V^k) = \{V_{fj}^k : j = 1, \dots, m_k\}$$

будем с помощью алгоритма, описанного в работе [13] и позволяющего находить все нули заданной непрерывной функции одного переменного $f(x)$ в заданном интервале $[x_1, x_2]$ с заданной точностью, используя стандартные процедуры `fzero` и `fmin` [14, 15], включенные во многие пакеты прикладных программ. Этот алгоритм будем применять при $k = 2, \dots, N - 1$ для нахождения всех решений уравнения $Y(V_f) = Y^B(V_f, C_V^k) = 0$ с точностью ρ на отрезке $\omega(C_V^k)$. Поскольку при $k = N$ интервал $\omega(C_V^k)$ вырождается в точку, то просто будем проверять, является ли данная точка решением системы (33). Аналогичным образом будем поступать при $k = 1$ в случае, если $v_1 > 0$. Будем предполагать, что сетка по C_V выбрана настолько мелкой, что каждая из гладких элементарных компонент вида (43), которые необходимо построить, содержит хотя бы одну точку вида (V_{fj}^k, C_V^k) . Также будем предполагать, что во всех таких точках равенство (42) не выполняется.

Для построения гладких элементарных компонент вида (43) предлагается применять специально предназначенный для этого алгоритм, подробно описанный в работе [8]. В этом алгоритме используются процедура уточнения заданного набора вещественных чисел заданным множеством вещественных чисел и процедура склейки. Кроме того, в рамках этого алгоритма с помощью стандартной процедуры численного интегрирования `ode45` среды MATLAB, основанной на явных методах Рунге-Кутты четвертого и пятого порядков, выполняется экстраполяция решений уравнения $Y^B(V_f, C_V) = 0$ из найденных на предыдущем шаге точек (V_{fj}^k, C_V^k) по переменной C_V путем численного решения задачи Коши вида

$$V_f(C_V^0) = V_f^0, \quad \frac{dV_f}{dC_V} = -\frac{\partial Y^B}{\partial C_V} \left(\frac{\partial Y^B}{\partial V_f} \right)^{-1}. \quad (44)$$

В отличие от работы [8], в данном случае процесс интегрирования мы будем останавливать не только если переменная C_V достигнет значения C_V^{k+1} либо если обнаружится, что величина $\partial Y^B / \partial V_f(V_f, C_V)$ обращается в ноль, но и если значение переменной C_V выйдет за пределы отрезка $[J_1(V_f), J_2(V_f)]$.

После построения множеств Λ_B и Λ_E , необходимо найти все точки пересечения каждой из компонент, на которые разбивается кривая Λ_B , с каждой из компонент, на которые разбивается кривая Λ_E . Найденные элементарные компоненты представляют собой массивы точек, принадлежащих этим компонентам. Для нахождения точек пересечения двух элементарных компонент будем перебирать все возможные пары отрезков, соединяющих две соседние точки первой и второй компонент, проверяя их на пересечение, и, если два отрезка пересекаются, находить координаты их точки пересечения, как координаты точки пересечения прямых, содержащих данные отрезки. Определять, пересекаются ли два отрезка, будем алгоритмом, описанным в [16] и основанным на свойстве векторного произведения, позволяющем установить, пересекаются ли отрезок и прямая, и утверждению, что два отрезка пересекаются тогда и только тогда, когда каждый из них пересекается с прямой, содержащей другой отрезок.

Найденные точки пересечения кривых Λ_B и Λ_E будем использовать в качестве начальных приближений для решения системы (33) методом Ньютона.

На Рис. 1 показан результат работы алгоритма поиска решений системы (33) в области Σ для значений параметров из Табл. 3. Красным цветом выделена область Σ . Синим и зеленым цветами изображены соответственно нули функций $Y^B(V_f, C_V)$ и $Y^E(V_f, C_V)$, то есть кривые Λ_B и Λ_E . Решения системы находятся в точках пересечения синей и зеленых линий. Всего нашлось три решения данной системы — соответствующие им точки пересечения обозначены буквами А, В, С на Рис. 1 (снизу). Все эти решения соответствуют стационарным состояниям системы (1)—(3). Соответствующие значения переменных приведены в Табл. 4. Также в Табл. 4 приведены значения переменных для тривиального стационарного состояния D.

