Министерство общего и профессионального образования
Российской Федерации
Московский Физико-технический институт
(Государственный университет)
Факультет управления и прикладной математики
Кафедра вычислительных технологий и моделирования в геофизике и биоматематике

Выпускная квалификационная работа "Численный анализ стационарных состояний модели ВИЧ-инфекции Бочарова-Перцева"

Студентки 4-го курса Саржиной Лилии Александровны

Научный руководитель
д.ф.-м.н., Нечепуренко Ю. М.

Москва, 2020

Содержание

1 Аннотация

В работе рассматривается задача гарантированного вычисления всех стационарных состояний модели ВИЧ-инфекции Бочарова-Перцева при фиксированных значениях параметров и анализа их устойчивости. Показано, что исходная система семи 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 хронических состояний с помощью модели Бочарова-Перцева.

2 Введение

3 Математическая модель противовирусного иммунного ответа

Математическая модель ВИЧ-инфекции Бочарова-Перцева сформулирована в [1] в виде системы нелинейных интегро-дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Система описывает скорость изменения во времени концентрации следующих популяций:

- неинфецированных клеток-мишеней $A(t)$ — дендритные клетки, макрофаги, CD4+ Т-лимфоциты;
- латентно инфецированных клеток $L(t)$ — клетки, незаметно инфецированные для иммунной системы;
- инфецированных клеток, производящих вирусные частицы $I(t)$;
- зрелых вирусных частиц $V(t)$ — вирусные частицы, готовые заражать;
- наивных неактивированных CD8+ Т-лимфоцитов $E_0(t)$;
- клеток памяти CD8+ Т-лимфоцитов $Q(t)$;

- эффекторных цитотоксичных CD8+ Т-лимфоцитов $E(t)$.

Опишем популяции клеток, играющие важную роль в процессе иммунного ответа, но концентрации которых не будут использоваться в расчетах:

- продуктивно-инфецированные клетки до выхода из них новых вирусных частиц $C(t)$—заметны для иммунной системы, но не производят новые вирусные частицы;

- незрелые вирусные частицы $U(t)$ — только что вышедшие из инфицированной клетки новые вирусные частицы, не готовые заражать;

- активированные пролиферирующие CD8+ Т-лимфоциты $E_1(t)$;

- активированные клетки памяти CD8+ Т-лимфоцитов $E_2(t)$.

Будем предполагать далее, что все переменные имеют размерность клеток/мл или частиц/мл.

Введем следующие вспомогательные переменные:
скорость появления клеток C

$$\rho_C(t) = (1 - p_L)\gamma_{A,V} A(t)V(t) + \gamma_{A,I} A(t)I(t) + \gamma_{L,I} L(t)I(t) + \alpha_L L(t),$$

скорость секреции клеток U

$$\rho_U(t) = \nu_I I(t),$$

скорость активации клеток E_1

$$\rho_{E_1}(t) = \gamma_{E_0,A,V} E_0(t)A(t)V(t),$$

скорость активации клеток E_2

$$\rho_{E_2}(t) = \gamma_{Q,A,V} Q(t)A(t)V(t).$$

Система состоит из двух блоков: блока, описывающего процесс формирования инфецированных и латентно инфецированных клеток

$$\frac{d}{dt}A(t) = r_A - \mu_A A(t) - \gamma_{A,V}A(t)V(t) - \gamma_{A,I}A(t)I(t), \tag{1}$$

$$\frac{d}{dt}L(t) = -(\mu_L + \alpha_L)L(t) - \gamma_{L,I}L(t)I(t) + p_L\gamma_{A,V}A(t)V(t), \tag{2}$$

$$\frac{d}{dt}I(t) = -(\mu_I + \sigma_I\nu_I)I(t) - \gamma_{E,I}E(t)I(t) + e^{-\mu_C\omega_C}\rho_C(t-\omega_C), \tag{3}$$

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}V(t) &= -\mu_V V(t) - \gamma_{A,V}A(t)V(t) - \gamma_{L,V}L(t)V(t) - \\ &\quad -\gamma_{C,V}\int_{t-\omega_C}^{t} e^{-\mu_C(t-s)}\rho_C(s)ds V(t) + e^{-\mu_U\omega_U}\rho_U(t-\omega_U),\end{aligned} \tag{4}$$

и блока, описывающего иммунный ответ

$$\frac{d}{dt}E_0(t) = r_{E_0} - \mu_{E_0}E_0(t) - \rho_{E1}(t), \tag{5}$$

$$\frac{d}{dt}Q(t) = -\mu_Q Q(t) - \rho_{E_2}(t) + n_{Q_1}\rho_{E_1}(t-\omega_{E_1}) + n_{Q_2}\rho_{E_2}(t-\omega_{E_2}), \tag{6}$$

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}E(t) &= -\mu_E E(t) - p_E\gamma_{E,I}E(t)I(t) + n_{E_1}\rho_{E_1}(t-\omega_{E_1}) + \\ &\quad +n_{E_2}\rho_{E_2}(t-\omega_{E_2}).\end{aligned} \tag{7}$$

Биологический смысл параметров системы пояснен в Табл. 1. Для биологической адекватности модели (1)—(7) значения всех этих параметров должны быть неотрицательными. Более того, интерес представляет только случай, когда все параметры положительные и выполнены следующие неравенства:

$$0 < \sigma_I < 1,\ 0 \leqslant p_E \leqslant 1. \tag{8}$$

Далее мы будем предполагать, что неравенство (8) выполнено.

Иллюстрировать работу предложенных алгоритмов мы будем при значениях параметров, приведенных в Табл. 2 и соответствующих начальной стадии ВИЧ.

Отметим, что задача Коши для системы (1)—(7) с неотрицательными

Таблица 1: Параметры модели.

Параметр	Биологический смысл параметра, размерность
r_A	Константа скорости продуцирования клеток-мишеней, сут$^{-1}$
r_{E_0}	Константа скорости продуцирования клеток-предшественников CD8+ Т-лимфоцитов (ЦТЛ), сут$^{-1}$
μ_A	Константа скорости естественной гибели клеток-мишеней, сут$^{-1}$
μ_L	Константа скорости естественной гибели латетно-инфецированных клеток, сут$^{-1}$
μ_I	Константа скорости естественной гибели инфецированных клеток, производящих новые вирусные частицы, сут$^{-1}$
μ_C	Константа скорости естественной гибели инфецированных клеток, пока не производящих новые вирусные частицы, сут$^{-1}$
μ_{E_0}	Константа скорости естественной гибели клеток-предшественников CD8+ Т-лимфоцитов, сут$^{-1}$
μ_Q	Константа скорости естественной гибели клеток памяти CD8+ Т-лимфоцитов, сут$^{-1}$
μ_E	Константа скорости естественной гибели эффекторных цитотоксичных CD8+ Т-лимфоцитов, сут$^{-1}$
μ_U	Константа скорости естественной гибели незрелых вирусных частиц, сут$^{-1}$
μ_V	Константа скорости естественной гибели зрелых вирусных частиц, сут$^{-1}$
$\sigma_{I,E}$	Доля инфецированных клеток, производящих вирусные частицы, умирающих из-за вируса, сут$^{-1}$
p_L	Доля клеток-мишеней, становящиеся латентно-инфецированными после контакта с вирусом
α_L	Константа скорости перехода клетки из латентно-инф. состояния в продуктивно-инф.
n_{Q_1}	Число клеток памяти, потомков активированной CD8+ Т-клетки
n_{Q_2}	Число клеток памяти, потомков активированной клетки памяти
n_{E_1}	Число ЦТЛ, потомков активированной CD8+ Т-клетки
n_{E_2}	Число ЦТЛ, потомков активированной CD8+ Т-клетки памяти
p_E	Доля ЦТЛ, умирающих от взаимодействия с инфецированной клеткой
$\gamma_{L,V}$	Константа скорости расхода вируса на взаимодействия с латентно-инфецированной клетки, сут$^{-1}$
$\gamma_{C,V}$	Константа скорости расхода вируса на взаимодействия с продуктивно-инф. клетки, сут$^{-1}$
$\gamma_{A,V}$	Константа скорости заражения клетки-мишени из-за взаимодействия с вирусной частицей, сут$^{-1}$
$\gamma_{L,I}$	Константа скорости перехода из латентно-инф. состояния в продуктивно-инф. из-за взаимодействия с инфецированной клеткой, сут$^{-1}$
$\gamma_{A,I}$	Константа скорости заражения клетки-мишени из-за взаимодействия с инфецированной клеткой, сут$^{-1}$
$\gamma_{E,I}$	Константа скорости разрушения инфецированных клеток цитотоксичными Т-клетками, сут$^{-1}$
$\gamma_{E_0,A,V}$	Константа скорости активации ВИЧ-специфичных CD8+ Т-клеток, сут$^{-1}$
$\gamma_{Q,A,V}$	Константа скорости активации клеток памяти, сут$^{-1}$
ω_C	Время, через которое продуктивно-инф. клетка начинает производить вирусные частицы, сут
ω_U	Длительность созревания вирусной частицы, сут
ω_{E_1}	Продолжительность цикла деления и дифференцировки активированной ЦТЛ, сут
ω_{E_2}	Продолжительность цикла деления и дифференцировки активированной клетки памяти, сут

непрерывными начальными значениями и неотрицательными параметрами глобально разрешима на любом конечном временном интервале [2]. Для определения решения при $t > 0$ достаточно задать значения

$$A(t) = A^0(t),\, L(t) = L^0(t),\, I(t) = I^0(t),\, V(t) = V^0(t),$$

Таблица 2: Значения параметров модели (1)—(3) для трех тестов.

