Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»

На правах рукописи

Леон Атупанья Мария Кристина

МЕТОДЫ НЕЛИНЕЙНОГО АНАЛИЗА И МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИНАМИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Специальность 1.2.2 —
«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
кандидат физико-математических наук
Вольперт Виталий Айзикович

Москва — 2022

Оглавление

Введение 5

Глава 1. Нелокальные реакционно-диффузионные уравнения в математической иммунологии 14

1.1 Математическое моделирование вирусных инфекций 14

1.1.1 Биологические основы 14

1.1.2 Моделирование вирусных инфекций и иммунного ответа . 17

1.1.3 Нелокальные реакционно-диффузионные уравнения в биологии и биомедицине 18

1.2 Построение модели в виде нелокального уравнения 21

1.3 Применение линейных операторов с разрывными коэффициентами 23

1.3.1 Операторы и пространства 23

1.3.2 Предельные операторы и априорные оценки 24

1.3.3 Собственность, нормальная разрешимость, фредгольмовость 26

1.3.4 Разрешимость нелокального уравнения 27

1.3.5 Спектральные свойства операторов с разрывными коэффициентами 29

1.4 Структурная устойчивость решений 32

1.4.1 Операторы и пространства 32

1.4.2 Теорема о неявной функции 36

1.5 Существование решений 38

1.5.1 Топологическая степень 38

1.5.2 Априорные оценки 41

1.5.3 Существование решений 44

Глава 2. Распространение вируса в зависимости от генотипа . . 48

2.1 Построение модели возникновения вирусных квазивидов 48

2.2 Решение модели без учета иммунного ответа 50

2.2.1 Существование стационарного решения 50
2.3 Решение модели с учетом иммунного ответа 55
2.3.1 Размножение вируса и влияние иммунного ответа. 55
2.3.2 Взаимодействие генотипозависимой гибели вируса и иммунного ответа. 60
2.3.3 Влияние функции описывающей лечение. 61
2.4 Два допустимых интервала - появление новых квазивидов 63
2.4.1 Стационарное решение для двух допустимых интервалов . 63
2.4.2 Численное моделирование 66
2.5 Биологическая интерпретация полученных результатов 69

Глава 3. Конкуренция вирусных квазивидов 72
3.1 Математическая модель конкуренции вирусов 72
3.2 Существование стационарных решений при $\alpha_1 = \alpha_2,\ \beta_1 = \beta_2, \gamma_1 = \gamma_2$ 74
3.2.1 Численное моделирование 78
3.3 Аналитическое решение задачи сосуществования вирусов $\alpha_1 \neq \alpha_2,\ \beta_1 \neq \beta_2, \gamma_1 \neq \gamma_2$ 80
3.3.1 Численное моделирование сосуществования вирусов 83
3.4 Обобщение функций гибели вирусов $\sigma_1(x),\ \sigma_2(y)$ 85
3.4.1 Построение априорных оценок и топологическая степень . 86
3.5 Биологическое интерпретация полученных результатов 91

Глава 4. Иммунный ответ и цитокиновый шторм 93
4.1 Моделирование врожденного иммунного ответа 93
4.1.1 Модель врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию 93
4.1.2 Стационарные решения и динамическое поведение 96
4.1.3 Динамика инфекции с врожденным иммунным ответом . . 100
4.2 Моделирование врожденного и приобретённого иммунных ответов 103

4.2.1 Модель врожденного и приобретённого иммунного ответа на вирусную инфекцию . . . 103
4.2.2 Динамика инфекции с врожденным и приобретённым иммунными ответами . . . 106
4.3 Моделирование цитокинового шторма . . . 111
4.3.1 Модель цитокинового шторма, возникающего в качестве ответа на вирусную инфекцию . . . 111
4.3.2 Стационарные решения и динамическое поведение . . . 113
4.3.3 Динамика цитокинового шторма . . . 115
4.3.4 Воспалительная смерть клеток . . . 118
4.4 Анализ чувствительности модели к параметрам . . . 120