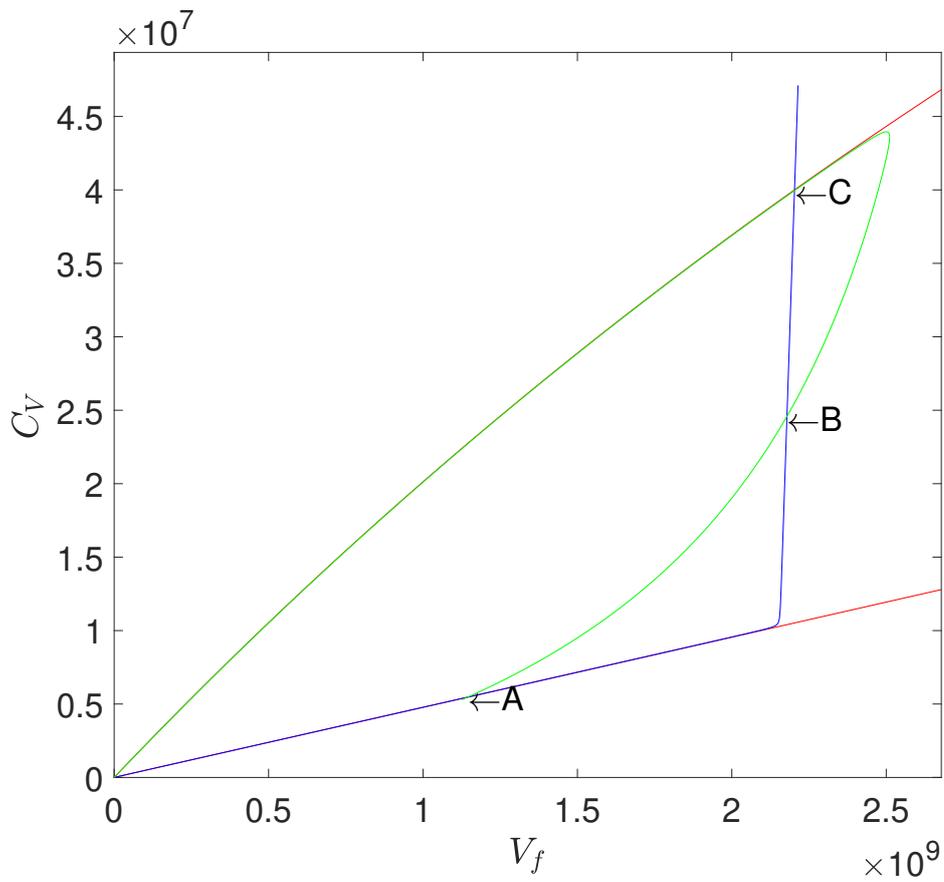
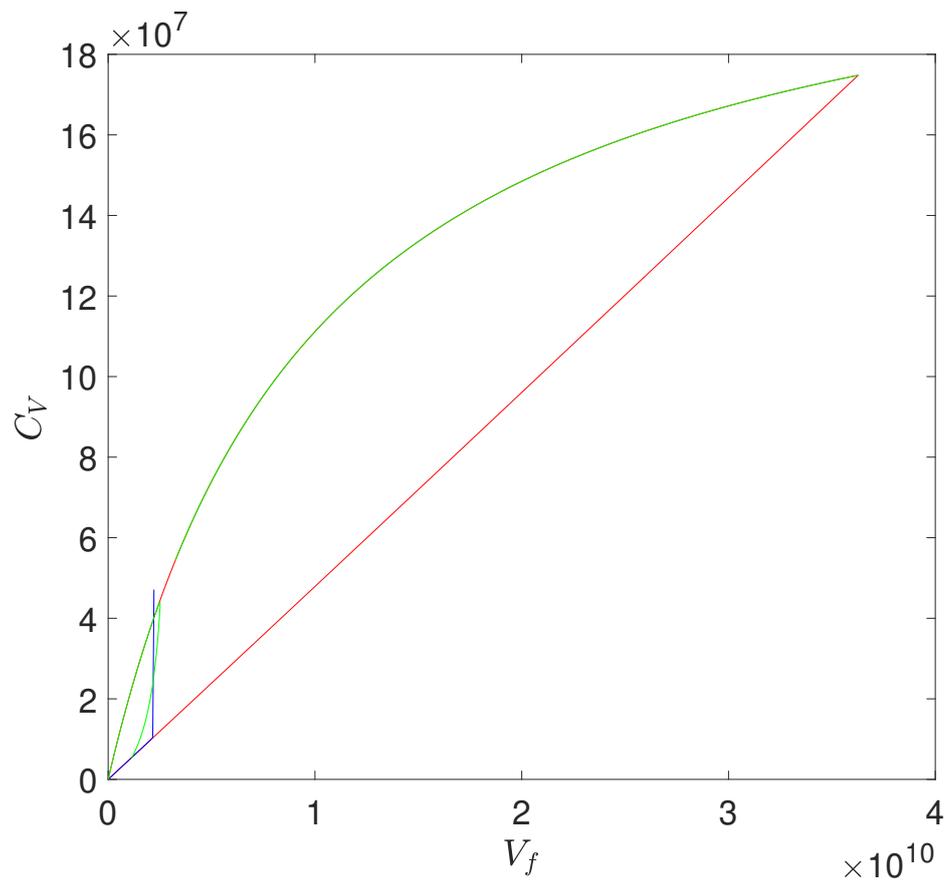