Параметр	Набор 1	Набор 2	Набор 3
r_A	5000	2000	2000
r_{E_0}	12	120	120
μ_A	0.01	0.01	0.01
μ_L	0.01	0.01	0.01
μ_I	0.01	0.01	0.01
μ_C	0.01	0.01	0.01
μ_{E_0}	0.01	0.01	0.01
μ_Q	0.01	0.01	0.05
μ_E	0.08	0.08	0.08
μ_U	3	3	3
μ_V	3	3	3
ν_I	110	110	110
$\sigma_{I,E}$	0.0032	0.0032	0.0032
p_L	0.3	0.3	0.3
α_L	0.05	0.1	0.02
n_{Q_1}	12	12	12
n_{Q_2}	10	10	10
n_{E_1}	16	16	16
n_{E_2}	12	12	12
p_E	0.12	0.12	0.12
$\gamma_{L,V}$	$0.1 \cdot 10^{-7}$	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$
$\gamma_{C,V}$	$0.1 \cdot 10^{-7}$	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$1.5 \cdot 10^{-6}$
$\gamma_{A,V}$	$0.1 \cdot 10^{-7}$	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$0.12 \cdot 10^{-6}$
$\gamma_{L,I}$	$0.2 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-7}$	10^{-6}
$\gamma_{A,I}$	$0.2 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-7}$	$0.15 \cdot 10^{-6}$
$\gamma_{E,I}$	$1.5 \cdot 10^{-6}$	$3.5 \cdot 10^{-5}$	$3.5 \cdot 10^{-5}$
$\gamma_{E_0,A,V}$	$7 \cdot 10^{-14}$	$7 \cdot 10^{-10}$	$7 \cdot 10^{-10}$
$\gamma_{Q,A,V}$	$4 \cdot 10^{-14}$	$4 \cdot 10^{-10}$	$4 \cdot 10^{-10}$
ω_C	0.2	0.2	0.1
ω_U	0.02	0.02	0.02
ω_{E_1}	2.5	1.5	1.5
ω_{E_2}	2.3	1.2	1.2

$$E_0(t) = E_0^0(t),\ Q(t) = Q^0(t),\ E(t) = E^0(t), \qquad -\omega_{max} \leqslant t \leqslant 0, \tag{9}$$

где $\omega_{max} = \max\{\omega_C, \omega_U, \omega_{E_1}, \omega_{E_2}\}$. Все функции в (9) неотрицательные и непрерывные.

Обозначив вектор переменных системы (1)—(7) через

$$U = (A, L, I, V, E_0, Q, E)^T, \tag{10}$$

будем записывать эту систему в следующем компактном виде:

$$\frac{dU}{dt}(t) = F(U(t), U(t-\omega_C), U(t-\omega_U), U(t-\omega_{E_1}), U(t-\omega_{E_2}), \\ \{U(s) : t-\omega_C \leqslant s \leqslant t\}), \tag{11}$$

где $\omega_C, \omega_U, \omega_{E_1}, \omega_{E_2}$ означают соответствующие задержки.

4 Задача Коши

4.1 Описание алгоритма решения задачи Коши

Для численного решения задачи Коши для системы (1)—(7) в данной работе применим неявную схему второго порядка BDF2 [3] на равномерной сетке

$$\{t_k = \delta k :\ k = -m_{max}+1, -m_{max}+2, \ldots\},$$

построенной с шагом $\delta > 0$ в полуинтервале $[-\omega_{max}, \infty)$. Величины $m_\alpha = [\omega_\alpha/\delta]$, $\alpha \in \{C, U, E_1, E_2\}$, где $[.]$ означает целую часть числа, являются дискретными аналогами задержек, $m_{max} = max\{m_C, m_U, m_{E_1}, m_{E_2}\}$. Пусть U_k — сеточная функция, аппроксимирующая $U(t_k)$. Заменим интеграл в уравнении (4) на сумму по формуле трапеции

$$\int_{t-\omega_C}^{t} e^{-\mu_C(t-s)}\rho_C(s)ds = \sum_{s=k-m_C+1}^{k} \frac{e^{-\mu_C\delta(k-(s-1))}\rho_{Cs-1} + e^{-\mu_C\delta(k-s)}\rho_{Cs}}{2}\delta.$$

Тогда система (11) примет следующий вид:

$$\frac{1.5U_k - 2U_{k-1} + 0.5U_{k-2}}{\delta} = \\ = \widehat{F}(U_k, U_{k-m_C}, U_{k-m_U}, \ldots, U_{k-m_{E_2}}, \{U_k, U_{k-1}, \ldots U_{k-m_C}\}), \\ k = 1, 2, \ldots. \quad (12)$$

В качестве начальных данных для решения задачи Коши нужно задать значения $U_{-m_{max}+1}, \ldots, U_0$.

Запишем уравнение (12) в виде

$$G(U_k) = 0, \qquad k = 1, 2, \ldots, \quad (13)$$

где

$$G(U_k) = \frac{1.5U_k - 2U_{k-1} + 0.5U_{k-2}}{\delta} - \\ - \widehat{F}(U_k, U_{k-m_C}, U_{k-m_U}, \ldots, U_{k-m_{E_2}}, \{U_k, U_{k-1}, \ldots U_{k-m_C}\}).$$

Якобиан функции $G(U_k)$ имеет вид

$$J_k = \frac{1.5I}{\delta} - D_k,$$

где

$$D_k = \frac{\partial \widehat{F}(U_k, U_{k-m_C}, U_{k-m_U}, \ldots, U_{k-m_{E_2}}, \{U_k, U_{k-1}, \ldots U_{k-m_C}\})}{\partial U_k},$$

а I означает единичную матрицу седьмого порядка. Будем вычислять D_k по формуле

$$D_k = \frac{\widehat{F}(U_k + \epsilon, U_{k-m_C}, \ldots) - \widehat{F}(U_k - \epsilon, U_{k-m_C}, \ldots)}{2\epsilon}.$$

На каждом шаге решаем уравнение (13) относительно U_k методом Ньютона с начальным значением U_{k-1}

$$U_{l+1} = U_l - J_l^{-1} \cdot G(U_l)$$

до достижения точности $||G(U_l)||_2 \leqslant \epsilon_N$.

4.2 Численные результаты

Графики решения, полученные при численном интегрировании системы (1)—(7) на интервале $[1, 150]$ с параметрами,приведенными в Табл. 2, шагом сетки $\delta = 10^{-3}$,с $\epsilon = 10^{-8}$ для вычисления D_k, с точностью метода Ньютона $\epsilon_N = 10^{-7}$ и с начальными данными

$$A^0(t) = A^* = \frac{r_A}{\mu_A},\ E_0^0(t) = E_0^* = \frac{r_{E_0}}{\mu_{E_0}},\ L^0(t) = 0,$$
$$I^0(t) = 0,\ Q^0(t) = 0, E(0) = 0,\ -\omega_{max} \leqslant t \leqslant 0,$$
$$V^0(t) = \begin{cases} 0, & t \leqslant -0.01 \\ 5000(t + 0.01), & -0.01 \leqslant t \leqslant 0, \end{cases}$$

изображены на Рис. 1, 2 и 3, а с начальными данными

$$A^0(t) = \exp(12.2058) - 1,\ E_0^0(t) = \exp(9.1195) - 1,$$
$$L^0(t) = \exp(2) - 1,\ I^0(t) = \exp(0.5872) - 1, Q^0(t) = \exp(9.5289) - 1,$$
$$E(0) = \exp(9.3488) - 1,\ -\omega_{max} \leqslant t \leqslant 0,$$
$$V^0(t) = \exp(3.3452) - 1 + \begin{cases} 0, & t \leqslant -0.01 \\ 15000(t + 0.01), & -0.01 \leqslant t \leqslant 0 \end{cases}$$

изображены на Рис. 4.

Верификация результатов. Для проведения верификационных вычислительных экспериментов модель была представлена в другой (эквивалентной) форме.

В итоге, система уравнений модели принимает вид

$$\begin{aligned}
\frac{dA(t)}{dt} &= r_A - \mu_A A(t) - \gamma_{A,V} A(t)V(t) - \gamma_{A,I} A(t)I(t), \\
\frac{dL(t)}{dt} &= -(\mu_L + \alpha_L)L(t) - \gamma_{L,I} L(t)I(t) + p_L\,\gamma_{A,V} A(t)V(t), \\
\frac{dI(t)}{dt} &= -(\mu_I + \sigma_I \nu_I)I(t) - \gamma_{E,I} E(t)I(t) + e^{-\mu_C\,\omega_C}\,\rho_C(t - \omega_C), \\
\frac{dV(t)}{dt} &= -\mu_V V(t) - \gamma_{A,V} A(t)V(t) - \gamma_{L,V} L(t)V(t) - \gamma_{C,V} C(t)V(t) + \\
&\quad + e^{-\mu_U\,\omega_U}\,\rho_U(t - \omega_U), \\
\frac{dE_0(t)}{dt} &= r_{E_0} - \mu_{E_0} E_0(t) - \rho_{E_1}(t), \\
\frac{dQ(t)}{dt} &= -\mu_Q Q(t) - \rho_{E_2}(t) + n_{Q_1}\rho_{E_1}(t - \omega_{E_1}) + n_{Q_2}\rho_{E_2}(t - \omega_{E_2}), \\
\frac{dE(t)}{dt} &= -\mu_E E(t) - p_E \gamma_{E,I} E(t)I(t) + n_{E_1}\rho_{E_1}(t - \omega_{E_1}) + n_{E_2}\rho_{E_2}(t - \omega_{E_2}), \\
\frac{dC(t)}{dt} &= \rho_C(t) - \mu_C C(t) - e^{-\mu_C\,\omega_C}\,\rho_C(t - \omega_C), \\
\frac{dU(t)}{dt} &= \rho_U(t) - \mu_U U(t) - e^{-\mu_U\,\omega_U}\,\rho_U(t - \omega_U), \quad t \geqslant 0,
\end{aligned}$$

