Научная статья
УДК 517.929:57
DOI 10.25205/1560-750X-2024-27-3-74-98

# УСТОЙЧИВОСТЬ РЕШЕНИЙ ЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ ДИНАМИКИ ПОПУЛЯЦИЙ С ПЕРЕМЕННЫМ ЗАПАЗДЫВАНИЕМ

**Николай Викторович Перцев**

Институт математики Сибирского отделения Российской Академии Наук им. С. Л. Соболева, Омск, Россия

Институт вычислительной математики Российской Академии Наук им. Г. И. Марчука, Москва, Россия
homlab@ya.ru, pertsevnv@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-5674-7096

*Аннотация*

Исследована задача устойчивости тривиального положения равновесия некоторых компартментных и стадия-зависимых моделей динамики популяций, построенных на основе линейных дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием. Получены достаточные условия асимптотической устойчивости тривиального положения равновесия изучаемых систем дифференциальных уравнений на основе метода монотонных операторов и свойств М-матриц. Рассмотрена линейная модель динамики ВИЧ-1 инфекции в организме инфицированного человека. Установлены достаточные условия асимптотической устойчивости тривиального решения модели динамики ВИЧ-1 инфекции. Найденные соотношения для параметров модели интерпретируются как условия искоренения ВИЧ-1 инфекции за счет неспецифических факторов иммунной системы.

*Ключевые слова и фразы*

линейные дифференциальные уравнения с переменными запаздыванием, асимптотическая устойчивость, невырожденная М-матрица, динамика ВИЧ-1 инфекции.

*Источник финансирования*

Статья подготовлена при финансовой поддержке Российского научного фонда, https://rscf.ru/project/23-11-00116/.



ISSN 1560-750X
Математические труды, 2024, Том 27, № 3, С. 74-98
Mat. Trudy, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98

*Для цитирования*
*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

# STABILITY OF SOLUTIONS TO LINEAR SYSTEMS OF POPULATION DYNAMICS DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH VARIABLE DELAY

**Nickolay V. Pertsev**

Sobolev Institute of Mathematics SB of RAS, Omsk, Russia
Marchuk Institute of Numerical Mathematics of RAS, Moscow

homlab@ya.ru, pertsevnv@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-5674-7096

*Abstract*
The problem of stability of the trivial equilibrium position of some compartment and stage-dependent models of population dynamics based on linear differential equations with variable delay is investigated. Sufficient conditions for the asymptotic stability of the trivial equilibrium position of the studied systems of differential equations based on the method of monotone operators and the properties of M-matrices are established. A linear model of the dynamics of HIV-1 infection in the body of an infected person is considered. Sufficient conditions for asymptotic stability of a trivial solution to the HIV-1 infection dynamics model have been established. The found ratios for the model parameters are interpreted as conditions for the eradication of HIV-1 infection due to non-specific factors of the immune system.

*Keywords*
linear differential equations with variable delay, asymptotic stability, non-singular M-matrix, dynamics of HIV-1 infection.

*Funding*
The article was prepared with the financial support of the Russian Science Foundation, https://rscf.ru/project/23-11-00116/.

*For citation*
*Pertsev N. V.* Stability of solutions to linear systems of population dynamics differential equations with variable delay// *Mat. Trudy*, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98. DOI 10.25205/1560-750X-2024-27-3-74-98

ISSN 1560-750X
Математические труды, 2024, Том 27, № 3, С. 74-98
Mat. Trudy, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98

## § 1. Введение и постановка задачи

Дифференциальные уравнения с запаздыванием активно применяются для построения математических моделей динамики популяций. Неавтономные дифференциальные уравнения с запаздыванием возникают при моделировании динамики популяций, развивающихся в нестационарных условиях внешней среды. Дифференциальные уравнения с переменным запаздыванием используются в компартментных и стадия-зависимых моделях динамики популяций, учитывающих длительности переходов индивидуумов между различными компартментами, либо нахождение индивидуумов в промежуточных стадиях своего развития.

В качестве характерного примера можно привести иммунную систему человека. Различные клетки этой систем, например, Т-лимфоциты, проходят не только стадии размножения и превращения, но и перемещаются между различными органами (компартментами), под которыми понимаются тимус, селезенка, лимфатические узлы, органы кровообращения. Перемещение Т-лимфоцитов между компартментами осуществляется по нескольким путям, например, через лимфатические и кровеносные сосуды. Длительность перемещения клеток между компартментами зависит от различных факторов, регулирующих скорость кровотока, скорость течения лимфы и ряда физиологических параметров. При инфицировании человека вирусные частицы не только размножаются в клетках органа-мишени, но и перемещаются по лимфатической и кровеносной системе. Необходимость учета перемещения клеток и вирусных частиц для моделирования защитных иммунофизиологических реакций организма отмечена в [1] (гл. 3, с. 126–134).

Настоящая работа продолжает исследования, приведенные в [2]–[4], и связана с нахождением условий асимптотической устойчивости тривиальных решений высоко-размерных систем линейных дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием, возникающих в компартментных и стадия-зависимых моделях динамики популяций. В качестве приложения получены достаточные условия асимптотической устойчивости тривиального решения высоко-размерной модели, описывающей динамику развития ВИЧ-1 инфекции в начальном периоде после инфицирования здорового человека. Условия асимптотической устойчивости тривиального решения математической модели интерпретируются как условия затухания ВИЧ-1 инфекции и, следовательно, как условия не распространения инфекции по организму человека в течение относительно короткого промежутка времени.

ISSN 1560-750X
Математические труды, 2024, Том 27, № 3, С. 74-98
Mat. Trudy, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98

## § 2. Устойчивость тривиального положения равновесия системы дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием

Рассмотрим линейную систему дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = -\big(\mu_i + \sum_{j=1}^{m} \gamma_{ij}\big) x_i(t)$$

$$+ \sum_{k=1}^{m} \eta_{ki}(t) e^{-\lambda_{ki}(t-h_{ki}(t))} \gamma_{ki} x_k(h_{ki}(t)) \dot{h}_{ki}(t), 1 \le i \le m, t \ge 0. \tag{2.1}$$

Переменные $x_i(t)$ интерпретируются как численности популяций, находящихся в момент времени $t$ в некоторых компартментах. Под производными $x_i(t)$ при $t = 0$ понимаются правосторонние производные, $1 \le i \le m$.

Условимся, что в (2.1) $\mu_i > 0$, $\gamma_{ij} \ge 0$, $1 \le i, j \le m$, и для каждого $1 \le i \le m$ существует $\gamma_{ki} > 0$ при некотором $1 \le k \le m$. Пусть $\gamma_{ki} > 0$, $1 \le i, k \le m$. Полагаем: 1) $\lambda_{ki} \ge 0$, 2) функции $\eta_{ki}(t) \ge 1$ непрерывны и ограничены сверху, $t \in [0, \infty)$, 3) функции $h_{ki}(t)$ непрерывно-дифференцируемы и удовлетворяют условиям

$$t - \omega_{ki}^{(1)} \le h_{ki}(t) \le t - \omega_{ki}^{(2)}, d_{ki}^{(1)} \le \dot{h}_{ki}(t) = \frac{h_{ki}(t)}{dt} \le d_{ki}^{(2)}, t \in (-t_h, \infty),$$

где $\omega_{ki}^{(1)} > 0$, $\omega_{ki}^{(2)} \ge 0$, $\omega_{ki}^{(1)} \ge \omega_{ki}^{(2)}$, $0 < d_{ki}^{(1)} \le d_{ki}^{(2)}$ – константы, величина $t_h > 0$ задает левую границу области определения функций $h_{ki}(t)$ и их производных. В частном случае $h_{ki}(t) = t - \omega_{ki}$, где $\omega_{ki} > 0$ – постоянное запаздывание, либо $h_{ki}(t) = t$, т.е. запаздывание отсутствует. Ограничение на $\dot{h}_{ki}(t)$ означает, что скорость роста функции $h_{ki}(t)$ может локально меняться от малых при $d_{ki}^{(1)} \approx 0$ до относительно больших значений при $d_{ki}^{(2)} > 1$, однако, если для некоторого $t_*$ верно $h_{ki}(t_*) = t_* - \omega_{ki}^{(2)}$, то $\dot{h}_{ki}(t_*) \le 1$.

Пусть в уравнениях системы (2.1) $\gamma_{ki} = 0$ для некоторых $1 \le i, k \le m$. Тогда параметры $\lambda_{ki}$, функции $\eta_{ki}(t)$, $h_{ki}(t)$ не определены и не входят в систему (2.1).

Система (2.1) дополняется начальными данными

$$x_i(s) = x_i^0(s), s \in [\tau_i, 0], 1 \le i \le m, \tag{2.2}$$

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

$$\tau_i = \min_{1 \le k \le m, \gamma_{ki} > 0} h_{ki}(0), 1 \le i \le m. \tag{2.3}$$

Отметим, что в (2.3) для некоторых $1 \le i = i_* \le m$ возможен вариант, когда $\tau_i = 0$ (если все $\gamma_{ki} > 0$, но $h_{ki}(t) = t$). Тогда для указанных $i = i_*$ начальные данные (2.2) принимают более простой вид и переходят в соотношения $x_{i_*}(0) = x^0_{i_*} = const \ge 0$. Вместе с тем, для изучаемой системы уравнений исключается случай $\tau_1 = 0, \ldots, \tau_m = 0$, поскольку (2.1) сводится к системе линейных дифференциальных уравнений без запаздывания.