Рис. 1: Решения уравнений системы (33) и точки их пересечения во всей области Σ (сверху) и в её части (снизу) для значений параметров из Табл. 3.

Таблица 4: Значения переменных модели в стационарных состояниях при значениях параметров из Табл. 3.

Переменная	Размерность	A	B	C	D
V_f	частиц/мл	$2.203 \cdot 10^9$	$2.179 \cdot 10^9$	$1.144 \cdot 10^9$	0.0
C_V	клеток/мл	$3.995 \cdot 10^7$	$2.459 \cdot 10^7$	$5.465 \cdot 10^6$	0.0
m	клеток/мл	$1.387 \cdot 10^7$	$1.453 \cdot 10^7$	$8.368 \cdot 10^6$	0.0
M_V	клеток/мл	$1.726 \cdot 10^4$	$1.707 \cdot 10^4$	$8.962 \cdot 10^3$	0.0
H_E	клеток/мл	$2.024 \cdot 10^3$	$1.951 \cdot 10^3$	$9.703 \cdot 10^2$	$6.020 \cdot 10^2$
H_B	клеток/мл	$1.840 \cdot 10^2$	$1.866 \cdot 10^2$	$9.703 \cdot 10^1$	$6.020 \cdot 10^1$
E	клеток/мл	$6.453 \cdot 10^1$	$3.342 \cdot 10^4$	$1.621 \cdot 10^5$	$6.020 \cdot 10^2$
B	клеток/мл	$7.807 \cdot 10^6$	$3.763 \cdot 10^6$	$8.354 \cdot 10^2$	$6.020 \cdot 10^2$
P	клеток/мл	$8.324 \cdot 10^2$	$4.014 \cdot 10^2$	$2.837 \cdot 10^1$	$2.589 \cdot 10^1$
F	частиц/мл	$2.218 \cdot 10^9$	$1.081 \cdot 10^9$	$1.438 \cdot 10^6$	$4.997 \cdot 10^7$