с начальными условиями

$$\begin{aligned}
A(t) &= A^0(t),\ L(t) = L^0(t),\ I(t) = I^0(t), \\
V(t) &= V^0(t), E_0(t) = E_0^0(t),\ Q(t) = Q^0(t), \qquad t \in [-\omega_{max}, 0], \quad (14)
\end{aligned}$$

$$E(0) \;=\; E^0,\; C(0) = \int_{-\omega_C}^{0} e^{\mu_C s}\,\rho_C(s)\,ds.$$

Для нахождения $C(0)$ используются начальные функции

$$A^0(t),\; V^0(t),\; I^0(t),\; L^0(t),\quad t \in [-\omega_{max}, 0].$$

Для нахождения указанных выше переменных используем следующие соотношения (явно-неявная схема Эйлера):

$$\begin{aligned}
\frac{A(t_{j+1}) - A(t_j)}{h} &= r_A - \mu_A A(t_{j+1}) - \gamma_{A,V} A(t_{j+1}) V(t_j) - \gamma_{A,I} A(t_{j+1}) I(t_j),\\
\frac{L(t_{j+1}) - L(t_j)}{h} &= -(\mu_L + \alpha_L) L(t_{j+1}) - \gamma_{L,I} L(t_{j+1}) I(t_j) +\\
&\quad + p_L\,\gamma_{A,V} A(t_j) V(t_j),\\
\frac{I(t_{j+1}) - I(t_j)}{h} &= -(\mu_I + \sigma_I \nu_I) I(t_{j+1}) - \gamma_{E,I} E(t_j) I(t_{j+1}) +\\
&\quad + e^{-\mu_C\,\omega_C}\,\rho_C(t_j - \omega_C),\\
\frac{V(t_{j+1}) - V(t_j)}{h} &= -\mu_V V(t_{j+1}) - \gamma_{A,V} A(t_j) V(t_{j+1}) - \gamma_{L,V} L(t_j) V(t_{j+1}) -\\
&\quad - \gamma_{C,V} C(t_j) V(t_{j+1}) + e^{-\mu_U\,\omega_U}\,\rho_U(t_j - \omega_U),\\
\frac{E_0(t_{j+1}) - E_0(t_j)}{h} &= r_{E_0} - \mu_{E_0} E_0(t_{j+1}) - \gamma_{E_0,A,V} E_0(t_{j+1}) A(t_j) V(t_j),\\
\frac{Q(t_{j+1}) - Q(t_j)}{h} &= -\mu_Q Q(t_{j+1}) - \gamma_{Q,A,V} Q(t_{j+1}) A(t_j) V(t_j) +\\
&\quad + n_{Q_1} \rho_{E_1}(t_j - \omega_{E_1}) + n_{Q_2} \rho_{E_2}(t_j - \omega_{E_2}),\\
\frac{E(t_{j+1}) - E(t_j)}{h} &= -\mu_E E(t_{j+1}) - p_E \gamma_{E,I} E(t_{j+1}) I(t_j) + n_{E_1} \rho_{E_1}(t_j - \omega_{E_1}) +\\
&\quad + n_{E_2} \rho_{E_2}(t_j - \omega_{E_2}),\\
\frac{C(t_{j+1}) - C(t_j)}{h} &= \rho_C(t_j) - \mu_C C(t_{j+1}) - e^{-\mu_C\,\omega_C}\,\rho_C(t_j - \omega_C).
\end{aligned}$$

Отсюда приходим к рекуррентным соотношениям

$$\begin{aligned}
t_0 &= 0,\quad t_{j+1} = t_j + h,\quad j = 0, 1, \ldots,\quad t_{j+1} \leqslant T_{mod},\\
A(t_{j+1}) &= \frac{A(t_j) + r_A h}{1 + (\mu_A + \gamma_{A,V} V(t_j) + \gamma_{A,I} I(t_j))h},\\
L(t_{j+1}) &= \frac{L(t_j) + p_L\,\gamma_{A,V} A(t_j) V(t_j) h}{1 + (\mu_L + \alpha_L + \gamma_{L,I} I(t_j))h},
\end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
I(t_{j+1}) &= \frac{I(t_j) + e^{-\mu_C \omega_C}\, \rho_C(t_j - \omega_C)h}{1 + (\mu_I + \sigma_I \nu_I + \gamma_{E,I} E(t_j))h},\\
V(t_{j+1}) &= \frac{V(t_j) + e^{-\mu_U \omega_U}\, \rho_U(t_j - \omega_U)h}{1 + (\mu_V + \gamma_{A,V} A(t_j) + \gamma_{L,V} L(t_j) + \gamma_{C,V} C(t_j))h},\\
E_0(t_{j+1}) &= \frac{E_0(t_j) + r_{E_0} h}{1 + (\mu_{E_0} + \gamma_{E_0,A,V} A(t_j) V(t_j))h},\\
Q(t_{j+1}) &= \frac{Q(t_j) + n_{Q_1} \rho_{E_1}(t_j - \omega_{E_1})h + n_{Q_2} \rho_{E_2}(t_j - \omega_{E_2})h}{1 + (\mu_Q + \gamma_{Q,A,V} A(t_j) V(t_j))h},\\
E(t_{j+1}) &= \frac{E(t_j) + n_{E_1} \rho_{E_1}(t_j - \omega_{E_1})h + n_{E_2} \rho_{E_2}(t_j - \omega_{E_2})h}{1 + (\mu_E + p_E \gamma_{E,I} I(t_j))h},\\
C(t_{j+1}) &= \frac{C(t_j) + \rho_C(t_j)h - e^{-\mu_C \omega_C}\, \rho_C(t_j - \omega_C)h}{1 + \mu_C h},
\end{aligned}
$$

дополненным начальными данными (14).

Для приближенного вычисления $C(0)$ в (14) соответствующий интеграл заменяется на сумму по формуле прямоугольников:

$$
C(t_0) = \sum_{s_i = -i\,h \in [-\omega_C, 0]} e^{\mu_C s_i}\, \rho_C(s_i) h.
$$

Решение, вычисленное с помощью этого метода и опубликованное в [1], показало хорошее совпадение с расчетами, полученными методом BDF2.

5 Вычисление стационарных состояний

Стационарные состояния системы (1) — (7) при фиксированных значениях параметров являются неотрицательными решениями следующей системы уравнений относительно A, L, I, V, E_0, Q, E:

$$
r_A - \mu_A A - \gamma_{A,V} AV - \gamma_{A,I} AI = 0, \tag{15}
$$

$$
-(\mu_L + \alpha_L)L - \gamma_{L,I} LI + p_L \gamma_{A,V} AV = 0, \tag{16}
$$

$$
-(\mu_I + \sigma_I \nu_I)I - \gamma_{E,I} EI + e^{-\mu_C \omega_C} \rho_C = 0, \tag{17}
$$

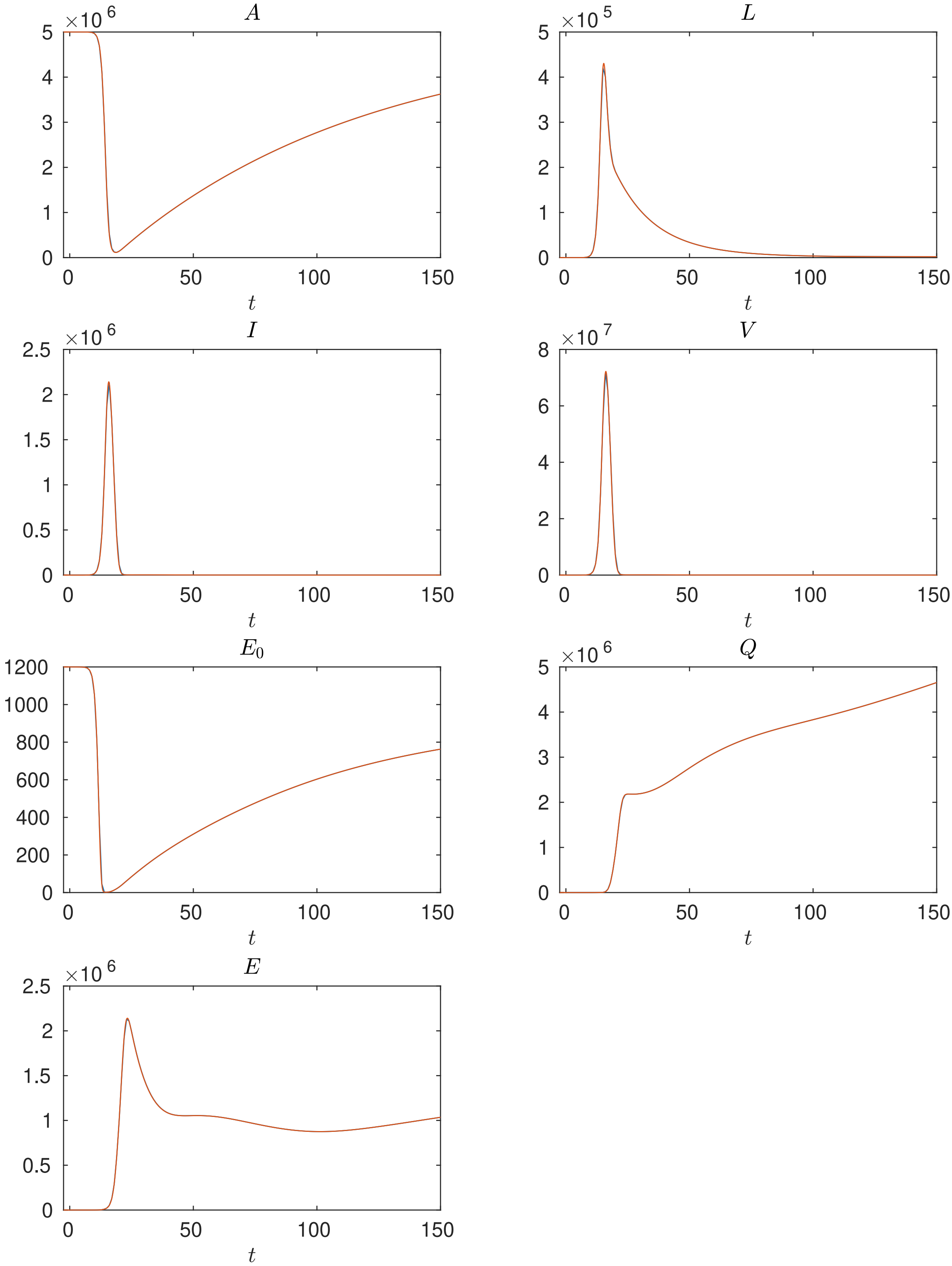

Рис. 1: Результат интегрирования с начальными данными (4.2), набором значений параметров 1 из Табл. 2 по явно-неявной схеме Эйлера (синим) и по схеме BDF2 с шагом сетки $\delta = 5 \cdot 10^{-4}$ (красным).