Подробный вывод и интерпретация уравнений системы вида (2.1) представлены в [2]. Здесь кратко отметим, что каждое уравнение системы (2.1) сопровождается интегральными уравнениями для вспомогательных переменных

$$x_{ij}(t) = \int_{h_{ij}(t)}^{t} e^{-\lambda_{ij}(t-a)} \gamma_{ij} x_i(a) da, 1 \le i, j \le m, t \ge 0,$$

формальное дифференцирование которых приводит к дифференциальным уравнениям с переменным запаздыванием

$$\frac{dx_{ij}(t)}{dt} = \gamma_{ij} x_i(t) - \lambda_{ij} x_{ij}(t) - e^{-\lambda_{ij}(t-h_{ij}(t))} \gamma_{ij} x_i(h_{ij}(t)) \dot{h}_{ij}(t),$$

$$1 \le i, j \le m, t \ge 0.$$

Переменные $x_{ij}(t)$ отражают численности групп индивидуумов, находящихся в процессе перехода между различными компартментами, либо находящихся в промежуточных стадиях своего развития, $1 \le i, j \le m$. Поскольку вспомогательные переменные $x_{ij}(t)$ не входят в уравнения системы (2.1), то указанные интегральные и соответствующие им дифференциальные уравнения далее не изучаются.

Соотношения (2.1), (2.2) будем рассматривать как задачу Коши для линейной системы дифференциальных уравнений с запаздыванием. Решением задачи Коши (2.1), (2.2) на промежутке $t \in [0, \infty)$ назовем функцию $x(t) = (x_1(t), \ldots, x_m(t))^T$, непрерывную (покомпонентно) на промежутках $[\tau_i, 0] \cup [0, \infty)$, $1 \le i \le m$, непрерывно дифференцируемую (покомпонентно) на промежутке $[0, \infty)$, удовлетворяющую начальным условиям (2.2) и уравнениям (2.1) для всех $t \in [0, \infty)$ (с учетом правосторонних производных компонент $x(t)$ при $t = 0$).

Учитывая структуру правых частей системы (2.1), включая их линейность по переменным $x_i(t)$, $x_k(h_{ki}(t))$, $1 \le i, k \le m$, положительность параметров $\mu_i$, $1 \le i \le m$, непрерывность и неотрицательность начальных функций в (2.2), получаем, что выполнены предположения (H0) и (H3) из [3]. Используя лемму 5 и теорему 1 из [4], устанавливаем, что задача Коши (2.1), (2.2) имеет на промежутке $[0, \infty)$ единственное решение $x(t)$ и это решение является неотрицательным (покомпонентно).

ISSN 1560-750X
Математические труды, 2024, Том 27, № 3, С. 74-98
Mat. Trudy, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98

Перейдем к изучению условий устойчивости тривиального положения равновесия $x(t) \equiv 0$ системы (2.1), которое возникает как решение задачи Коши (2.1), (2.2) при $x^0(s) = (x_1^0(s), \ldots, x_m^0(s))^T \equiv 0$. Введем дополнительные обозначения и перепишем задачу Коши (2.1), (2.2) в векторно-матричной форме. Опираясь на (2.3), положим, что

$$\tau_* = \min_{1 \le i \le m} \tau_i < 0, \tag{2.4}$$

и доопределим $x^0(s) = (x_1^0(s), \ldots, x_m^0(s))^T$ с помощью соотношений

$$x_i(s) = x_i^0(\tau_i), s \in [\tau_*, \tau_i], 1 \le i \le m. \tag{2.5}$$

Обозначим

$$x(h_{[n]}(t)) = (x_1(h_{1n}(t)), x_2(h_{2n}(t)), \ldots, x_m(h_{mn}(t)))^T, 1 \le n \le m, \tag{2.6}$$

и введем следующие $m \times m$ матрицы:

$$B = \operatorname{diag}(b_{11}, b_{22}, \ldots, b_{mm}) = \operatorname{diag}\big(\mu_1 + \sum_{j=1}^m \gamma_{1j}, \mu_2 + \sum_{j=1}^m \gamma_{2j}, \ldots, \mu_m + \sum_{j=1}^m \gamma_{mj}\big),$$

$$e^{-Bt} = \operatorname{diag}\big(e^{-b_{11}t}, e^{-b_{22}t}, \ldots, e^{-b_{mm}t}\big),$$

$$P_1(t) = \big(p_{ik}^{(1)}(t)\big),\ P_2(t) = \big(p_{ik}^{(2)}(t)\big),\ \ldots, P_m(t) = \big(p_{ik}^{(m)}(t)\big). \tag{2.7}$$

Элементы матриц (2.7) для $1 \le k, i \le m$ имеют вид:

$$p_{1k}^{(1)}(t) = \eta_{k1}(t) e^{-\lambda_{k1}(t - h_{k1}(t))} \dot{h}_{k1}(t) \gamma_{k1}, p_{ik}^{(1)}(t) = 0, i \ne 1,$$

$$p_{2k}^{(2)}(t) = \eta_{k2}(t) e^{-\lambda_{k2}(t - h_{k2}(t))} \dot{h}_{k2}(t) \gamma_{k2},\ p_{ik}^{(2)}(t) = 0, i \ne 2,$$

$$\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots,$$

$$p_{mk}^{(m)}(t) = \eta_{km}(t) e^{-\lambda_{km}(t - h_{km}(t))} \dot{h}_{km}(t) \gamma_{km},\ p_{ik}^{(m)}(t) = 0, i \ne m.$$

Опираясь на (2.4)–(2.7), запишем (2.1), (2.2) в виде

$$\frac{dx(t)}{dt} = -Bx(t) + \sum_{n=1}^m P_n(t) x(h_{[n]}(t)), t \ge 0, \tag{2.8}$$

$$x(s) = x^{(0)}(s), s \in [\tau_*, 0]. \tag{2.9}$$

Обозначим

$$(Fx)(t) = e^{-Bt} x^{(0)}(0) + \int_0^t e^{-B(t-a)} \sum_{n=1}^m P_n(a) x(h_{[n]}(a)) da, t \ge 0, \tag{2.10}$$

понимая под $x = x(t)$ любую функцию, определенную и непрерывную (покомпонентно) на промежутке $[\tau_*, \infty)$, а под $\exp(-Bt)$ – диагональную матрицу, построенную по диагональной матрице $B$. Используя (2.10), от задачи Коши (2.8), (2.9) перейдем к эквивалентной задаче

$$x(t) = (Fx)(t), t \geq 0, x(s) = x^0(s), s \in [\tau_*, 0]. \tag{2.11}$$

Решением задачи (2.11) на промежутке $t \in [0, \infty)$ назовем функцию $x(t)$, непрерывную (покомпонентно) на промежутке $[\tau_*, 0] \cup [0, \infty)$, удовлетворяющую начальному условию и интегральному уравнению в (2.11) для всех $t \in [0, \infty)$.

Один из основных и наиболее развитых методов нахождения условий асимптотической устойчивости тривиального положения равновесия автономных и неавтономных систем линейных дифференциальных уравнений с запаздыванием связан с применением функционалов Ляпунова-Красовского. Фундаментальные основы этого метода изложены, в частности, в [5] (гл. 2, с. 98–119), [6] (гл. 3, с. 135–148), а некоторые современные подходы к конструированию указанных функционалов, в том числе с приложением к моделям живых систем, отражены в [7], [8] и списках цитируемой в этих статьях литературы. Многие результаты по устойчивости систем линейных дифференциальных уравнений с запаздыванием основаны на представлении их решений с помощью матрицы Коши, а также на W-методе Азбелева (см., например, [9] (гл. 2, с. 106–113), [10] и указанные в этих работах ссылки на статьи других авторов).

Изучаемая система (2.8) имеет высокую размерность, является неавтономной и содержит запаздывания, зависящие от времени. Эти особенности затрудняют применение функционалов Ляпунова-Красовского. Представленные ниже результаты существенно опираются на структуру уравнений системы (2.8), позволяющую перейти к системе (2.11), содержащей диагональную матрицу $\exp(-Bt)$, и использовать подход, приведенный в [2]–[4]. Для построения оценок решения системы (2.11) применяется метод монотонных операторов и интегральных неравенств [11] (гл. 3, с. 329–349), [12] (гл. 1, с. 43–59), [13] (с. 140, 141)), а также используются свойства M-матриц [14] (гл. 6, с. 132–142), [15] (гл. 2, с. 269–271). Следуя [5] (с. 91), особо отметим, что для изучаемых дифференциальных уравнений с запаздыванием начальные возмущения по отношению к тривиальному положению равновесия рассматриваются только в форме неотрицательных и непрерывных начальных функций.