4. Анализ устойчивости

Обозначив вектор переменных системы (1)–(3) через

$$U = (V_f, C_V, m, M_V, H_E, E, H_B, B, P, F)^T, \quad (45)$$

будем записывать эту систему в следующем компактном виде:

$$\frac{dU}{dt}(t) = F(U(t), U(t - \tau_1), \dots, U(t - \tau_5)), \quad (46)$$

где τ_1, \dots, τ_5 означают задержки, занумерованные в порядке неубывания. Для исследования устойчивости заданного стационарного состояния \bar{U} этой системы при фиксированных значениях параметров представим решение вблизи этого стационарного состояния в виде $U(t) = \bar{U} + \varepsilon U'(t) + o(\varepsilon)$, где ε — малый по абсолютной величине параметр. Подставив это представление в (46) и потребовав выполнения полученных равенств при всех сколь угодно малых по абсолютной величине значениях ε , для функции $U'(t)$ получим систему линейных дифференциальных уравнений следующего вида:

$$\frac{d}{dt}U'(t) = L_0 U'(t) + \sum_{j=1}^5 L_j U'(t - \tau_j), \quad (47)$$

где L_0 и L_j означают постоянные квадратные матрицы десятого порядка, являющиеся соответственно значениями в стационарном состоянии частных производных $\partial F/\partial U$ и $\partial F/\partial U(t - \tau_j)$ правой части системы (46).

Стационарное состояние \bar{U} является асимптотически устойчивым, если любое решение системы (47) вида

$$U'(t) = \tilde{U} e^{\lambda t}, \quad (48)$$

где λ — число, а \tilde{U} — постоянный десяти компонентный вектор, монотонно убывает при $t \rightarrow \infty$. Подставив (48) в (47), получим следующую нелинейную проблему собственных значений:

$$A(\lambda)\tilde{U} = 0, \quad (49)$$

где

$$A(\lambda) = \lambda I - L_0 - \sum_{j=1}^5 L_j e^{-\lambda \tau_j},$$

а I — единичная матрица десятого порядка. Таким образом, исследование асимптотической устойчивости стационарного состояния \bar{U} сводится к решению нелинейной проблемы собственных значений (49) и проверки, что все найденные собственные значения λ лежат строго в левой полуплоскости.

Алгоритмы, позволяющие решить полную нелинейную проблему собственных значений вида (49), неизвестны. Более того, эта проблема имеет, вообще говоря, бесконечное число собственных значений. Поэтому мы введем новый спектральный параметр $\mu = e^{\delta \lambda}$, где δ — заданное достаточно малое положительное число, и будем аппроксимировать эту проблему рациональной проблемой собственных значений

$$\left(\frac{1.5 + 2\mu^{-1} + 0.5\mu^{-2}}{\delta} I - L_0 - \sum_{j=1}^5 L_j \mu^{-m_j} \right) \tilde{U},$$

где m_j означает целую часть величины τ_j/δ . Эта рациональная проблема собственных значений обычным способом сводится к обыкновенной проблеме собственных значений с квадратной разреженной матрицей порядка $10m_5$. Найденные собственные значения μ дадут приближенные собственные значения $\lambda = \ln(\mu)/\delta$ исходной проблемы (49). Выбрав для надежности из них несколько собственных значений с максимальными вещественными частями, мы уточним их методом последовательных линейных проблем, применив его к исходной проблеме. Подробности описанного алгоритма изложены в работе [8].

На Рис. 2 изображены 30 собственных значений с наибольшими вещественными частями в трех нетривиальных стационарных состояниях А, В, С и тривиальном стационарном состоянии D, значения переменных в которых приведены в Табл. 4. Синими маркерами «+» обозначены приближенные собственные значения проблемы (49), полученные с помощью рациональной аппроксимации. Красными маркерами «x» обозначены собственные значения, уточненные методом последовательных линейных проблем.