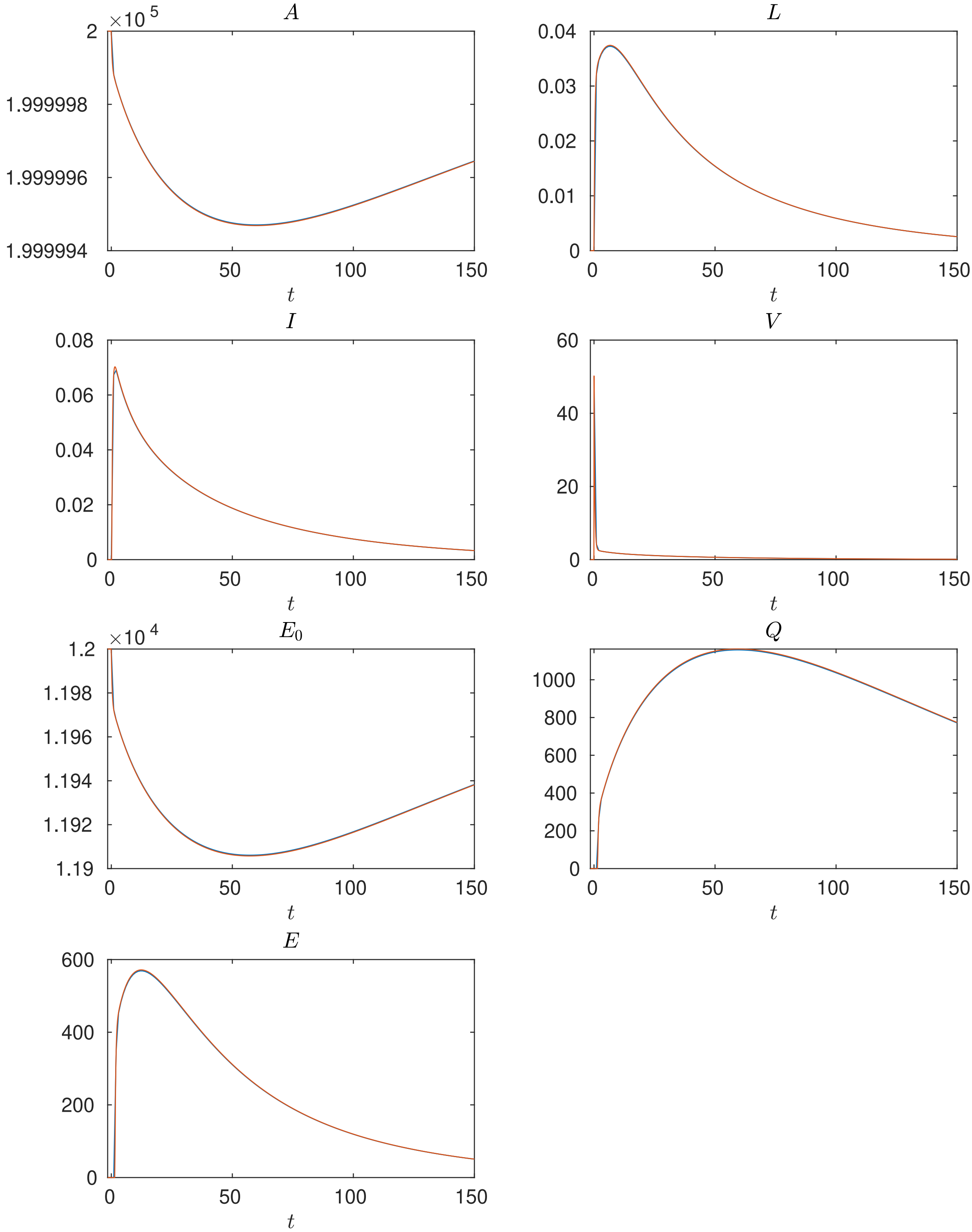

Рис. 2: Результат интегрирования с начальными данными (4.2), набором значений параметров 2 из Табл. 2 по явно-неявной схеме Эйлера (синим) и по схеме BDF2 с шагом сетки $\delta = 10^{-4}$ (красным).

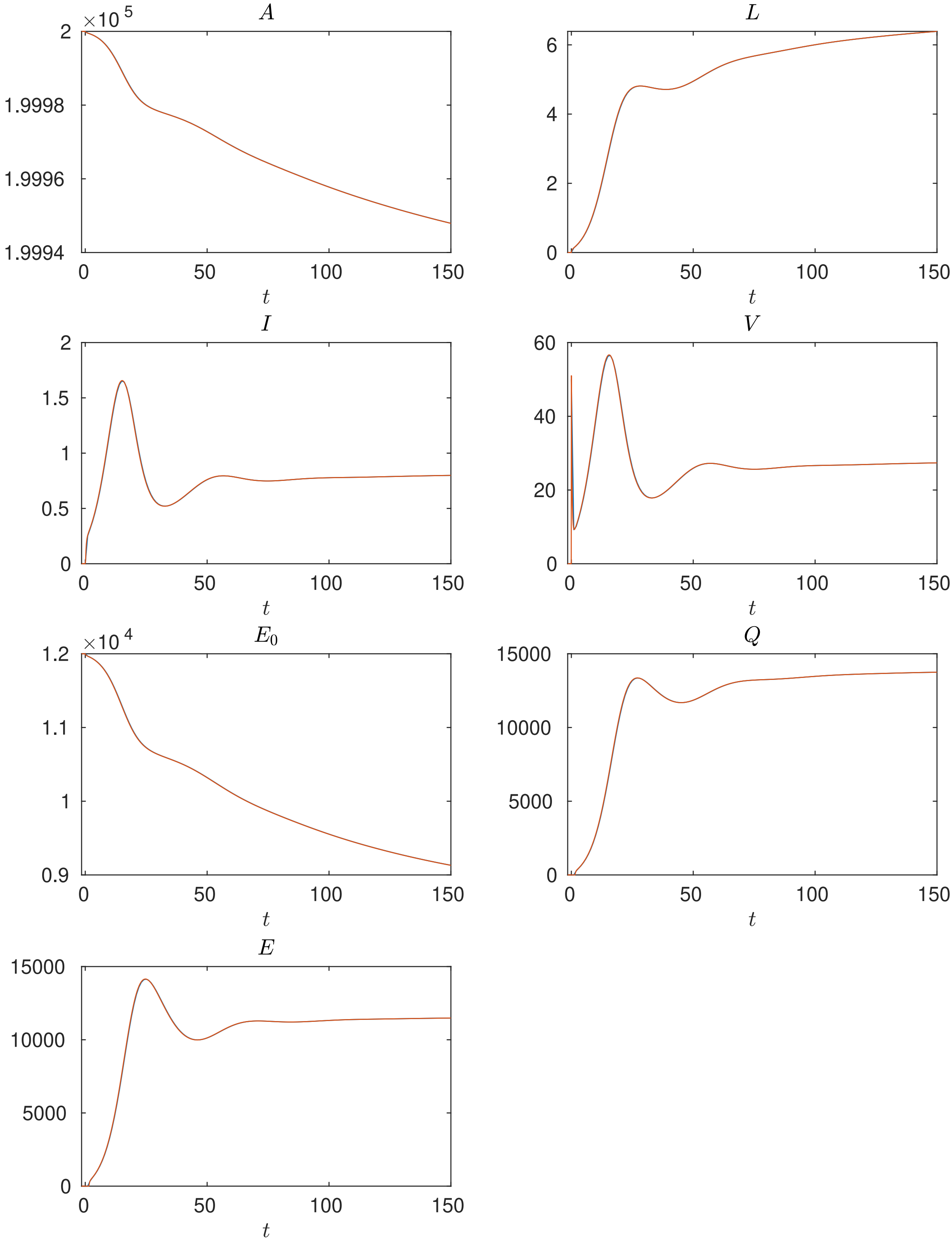

Рис. 3: Результат интегрирования с начальными данными (4.2), набором значений параметров 1 из Табл. 2 по явно-неявной схеме Эйлера (синим) и по схеме BDF2 с шагом сетки $\delta = 5 \cdot 10^{-4}$ (красным).