В дополнение к (2.7), (2.10) положим, что

$$\widehat{P}_n = \sup_{t \in [0,\infty)} P_n(t) = \big( \sup_{t \in [0,\infty)} p_{ik}^{(n)}(t) \big), 1 \leq n \leq m, \tag{2.12}$$

$$\widehat{P} = \sum_{n=1}^{m} \widehat{P}_n, G = B - \widehat{P}. \tag{2.13}$$

$$(\widehat{F}x)(t) = e^{-Bt}x^{(0)}(0) + \int_0^t e^{-B(t-a)} \sum_{n=1}^{m} \widehat{P}_n x(h_{[n]}(a))da, t \geq 0, \tag{2.14}$$

где как и ранее, под $x = x(t)$ понимается любая функция, определенная и непрерывная (покомпонентно) на промежутке $[\tau_*, \infty)$. Отметим, что матрица $G$, определенная (2.12), (2.13), имеет неположительные внедиагональные элементы.

Примем далее, что неравенства между векторами из $R^m$ понимаются покомпонентно. Неравенство $\xi > 0$ означает, что все компоненты вектора $\xi \in R^m$ положительны. Пусть

$$x(t) = (x_1(t), \ldots, x_m(t))^T, y(t) = (y_1(t), \ldots, y_m(t))^T$$

некоторые вектор-функции. Для каждого фиксированного $t$ неравенства вида $x(t) \leq y(t)$, $x(t) \geq y(t)$ будем понимать покомпонентно. Приведем несколько свойств матриц специального вида. Пусть $S = (s_{ij})$ – $m \times m$ матрица с элементами $s_{ij} \leq 0$, $i \neq j$. Матрицу $S$ назовем невырожденной M-матрицей, если она не вырождена и матрица $S^{-1}$ неотрицательна. Следующие утверждения эквивалентны: 1) $S$ является невырожденной M-матрицей; 2) все собственные числа $S$ имеют положительные вещественные части; 3) все угловые миноры $S$ положительны; 4) существует $\xi \in R^m$, $\xi > 0$, такой, что $S\xi > 0$, 5) существует $\psi \in R^m$, $\psi > 0$, такой, что $S^T\psi > 0$. Имеются и другие эквивалентные утверждения [14] (гл. 6, с. 132–142).

Примем, что матрица $G$, указанная в (2.12), (2.13), является невырожденной M-матрицей. Тогда существует $\xi^{(0)} \in R^m$, $\xi^{(0)} > 0$, такой, что $G\xi^{(0)} > 0$. Для каждой фиксированной начальной функции $x^{(0)}(s)$ из (2.9) можно подобрать такую константу $\alpha_0 > 0$, что вектор $w^{(0)} = \alpha_0\xi^{(0)} > 0$ удовлетворяет неравенствам

$$\widehat{P}w^{(0)} \leq Bw^{(0)}, w^{(0)} \geq x^{(0)}(s), s \in [\tau_*, 0]. \tag{2.15}$$

Пусть для непрерывной функции $z = z(t)$ выполнены следующие условия: $z(s) = x^{(0)}(s)$, $s \in [\tau_*, 0]$, $0 \leq z(t) \leq w^{(0)}$, $t \in [0, \infty)$. Опираясь на (2.14), имеем оценку

$$0 \leq (Fz)(t) \leq (\widehat{F}z)(t) \leq e^{-Bt}x^{(0)}(0) + \int_0^t e^{-B(t-a)}\widehat{P}w^{(0)}da$$

$$= e^{-Bt}x^{(0)}(0) + (E - e^{-Bt})B^{-1}\widehat{P}w^{(0)} \leq w^{(0)}, t \in [0, \infty), \tag{2.16}$$

где $E = \mathrm{diag}(1, 1, \dots, 1)$ – единичная $m \times m$ матрица. Используя (2.15), (2.16), применяя лемму 3 и теорему 2 из [4], получаем, что решение $x = x(t)$ задачи (2.11) существует и единственно на промежутке $[0, \infty)$ и, кроме того, верно

$$0 \le x(s) = x^{(0)}(s) \le w^{(0)}, s \in [\tau_*, 0], 0 \le x(t) \le w^{(0)}, t \in [0, \infty). \qquad (2.17)$$

Из (2.15)–(2.17) следует, что тривиальное положение равновесия $x(t) \equiv 0$ системы (2.1) является устойчивым.

Определим набор функций $\{w^{(k)}(t)\}$ по правилу

$$w^{(0)}(t) = w^{(0)}, t \in [\tau_*, \infty), w^{(k)}(s) = x^{(0)}(s), s \in [\tau_*, 0],$$

$$w^{(k)}(t) = (\widehat{F} w^{(k-1)})(t), t \in [0, \infty), k = 1, 2, 3, \dots \qquad (2.18)$$

Покажем, что для решения $x(t)$ и функций $w^{(k)}(t)$ из набора (2.18) выполнены неравенства

$$0 \le x(t) \le \dots \le w^{(k)}(t) \le w^{(k-1)}(t) \le \dots \le w^{(1)}(t) \le w^{(0)},$$

$$t \in [0, \infty). \qquad (2.19)$$

В самом деле, если $s \in [\tau_*, 0]$, то $x(s) = w^{(1)}(s)$. Полагая далее $t \in [0, \infty)$, из (2.16)–(2.19) устанавливаем, что

$$0 \le x(t) = (Fx)(t) \le (\widehat{F} w^{(0)})(t) = w^{(1)}(t),$$

$$w^{(1)}(t) = e^{-Bt} x^{(0)}(0) + (E - e^{-Bt}) B^{-1} \widehat{P} w^{(0)} \le w^{(0)},$$

$$0 \le w^{(2)}(t) = e^{-Bt} x^{(0)}(0) + \int_0^t e^{-B(t-a)} \sum_{n=1}^{m} \widehat{P}_n w^{(1)}(h_{[n]}(a)) da$$

$$\le e^{-Bt} x^{(0)}(0) + \int_0^t e^{-B(t-a)} \widehat{P} w^{(0)} da = w^{(1)}(t), \qquad (2.20)$$

и по индукции убеждаемся в справедливости цепочки (2.19).

Покажем, что для каждого $k = 1, 2, 3, \dots,$ существует $\lim_{t \to +\infty} w^{(k)}(t) = \widehat{w}^{(k)}$ и, кроме того,

$$0 \le \widehat{w}^{(k)} \le w^{(0)}, \widehat{w}^{(k)} = B^{-1} \widehat{P} \widehat{w}^{(k-1)}, k = 1, 2, 3, \dots \qquad (2.21)$$

Из (2.20) непосредственно получаем, что

$$0 \le \lim_{t \to +\infty} w^{(1)}(t) = \widehat{w}^{(1)} = B^{-1} \widehat{P} w^{(0)} \le w^{(0)}.$$

Используя правило Лопиталя в форме Штольца [16] (с. 115), находим, что существует
$$0 \le \lim_{t\to+\infty} w^{(2)}(t) = \widehat{w}^{(2)} = B^{-1}\widehat{P}\widehat{w}^{(1)} \le w^{(0)}.$$

Далее по индукции устанавливаем существование $\lim_{t\to+\infty} w^{(k)}(t) = \widehat{w}^{(k)}$ и справедливость соотношений (2.21).

Перейдем в (2.19) к пределу при $t \to +\infty$, откуда получим цепочку неравенств

$$0 \le \liminf_{t\to+\infty} x(t) \le \limsup_{t\to+\infty} x(t) \le \dots \le \widehat{w}^{(k)} \le \widehat{w}^{(k-1)} \le \dots \le \widehat{w}^{(1)} \le w^{(0)}. \tag{2.22}$$

Полагая в (2.22) $k \to \infty$, приходим к неравенствам

$$0 \le \liminf_{t\to+\infty} x(t) \le \limsup_{t\to+\infty} x(t) \le w^{(*)}, \tag{2.23}$$

где $w^{(*)} = \lim_{k\to\infty} \widehat{w}^{(k)}$. Переходя в (2.21) к пределу при $k \to \infty$, находим, что $w^{(*)}$ удовлетворяет уравнению $w^{(*)} = B^{-1}\widehat{P}w^{(*)}$ или с учетом (2.13) – уравнению $Gw^{(*)} = 0$. По предположению матрица $G$ не вырождена. Тогда $w^{(*)} = 0$, и из (2.23) следует, что существует $\lim_{t\to+\infty} x(t) = 0$.

В итоге приходим к следующему результату.

**Теорема 1.** *Пусть выполнены все условия относительно параметров и функций, входящих в (2.1), и матрица $G$, определенная соотношениями (2.12), (2.13), является невырожденной M-матрицей. Тогда тривиальное положение равновесия $x(t) \equiv 0$ системы (2.1) является асимптотически устойчивым с учетом выбора начальной функции в форме (2.2).*

## § 3. Устойчивость тривиального положения равновесия линейной модели развития ВИЧ-1 инфекции

Применим результаты § 2 к исследованию математической модели, описывающей динамику развития ВИЧ-1 инфекции в организме человека в течение первых 7–10 суток после инфицирования (начальный период развития инфекции). Для построения модели используем схему развития ВИЧ-1 инфекции в отдельно взятом лимфоузле и более простой вариант модели, предложенные в [17].