Заключение . . . 125

Список литературы . . . 127

Приложение А. Основы для построения и исследования предложенных моделей иммунного ответа . . . 143
А.1 Обоснование моделей . . . 143
А.2 Таблицы значений параметров и переменных для моделирования иммунного ответа . . . 147

Введение

Актуальность темы. Математическое моделирование биологических процессов является одной из наиболее динамичных и быстро развивающихся областей междисциплинарных исследований. Это развитие тесно связано с актуальностью и важностью научных задач по изучению наиболее распространенных заболеваний и отклонений в функционировании человеческого организма, а также их возможными приложениями в медицине и здравоохранении. Несмотря на огромный прогресс, достигнутый в теоретической и практической медицине в последние годы, сложность физиологических процессов в ряде случаев накладывает ограничения на применение эмпирических методов и требует более точного количественного описания, которое может быть достигнуто математическим и компьютерным моделированием. Кроме того, создание и исследование математических моделей в биомедицине помогает понять механизмы физиологических процессов при их нормальном и патологическом функционировании, а также разработать эффективные методы лечения различных заболеваний.

Один из существенных вариантов развития этих моделей, возникших в последнее время, заключается в использовании нелокальных реакционно-диффузионных уравнений, которые позволяют описать некоторые явления, играющие важную роль в биомедицинских процессах, в частности, при исследовании инфекционных заболеваний. Вирусные заболевания и их взаимодействие с иммунной системой человека остаются в центре медицинских исследований и практического здравоохранения, в частности, из-за таких заболеваний, как СПИД, туберкулез, гепатит, COVID-19 и т.д. Например, при математическом моделировании развития вирусной инфекции следует принимать во внимание пространственно-временную динамику распределения вируса в тканях организма.

Таким образом, исследование математических моделей иммунного ответа и разработка новых математических методов моделирования инфекционных заболеваний, а также их численное исследование является актуальной задачей.

Степень разработанности темы. Нелокальные реакционно-диффузионные уравнения, включающие как пространственную нелокальность, так и сосредоточенное или распределенное запаздывание, активно изучаются в последнее время в связи с различными биологическими и биомедицинскими приложениями [1]. С математической точки зрения, основное отличие этих методов моделирования по сравнению с обычными (локальными) реакционно-диффузионными уравнениями заключается в более сложной динамике решений, появлении новых типов решений и изменении их устойчивости.

Моделирование иммунного ответа и инфекционных заболеваний представляет огромный интерес для научного мира в связи с различными применениями результатов, однако эти подходы к моделированию, в основном, описывают классический экспериментальный тест по вирулентности вируса, который широко используется при анализе вирусных заболеваний.

Математическая иммунология является одной из самых важных и быстро развивающихся областей современной математической биологии. В основу этой отрасли науки положены новаторские работы Дж. И. Белла [2] и Г. И. Марчука [3]. Продолжают работу своих предшественников, такие выдающиеся ученые как А. Перельсон, Г. А. Бочаров, М. Новак, М. Мейер-Херманн, З. Гроссман и другие.

Цель данной работы заключается в разработке методов анализа и моделирования для изучения динамики вирусной инфекции в организме человека с учетом иммунного ответа и мутации вирусов.

В рамках данной научной работы для достижения поставленной цели решаются следующие **задачи**:

1. Разработка методов линейного и нелинейного анализа для исследования нелокального эллиптического уравнения, описывающего распре-

деление концентрации вируса в пространстве генотипов с учетом его мутации, репликации и конкуренции за ресурсы (клетки организма).

2. Разработка методов моделирования и анализа распространения и конкуренции двух вирусных квазивидов с учетом генотипа вируса для изучения условий возникновения новых квазивидов.
3. Разработка методов моделирования конкуренции двух штаммов вируса в организме для определения условий их сосуществования.
4. Разработка методов моделирования врожденного и приобретенного иммунных ответов на респираторную вирусную инфекцию для анализа влияния антител на инкубационный период, развитие и течение заболевания.
5. Разработка методов моделирования и анализа цитокинового шторма при респираторных вирусных инфекциях для исследования условий возникновения различных режимов цитокинового шторма.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и 1 приложения. Полный объём диссертации составляет 151 страницу, включая 28 рисунков и 4 таблицы. Список литературы содержит 143 наименования.