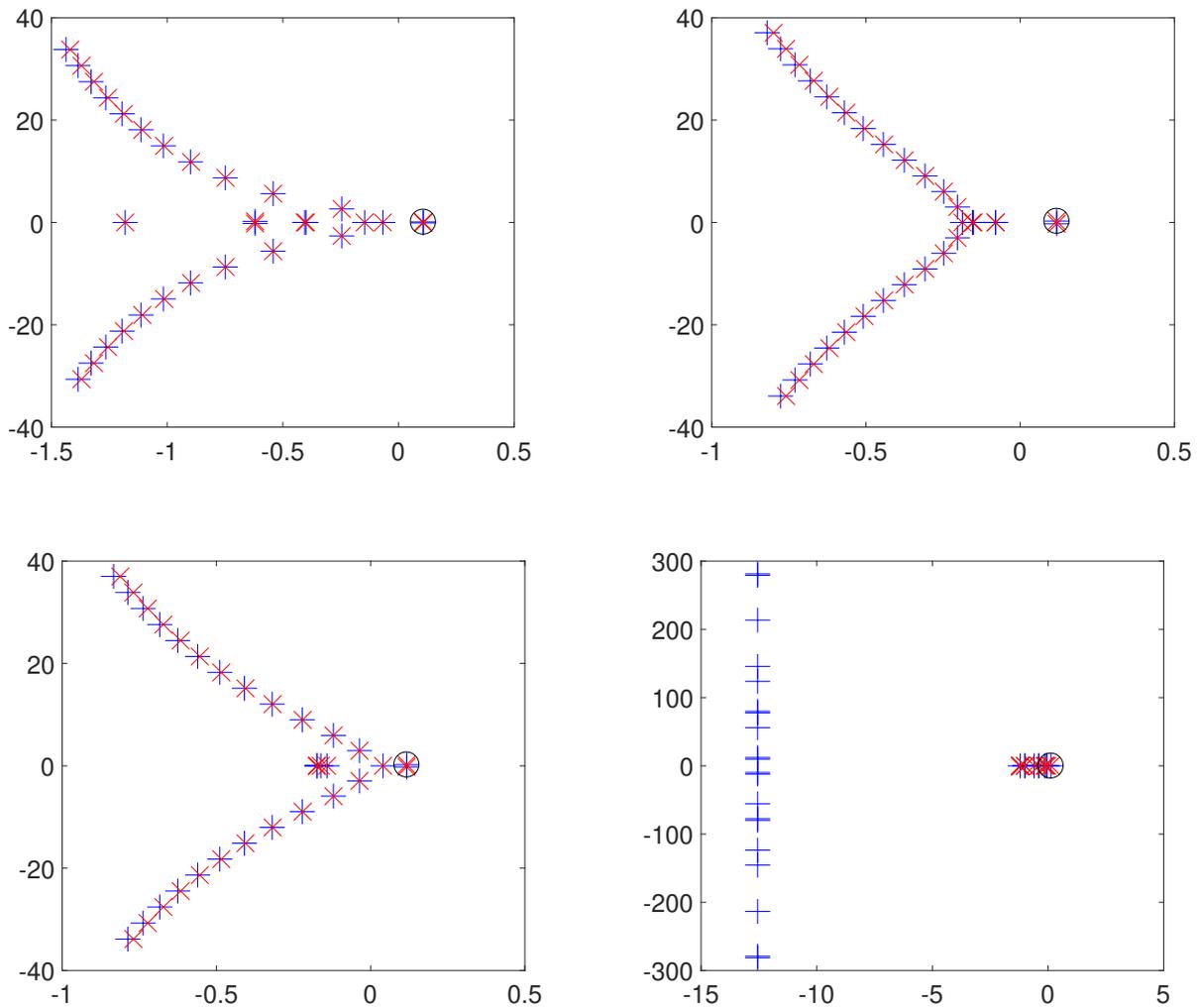


Рис. 2: Собственные значения с максимальными вещественными частями в стационарных состояниях, полученных для набора параметров из Табл. 3.

Ведущее (с максимальной вещественной частью) собственное значение обведено черным кружком. Видно, что все четыре стационарных состояния неустойчивые. В отличие от нетривиальных стационарных состояний, для тривиального стационарного состояния часть приближенных собственных значений, полученных с помощью рациональной аппроксимации, оказались слишком большими по модулю, и в их окрестности не оказалось собственных значений исходной проблемы. При их уточнении метод последовательных линейных проблем сходил к собственным значениям исходной проблемы, расположенным существенно левее. На точность вычисления собственного значения с максимальной вещественной частью это обстоятельство, очевидно, не могло повлиять.