**3.1.** В отличие от системы уравнений (2.1) с начальным условием (2.2), структура модели развития ВИЧ-1 инфекции в организме человека предполагает наличие нескольких переменных в отдельно взятом лимфоузле (компартменте). Динамику развития ВИЧ-1 инфекции будем изучать в терминах вирусных частиц и клеток следующего типа:

$T_0$ – CD4$^+$ Т-лимфоциты (клетки-мишени) в фазе $G_0$ клеточного цикла,

$A$ – антиген-презентирующие клетки,

$V$ – вирионы (зрелые вирусные частицы),

$I_0$ – зараженные клетки-мишени в фазе $G_0$ клеточного цикла,

$I_1$ – зараженные клетки-мишени в фазе $G_1$ клеточного цикла,

$I_2$ – зараженные клетки-мишени в фазах $S-G_2-M$ клеточного цикла,

$I_3$ – зараженные клетки-мишени, остановленные в фазе $G_2$ клеточного цикла,

$I_4$ – продуктивно-инфицированные зараженные клетки-мишени.

Положим, что компартменты $N_1$, $N_2$, ..., $N_{m-1}$ означают совокупность лимфоузлов, между которыми перемещаются клетки $I_0$ и вирионы $V$, тогда как компартмент $N_m$ означает кровеносную систему человека. Клетки $I_0$ и вирионы $V$ перемещаются между компартментами по лимфатическим и кровеносным сосудам. Схема перечисленных компартментов и связей между ними в виде ориентированного графа исследована в [18], [19]. Отметим важное обстоятельство. Если клетки $I_0$ и вирионы $V$ могут перемещаться из компартмента $N_k$ в компартмент $N_j$, $1 \leq k, j \leq m$, $k \neq j$, то непосредственное перемещение клеток $I_0$ и вирионов $V$ из $N_j$ в $N_k$ невозможно, за исключением случая $j = m$. Более того, из каждого лимфоузла может выходить только один лимфатический сосуд, но в каждый лимфоузел может входить несколько лимфатический сосудов, соединяющих определенные лимфоузлы.

Обозначим через

$$V_k(t), I_{0,k}(t), I_{1,k}(t), I_{2,k}(t), I_{3,k}(t), I_{4,k}(t), 1 \leq k \leq m-1, V_m(t), I_{0,m}(t) \quad (3.1)$$

численность популяции вирионов $V$ и клеток популяций $I_0 - I_4$ в момент времени $t$, расположенных соответственно в компартментах $N_1$, ..., $N_{m-1}$, $N_m$. Примем, что в течение всего периода моделирования $t \in [0, t_{mod}]$ циркуляция клеток $T_0$, $A$ не рассматривается, а численность популяции этих клеток в компартментах $(T_{0,k}(t), A_k(t))$ является фиксированной и поддерживается на уровнях $T_{0,k}^{(*)} > 0$, $A_k^{(*)} > 0$, $1 \leq k \leq m$.

Полагаем, что в начальный момент времени $t = 0$ в компартменте $N_1$ присутствуют только вирионы в количестве $V_1^{(*)} > 0$, тогда как в остальных компартментах все указанные вирусные частицы и зараженные клетки отсутствуют (данное предположение интерпретируется как ситуация, при которой дендритные клетки, «захватившие» поступившие вирионы в слизистой оболочке, мигрируют в ближайший лимфоузел).

Система уравнений модели состоит из двух блоков. Первый блок содержит основные уравнения, которые определяют динамику ВИЧ-1 инфекции. Второй блок включает вспомогательные уравнения, позволяющие учитывать динамику всей совокупности инфекционных компонент моделируемого процесса.

Система уравнений первого блока имеет вид:

$$\frac{dV_k(t)}{dt} = -(\mu_{V_k} + \sum_{j=1, j\neq k}^{m} \gamma_{V_{k,j}} + \beta_{T_{0,k},V_k} T^*_{0,k}) V_k(t) + \eta_{V_k} I_{4,k}(t)$$

$$+ \sum_{j=1, j\neq k}^{m} e^{-\lambda_{V_{j,k}}(t-h_{j,k}(t))} \gamma_{V_{j,k}} V_j(h_{j,k}(t)) \dot{h}_{j,k}(t), \tag{3.2}$$

$$\frac{dI_{0,k}(t)}{dt} = -(\mu_{I_{0,k}} + \sum_{j=1, j\neq k}^{m} \gamma_{I_{0,k,j}} + \beta_{A_k, I_{0,k}} A^*_k) I_{0,k}(t)$$

$$+ \beta_{T_{0,k},V_k} T^*_{0,k} V_k(t) + \beta_{T_{0,k},I_{4,k}} T^*_{0,k} I_{4,k}(t)$$

$$+ \sum_{j=1, j\neq k}^{m} e^{-\lambda_{I_{0,j,k}}(t-h_{j,k}(t))} \gamma_{I_{0,j,k}} I_{0,j}(h_{j,k}(t)) \dot{h}_{j,k}(t), \tag{3.3}$$

$$\frac{dI_{1,k}(t)}{dt} = -(\mu_{I_{1,k}} + \nu_{I_{1,k}}) I_{1,k}(t) + \beta_{A_k, I_{0,k}} A^*_k I_{0,k}(t), \tag{3.4}$$

$$\frac{dI_{4,k}(t)}{dt} = -\mu_{I_{4,k}} I_{4,k}(t) + 2\, e^{-\lambda_{I_{2,k}} \omega_{I_{2,k}}} \alpha_{I_{2,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t - \omega_{I_{2,k}})$$

$$+ e^{-\lambda_{I_{3,k}} \omega_{I_{3,k}}} \alpha_{I_{3,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t - \omega_{I_{3,k}}),\ 1 \le k \le m-1, \tag{3.5}$$

$$\frac{dV_m(t)}{dt} = -(\mu_{V_m} + \sum_{j=1, j\neq m}^{m} \gamma_{V_{m,j}}) V_m(t)$$

$$+ \sum_{j=1, j\neq m}^{m} e^{-\lambda_{V_{j,m}}(t-h_{j,m}(t))} \gamma_{V_{j,m}} V_j(h_{j,m}(t)) \dot{h}_{j,m}(t), \tag{3.6}$$

$$\frac{dI_{0,m}(t)}{dt} = -(\mu_{I_{0,m}} + \sum_{j=1, j\neq m}^{m} \gamma_{I_{0,m,j}}) I_{0,m}(t)$$

$$+ \sum_{j=1, j\neq m}^{m} e^{-\lambda_{I_{0,j,m}}(t-h_{j,m}(t))} \gamma_{I_{0,j,m}} I_{0,j}(h_{j,m}(t)) \dot{h}_{j,m}(t), \tag{3.7}$$

$$t \ge 0.$$

Система уравнений второго блока имеет вид:

$$\frac{dI_{2,k}(t)}{dt} = \alpha_{I_{2,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t) - \lambda_{I_{2,k}} I_{2,k}(t) - e^{-\lambda_{I_{2,k}} \omega_{I_{2,k}}} \alpha_{I_{2,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t - \omega_{I_{2,k}}), \tag{3.8}$$

$$\frac{dI_{3,k}(t)}{dt} = \alpha_{I_{3,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t) - \lambda_{I_{3,k}} I_{3,k}(t) - e^{-\lambda_{I_{3,k}} \omega_{I_{3,k}}} \alpha_{I_{3,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t - \omega_{I_{3,k}}), \tag{3.9}$$

$$1 \le k \le m-1, \; t \ge 0.$$

В уравнениях (3.2)–(3.9) под производными переменных при $t = 0$ понимаются их правосторонние производные. Отметим, что переменные $I_{2,k}(t)$, $I_{3,k}(t)$ из второго блока явно не входят в уравнения первого блока.

Все функции $h_{j,k}(t)$, используемые в (3.2)–(3.7), полностью аналогичны приведенным в § 2, и удовлетворяют соответствующим ограничениям. Параметры модели (3.2)–(3.9) образуют набор констант, которые имеют следующую интерпретацию.

В (3.2) $\eta_{V_k} > 0$ – интенсивность производства вирусных частиц $V_k$ в расчете на одну клетку $I_{4,k}$, $\mu_{V_k} > 0$ – интенсивность гибели вирионов $V_k$ вследствие различных причин, включая факторы, обусловленные неспецифическим (врожденным) иммунитетом, $\beta_{T_{0,k},V_k} > 0$ – интенсивность контактов клеток $T_{0,k}$ с вирионами $V_k$ в расчете на одну пару $(T_{0,k}, V_k)$. Константы $\gamma_{V_{k,j}} \ge 0$ – интенсивности миграционного оттока вирионов $V_k$ из $N_k$ в $N_j$, $\gamma_{V_{k,k}} = 0$, $\sum_{j=1}^{m} \gamma_{V_{k,j}} > 0$; если $\gamma_{V_{k,j}} > 0$ и $j \ne m$, то $\gamma_{V_{j,k}} = 0$. Константы $\lambda_{V_{j,k}} \ge 0$ – интенсивности гибели вирионов $V$ вследствие различных причин в процессе перемещения от $N_j$ до $N_k$.

