

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕШЕНИЙ
СТАДИЯ-ЗАВИСИМЫХ МОДЕЛЕЙ
В ЗАДАЧАХ ИММУНОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

Н.В. ПЕРЦЕВ

Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 18-29-10086

Москва, ИВМ РАН, 2–3 ноября 2021 г.

1. Введение.

Рассматривается сообщество индивидуумов, состоящее из популяций

$$A_1, \dots, A_k, \dots, A_m,$$

численность которых в момент времени t задается вектором

$$x(t) = (x_1(t), \dots, x_k(t), \dots, x_m(t)).$$

Обозначим через x_t запаздывающую переменную, которая отражает предысторию развития популяций.

Положим, что $x_t(\theta) = x(t + \theta)$, $\theta \in [-\omega; 0]$, $\omega > 0$ – некоторая константа.

В достаточно общей постановке модель динамики $x(t)$ можно записать в следующей форме:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = f_i(t, x_t) - \mu_i x_i(t) - g_i(t, x_t) x_i(t), \quad k+1 \leq i \leq m, \quad (1)$$

$$x_i(t) = \int_{t-\tau_i(t)}^t e^{-\int_{t-a}^t (\mu_i + g_i(s, x_s)) ds} f_i(a, x_a) da, \quad 1 \leq i \leq k, \quad (2)$$

$$t \geq 0,$$

$$x_i(t) = x_i^{(0)}(t), \quad 1 \leq i \leq m, \quad t \in [-h; 0], \quad (3)$$

$f_i(t, x_t) \geq 0$ для $x_t \geq 0$ – скорость поступления или воспроизводства индивидуумов популяции A_i ,

$\mu_i > 0, g_i(t, x_t) \geq 0$ для $x_t \geq 0$ – интенсивности гибели, миграции и взаимодействия индивидуумов популяции A_i и остальных популяций,

$0 < \tau_i(t) \leq \tau$ – длительность пребывания индивидуума в популяции $A_i, 1 \leq i \leq k,$
 $x_i^{(0)}(t)$ – неотрицательные начальные функции,

h, τ – некоторые положительные константы.

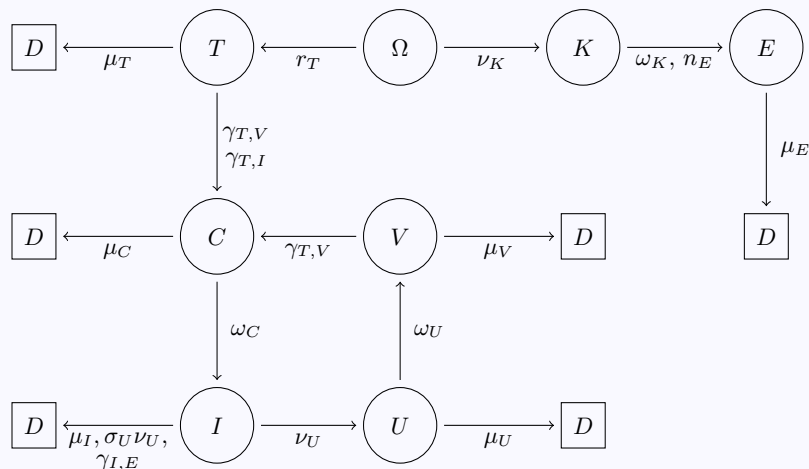
УРАВНЕНИЯ (2) в явной форме описывают динамику $x_i(t)$ для популяций A_i , индивидуумы которых имеют ограниченное время пребывания в этих популяциях.