Первая глава посвящена разработке новых методов линейного и нелинейного анализа для исследования полулинейного эллиптического уравнения с интегральным членом. Такие модели возникают в различных биологических и биомедицинских приложениях. Изучены линейные методы анализа такие, как: собственность, нормальная разрешимость и свойство Фредгольма для соответствующих линейных эллиптических операторов с разрывными коэффициентами. Существование решений изучается методом Лере-Шаудера. Данный метод нелинейного анализа основан на топологической степени для фредгольмовских и собственных операторов и на априорных оценках решений в некоторых специальных весовых пространствах.

Вторая глава посвящена разработке методов моделирования, описывающих возникновение вирусных штаммов. Рассматривается плотность распределе-

ния вируса в организме как функция $u(x,t)$ от генотипа x и времени t. Вирусный штамм рассматривается как распределение плотности, сосредоточенной вокруг некоторого среднего значения генотипа в одномерном пространстве. Данная модель описана в виде нелокального уравнения реакции-диффузии и учитывает конкуренцию вируса за клетки организма и его устранение, вследствие естественной смертностью, зависящей от генотипа. Общая теория, разработанная в первой главе применяется для более детального изучения моделей такого типа. Показано, что существование вирусных квазивидов, то есть положительных устойчивых стационарных решений, сходящихся к нулю на бесконечности, определяется допустимыми интервалами функции смертности в пространстве генотипов.

В **третьей главе** разработан метод моделирования для исследования условий сосуществования вирусов. Эта глава посвящена изучению персистенции и эволюции двух вирусов в организме с учетом характерных аспектов вирусной динамики, таких как мутация вируса, репликация и зависящая от генотипа смертность, естественная или обусловленная противовирусным лечением. Рассматриваемая модель состоит из системы нелокальных уравнений реакции-диффузии, которые описывают распределение плотности вируса $u(x,t)$ для первого вируса и $v(y,t)$ для второго как функции генотипов x и y. Эти уравнения содержат два интегральных члена, характеризующих нелокальную конкуренцию вирусов за клетки организма. Анализ модели позволяет получить условия сосуществования штаммов вируса в организме. Доказано существование решений системы уравнений с обобщенными функциями смертности вирусов при помощи методов нелинейного анализа, сформулированных в первой главе.

В **четвертой главе** разработаны методы моделирования, сформулированные на основе экспериментальных исследований взаимодействия между вирусом и иммунными клетками. В начале подробно анализируется система уравнений, соответствующая врожденному иммунному ответу. Далее рас-

сматривается математическая модель реакции врожденного и приобретённого иммунных ответов на присутствие антигена в организме. Изучено влияние интерферона на развитие вирусной инфекции. Изучены условия возникновения цитокинового шторма.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработаны методы моделирования динамики вирусной инфекции на основе нелокальных реакционно-диффузионных уравнений.
2. Разработаны методы качественного исследования моделей динамики вирусных квазивидов с использованием методов линейного и нелинейного анализа, включая топологическую степень для эллиптических задач в неограниченных областях.
3. Установлены закономерности развития режимов конкуренции вирусных квазивидов с использованием численных методов решения реакционно-диффузионных уравнений.
4. Для конечномерных динамических систем разработаны методы моделирования и интерпретации биомедицинских данных по динамике иммунного ответа на вирусы типа SARS-COVID, включая цитокиновый шторм.