В (3.3) $\mu_{I_{0,k}} > 0$ – интенсивность гибели клеток $I_{0,k}$ вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения, константа $\beta_{A_k,I_{0,k}} > 0$ означает интенсивность контактов клеток $A_k$ с клетками $I_{0,k}$ в расчете на одну пару $(A_k, I_{0,k})$, $\beta_{T_{0,k},I_{4,k}}$ – интенсивность контактов клеток $T_{0,k}$ с клетками $I_{4,k}$ в расчете на одну пару $(T_{0,k}, I_{4,k})$. Константы $\gamma_{I_{0,k,j}} \ge 0$ – интенсивности миграционного оттока клеток $I_{0,k}$ из $N_k$ в $N_j$, $\gamma_{I_{0,k,k}} = 0$, $\sum_{j=1}^{m} \gamma_{I_{0,k,j}} > 0$; если $\gamma_{I_{0,k,j}} > 0$ и $j \ne m$, то $\gamma_{I_{0,j,k}} = 0$. Константы $\lambda_{I_{0,j,k}} \ge 0$ – интенсивности гибели клеток $I_0$ в процессе перемещения от $N_j$ до $N_k$ вследствие естественного механизма апоптоза, под влиянием вирусного заражения и других факторов.

В (3.4) $\mu_{I_{1,k}} > 0$ – интенсивность гибели клеток $I_{1,k}$ вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения, константа $\nu_{I_{1,k}} > 0$ задает интенсивность перехода клеток $I_{1,k}$ из фазы $G_1$ в фазы $S - G_2 - M$ клеточного цикла.

В (3.5), (3.8), (3.9) $\mu_{I_{4,k}}$ – интенсивность гибели клеток $I_{4,k}$ в процессе производства вирусных частиц $V_k$, $\mu_{I_2}$, $\mu_{I_3}$ – интенсивности гибели клеток $I_2$, $I_3$ вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения, $\alpha_{I_2}$, $\alpha_{I_3}$ отражают доли клеток $I_1$, завершающих пребывание в фазе $G_1$ клеточного цикла и превращающихся соответственно в клетки $I_2$, $I_3$, $\alpha_{I_2} + \alpha_{I_3} < 1$. Запаздывание $\omega_{I_{2,k}}$ – суммарная продолжительность фаз $S - G_2 - M$ клеточного цикла для клеток $I_{2,k}$, превращающихся после деления в клетки $I_{4,k}$, запаздывание $\omega_{I_{3,k}}$ – продолжительность периода до превращения клеток $I_{3,k}$ в клетки $I_{4,k}$ (без деления) после прохождения клетками $I_{3,k}$ фазы $S$ и остановки в фазе $G_2$ клеточного цикла.

ISSN 1560-750X
Математические труды, 2024, Том 27, № 3, С. 74-98
Mat. Trudy, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98

Константы $p_{I_{2,k}} = \exp(-\lambda_{I_{2,k}}\omega_{I_{2,k}})$, $p_{I_{3,k}} = \exp(-\lambda_{I_{3,k}}\omega_{I_{3,k}})$ означают доли клеток $I_{2,k}$, $I_{3,k}$, доживших до их превращения в клетки $I_{4,k}$. Отметим, что константа $1-(\alpha_{I_{2,k}}+\alpha_{I_{3,k}})$ учитывает долю клеток $I_{1,k}$, завершающих пребывание в фазе $G_1$ клеточного цикла и превращающихся в клетки $I_{+,k}$, которые в модели не рассматриваются.

В (3.6) $\mu_{V_m} > 0$ – интенсивность гибели вирионов $V_m$ вследствие различных причин, включая факторы, обусловленные неспецифическим (врожденным) иммунитетом, $\gamma_{V_{m,j}} \geq 0$ – интенсивности миграционного оттока вирионов $V_m$ из $N_m$ в $N_j$, $\gamma_{V_{m,m}} = 0$, $\sum_{j=1}^{m}\gamma_{V_{m,j}} > 0$.

В (3.7) $\mu_{I_{0,m}} > 0$ – интенсивность гибели клеток $I_{0,m}$ вследствие естественного механизма апоптоза и под влиянием вирусного заражения, константы $\gamma_{I_{0,m,j}} \geq 0$ – интенсивности миграционного оттока клеток $I_{0,m}$ из $N_m$ в $N_j$, $\gamma_{I_{0,m,m}} = 0$, $\sum_{j=1}^{m}\gamma_{I_{0,m,j}} > 0$.

Систему уравнений (3.2)–(3.9) дополним начальными данными для переменных (3.1):

$$V_1(t) = V_1^{(0)}(t), V_j(t) = 0, 2 \leq j \leq m,$$

$$I_{0,k}(t) = I_{1,k}(t) = I_{4,k}(t) = 0, 1 \leq k \leq m-1, I_{0,m}(t) = 0, t \in [-t_d, 0], \quad (3.10)$$

$$I_{2,k}(t) = I_{3,k}(t) = 0, t \in [-t_d, 0]. \quad (3.11)$$

В (3.10), (3.11) константа $t_d > 0$ задает максимальное запаздывание, построенное с учетом всех запаздывающих переменных. Под $V_1^{(0)}(t)$ понимается неотрицательная, непрерывная функция, отличная от нуля и монотонно возрастающая в малой левой окрестности $t = 0$, $V_1^{(0)}(0) = V_1^{(*)} > 0$. Такая функция описывает относительно быстрое поступление вирионов в первый лимфоузел после инфицирования человека. Нулевые значения остальных переменных в (3.10), (3.11) интерпретируются как отсутствие в лимфоузлах вирионов и клеток указанного типа до момента $t = 0$ включительно.

Решение системы (3.2)–(3.9) с начальным условием (3.10), (3.11) понимается также, как и решение задачи Коши (2.1), (2.2). Поскольку переменные $I_{2,k}(t)$, $I_{3,k}(t)$, $1 \leq k \leq m-1$, не входят в уравнения первого блока, то достаточно рассмотреть задачу Коши (3.2)–(3.7), (3.10). По аналогии с § 2 получаем, что задача Коши (3.2)–(3.7), (3.10) имеет на промежутке $t \in [0, \infty)$ единственное решение

$$V_k(t), I_{0,k}(t), I_{1,k}(t), I_{4,k}(t), 1 \leq k \leq m-1, V_m(t), I_{0,m}(t),$$

и это решение является неотрицательным (покомпонентно).

Интегрируя (3.8), (3.9) по формуле вариации постоянной с учетом начальных данных (3.11) и выполняя промежуточные выкладки, приходим к интегральному выражению переменных $I_{2,k}(t)$, $I_{3,k}(t)$ через $I_{1,k}(t)$:

$$I_{2,k}(t) = \int_0^{\omega_{I_{2,k}}} e^{-\lambda_{I_{2,k}}\theta}\, \alpha_{I_{2,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t-\theta)d\theta,$$

$$I_{3,k}(t) = \int_0^{\omega_{I_{3,k}}} e^{-\lambda_{I_{3,k}}\theta}\, \alpha_{I_{3,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t-\theta)d\theta,$$

$$1 \le k \le m-1,\ t \ge 0. \tag{3.12}$$

Соотношения (3.12) учитывают вклад клеток $I_{2,k}$, $I_{3,k}$ в численность всех инфекционных компонент в момент времени $t$. Кроме того, (3.12) позволяют оценить поведение $I_{2,k}(t)$, $I_{3,k}(t)$ в зависимости от поведения $I_{1,k}(t)$. Зафиксируем $1 \le k \le m-1$ и примем, что $0 \le I_{1,k}(t) \le I_{1,k}^{(*)}$, $t \in [0,\infty)$, $I_{1,k}(t) \to 0$ при $t \to +\infty$, где $I_{1,k}^{(*)}$ – положительная константа. Из (3.12) следует, что

$$0 \le I_{2,k}(t) \le c_{2,k} I_{1,k}^{(*)}, 0 \le I_{3,k}(t) \le c_{3,k} I_{1,k}^{(*)}, t \in [0,\infty),$$

$$I_{2,k}(t) \to 0, I_{3,k}(t) \to 0 \text{ при } t \to +\infty, \tag{3.13}$$

где константы $c_{2,k} > 0$, $c_{3,k} > 0$ находятся путем интегрирования соответствующих выражений в (3.12). Соотношения (3.13) естественным образом учитываются при исследовании устойчивости тривиального положения равновесия исходной системы уравнений без привлечения уравнений второго блока.