Некоторые проблемы, возникающие при разработке и исследовании конкретной модели:

- 1) выбор структуры уравнений, исходя из предположений модели относительно объекта исследования — структурная адекватность модели,
- 2) обоснование корректности модели (существование, единственность, неотрицательность решений на полуоси при неотрицательных начальных данных) — математическая адекватность модели,
- 3) возможность приближения известных (достоверных) реальных данных для некоторых наборов параметров модели — адекватность модели реальным данным,
- 4) исследование устойчивости положения равновесия x^* , интерпретируемого как состояние здорового (неинфицированного) человека или отсутствие инфекции среди населения некоторого региона, на основе показателя R_0 или его аналогов,
- 5) интерпретация решений для для случаев, когда общая численность всех «инфекционных» переменных модели $y(t)$ такова, что $y(t) < 1$ в течение относительно продолжительного промежутка времени $t \in (t_1, t_2)$.

Пример 1.

Изучается динамика переменных в модели развития ВИЧ-1 инфекции в организме человека. Блок-схема модели:



T – клетки-мишени; **V** – зрелые вирусные частицы; **C** – инфицированные клетки-мишени в стадии подготовки к производству вирусных частиц;

I – продуктивно-инфицированные клетки; **U** – незрелые вирусные частицы;

K – клетки-предшественники лимфоцитов-киллеров; **E** – лимфоциты-киллеры;

Omega – источник производства клеток **T** и **K**;

D – все погибшие клетки и вирусные частицы.

Уравнения модели:

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

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

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

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

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

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

$$K(t) = \int_{t-\omega_K}^t \nu_K I(s) ds, \quad t \geq 0,$$

$$T(t) = T_0(t), \quad I(t) = I_0(t), \quad V(t) = V_0(t), \quad E(0) = E_0,$$

$$t \in [-\max\{\omega_C, \omega_U, \omega_K\}; 0].$$

Все параметры, включая запаздывания, положительны, начальные функции неотрицательны и непрерывны.

Система дифференциальных уравнений модели имеет тривиальное положение равновесия

$$X^* = (T^*, I^*, V^*, E^*) = \left(\frac{r_T}{\mu_T}, 0, 0, 0 \right).$$

Введем константу

$$R_0 = \frac{\gamma_{T,I} T^* e^{-\mu_C \omega_C}}{\mu_I + \sigma_U \nu_U} + \frac{\nu_U \gamma_{T,V} T^* e^{-(\mu_C \omega_C + \mu_U \omega_U)}}{(\mu_I + \sigma_U \nu_U)(\mu_V + \gamma_{T,V} T^*)},$$

которая называется базовым репродуктивным числом.

Имеем следующий результат: 1) если $R_0 < 1$, то тривиальное положение равновесия X^* асимптотически (локально) устойчиво; 2) если $R_0 > 1$, то положение X^* не устойчиво.

На следующих двух рисунках приведены некоторые результаты моделирования динамики ВИЧ-1 инфекции.

Обозначение: $Z(t) = C(t) + I(t) + U(t) + V(t)$ – общая численность инфицированных клеток и вирусных частиц в момент t , время в сутках.

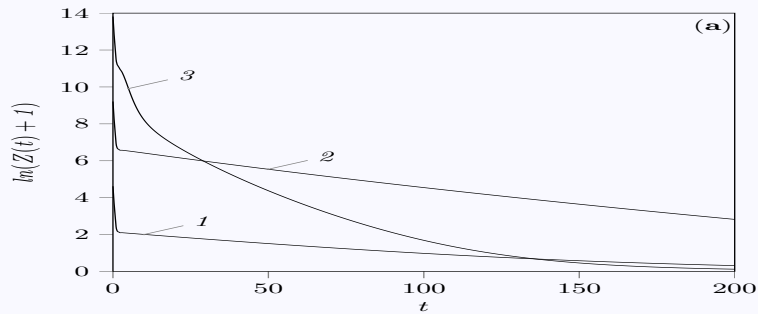


Рис. 1. Случай $R_0 = 0.95$ и различных значений $V(0)$.