Научная новизна:

1. Впервые исследуется полулинейное эллиптическое уравнение в неограниченных областаях с интегральным членом при помощи методов нелинейного анализа, включающих метода Лере-Шраудера, топологическую степень для фредгольмовских и собственных операторов и априорные оценки решений в весовых пространствах.
2. Впервые применено уравнение нелокального эллиптического реакционно-диффузионного типа для описания распределения концентрации вируса. Уравнение описывает мутации генотипа вируса, репликацию и конкуренцию вируса за клетки организма. В отличие от известных моделей биологических популяций, в уравнении присутствует интегральный член.

3. Впервые разработаны методы исследования конкуренции двух вирусных квазивидов, принадлежащих различным пространствам генотипов. Отличительными особенностями модели являются принятая во внимание конкуренция вирусных квазивидов, а также получение условия их сосуществования. Модели со схожей постановкой ранее не рассматривались.
4. Разработаны методы исследования и моделирования врожденного и приобретенного иммунных ответов на вирусы типа SARS. Кроме того, отличительной особенностью также является разработанный и исследованный метод моделирования цитокинового шторма на основе модели иммунного ответа.

Методы исследования. При проведении исследования использованы разработанные методы линейного и нелинейного анализа, основанные на априорных оценках решения. Предложенные методы линейного анализа включают в себя собственность, нормальную разрешимость, фредгольмовость и исследование спектральных свойств соответствующих операторов. Предложенные методы нелинейного анализа применяются при исследовании и доказательстве существования решений разрабатываемых методов моделирования и включают в себя топологическую степень и метод Лере-Шаудера.

Кроме того, использованы также и классические методы исследования,включающие анализ обыкновенных дифференциальных уравнений и уравнений в частных производных, а также численное исследование соответствующих моделей. Среди методов исследования ОДУ были применены подходы, основанные на исследовании существования и устойчивости стационарных точек, исследовании траекторий в фазовом пространстве. Для исследования динамики решений было применено численное моделирование с использованием численных методов, наиболее адекватно подходящих к поставленной задаче.

Для численного решения уравнений в частных производных использованы конечно-разностные методы с явными и неявными схемами. Разностные задачи реализованы на языках C++ и Python.

Теоретическая и практическая значимость.

Полученные результаты исследований по описанию мутаций и эволюции вирусной инфекции могут применяться для исследования динамики вирусных квазивидов.

Разработанные математические методы моделирования на основе уравнений реакционно-диффузионного вида могут послужить основой для разработки моделей при исследовании особенностей определенных семейств вирусов.

Результаты исследования разработанного математического метода моделирования иммунного ответа могут применяться для выявления различных исходов инфекции вирусом SARS-CoV-2, сделать прогнозы и оценить относительную важность различных биологических параметров для исхода инфекции.

Исследования по разработке метода моделирования возникновения вируса и вирусных квазивидов были выполнены в рамках гранта № 18-11-00171 российского научного фонда. Работа, посвященная моделированию врожденного и приобретенного иммунных ответов, выполнена при поддержке министерства науки и высшего образования Российской Федерации: соглашение № 075-03-2020-223/3 (FSSF-2020-0018).

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты, изложенные в диссертации, докладывались на научных конференциях и семинарах: международная конференция «Математическое моделирование в биомедицине» (International Conference Mathematical Modelling in Biomedicine), г. Москва, сентябрь-октябрь 2019 г.; ежегодное собрание общества математической биологии, 2020 (Society for Mathematical Biology, SMB 2020 Annual meeting), онлайн, август 2020 г.; XII конференция по математическим моделям и численным методам в биологии и медицине (XII Conference on Mathematical Models and Numerical Methods in Biology and Medicine), г. Москва, ноябрь 2020 г.; международный воркшоп «Математическое моделирование в биомедицине»

(International Workshop Mathematical modelling in biomedicine), г. Москва, ноябрь 2020 г.; семинар междисциплинарного научного центра «Математическое моделирование в биомедицине» Математического института им. С.М. Никольского РУДН, г. Москва, декабрь 2020г.; вебинар факультета естественных наук центрального университета Эквадора (Webinar de la facultad de Ciencias de la Universidad Central del Ecuador), онлайн, апрель 2021 г.; семинар M&S Decisions, Москва, декабрь 2021 г.; IAMCT Joint seminar, section Mathematical modeling (при РУДН), Москва, май 2022г.; Научный семинар по дифференциальным и функционально-дифференциальным уравнениям (при РУДН), Москва, мая 2022 г.; Семинар математическое моделирование в биологии и медицине ИВМ РАН, онлайн, июнь 2022 г.