**3.2.** Для каждого $1 \le k \le m-1$ рассмотрим группу уравнений системы (2.2)–(2.5) без учета притока компонентов $V_k$, $I_{0,k}$, но сохраняя их оттоки:

$$\frac{dV_k(t)}{dt} = -(\mu_{V_k} + \sum_{j=1, j\ne k}^{m} \gamma_{V_{k,j}} + \beta_{T_{0,k},V_k} T_{0,k}^*)V_k(t) + \eta_{V_k} I_{4,k}(t), \tag{3.14}$$

$$\frac{dI_{0,k}(t)}{dt} = -(\mu_{I_{0,k}} + \sum_{j=1, j\ne k}^{m} \gamma_{I_{0,k,j}} + \beta_{A_k,I_{0,k}} A_k^*)I_{0,k}(t)$$

$$+\beta_{T_{0,k},V_k} T_{0,k}^* V_k(t) + \beta_{T_{0,k},I_{4,k}} T_{0,k}^* I_{4,k}(t), \tag{3.15}$$

$$\frac{dI_{1,k}(t)}{dt} = -(\mu_{I_{1,k}} + \nu_{I_{1,k}})I_{1,k}(t) + \beta_{A_k,I_{0,k}} A_k^* I_{0,k}(t), \tag{3.16}$$

$$\frac{dI_{4,k}(t)}{dt} = -\mu_{I_{4,k}} I_{4,k}(t) + 2\, e^{-\lambda_{I_{2,k}}\omega_{I_{2,k}}} \alpha_{I_{2,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t-\omega_{I_{2,k}})$$

$$+ e^{-\lambda_{I_{3,k}}\omega_{I_{3,k}}} \alpha_{I_{3,k}} \nu_{I_{1,k}} I_{1,k}(t-\omega_{I_{3,k}}). \tag{3.17}$$

Обозначим $y_k(t) = (V_k(t), I_{0,k}(t), I_{1,k}(t), I_{4,k}(t))^T$ и перепишем систему уравнений (3.14)–(3.17) в форме

$$\frac{dy_k(t)}{dt} = -B_k y_k(t) + H_k^{(1)} y_k(t) + H_k^{(2)} y_k(t-\omega_{I_{2,k}}) + H_k^{(3)} y_k(t-\omega_{I_{3,k}}), \quad (3.18)$$

где $B_k$ – диагональная матрица с положительными элементами на главной диагонали, ненулевые элементы матриц $H_k^{(1)}$, $H_k^{(2)}$, $H_k^{(3)}$ положительны.

Система (3.18) относится к системам уравнений Важевского или позитивным системам с запаздыванием (см. определения и краткий обзор в [7], [20]), для исследования которых можно использовать свойства невырожденных M-матриц. Введем матрицу $Q_k = (q_{ij}^{(k)})$, построенную по правым частям системы (3.18), а именно:

$$Q_k = B_k - \sum_{j=1}^{3} H_k^{(j)} = \begin{pmatrix} q_{11}^{(k)} & 0 & 0 & -q_{14}^{(k)} \\ -q_{21}^{(k)} & q_{22}^{(k)} & 0 & -q_{24}^{(k)} \\ 0 & -q_{32}^{(k)} & q_{33}^{(k)} & 0 \\ 0 & 0 & -q_{43}^{(k)} & q_{44}^{(k)} \end{pmatrix}, \quad (3.19)$$

где

$$q_{11}^{(k)} = \mu_{V_k} + \sum_{j=1, j\neq k}^{m} \gamma_{V_{k,j}} + \beta_{T_{0,k},V_k} T_{0,k}^*, \; q_{14}^{(k)} = \eta_{V_k},$$

$$q_{21}^{(k)} = \beta_{T_{0,k},V_k} T_{0,k}^*, \; q_{22}^{(k)} = \mu_{I_{0,k}} + \sum_{j=1, j\neq k}^{m} \gamma_{I_{0,k,j}} + \beta_{A_k,I_{0,k}} A_k^*, \; q_{24}^{(k)} = \beta_{T_{0,k},I_{4,k}} T_{0,k}^*,$$

$$q_{32}^{(k)} = \beta_{A_k,I_{0,k}} A_k^*, \; q_{33}^{(k)} = \mu_{I_{1,k}} + \nu_{I_{1,k}},$$

$$q_{43}^{(k)} = (2\, e^{-\lambda_{I_{2,k}}\omega_{I_{2,k}}} \alpha_{I_{2,k}} + e^{-\lambda_{I_{3,k}}\omega_{I_{3,k}}} \alpha_{I_{3,k}}) \nu_{I_{1,k}}, \; q_{44}^{(k)} = \mu_{I_{4,k}}.$$

Видно, что система (3.18) имеет тривиальное положение равновесия $y_k(t) \equiv 0$. Опираясь на структуру уравнений системы (3.18), матрицы $Q_k$ и результаты [21], приходим к следующим утверждениям: если $\det Q_k > 0$, то тривиальное положение равновесия $y_k(t) \equiv 0$ является асимптотически устойчивым, если $\det Q_k < 0$, то – неустойчивым.

Отметим без детального доказательства еще одно важное свойство. Пусть $\det Q_k = 0$. Имеем, что первые три главные диагональные миноры матрицы $Q_k$ положительны и $Q_k$ является неразложимой матрицей. Тогда существует $\xi \in R^4$, $\xi > 0$, такой, что $Q_k \xi = 0$. Если $y_k^{(0)}(s) \geq 0$ – непрерывная начальная функция для системы (3.18), то существует константа $a_k > 0$, такая, что $Q_k(a_k\xi) = 0$, и выполнено неравенство

$$a_k \xi \geq y_k^{(0)}(s), s \in [-\omega_k, 0] = [-\max\{\omega_{I_{2,k}}, \omega_{I_{3,k}}\}, 0].$$

По аналогии с соотношениями (2.15)–(2.17) можно записать оценки

$$0 \le y_k(s) = y_k^{(0)}(s) \le a_k\xi, s \in [-\omega_k, 0], 0 \le y_k(t) \le a_k\xi, t \in [0, \infty),$$

из которых вытекает устойчивость тривиального положения равновесия $y_k(t) \equiv 0$.

Перепишем неравенства $\det Q_k > 0$, $\det Q_k \le 0$ в терминах неравенств относительно константы

$$R_0^{(k)} = \frac{q_{32}^{(k)} q_{43}^{(k)} \big( q_{21}^{(k)} q_{14}^{(k)} + q_{24}^{(k)} q_{11}^{(k)} \big)}{q_{11}^{(k)} q_{22}^{(k)} q_{33}^{(k)} q_{44}^{(k)}}, \tag{3.20}$$

которую назовем базовым репродуктивным числом для компартмента $N_k$. Соотношения $R_0^{(k)} < 1$, $R_0^{(k)} = 1$, $R_0^{(k)} > 1$ задают ограничения на параметры модели, при которых тривиальное положение равновесия $y_k(t) \equiv 0$ соответственно асимптотически устойчиво, устойчиво и неустойчиво.

**3.3.** Вернемся к задаче Коши (3.2)–(3.7), (3.10) и получим достаточные условия асимптотической устойчивости ее тривиального решения. В дополнение к матрицам $Q_k$, заданным (3.19), положим, что

$$Q_m = \operatorname{diag}\big(q_{11}^{(m)}, q_{22}^{(m)}\big)$$
$$= \operatorname{diag}\Big(\mu_{V_m} + \sum_{j=1, j\ne m}^{m} \gamma_{V_{m,j}}, \mu_{I_{0,m}} + \sum_{j=1, j\ne m}^{m} \gamma_{I_{0,m,j}}\Big), \tag{3.21}$$

где $q_{11}^{(m)} > 0$, $q_{22}^{(m)} > 0$. Пусть, кроме того, $y_m(t) = (V_m(t), I_{0,m}(t))$, а под $y_k(t)$, введенными в п. 3.2, будем понимать вектор-функции в виде строк. Учитывая размерность системы (3.2)–(3.7), определим составную переменную

$$y(t) = (y_1(t), y_2(t), \dots, y_{m-1}(t), y_m(t))^T, \tag{3.22}$$

включающую $\ell = 4(m-1) + 2 = 4m - 2$ компонент. Обозначим:

$$\widehat{\gamma}_{V_{j,k}} = \gamma_{V_{j,k}} \sup_{t\in[0,\infty)} \{e^{-\lambda_{V_{j,k}}(t-h_{j,k}(t))} \dot{h}_{j,k}(t)\},$$
$$\widehat{\gamma}_{I_{0,j,k}} = \gamma_{I_{0,j,k}} \sup_{t\in[0,\infty)} \{e^{-\lambda_{I_{0,j,k}}(t-h_{j,k}(t))} \dot{h}_{j,k}(t)\},$$
$$1 \le j, k \le m, j \ne k. \tag{3.23}$$

Опираясь на (3.22), (3.23), введем набор вспомогательных матриц:

$$Q_{j,k} = \begin{pmatrix} \widehat{\gamma}_{V_{j,k}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \widehat{\gamma}_{I_{0,j,k}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, 1 \le j, k \le m-1, j \ne k,$$

$$Q_{m,k} = \begin{pmatrix} \widehat{\gamma}_{V_{m,k}} & 0 \\ 0 & \widehat{\gamma}_{I_{0,m,k}} \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, 1 \le k \le m-1,$$

$$Q_{j,m} = \begin{pmatrix} \widehat{\gamma}_{V_{j,m}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \widehat{\gamma}_{I_{0,j,m}} & 0 & 0 \end{pmatrix}, 1 \le j \le m-1. \tag{3.24}$$

Используя (3.23), (3.24), определим составную матрицу

$$G_\ell = \begin{pmatrix} Q_1 & -Q_{2,1} & -Q_{3,1} & \dots & -Q_{m-1,1} & -Q_{m,1} \\ -Q_{1,2} & Q_2 & -Q_{3,2} & \dots & -Q_{m-1,2} & -Q_{m,2} \\ -Q_{1,3} & -Q_{2,3} & Q_3 & \dots & -Q_{m-1,3} & -Q_{m,3} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ -Q_{1,m-1} & -Q_{2,m-1} & -Q_{3,m-1} & \dots & Q_{m-1} & -Q_{m,m-1} \\ -Q_{1,m} & -Q_{2,m} & -Q_{3,m} & \dots & -Q_{m-1,m} & Q_m \end{pmatrix}. \tag{3.25}$$

Отметим, что внедиагональные элементы матрицы (3.25) не положительны.