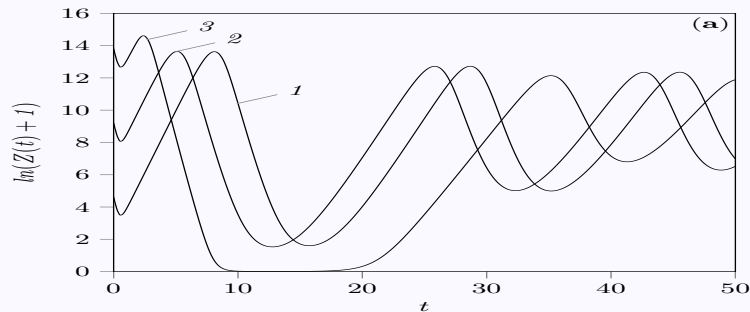
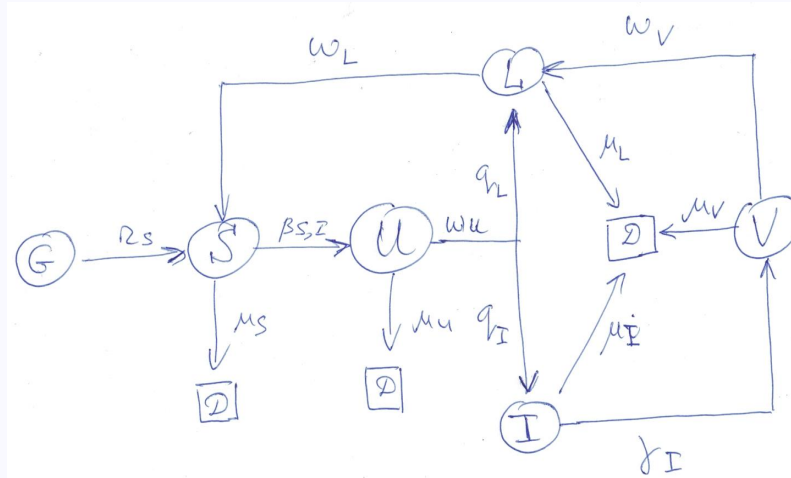


Рис. 2. Случай $R_0 = 9.85$ и различных значений $V(0)$.

Из рис. 2 (цифра 3) видно, что $Z(t) < 1$ для $t \approx 10 - 18$ суток, т.е. можно говорить об искоренении инфекции, хотя максимальная вирусная нагрузка очень велика.

Пример 2.

Изучается динамика переменных в модели распространения эпидемии в некотором регионе. Блок-схема модели:



S – восприимчивые к инфекции индивидуумы; U – первично-инфицированные (не заразные) индивидуумы, находящиеся в латентной стадии развития заболевания; I – больные (не изолированные) индивидуумы, способные к заражению индивидуумов S ;

V – изолированные больные индивидуумы, находящиеся на лечении;

L – переболевшие индивидуумы, сформировавшие иммунитет к инфекции;

G – подрастающие индивидуумы региона или взрослые индивидуумы других регионов; D – погибшие или покинувшие регион индивидуумы.

Обозначим:

$$\rho_{L,S}(t) = q_L e^{-(\mu_U \omega_U + \mu_L \omega_L)} \beta_{S,I} S(t - \omega_U - \omega_L) I(t - \omega_U - \omega_L) + e^{-(\mu_V \omega_V + \mu_L \omega_L)} \gamma_I I(t - \omega_V - \omega_L).$$

Уравнения модели таковы:

$$\frac{dS(t)}{dt} = r_S - \mu_S S(t) - \beta_{S,I} S(t) I(t) + \rho_{L,S}(t),$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = q_I e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S(t - \omega_U) I(t - \omega_U) - (\mu_I + \gamma_I) I(t),$$

$$U(t) = \int_{t-\omega_U}^t e^{-\mu_U(t-a)} \beta_{S,I} S(a) I(a) da,$$

$$V(t) = \int_{t-\omega_V}^t e^{-\mu_V(t-a)} \gamma_I I(a) da, \quad t \geq 0,$$

$$L(t) = \int_{t-\omega_L}^t e^{-\mu_L(t-a)} \left(q_L e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S(a - \omega_U) I(a - \omega_U) + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I I(a - \omega_V) \right) da,$$

$$S(t) = S_0(t), \quad I(t) = I_0(t), \quad t \in [-\max\{\omega_U + \omega_L, \omega_V + \omega_L\}; 0].$$

Все параметры, включая запаздывания, положительны, $q_L + q_I = 1$, начальные функции неотрицательны и непрерывны.