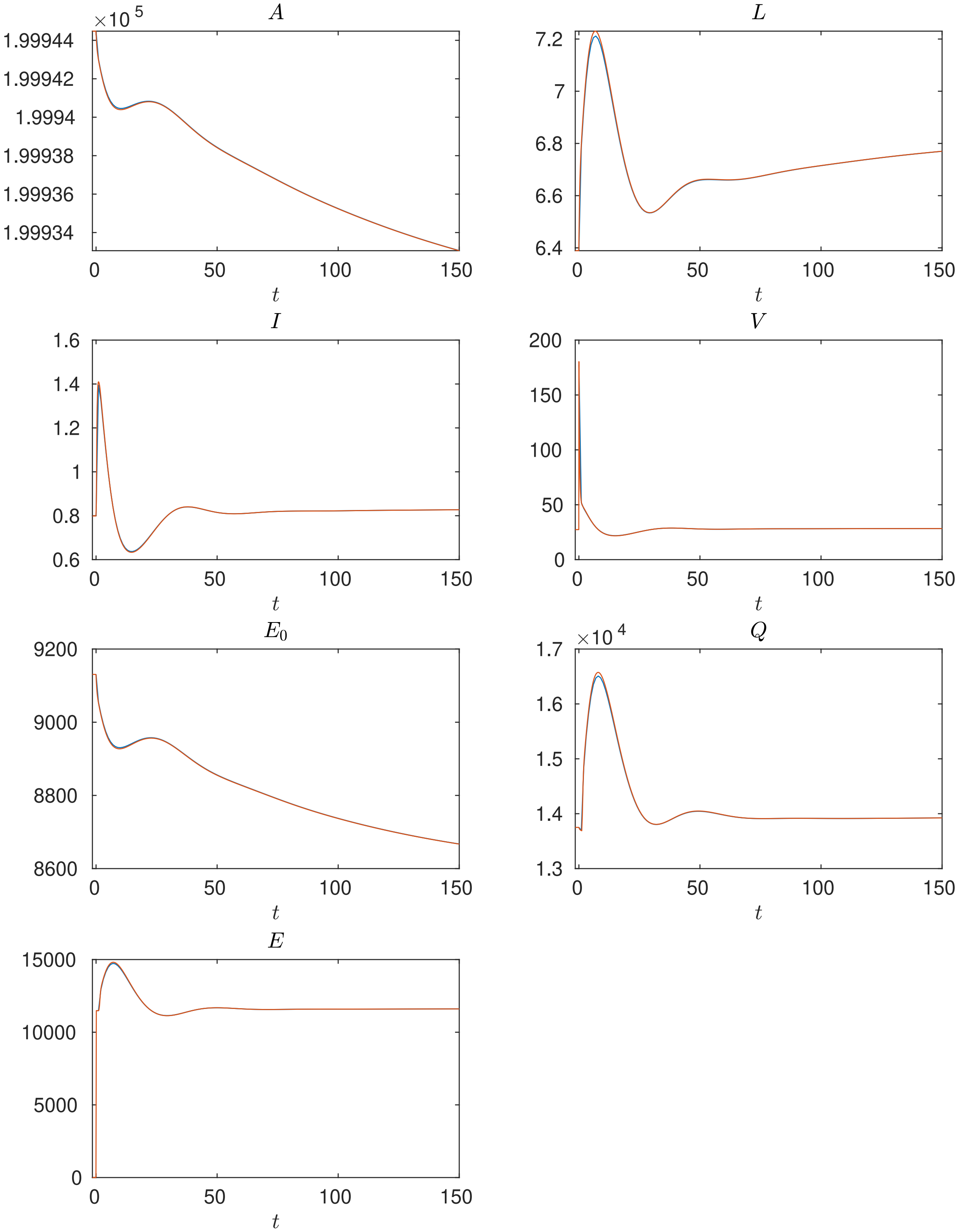

Рис. 4: Результат интегрирования с начальными данными (4.2), набором значений параметров 1 из Табл. 2 по явно-неявной схеме Эйлера (синим) и по схеме BDF2 с шагом сетки $\delta = 5 \cdot 10^{-4}$ (красным).

$$-\mu_V V - \gamma_{A,V} AV - \gamma_{L,V} LV - \gamma_{C,V} \frac{\rho_C}{\mu_C}(1 - e^{-\mu_C \omega_C})V + e^{-\mu_U \omega_U} \rho_U = 0, \quad (18)$$

$$r_{E_0} - \mu_{E_0} E_0 - \rho_{E_1} = 0, \quad (19)$$

$$-\mu_Q Q - \rho_{E_2} + n_{Q_1} \rho_{E_1} + n_{Q_2} \rho_{E_2} = 0, \quad (20)$$

$$-\mu_E E - p_E \gamma_{E,I} EI + n_{E_1} \rho_{E_1} + n_{E_2} \rho_{E_2} = 0, \quad (21)$$

где

$$\rho_C = (1 - p_L)\gamma_{A,V} AV + \gamma_{A,I} AI + \gamma_{L,I} LI + \alpha_L L,$$
$$\rho_U = \nu_I I, \rho_{E_1} = \gamma_{E_0,A,V} E_0 AV, \rho_{E_2} = \gamma_{Q,A,V} QAV.$$

Будем предполагать, что выполнено неравенство (8). Тогда система (15) — (21) имеет неотрицательное решение

$$V = U = I = C = L = 0,$$
$$A = \frac{r_A}{\mu_A},\ E_0 = \frac{r_{E_0}}{\mu_{E_0}},\ Q = 0,\ E = 0. \quad (22)$$

Все остальные неотрицательные решения системы, если таковые имеются, удовлетворяют неравенствам $V > 0$, $A > 0$.

Решая систему (15)—(21) с помощью функции SOLVE в Matlab, находим стационарные состояния, представленные в Табл. 3.

Таблица 3: Значения переменных модели в стационарных состояниях, округленные до 4-х значащих цифр, при значениях параметров из Табл. 2.

Переменная	Набор 1		Набор 2	Набор 3	
	I	II	I	I	II
A	$5 \cdot 10^6$	$4.956 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^5$	$1.999 \cdot 10^5$
L	0	$1.388 \cdot 10^3$	0	0	6.847
I	0	$1.650 \cdot 10^2$	0	0	0.833
V	0	$5.604 \cdot 10^3$	0	0	28.54
E_0	$1.2 \cdot 10^3$	$1.005 \cdot 10^3$	$1.2 \cdot 10^4$	$1.2 \cdot 10^4$	$8.575 \cdot 10^3$
Q	0	$8.897 \cdot 10^6$	0	0	$1.396 \cdot 10^4$
E	0	$1.482 \cdot 10^6$	0	0	$1.163 \cdot 10^4$
λ ведущее	1.124	-0.009	-0.010	0.210	-0.010

6 Анализ устойчивости

Для исследования устойчивости заданного стационарного состояния $\overline{U}$ системы (11) при фиксированных значениях параметров представим решение вблизи этого стационарного состояния в виде $U(t) = \overline{U} + \varepsilon U'(t) + o(\varepsilon^2)$, где ε — малый параметр. Подставив это представление в (11) и пренебрегая членами порядка ε^2, для функции $U'(t)$ получим систему следующего вида:

$$\frac{d}{dt}U'(t) = L_0 U'(t) + \int_{t-\omega_C}^{t} e^{-\mu_C(t-s)} L_1 U'(s) ds + \sum_{j \in \{C,U,E_1,E_2\}} L_j U'(t-\omega_j), \quad (23)$$

где L_0, L_1 L_j означают постоянные, квадратные матрицы седьмого порядка.

Стационарное состояние $\overline{U}$ асимптотически устойчиво, если любое решение системы (23) вида

$$U'(t) = \widetilde{U} e^{\lambda t}, \quad (24)$$

где $\widetilde{U}$ — постоянный десяти компонентный вектор, а λ — число, монотонно убывает при $t \to \infty$. Подставим (24) в (23), получив следующую нелинейную проблему собственных значений:

$$A(\lambda)\widetilde{U} = 0, \quad (25)$$

где

$$A(\lambda) = \lambda I - L_0 - \sum_j L_j e^{-\lambda\omega_j} - \begin{cases} \dfrac{1 - e^{-(\lambda+\mu_C)\omega_C}}{\mu_C + \lambda} L_1, & |\lambda + \mu_C| \geqslant 1, \\ \sum\limits_{k=0}^{\infty} \dfrac{(-1)^k (\lambda+\mu_C)^k \omega_C^{k+1}}{(k+1)!} L_1, & |\lambda + \mu_C| < 1, \end{cases}$$

где $j \in \{U, C, E_2, E_1\}$, а I — единичная матрица седьмого порядка.

Таким образом, исследование асимптотической устойчивости стационарного состояния $\overline{U}$ сводится к решению нелинейной проблемы собственных значений (25) и проверке, что все найденные собственные значения λ лежат строго в левой полуплоскости. Алгоритмы, которые позволяют решать полную нелинейную проблему собственных значений вида (25), не известны. Более того, вообще говоря, эта проблема имеет бесконечное число решений. Так что мы будем аппроксимировать эту проблему рациональной проблемой собственных значений. Решения рациональной проблемы будут приближениями к решениям исходной проблемы (25), которые можно затем уточнить при помощи какого-либо из локальных методов ньютоновского типа.

Для поиска λ так же как и в пункте 4.1 применим неявную схему второго порядка BDF2 [3] на равномерной сетке

$$\{t_k = \delta k : \ k = -m_{max} + 1, -m_{max} + 2, \ldots\},$$

построенной с шагом $\delta > 0$ в полуинтервале $(-\omega_{max}, \infty)$. Величины $m_\alpha = [\omega_\alpha/\delta]$, $\alpha \in \{C, U, E_1, E_2\}$, где $[.]$ означает целую часть числа, являются дискретными аналогами задержек, $m_{max} = max\{m_C, m_U, m_{E_1}, m_{E_2}\}$. Тогда система (23) примет следующий вид:

$$\frac{1.5U'_k - 2U'_{k-1} + 0.5U'_{k-2}}{\delta} =$$
$$= L_0 U'_k + \sum_{s=k-m_C+1}^{k} \frac{\delta}{2} L_1 (e^{-\mu_C \delta(k-(s-1))} U'_{s-1} + e^{-\mu_C \delta(k-s)} U'_s) +$$
$$+ \sum_{j \in \{C,U,E_1,E_2\}} L_j U'_{k-m_j}, k = 1, 2, \ldots. \quad (26)$$

где U'_k — сеточная функция, аппроксимирующая $U'(t_k)$.