Все выкладки и оценки из § 2 полностью переносятся на решение задачи Коши (3.2)–(3.7), (3.10) относительно переменной (3.22) с учетом структуры правых частей уравнений системы (3.2)–(3.7) и матрицы (3.25). В итоге приходим к следующему утверждению.

**Теорема 2.** *Пусть выполнены все условия относительно параметров и функций, входящих в (3.2)–(3.7), и матрица $G_\ell$, определенная соотношениями (3.23)–(3.25), является невырожденной M-матрицей. Тогда тривиальное положение равновесия $y(t) \equiv 0$ системы (3.2)–(3.7) является асимптотически устойчивым с учетом выбора начальной функции в форме (3.10).*

Отметим некоторые частные случаи, упрощающие проверку $G_\ell$ на принадлежность к семейству невырожденных M-матриц. Во-первых, необходимо потребовать, чтобы все подматрицы $Q_1, Q_2, Q_3, \dots, Q_{m-1}$, заданные (3.19), являлись бы невырожденными M-матрицами. Другими словами, необходимо, чтобы неравенство $R_0^{(k)} < 1$ выполнялось для каждого $1 \le k \le m-1$, где $R_0^{(k)}$ задан формулой (3.20). Во-вторых, из описания параметров уравнений (3.2), (3.3) вытекают следующие соотношения: если $\widehat{\gamma}_{V_{j,k}} > 0$, $\widehat{\gamma}_{I_{0,j,k}} > 0$ и $k \ne m$, то $\widehat{\gamma}_{V_{k,j}} = 0$, $\widehat{\gamma}_{I_{0,k,j}} = 0$. Пусть, в частности, $\widehat{\gamma}_{V_{1,2}} > 0$, $\widehat{\gamma}_{V_{1,3}} > 0$, $\widehat{\gamma}_{I_{0,1,2}} > 0$, $\widehat{\gamma}_{I_{0,1,3}} > 0$. Тогда $Q_{2,1} \equiv 0$, $Q_{3,1} \equiv 0$, что существенно упрощает проверку на положительность определителя подматрицы

$$\begin{pmatrix} Q_1 & -Q_{2,1} & -Q_{3,1} \\ -Q_{1,2} & Q_2 & -Q_{3,2} \\ -Q_{1,3} & -Q_{2,3} & Q_3 \end{pmatrix}.$$

Аналогичные выводы можно получить и для других подматриц, включая подматрицы размера $4 \times 4$ и более.

Если для системы (3.2)–(3.7) заданы числовые значения всех параметров, то следует использовать комбинацию аналитических и численных методов линейной алгебры. Так, возможный способ проверки $G_\ell$ на принадлежность к семейству невырожденных М-матриц и алгоритм поиска $\xi \in R^\ell$, $\xi > 0$, $G_\ell \xi > 0$, приведены в [3] (лемма 2) и [22] (п. 2). Еще один способ указан в [23], и требует изучения неотрицательной матрицы, построенной на основе $G_\ell$. Кроме того, можно найти собственные числа матрицы $G_\ell$ и проверить условие того, что вещественные части всех собственных чисел положительны.

## § 4. Заключение

В работе описан подход к исследованию устойчивости тривиальных положений равновесия компартментных моделей динамики популяций на основе линейных дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием. С точки зрения приложений важным аспектом представленных моделей является параметризация процесса перемещения индивидуумов различных популяций между компартментами, а также и процесса пребывания индивидуумов в определенных стадиях своего развития. Для компартментной модели динамики ВИЧ-1 инфекции такая параметризация позволяет отказаться от явного использования уравнений гидродинамики, описывающих течение лимфы между лимфоузлами. Вместе с тем, применение уравнений гидродинамики дает возможность оценить длительности перемещений клеток и вирионов между соседними лимфоузлами [24], [25].

Система уравнений модели (3.2)–(3.9), (3.10), (3.11) допускает естественное развитие, основанное на более детальном и глубоком описании процессов, происходящих в отдельно взятом лимфоузле. Так, например, модель, представленная в [17], содержит одиннадцать переменных, но исследование устойчивости тривиального положения равновесия сводится к системе уравнений для четырех переменных. Если модель из [17] использовать вместо системы (3.14)–(3.17), то последующие аналитические выкладки приведут к матрице $\widehat{G}_\ell$, которая будет отличаться от $G_\ell$ более плотно заполненными матрицами $\widehat{Q}_k$ – аналогами матриц $Q_k$, $1 \leq k \leq m-1$. Аналогичная ситуация возникает и в случае, когда в отдельно взятом лимфоузле явно учитываются компоненты иммунного ответа, и модель динамики ВИЧ-1 инфекции представлена в форме нелинейной системы дифференциальных уравнений с запаздыванием [26]. В каждом из перечисленных случаев возможно применение теоремы 2, но проверка $\widehat{G}_\ell$ на принадлежность к семейству невырожденных М-матриц с помощью аналитических выкладок, включая частные неравенства, существенно усложняется.

ISSN 1560-750X
Математические труды, 2024, Том 27, № 3, С. 74-98
Mat. Trudy, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98

В завершение отметим, что для подробного исследования компартментной модели развития ВИЧ-1 инфекции необходимо привлечение численных методов и специализированных программ для решения дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием. Здесь могут быть использованы результаты работ [27]–[29] и содержащиеся в них ссылки на специализированные комплексы программ.

## Список литературы


1. *Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты.* 3-изд. М.: Наука, 1991.

2. *Перцев Н. В.* Применение дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием в компартментных моделях живых систем // *Сиб. жур. инд. мат.* 2021. Т. 24, № 3. С. 55–73.

3. *Перцев Н. В.* Двусторонние оценки на решения задачи Коши для систем линейных дифференциальных уравнений Важевского с запаздыванием // *Сиб. мат. журн.* 2013. Т. 54, № 6. С. 1368–1379.

4. *Перцев Н. В.* Глобальная разрешимость и оценки решений задачи Коши для функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием, используемых в моделях живых систем // *Сиб. мат. журн.* 2018. Т. 59, № 1. С. 143–157.

5. *Колмановский В. Б., Носов В. Р. Устойчивость и периодические режимы регулируемых систем с последействием.* М.: Наука, 1981.

6. *Эльсгольц Л. Э., Норкин С. Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом.* М.: Наука, 1971.

7. *Александров А. Ю.* Построение функционалов Ляпунова-Красовского для некоторых классов позитивных систем с запаздыванием // *Сиб. мат. журн.* 2018. Т. 59, № 5. С. 957–969.

8. *Demidenko G. V., Matveeva I. I.* The second Lyapunov method for time-delay systems // *In: Functional Differential Equations and Applications* (Editors: Domoshnitsky A., Rasin A., Padhi S.). Series: Springer Proceedings in Mathematics & Statistics. Singapore: Springer Nature, 2021. V. 379. P. 145–167.

9. *Азбелев Н. В., Максимов В. П., Рахматуллина Л. Ф. Элементы современной теории функционально-дифференциальных уравнений. Методы и приложения.* М.: Институт компьютерных исследований, 2002.

10. *Гусаренко С. А.* Критерий устойчивости линейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом // *Изв. вузов. Матем.* 2022. № 12. С. 34–56.

11. *Коллатц Л. Функциональный анализ и вычислительная математика.* М.: Мир, 1969.

12. *Красносельский М. А., Вайникко Г. М., Забрейко П. П., Рутицкий Я. Б., Стеценко В. Я. Приближенное решение операторных уравнений.* М.: Наука, 1969.

13. *Цалюк З. Б.* Интегральные уравнения Вольтерра // *Сер. Мат. анализ.* / Итоги науки и техники. 1977. Т. 15. С. 131–198.

14. *Berman A., Plemmons R. J. Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences.* New York: Academic Press, 1979.

15. *Воеводин В. В., Кузнецов Ю. А. Матрицы и вычисления.* М.: Наука, 1984.

16. *Демидович Б. П. Лекции по математической теории устойчивости.* М.: Наука, 1967.

17. *Перцев Н. В., Бочаров Г .А., Логинов К. К.* Математическое моделирование начального этапа развития ВИЧ-1 инфекции в лимфоузле // *Мат. биол. биоинф.* 2024. Т. 19, № 1. С. 112–154.