Система дифференциальных уравнений модели имеет тривиальное положение равновесия

$$X^* = (S^*, I^*) = \left(\frac{r_S}{\mu_S}, 0 \right).$$

Введем константу

$$R_0 = \frac{q_I e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^*}{\mu_I + \gamma_I},$$

которая называется коэффициентом распространения инфекции.

Имеем следующий результат: 1) если $R_0 < 1$, то X^* асимптотически (локально) устойчиво; 2) если $R_0 > 1$, то X^* не устойчиво.

На следующих рисунках приведены некоторые результаты моделирования динамики эпидемического процесса.

Обозначение: $U(t) + I(t)$ – общая численность первично-инфицированных и больных индивидумов в момент времени t .

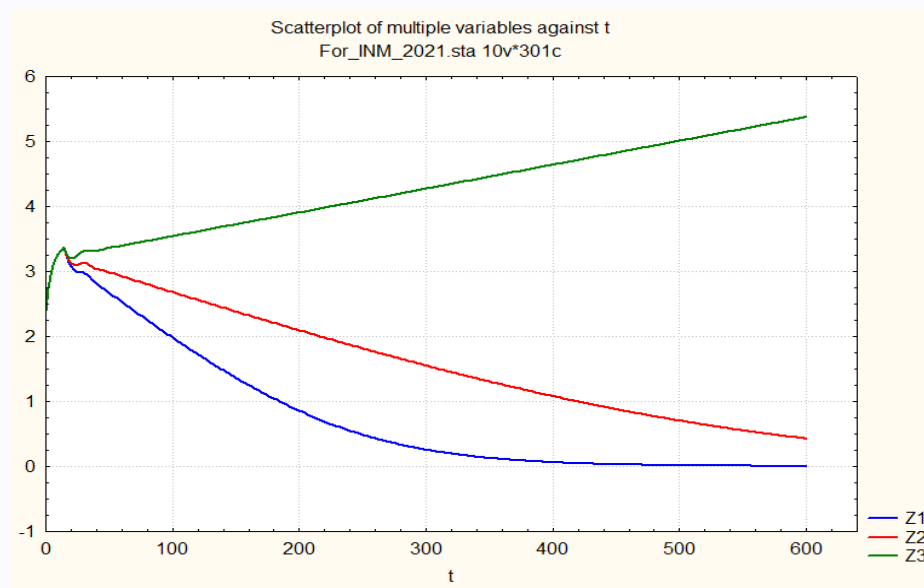


Рис. 3. Случаи $R_0 = 0.68, 0.85, 1.09$, $I(0) = 10$, $\omega_L = 210$ суток. По вертикальной оси $Z(t) = \ln(U(t) + I(t) + 1)$, по горизонтальной – время t в сутках.