Основные результаты опубликованы в трудах международных конференций, индексируемых международных базах данных WoS (Web of Science) и Scopus.

Достоверность полученных в диссертации результатов обеспечивается, во-первых, строгостью используемого математического аппарата и полученных теоретических выводов. Во-вторых, использованием для численного решения всех задач хорошо известных методов численного интегрирования. В-третьих, подтверждением свойств построенных математических моделей клиническими данными.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 5 печатных изданиях [4—8], 5 из которых изданы в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science и Scopus и входят в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад. Все представленные в диссертации результаты получены при непосредственном участии диссертанта. Используемые программные средства разработаны автором самостоятельно.

В работе [4] диссертантом получены условия существования положительных ограниченных гладких решений для нелокального эллиптического уравнения в неограниченных областях. В [5] диссертантом доказано существование стационарных решений реакционно-диффузионного уравнения с интегральным членом, а также проведены численные эксперименты. В [6] диссертантом исследована, численно и аналитически, система из двух нелокальных реакционно-диффузионных уравнений в частном случае равных коэффициентов. Работа [7] опубликована диссертантом лично без соавторов. В [8] диссертантом сформулирована математическая модель врожденного иммунного ответа. Диссертантом исследована модель и определены различные режимы развития инфекции, а также разработана и исследована модель цитокинового шторма.

Таким образом, все основные результаты диссертационной работы, содержащиеся в совместных работах [4—6; 8], получены автором самостоятельно.

Глава 1. Нелокальные реакционно-диффузионные уравнения в математической иммунологии

1.1 Математическое моделирование вирусных инфекций

1.1.1 Биологические основы

Согласно исследованиям ВОЗ, одной из основных причин смертности в мире являются респираторные инфекции [9]. Замечено, что в последние десятилетия уровень смертности от респираторных заболеваний увеличивается [10; 11]. С учетом этого, более детальное изучение процессов взаимодействия респираторно-вирусных инфекций и иммунного ответа является актуальной задачей.

Независимо от возбудителя вирусной инфекции, иммунный ответ обладает рядом общих свойств, в то же время каждому типу вируса соответствует свой специфический ряд особенностей [12; 13]. Организм располагает двумя видами иммунной защиты в ответ на попавший в организм вирусный агент. В качестве первого вида выступает врожденный иммунный ответ, характеризующийся мгновенной реакцией организма, призванный ограничить повреждение тканей и предотвратить распространение вируса до тех пор, пока не будет задействован приобретённый иммунный ответ. Врожденный иммунный ответ, воздействующий на антиген при помощи определенных типов клеток (например, макрофагов), а также хемокинов и цитокинов, характеризуется своей неспецифичностью [14].

Вклад врожденного иммунного ответа в защиту организма и борьбу с вирусом важен. Клетки врожденного иммунного ответа распознают инфицированные антигеном клетки, проявляют цитотоксическую активность и начинают быстро производить интерферон в больших количествах [15]. Интерфероны - это цитокины, обнаруженные как белки, которые ингибируют репликацию

вируса. Интерфероны (ИФН) делятся на два типа: тип I и тип II. К типу I относится много членов суперсемейства (наиболее важные - ИФН-α/β), а к типу II относится только ИФН-γ [16]. Оба типа I и II интерферонов обладают противовирусной активностью [17]. Третий тип интерферонов был обнаружен в 2003 году, функции интерферонов типа III в значительной степени совпадают с функциями интерферонов типа I. Обе эти группы модулируют иммунный ответ после обнаружения патогена в организме, их функции в основном противовирусные и антипролиферативные. Однако интерфероны типа III, как правило, менее воспалительны и демонстрируют более медленную кинетику, чем интерфероны типа I. Кроме того, иммуномодулирующий эффект интерферонов типа III ограничен [18]. Как правило, интерфероны типа I и II отвечают за регулирование и активацию иммунного ответа [19]. По этой причине тут и в дальнейшем под интерфероном мы будем понимать интерфероны типов I и II.