Для исследования устойчивости будем искать U'_k в виде $U'_k = \widetilde{U}\mu^k$. Соответственно, $\lambda = \ln\mu/\delta$. Тогда система (26) примет вид

$$\widehat{A}(\mu)\widetilde{U} = 0, \tag{27}$$

где

$$\widehat{A}(\mu) = \frac{1.5 - 2\mu^{-1} + 0.5\mu^{-2}}{\delta}I - L_0 - \\ - \sum_{s=1}^{m_C} \frac{\delta}{2} L_1 (e^{-\mu_C \delta(s-1)}\mu^{-(s-1)} + e^{-\mu_C \delta s}\mu^{-s}) - \sum_{j\in\{C,U,E_1,E_2\}} L_j \mu^{-m_j}.$$

Для всех наших наборов параметров верно: $m_U \leqslant m_C \leqslant m_{E_2} \leqslant m_{E_1}$. Умножим уравнение (27) на $\mu^{m_{E_1}}$. Полученное уравнение можно привести к следующей полиномиальной проблеме:

$$\mu^{m_{E_1}}\widetilde{U} = \\ = \mu^{m_{E_1}-1}C_1\widetilde{U} + \mu^{m_{E_1}-2}C_2\widetilde{U} + \sum_{s=1}^{m_C}\mu^{m_{E_1}-s}C'_s\widetilde{U} + \sum_{j\in\{C,U,E_1,E_2\}}\mu^{m_{E_1}-m_j}C_{m_j}\widetilde{U}, \tag{28}$$

где

$$C_1 = 2(1.5I - \delta L_0 - \frac{\delta^2}{2}L_1)^{-1},$$
$$C_2 = -0.5(1.5I - \delta L_0 - \frac{\delta^2}{2}L_1)^{-1},$$
$$C'_s = (1.5I - \delta L_0 - \frac{\delta^2}{2}L_1)^{-1}\delta^2 e^{-\mu_C\delta s}L_1, \quad s = 1\ldots m_C - 1,$$
$$C'_{m_C} = (1.5I - \delta L_0 - \frac{\delta^2}{2}L_1)^{-1}\frac{\delta^2}{2}e^{-\mu_C\delta m_C}L_1,$$
$$C_{m_j} = (1.5I - \delta L_0 - \frac{\delta^2}{2}L_1)^{-1}\delta L_j, \quad j \in \{C,U,E_1,E_2\}.$$

Дополним уравнение (28) тождествами $\widetilde{U}\mu^j = \widetilde{U}\mu^j$, $j = 1,\ldots,m_{E_1}-1$, таким образом получив систему из m_{E_1} уравнений, которую можно записать в виде:

$$\mu\widetilde{X} = M\widetilde{X}, \tag{29}$$

где

$$\widetilde{X} = \begin{pmatrix} \widetilde{X}_1 \\ \vdots \\ \widetilde{X}_{m_{E_1}} \end{pmatrix}, \; M = \begin{pmatrix} M_{11} & \dots & M_{1m_{E_1}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ M_{m_{E_1}1} & \dots & M_{m_{E_1}m_{E_1}} \end{pmatrix}.$$

Здесь $\widetilde{X}_i = \widetilde{U}\mu^{m_{E_1}-i}$ при $i = 1, \dots, m_{E_1}$, а матрица M является блочной, блочного порядка m_{E_1} с блоками порядка 7. Все блоки этой матрицы нулевые, кроме поддиагональных блоков $M_{i+1,i} = I$ $(i = 1, \dots, m_{E_1} - 1)$ и некоторых блоков в первой строке, определенных следующим образом: запишем все определенные выше матрицы C_i в соответствующие блоки M_{1i}, а затем сложим с соответствующими матрицами C_i'.

Таким образом, мы свели приближенное решение нелинейной проблемы собственных значений (25) к вычислению собственных значений матрицы M, что можно сделать применяя стандартный QR-алгоритм [4]. Тогда приближенные решения проблемы (25) выражаются через собственные значения матрицы M как $\lambda = \ln(\mu)/\delta$.

Выберем для надежности из них определенное число ведущих (с максимальными вещественными частями) и уточним каждое из них методом последовательных линейных проблем [5, 6], который заключается в следующем итерационном процессе:

$$\lambda_{j+1} = \lambda_j - \nu_j.$$

Здесь j — номер итерации, а ν_j — минимальное по абсолютной величине решение линейной проблемы собственных значений $A(\lambda_j)x = \nu B(\lambda_j)x$, где $B(\lambda) = dA/d\lambda$ и равна

$$B(\lambda) = I + \sum_j \omega_j L_j e^{-\lambda\omega_j} +$$

$$
+\begin{cases}
(\frac{\omega_C e^{-(\lambda+\mu_C)\omega_C}}{\lambda+\mu_C}+\frac{1-e^{-(\lambda+\mu_C)\omega_C}}{(\lambda+\mu_C)^2})L_1, & |\lambda+\mu_C|\geqslant 1,\\
\sum_{k=0}^{\infty}(-1)^k(\lambda+\mu_C)^{k-1}\omega_C^{k+1}(\frac{1}{k!}+\frac{1}{(k+1)!})L_1, & |\lambda+\mu_C|<1,
\end{cases} \tag{30}
$$

где $j \in \{U, C, E_2, E_1\}$.

На каждом Рис. 5—9 изображены 15 приближенных и 7 уточненных собственных значений с наибольшими вещественными частями в стационарных состояниях, значения переменных в которых приведены в Табл. 2. Синими маркерами «o» обозначены приближенные собственные значения проблемы (25), полученные с помощью рациональной аппроксимации. Синими маркерами «+» обозначены собственные значения, уточненные методом последовательных линейных проблем. Видно, что первое и четвертое состояния неустойчивы, остальные 3 стационарных состояния устойчивые.

Список литературы

[1] *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 // X. X. Vol. X. No. X, P. X—X.

[2] *Pertsev N. V.* Global Solvability and Estimates of Solutions to the Cauchy Problem for the Retarded Functional Differential Equations That Are Used to Model Living Systems // Sib. Math. J., 59 (2018), 113–125.

[3] *Hairer E., Wanner G.* Solving ordinary differential equations. Springer-Verlag. Berlin, 1996.

[4] *Golub G. H., Van Loan C. F.* Matrix Computations. The Johns Hopkins University Press. 1989.

[5] *Effenberger C.* Robust successive computation of eigenpairs for nonlinear eigenvalue problems. // SIAM J. Matrix Anal. Applic. 2013. No. 34, P. 1231—1256.

[6] *Demyanko K. V., Nechepurenko Y. M., Sadkane M.* A Newton-type

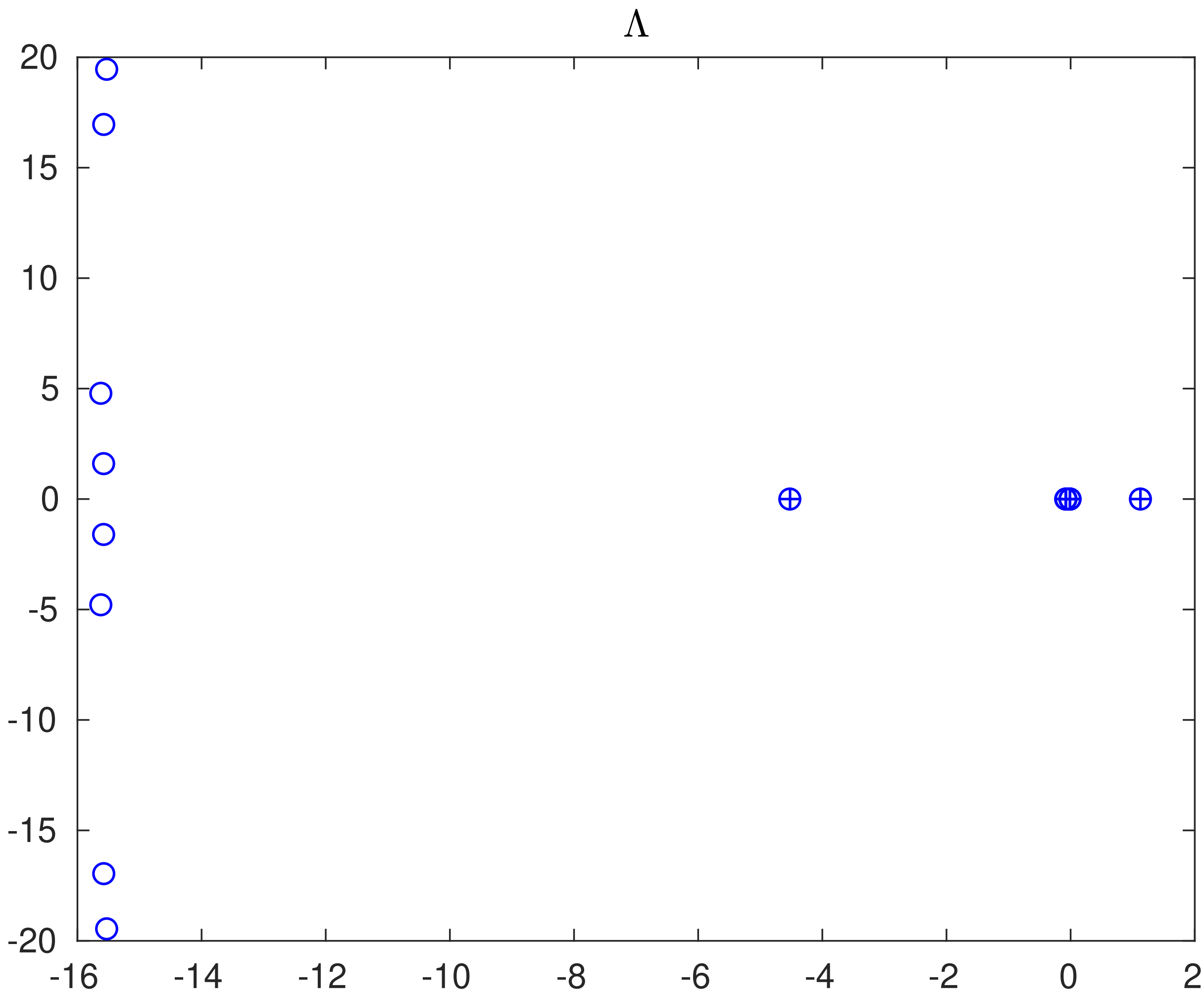

Рис. 5: Собственные значения для 1-го набора параметров, 1-го стационарного состояния.