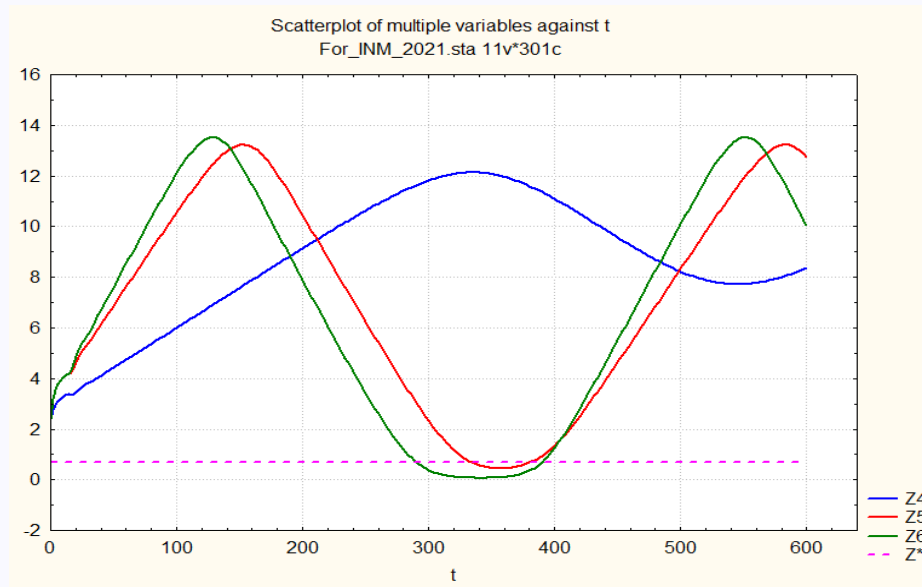


Рис. 4. Случаи $R_0 = 2.05, 4.92, 6.97$, $I(0) = 10$, $\omega_L = 210$ суток. По вертикальной оси $Z(t) = \ln(U(t) + I(t) + 1)$, по горизонтальной – время t в сутках. Пунктирная линия задает уровень $\ln 2$. Динамика переменной Z_6 указывает на прекращение эпидемического процесса.

Заменим в модели одно из предположений, а именно:

вместо $\rho_{L,S}(t)$ используем $\gamma_L L(t)$,

где $\gamma_L > 0$ – интенсивность потери иммунитета, $1/\gamma_L$ – средняя продолжительность сохранения иммунитета.

Уравнения модели принимают вид

$$\frac{dS(t)}{dt} = r_S - \mu_S S(t) - \beta_{S,I} S(t) I(t) + \gamma_L L(t),$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = q_I e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S(t - \omega_U) I(t - \omega_U) - (\mu_I + \gamma_I) I(t),$$

$$\frac{dL(t)}{dt} = q_L e^{-\mu_V \omega_V} \beta_{S,I} S(t - \omega_U) I(t - \omega_U) + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I I(t - \omega_V) - (\mu_L + \gamma_L) L(t),$$

«ПЛЮС» предыдущие уравнения для $U(t)$, $V(t)$ «ПЛЮС» начальные данные.

Эта система уравнений имеет тривиальное положение равновесия

$$X^* = (S^*, I^*, L^*) = \left(\frac{r_S}{\mu_S}, 0, 0 \right),$$

и 1) если $R_0 < 1$, то X^* асимптотически (локально) устойчиво; 2) если $R_0 > 1$, то X^* не устойчиво (при том же выражении для R_0).

Следующий рисунок показывает принципиально другие результаты моделирования динамики эпидемического процесса для нового варианта модели. Качественное совпадение только на начальном периоде развития эпидпроцесса.

СОХРАНЕНЫ все значения параметров модели, убрано запаздывание ω_L , добавлена константа γ_L .