В заключение отметим, что для системы (1)–(3) в работе [7] было получено достаточное условие асимптотической устойчивости тривиального стационарного состояния (20), которое заключается в выполнении нера-

венств (4) и неравенства, характеризующего соотношение между уровнем иммунной защиты и активностью вирусов:

$$(\gamma_{VF}F^0 + \gamma_{VM} + \gamma_{VC}C^0)(b_{CE}E^0 + b_m) > \sigma C^0(\nu + nb_{CE}E^0).$$

Данное условие в рассмотренном случае не выполнено.

5. Результаты численных экспериментов

В разделах 3 и 4 мы продемонстрировали работу предложенных алгоритмов вычисления всех стационарных состояний модели Марчука-Петрова и анализа их устойчивости на примере набора параметров из Табл. 3, соответствующего острому течению вирусного гепатита В. Было получено четыре возможных стационарных состояния модели (включая тривиальное), приведенных в Табл. 4. Все четыре стационарных состояния оказались неустойчивыми. Неустойчивость всех трех возможных нетривиальных стационарных состояний означает, что модель с такими параметрами описывает нестационарную динамику заболевания в виде осциллирующего решения. В данном разделе мы рассмотрим еще два биологически значимых примера, в которых помимо неустойчивого тривиального стационарного состояния есть либо одно неустойчивое, либо одно устойчивое нетривиальное стационарное состояние.

Пример с одним неустойчивым нетривиальным стационарным состоянием получается при значениях параметров из Табл. 3 с уменьшенным в 2.5 раза значением параметра γ_{MV} по сравнению с табличным, что отражает меньшую эффективность активации иммунного ответа. Значения переменных в стационарных состояниях для этого случая приведены в Табл. 5, где А — нетривиальное неустойчивое стационарное состояние, D — тривиальное неустойчивое стационарное состояние. Неустойчивость единственного нетривиального стационарного состояния означает, что (как и в случае трех неустойчивых нетривиальных стационарных состояний) модель с такими параметрами описывает нестационарную динамику заболевания в виде осциллирующего решения.

Пример с единственным нетривиальным стационарным состоянием, которое является устойчивым, получается при значениях параметров из Табл. 3 с уменьшенным в 3 раза значением параметра ν по сравнению с табличным, что соответствует малой скорости репликации вирусов [5]. Значения переменных в стационарных состояниях для этого случая приведены в Табл. 6, где А — нетривиальное устойчивое стационарное состояние, D — тривиальное неустойчивое стационарное состояние. Устойчивость един-

ственного нетривиального стационарного состояния означает, что при рассмотренных значениях параметров наряду возможен режим в виде устойчивой хронической формы вирусного гепатита В.

Таблица 5: Значения переменных модели в стационарных состояниях при значениях параметров из Табл. 3 с уменьшенным в 2.5 раза значением параметра γ_{MV} по сравнению с табличным.

Переменная	Размерность	A	D
V_f	частиц/мл	$6.309 \cdot 10^9$	0.0
C_V	клеток/мл	$8.588 \cdot 10^7$	0.0
t	клеток/мл	$2.978 \cdot 10^7$	0.0
M_V	клеток/мл	$1.977 \cdot 10^4$	0.0
H_E	клеток/мл	$2.084 \cdot 10^3$	$6.020 \cdot 10^2$
H_B	клеток/мл	$1.708 \cdot 10^2$	$6.020 \cdot 10^1$
E	клеток/мл	$1.590 \cdot 10^1$	$6.020 \cdot 10^2$
B	клеток/мл	$1.458 \cdot 10^7$	$6.020 \cdot 10^2$
P	клеток/мл	$1.560 \cdot 10^3$	$2.589 \cdot 10^1$
F	частиц/мл	$1.465 \cdot 10^9$	$4.997 \cdot 10^7$
		неустойчиво	неустойчиво

Таблица 6: Значения переменных модели в стационарных состояниях при значениях параметров из Табл. 3 и уменьшенном в 3 раза значением параметра ν по сравнению с табличным.