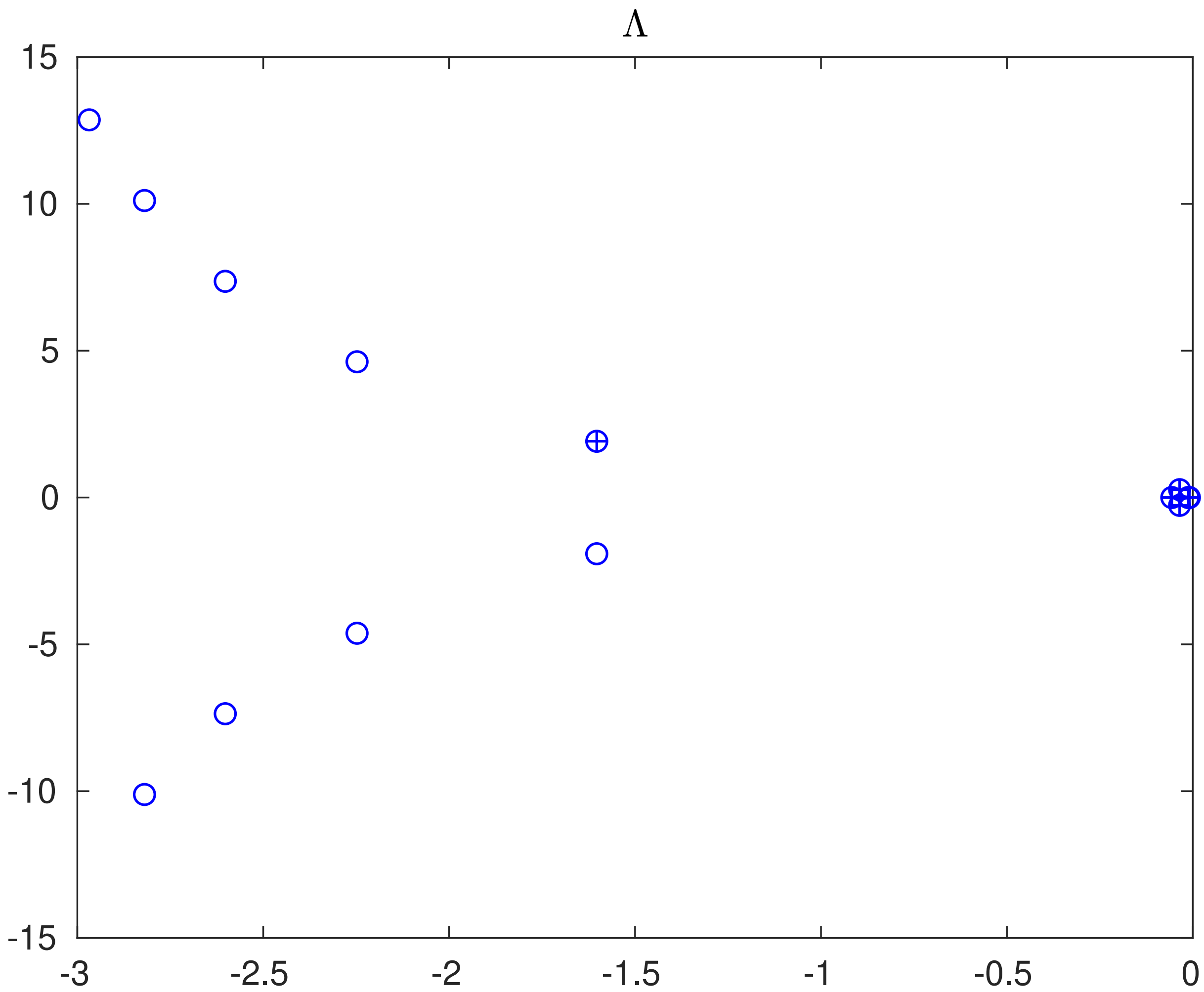

Рис. 6: Собственные значения для 1-го набора параметров, 2-го стационарного состояния.

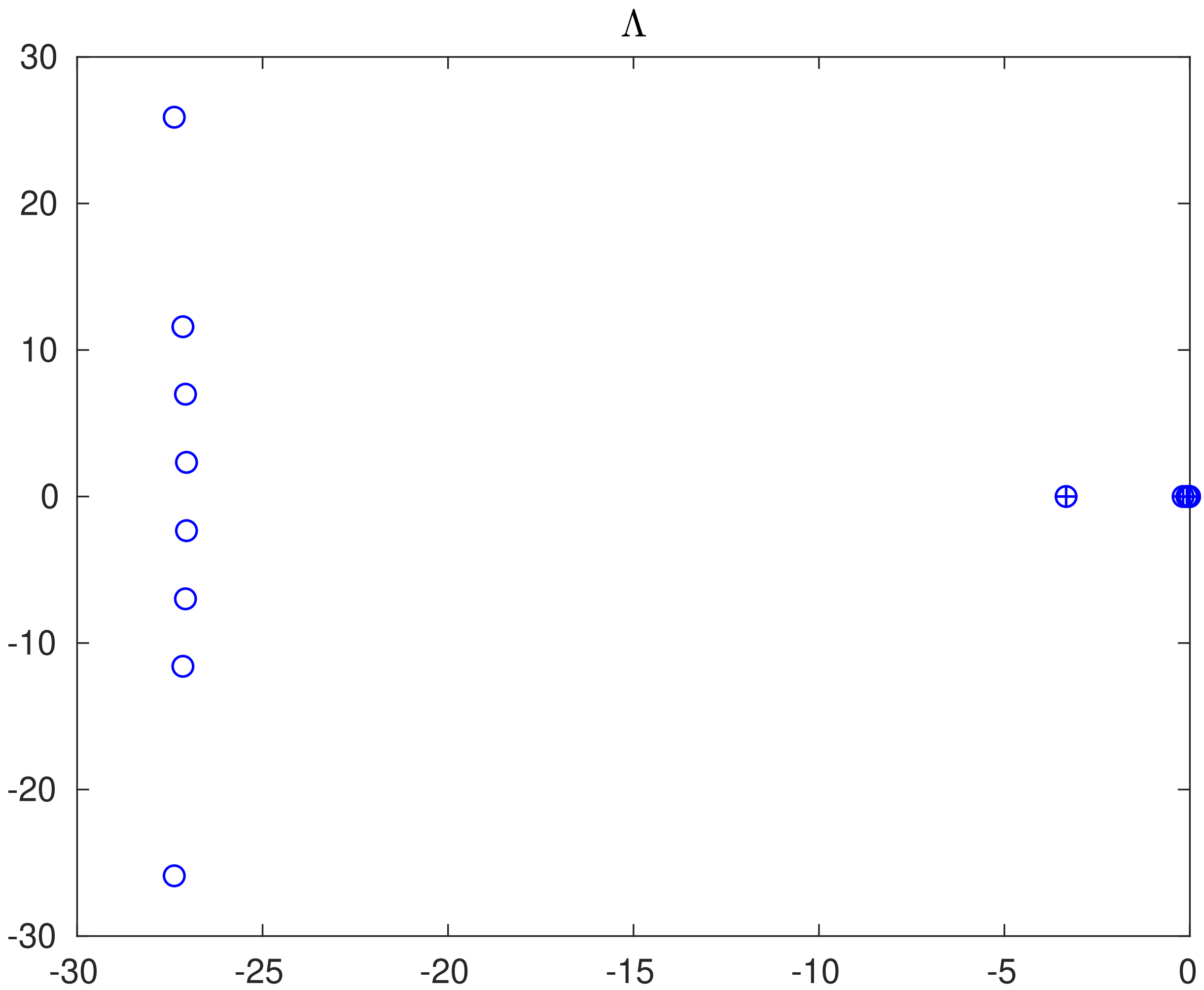

Рис. 7: Собственные значения для 2-го набора параметров, 1-го стационарного состояния.