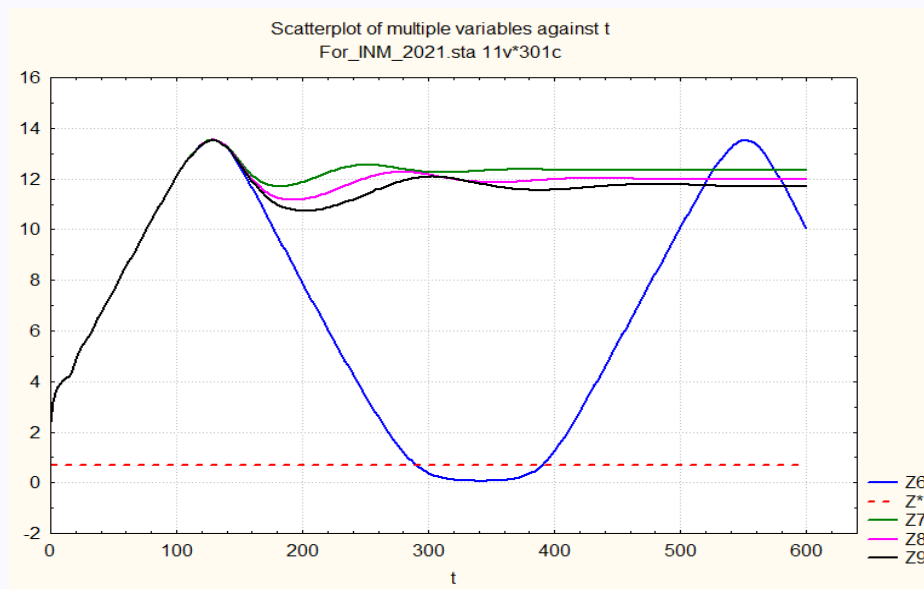


Рис. 5. Случай $R_0 = 6.97$, $I(0) = 10$, $1/\gamma_L = 75, 125, 175$ суток – линии Z7, Z8, Z9.

По вертикальной оси $Z(t) = \ln(U(t) + I(t) + 1)$, по горизонтальной – время t в сутках. Линии Z6, Z* из рис. 4.

Приведенный на рис. 4, 5 вариант поведения решения модели (с учетом запаздывания $\omega_L = 210$ суток) на промежутке $\approx [0; 360]$ суток качественно достигается только за счет значительного изменения параметра γ_L .

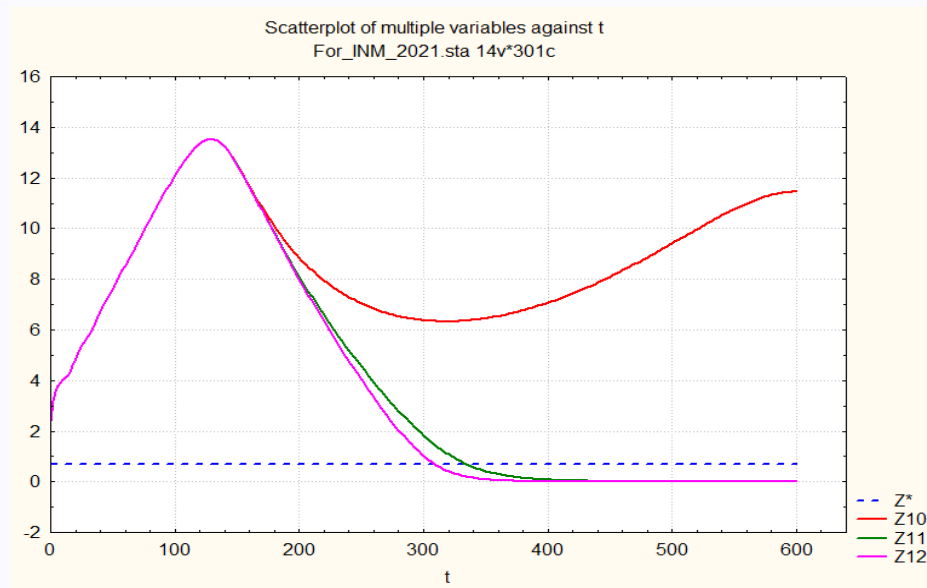


Рис. 6. Случай $R_0 = 6.97$, $I(0) = 10$, $1/\gamma_L = 1000, 5000, 10000$ суток – линии Z10, Z11, Z12. По вертикальной оси $Z(t) = \ln(U(t) + I(t) + 1)$, по горизонтальной – время t в сутках. Пунктирная линия Z^* – значение $\ln 2$. Динамика переменных Z11, Z12 указывает на прекращение эпидемического процесса.