Переменная	Размерность	A	D
V_f	частиц/мл	$2.140 \cdot 10^9$	0.0
C_V	клеток/мл	$3.902 \cdot 10^7$	0.0
t	клеток/мл	$1.354 \cdot 10^7$	0.0
M_V	клеток/мл	$1.676 \cdot 10^4$	0.0
H_E	клеток/мл	$1.907 \cdot 10^3$	$6.020 \cdot 10^2$
H_B	клеток/мл	$1.891 \cdot 10^2$	$6.020 \cdot 10^1$
E	клеток/мл	$5.880 \cdot 10^1$	$6.020 \cdot 10^2$
B	клеток/мл	$7.150 \cdot 10^5$	$6.020 \cdot 10^2$
P	клеток/мл	$7.640 \cdot 10^1$	$2.589 \cdot 10^1$
F	частиц/мл	$2.095 \cdot 10^8$	$4.997 \cdot 10^7$
		устойчиво	неустойчиво

6. Заключение

В данной работе была рассмотрена модель противовирусного иммунного ответа Марчука-Петрова [5]. Эта модель успешно применялась ранее для исследования закономерностей развития острых вирусных и вирусно-бактериальных инфекций человека [5]. Для исследования динамики хронических вирусных инфекций модель не использовалась, за исключением нескольких

последних работ по моделированию ВИЧ инфекции [17, 18]. В значительной степени это было связано с возросшей сложностью модели по сравнению с базовой моделью [5] и отсутствием численных методов нахождения всех стационарных состояний этой модели и исследования их устойчивости.

В данной работе была рассмотрена задача гарантированного вычисления всех стационарных состояний модели Марчука-Петрова при фиксированных значениях параметров и анализа их устойчивости. Показано, что исходная система десяти нелинейных уравнений, неотрицательными решениями которой являются стационарные состояния, сводится к системе двух уравнений. Аналитически локализована область возможных неотрицательных решений. Предложена эффективная технология вычисления всех неотрицательных решений и анализа их устойчивости. Работа этой технологии была проиллюстрирована для набора параметров, соответствующих острому течению вирусного гепатита В. Разработанная нами технология дает вычислительную основу для исследования с помощью модели Марчука-Петрова хронических форм вирусных инфекций и позволит решать аналогичные задачи и для других моделей вирусных инфекций, сложность которых существенно увеличивается при переходе к более детальному описанию регуляторных контуров, определяющих динамику иммунных процессов, развития инфекции и разрушения органа-мишени [19, 20, 21, 22].

Кроме того, было впервые показано, что в зависимости от выбора параметров модель Марчука-Петрова допускает существование различного числа стационарных состояний, как устойчивых, так и неустойчивых. В случае неустойчивости всех стационарных состояний типичная динамика решений модели должна иметь характер нестационарных периодических колебаний. Поиск и анализ таких решений является самостоятельной задачей для дальнейших исследований, поскольку нестационарная динамика является характерной особенностью хронических вирусных инфекций, в том числе ВИЧ [23] и гепатита В.

Список литературы

- [1] *Liaw Y. F, Chu C. M.* Hepatitis B virus infection // *The lancet*. 2009. Vol. 373. No. 9663, P. 582—592.
- [2] *Rehermann B.* Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells // *Nature medicine*. 2013. Vol. 19. No. 7, P. 859.
- [3] *Черешнев В. А., Бочаров Г. А., Ким А. В., Бажан С. И., Гайнова И. А., Красовский А. Н., Шмагель Н. Г., Иванов А. В., Сафро-*