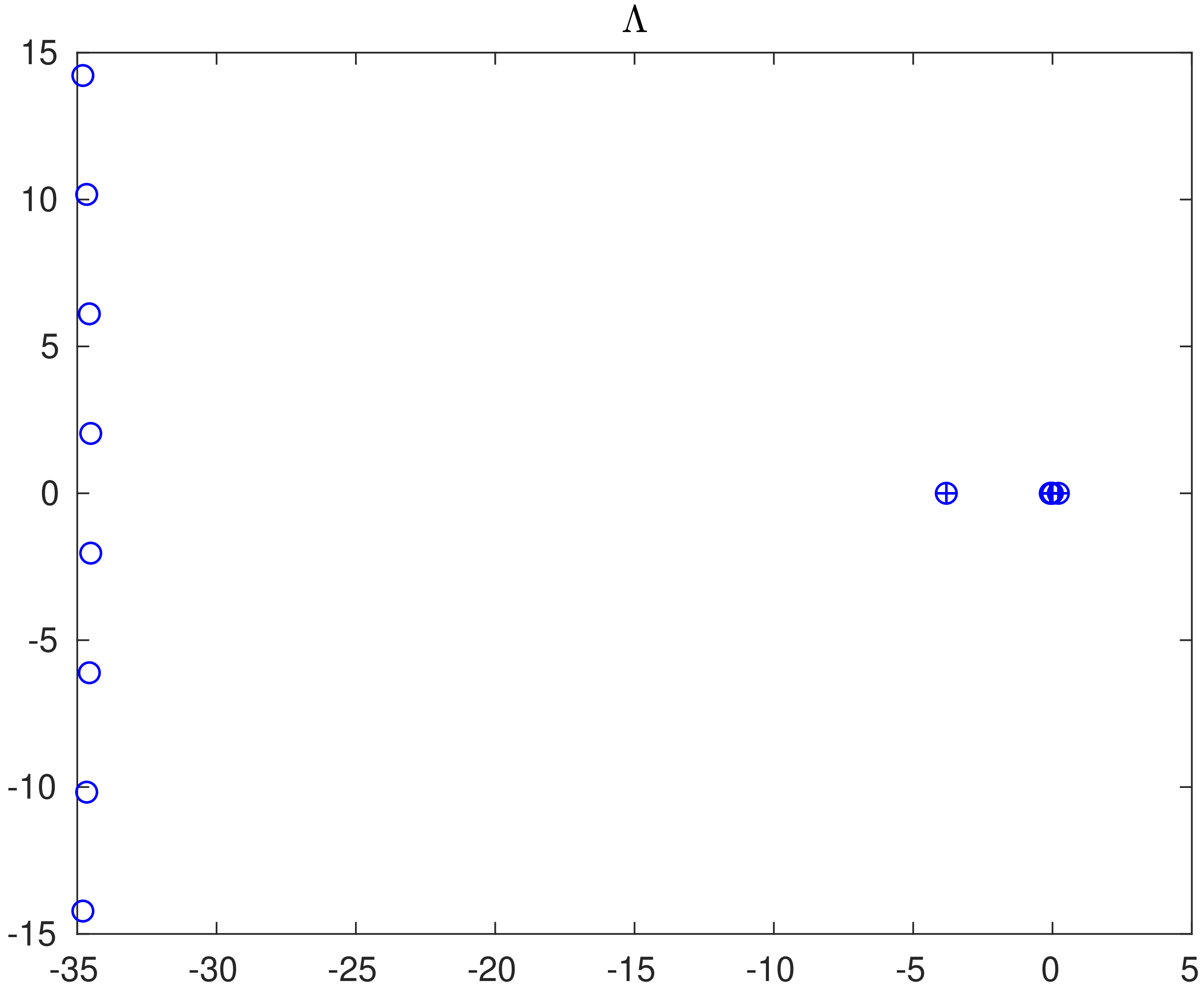

Рис. 8: Собственные значения для 3-го набора параметров, 1-го стационарного состояния.

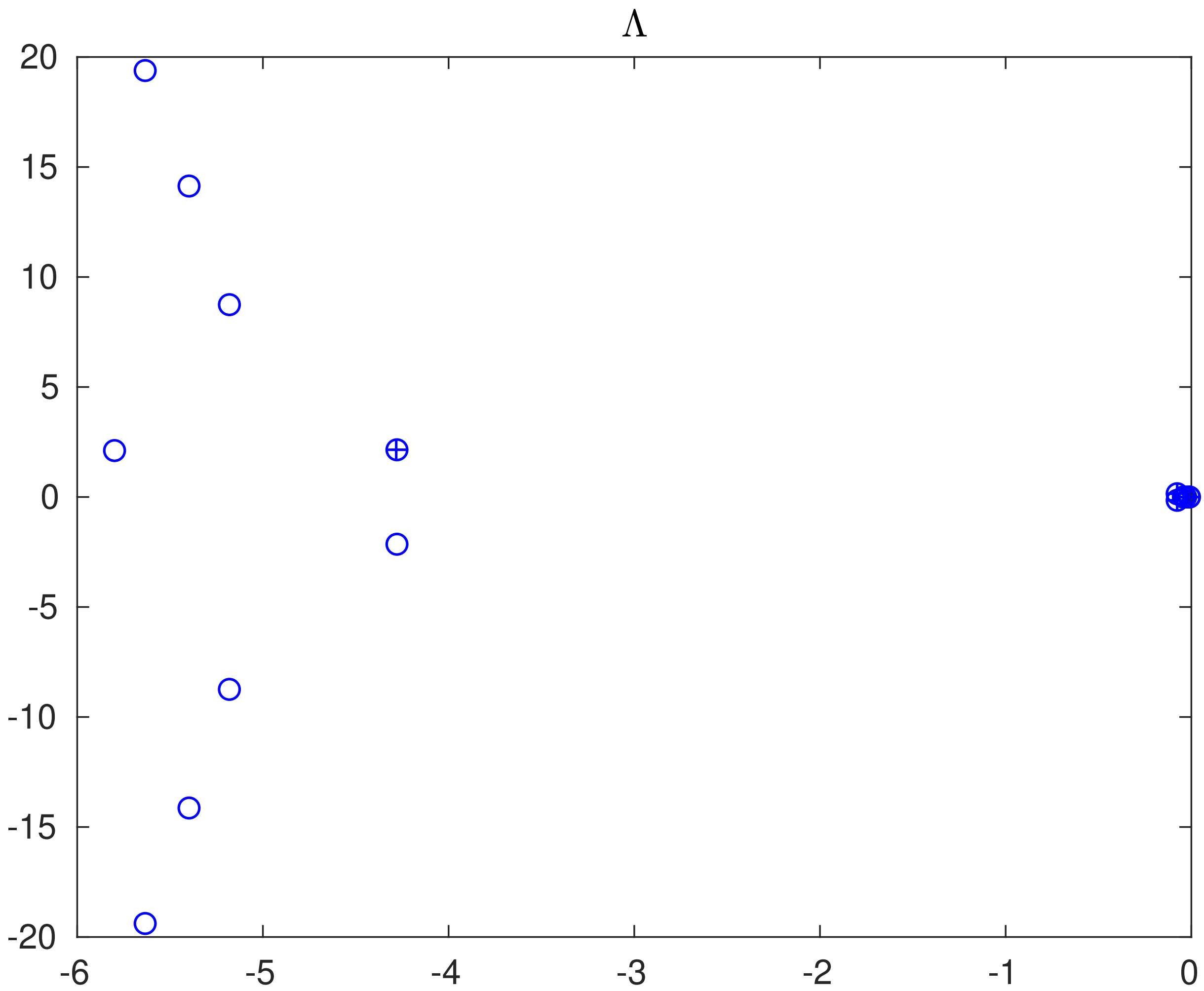

Рис. 9: Собственные значения для 3-го набора параметров, 2-го стационарного состояния.

1 steady state

E0	Ei	s1	s2	s3	s4
1.124262	1.124225	-15	-2	-2	-2
-0.010000	-0.010000	-15	-15	-15	-3
-0.010000	-0.010000	-15	-15	-15	-3
-0.010000	-0.010000	-15	-15	-15	-3
-0.073509	-0.073509	-15	-4	-3	-3
-0.080000	-0.080000	-15	-4	-3	-3
-4.523751	-4.519880	-15	-2	-2	-2

2 steady state

E0	Ei	s1	s2	s3	s4
-0.009248	-0.009248	-15	-5	-5	-3
-0.011295	-0.011295	-15	-5	-5	-3
-0.011943	-0.011943	-15	-7	-5	-3
-0.035450	-0.035450	-11	-3	-3	-3
-0.035450	-0.035450	-11	-3	-3	-3
-0.056492	-0.056492	-15	-3	-3	-3
-1.603028	-1.603120	-15	-3	-3	-3

3 steady state

E0	Ei	s1	s2	s3	s4
-0.010000	-0.010000	-18	-13	-13	-3
-0.010000	-0.010000	-17	-12	-12	-3
-0.010000	-0.010000	-17	-12	-12	-3
-0.015197	-0.015197	-17	-4	-4	-3
-0.080000	-0.080000	-14	-3	-3	-3
-0.182366	-0.182366	-15	-3	-3	-3
-3.337020	-3.335666	-15	-3	-3	-3

4 steady state

E0	Ei	s1	s2	s3	s4
0.210232	0.210232	-15	-3	-3	-3
-0.010000	-0.010000	-15	-13	-5	-4
-0.010000	-0.010000	-15	-13	-5	-4
-0.046666	-0.046666	-15	-4	-4	-3
-0.050000	-0.050000	-15	-4	-4	-3
-0.080000	-0.080000	-13	-4	-3	-3
-3.810941	-3.808886	-15	-3	-3	-3

5 steady state

E0	Ei	s1	s2	s3	s4
-0.010009	-0.010009	-15	-6	-5	-4
-0.011341	-0.011341	-15	-5	-5	-4
-0.030697	-0.030697	-15	-4	-4	-4
-0.042754	-0.042754	-14	-4	-4	-4
-0.076291	-0.076291	-12	-3	-3	-3
-0.076291	-0.076291	-12	-3	-3	-3
-4.278072	-4.281956	-15	-4	-4	-4

Рис. 10: E_0 и E_i — приближенные и уточненные собственные значения для всех найденных стационарных состояний, $s_i = \frac{\sigma_i}{\sigma_{max}}$, где σ_i — 4 минимальных сингулярных числа в порядке возрастания.

method for non-linear eigenproblems //Russian J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2017. Vol. 32, No. 4, P. 237-244.

Содержание