Приложение. Список литературы.

1. Cooke K., York J. Some equations modelling growth processes and gonorrhoea epidemics // *Math. Biosc.* 1973. V. 16. P. 75–101.
2. Busenberg S., Cooke K. The Effect of Integral Conditions in Certain Equations Modelling Epidemics and Population Growth // *J. Math. Biol.* 1980. N. 10. P. 13–32.
3. Aiello W.G., Freedman H.I., Wu J. Analysis of a model representing stage-structured population growth with state-dependent time delay // *SIAM J. Appl. Math.* 1992. V. 52. N. 3. P. 855–869.
4. Belair J. Lifespans in Population Models: Using Time Delay. In.: *Lecture Notes in Biomath.* New York, Springer. 1991. P. 16–27.
5. Fan G., Thieme H.R., Zhu H. Delay differential systems for tick population dynamics // *J. Math. Biol.* 2015. N. 71. P. 1071–1048.
6. Gourley S.A., Kuang Y. A stage-structured predator-prey model and its dependence on maturation delay and death rate // *J. Math. Biol.* 2004. V. 49. P. 188–200.
7. Huang G., Takeuchi Y. Global analysis on delay epidemiological dynamic models with nonlinear incidence // *J. Math. Biol.* 2011. No. 63. P. 125–139.
8. Pawelek K.A., Liu S., Pahlevani F., Rong L. A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data // *Math. Biosci.* 2012. V. 235. No. 1. P. 98–109.

9. Yuan Y., Belair J. Threshold dynamics in an SEIRS model with latency and temporary immunity // J. Math. Biol. 2014. V.69. P.875–904.
10. Barbarossa M.V., Rost G. Immuno-epidemiology of a population structured by immune status: a mathematical study of waning immunity and immune system boosting // J. Math. Biol. 2015. No.71. P.1737–1770.
11. Okuonghae D. A Note on Some Qualitative Properties of a Tuberculosis Differential Equation Model with a Time Delay // Differ. Equ. Dyn. Syst. 2015. V.23. No.2. P.181–194.
12. Beretta E., Hara T., Ma W., Takeuchi Y. Global asymptotic stability of an SIR epidemic model with distributed time delay // Nonlin. Anal. 2001. V.47. P.4107–4115.
13. Перцев Н.В. Некоторые свойства решений одного семейства интегральных уравнений, возникающих в моделях живых систем // Сибирский математический журнал, 2017, Т. 58, N. 3, С. 673–686.
14. Перцев Н.В. Об условиях корректности интегральных моделей некоторых живых систем // Дифференциальные уравнения, 2017, Т. 53, N. 9, С. 1162–1179.
15. Перцев Н.В. Глобальная разрешимость и оценки решений задачи Коши для функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием, используемых в моделях живых систем // Сибирский математический журнал, 2018, Т. 59, N. 1, С. 143–157.

18. Н.В. Перцев, Б.Ю. Пичугин, К.К. Логинов, Стохастический аналог модели динамики ВИЧ–1 инфекции, описываемой дифференциальными уравнениями с запаздыванием // Сибирский журнал индустриальной математики, 2019, Т. XXII, N. 1, С.74–89.

19. Перцев Н.В. Об устойчивости решений линейных дифференциальных уравнений с запаздыванием, возникающих в моделях живых систем // Математические труды, 2019, Т. 22, N 1, С. 157-174.

20. N. Pertsev, K. Loginov, G. Vocharov, Nonlinear effects in the dynamics of HIV-1 infection predicted by mathematical model with multiple delays // Discrete and Continuous Dynamical Systems, Series S, 2020, V. 13, N. 9, P. 2365–2384.

21. Н.В. Перцев, К.К. Логинов, В.А. Топчий, Анализ математической модели эпидемии, построенной на основе дифференциальных уравнений с запаздыванием // Сибирский журнал индустриальной математики, 2020, Т. 23, N. 2, С.119–132.