- нов М. А., Третьякова Р. М. Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ-инфекции. Ин-т компьютерных исследований: Москва — Ижевск, 2016. С. 236.
- [4] *Bertoletti A., Tan A. T., Koh S.* T-cell therapy for chronic viral hepatitis // *Cytotherapy*. 2017. Vol. 19. No. 11, P. 1317—1324.
- [5] *Марчук Г. И.* Математическое моделирование в иммунологии и медицине. Избранные труды. Т. 4. Российская академия наук, Институт вычислительной математики: Москва, 2018. С. 650.
- [6] *Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A.* *Mathematical Immunology of Virus Infections*. Springer: Cham, 2018.
- [7] *Бочаров Г. А., Марчук Г. И.* Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии // *Ж. вычисл. матем. и матем. физ.* 2000. Т. 40, №12, С. 1905—1920.
- [8] *Нечепуренко Ю. М., Христинченко М. Ю., Гребенников Д. С., Бочаров Г. А.* Анализ бистабильности моделей вирусных инфекций с запаздывающим аргументом // *Препринты ИПМ им. М. В. Келдыша*. 2019. №17. С. 26.
- [9] *Nowak M. A., May R. M.* *Virus dynamics: Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press: Oxford, 2000. P. 237.
- [10] *Graw F., Perelson A. S.* Modeling Viral Spread // *Annual review of virology*. 2016. Vol. 3. P. 555—572.
- [11] *Canini L., Perelson A. S.* Viral kinetic modeling: state of the art // *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2014. Vol. 41, No. 5, P. 431—443.
- [12] *Hilton H.* *Plane algebraic curves*. Oxford University Press: London, 1920.
- [13] *Бойко А. В., Нечепуренко Ю. М.* Технология численного анализа влияния орбрения на временную устойчивость плоских течений // *Ж. вычисл. матем. и матем. физ.* 2010. Т. 50, №6, С. 1109—1125.
- [14] *Kahaner D., Moler C., Nash S.* *Numerical methods and software*. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, 1977.
- [15] *Forsythe G. E., Malcolm M. A., Moler C. B.* *Computer methods for mathematical computations*. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, 1977.

- [16] *Cormen T. H., Leiserson C. E., Rivest R. L., Stein C.* Introduction to algorithms. MIT press: 2009.
- [17] *Zheltkova V. V., Zheltkov D. A., Grossman Z., Bocharov G. A., Tyrtysnikov E. E.* Tensor based approach to the numerical treatment of the parameter estimation problems in mathematical immunology // Journal of Inverse and Ill-posed Problems. 2018. Vol. 26. No. 1, P. 51–66.
- [18] *Zheltkova V. V., Zheltkov D. A., Bocharov G. A., Tyrtysnikov E. E.* Modeling of HIV infection: model identification and global sensitivity analysis // Mathematical Biology and Bioinformatics. 2019. Vol. 14 No. 1, P. 19–33.
- [19] *Banks H. T., Baraldi R., Cross K., Flores K., McChesney C., Poag L., Thorpe E.* Uncertainty quantification in modeling HIV viral mechanics // Mathematical biosciences and engineering. 2015. Vol. 12. No. 5, P. 937.
- [20] *Sergeev R. A., Batorsky R. E., Coffin J. M., Rouzine I. M.* Interpreting the effect of vaccination on steady state infection in animals challenged with Simian immunodeficiency virus // Journal of theoretical biology. 2010. Vol. 263. No. 3, P. 385–392.
- [21] *Banks H. T., Flores K. B., Hu S., Rosenberg E., Buzon M., Yu X., Lichterfeld M.* Immuno-modulatory strategies for reduction of HIV reservoir cells // Journal of theoretical biology. 2015. Vol. 372. P. 146–158.
- [22] *Banks H. T., Hu S., Link K., Rosenberg E. S., Mitsuma S., Rosario L.* Modeling Immune Response to BK Virus Infection and Donor Kidney in Renal Transplant Recipients // Inverse problems in science and engineering. 2016. Vol. 24. No. 1, P. 127–152.
- [23] *Likhoshvai V. A., Khlebodarova T. M., Bazhan S. I., Gainova I. A., Chereshev V. A., Bocharov G. A.* Mathematical model of the Tat-Rev regulation of HIV-1 replication in an activated cell predicts the existence of oscillatory dynamics in the synthesis of viral components. // BMC genomics. 2014. Vol. 15. No. 12, P. S1.

Содержание

1. Введение	3
2. Математическая модель противовирусного иммунного ответа	5
3. Вычисление стационарных состояний	9
3.1 Сведение к системе двух алгебраических уравнений	9
3.2 Локализация решений полученной системы	12
3.3 Алгоритм вычисления стационарных состояний	14
4. Анализ устойчивости	18
5. Результаты численных экспериментов	21
6. Заключение	22