18. *Nakaoka S., Shingo I., Sato K.* Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network // *J. Math. Biol.* 2016. V. 72. P. 909–938.

19. *Savinkov R., Grebennikov D., Puchkova D., Chereshnev V., Sazonov I., Bocharov G.* Graph Theory for Modeling and Analysis of the Human Lymphatic System // *Mathematics.* 2020. V. 8, Issue 12. P. 2236.

20. *Оболенский А. Ю.* Об устойчивости решений автономных систем Важевского с запаздыванием // *Укр. мат. журн.* 1983. Т. 35. С. 574–579.

21. *Перцев Н. В.* Об устойчивости решений линейных дифференциальных уравнений с запаздыванием, возникающих в моделях живых систем // *Мат. труды.* 2019. Т. 22, № 2. С. 157–174.

22. *Перцев Н. В., Логинов К. К.* Нахождение параметров экспоненциальных оценок решений задачи Коши для некоторых систем линейных дифференциальных уравнений с запаздыванием // *Сиб. элект. мат. изв.* 2021. V. 18, № 2. С. 1307–1318.

ISSN 1560-750X
Математические труды, 2024, Том 27, № 3, С. 74-98
Mat. Trudy, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98

23. *Разжевайкин В. Н., Тыртышников Е. Е.* О построении индикаторов устойчивости неотрицательных матриц // *Мат. заметки.* 2021. Т. 109, Вып. 3. С. 407–418.

24. *Mozokhina A. S., Mukhin S. I., Lobov G. I.* Pump efficiency of lymphatic vessels: numeric estimation // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Mod.* 2019. V. 34, № 5. P. 261–268.

25. *Mozokhina A. S., Mukhin S. I.* Some exact solutions to the problem of a liquid flow in a contracting elastic vessel // *Math. Models and Comp. Simul.* 2019. V. 11. P. 894–904.

26. *Pertsev N., Loginov K., Bocharov G.* Nonlinear effects in the dynamics of HIV-1 infection predicted by mathematical model with multiple delays // *Disc. Cont. Dyn. Syst. – Series S.* 2020. V. 13, № 9. P. 2365–2384.

27. *Baker C. T. H., Paul C. A. H.* Issues in the numerical solution of evolutionary delay differential equations // *Adv. Comp. Math.* 1995. № 3. P. 171–196.

28. *Baker C. T. H.* Retarded differential equations // *J. Comp. Appl. Math.* 2000. V. 125. P. 309–335.

29. *Baker C. T. H., Bocharov G. A., Paul C. A. H., Rihan F. A.* Computational modelling with functional differential equations: Identification, selection, and sensitivity // *Appl. Num. Math.* 2005. V. 53. P. 107–129.

## References

1. *Marchuk G. I. Mathematical models in immunology. Computational methods and experiments.* 3-end. Moscow: Nauka, 1991 (in Russian).

2. *Pertsev N. V.* Application of differential equations with variable delay in the compertmental models of living systems // *Sib. J. Ind. Math.* 2021. V. 24, № 3. P. 55–73.

3. *Pertsev N. V.* Two-sided estimates for solutions to the Cauchy problem for wazewski linear differential systems with delay // *Sib. Math. J.* 2013. V. 54, № 6. P. 1368–1379.

4. *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.* 2018. V. 59, № 1. P. 143–157.

5. *Kolmanovskii V. B., Nosov V. R. Stability and periodic regimes of controlled systems with aftereffect.* Moscow: Nauka, 1981 (in Russian).

6. *El'sgolts L. E., Norkin S. B. An introduction to the theory of differential equations with a deviating argument.* Moscow: Nauka, 1971 (in Russian).

7. *Aleksandrov A. Yu.* Construction of the Lyapunov–Krasovskii functionals for some classes of positive delay systems // *Sib. Math. J.* 2018. V. 59, № 5. P. 957–969.

8. *Demidenko G. V., Matveeva I. I.* The second Lyapunov method for time-delay systems // *In: Functional Differential Equations and Applications* (Editors: Domoshnitsky A., Rasin A., Padhi S.). Series: Springer Proceedings in Mathematics & Statistics. Singapore: Springer Nature, 2021. V. 379. P. 145–167.

9. *Azbelev N. V., Maksimov V. P., Rakhmatullina L. F. Elements of the modern theory of functional-differential equations. Methods and applications.* Moscow: Institute of Computer Science, 2002 (in Russian).

10. *Gusarenko S. A.* Stability criterion for linear differential equations with a delayed argument // *Russ. Math.* 2022. № 12. P. 34–56.

11. *Collatz L. Functional analysis and computational mathematics.* Moscow: Mir, 1969 (in Russian).

12. *Krasnosel'skii M. A., Vainikko G. M., Zabreiko P. P., Rutitskii Ya. B., Stetsenko V. Ya. Approximate Solution of Operator Equations.* Moscow: Nauka, 1969 (in Russian).

13. *Tsalyuk Z. B.* Volterra integral equations // *Ser. Mat. Analiz.* / Results of Science and Technology. 1977. V. 15. P. 131–198 (in Russian).

14. *Berman A., Plemmons R. J. Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences.* New York: Academic Press, 1979.

15. *Voevodin V. V., Kuznetsov Yu. A. Matrices and Calculations.* Moscow: Nauka, 1984 (in Russian).

16. *Demidovich B. P. Lectures on mathematical theory of stability.* Moscow: Nauka, 1967 (in Russian).

17. *Pertsev N. V., Bocharov G. A., Loginov K. K.* Mathematical Modeling of the Initial Period of Spread of HIV-1 Infection in the Lymphatic Node // *Math. Biol. Bioinf.* 2024. V. 19, № 1. P. 112–154.


ISSN 1560-750X
Математические труды, 2024, Том 27, № 3, С. 74-98
Mat. Trudy, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98

18. *Nakaoka S., Shingo I., Sato K.* Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network // *J. Math. Biol.* 2016. V. 72. P. 909–938.

19. *Savinkov R., Grebennikov D., Puchkova D., Chereshnev V., Sazonov I., Bocharov G.* Graph Theory for Modeling and Analysis of the Human Lymphatic System // *Mathematics.* 2020. V. 8, Issue 12. P. 2236.

20. *Obolenskii A. Yu.* Stability of solutions of autonomous wazewski systems with delayed action // *Ukr. Math. J.* 1983. V. 35. P. 574–579.

21. *Pertsev N. V.* Stability of linear delay differential equations arising in models of living systems // *Sib. Adv. Math.* 2019. V. 22, № 2. P. 157–174.

22. *Pertsev N. V., Loginov K. K.* Finding the parameters of exponential estimates of solutions to the Cauchy problem for some systems of linear delay differential equations // *Sib. Electron. Math. Izv.* 2021. V. 18, № 2. P. 1307–1318.

23. *Razzhevaikin V. N., Tyrtyshnikov E. E.* On the Construction of Stability Indicators for Nonnegative Matrices // *Math Notes.* 2021. V. 109, Issue 3. P. 407–418.

24. *Mozokhina A. S., Mukhin S. I., Lobov G. I.* Pump efficiency of lymphatic vessels: numeric estimation // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Mod.* 2019. V. 34, № 5. P. 261–268.

25. *Mozokhina A. S., Mukhin S. I.* Some exact solutions to the problem of a liquid flow in a contracting elastic vessel // *Math. Models and Comp. Simul.* 2019. V. 11. P. 894–904.

26. *Pertsev N., Loginov K., Bocharov G.* Nonlinear effects in the dynamics of HIV-1 infection predicted by mathematical model with multiple delays // *Disc. Cont. Dyn. Syst. – Series S.* 2020. V. 13, № 9. P. 2365–2384.

27. *Baker C. T. H., Paul C. A. H.* Issues in the numerical solution of evolutionary delay differential equations // *Adv. Comp. Math.* 1995. № 3. P. 171–196.

28. *Baker C. T. H.* Retarded differential equations // *J. Comp. Appl. Math.* 2000. V. 125. P. 309–335.

29. *Baker C. T. H., Bocharov G. A., Paul C. A. H., Rihan F. A.* Computational modelling with functional differential equations: Identification, selection, and sensitivity // *Appl. Num. Math.* 2005. V. 53. P. 107–129.

ISSN 1560-750X
Математические труды, 2024, Том 27, № 3, С. 74-98
Mat. Trudy, 2024, V. 27, N. 3, P. 74-98

**Информация об авторе**

**Николай Викторович Перцев**, доктор физико-математических наук, профессор

SPIN-код: 9626-6689, AuthorID: 123164

Scopus Author ID 8964903300

**Author Information**

**Nickolay V. Pertsev**, Doctor of Mathematics, Professor

SPIN-код: 9626-6689, AuthorID: 123164

Scopus Author ID 8964903300

*Статья поступила в редакцию 31.07.2024;*
*одобрена после рецензирования 22.10.24 ; принята к публикации 30.10.2024*

*The article was submitted 31.07.2024;*
*approved after reviewing 22.10.24; accepted for publication 30.10.2024*