Интерферон воздействует на вирус косвенно, запуская транскрипцию целого ряда генов после связывания с соответствующим рецептором на клетке, что приводит к выработке белков, блокирующих репликацию вируса в данной клетке [20].

Особенности неспецифической иммунной реакции при врожденном иммунном ответе предоставляют организму больше времени для развития приобретённого иммунного ответа. После дифференциации Т-лимфоциты вносят свой вклад в устранение инфицированных клеток, в то время как В-лимфоциты нейтрализуют вирус путем секреции патоген-специфических иммуноглобулинов и формирования иммунологической памяти [21].

Наиболее существенные клетки приобретённого иммунного ответа, такие как Т- и В-лимфоциты, увеличивают свое количество в результате клональной экспансии, которая стимулируется в следствие процессов антиген презентации и распознавания вирусного антигена на поверхности инфицированной клетки [22]. Наивные Т-лимфоциты из тимуса и наивные В-лимфоциты из костного мозга циркулируют по всей лимфатической системе до тех пор, пока не

встретятся с антигенпрезентирующими клетками (АПК) [23]. АПК несет на своей поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ, англ. MHC), через которые они представляют фрагменты антигена (пептиды) [24]. Распознавание чужеродных антигенов возможно некоторыми из Т-лимфоцитов благодаря сродству их Т-клеточного рецептора (ТКР) к антигену [25]. Этот процесс презентации антигена стимулирует активацию Т-лимфоцитов, приводя к их пролиферации и дифференцировке, главным образом в цитотоксические Т-клетки (CD8+ Т-лимфоциты), Т-хелперы (CD4+ Т-лимфоциты) и регуляторные Т-клетки [26—28]. CD8+ Т-лимфоциты, также известные как Т-киллеры, отвечают за уничтожение инфицированных клеток [29], в то время как Т-хелперы, контактируя с наивными В-лимфоцитами, активируют их и стимулируют их пролиферацию [30; 31]. Активированные В-лимфоциты, также известные как плазматические клетки, инициируют выработку специфических к вирусу иммуноглобулинов, т.е. антител [32; 33].

Воспалительная реакция сопровождает развитие инфекции, ее роль заключается в привлечении большого количества иммунных клеток к месту инфекции. Воспалительные цитокины производятся в ответ на антиген клетками врожденного иммунного ответа и инфицированными клетками. Для контроля хода заболевания важную роль имеет баланс между про- и противоспалительными реакциями. Некоторые респираторно-вирусные инфекции (например вирусы гриппа А, гриппа В, парагриппа и семейства коронавирусов) могут провоцировать дисбаланс воспалительных реакций, что увеличивает объем производства воспалительных цитокинов [34; 35] и выливается в так называемый «цитокиновый шторм», являющийся одной из основных причин смертности при SARS-CoV-2 [36; 37].

Таким образом, эффективный иммунный ответ защищает организм от многих заболеваний. Его сила должна быть адекватна угрозе: быть в определенном диапазоне интенсивности. Слабый иммунный ответ не защитит организм. Сверхактивный иммунный ответ может привести к разбалансировке системы,

например - к развитию системного воспаления («цитокиновый шторм») [38] или к развитию аутоиммунных заболеваний, при которых образуются антитела, нацеленные против собственных тканей организма [39].

1.1.2 Моделирование вирусных инфекций и иммунного ответа

В качестве одного из инструментов для исследования иммунного ответа на вирусные агенты используется математическое моделирование (см. обзор литературы в [40] и ссылки в [41]). Некоторые подходы к моделированию взаимодействия "вирус–иммунный ответ" описаны в [42]. В [43] рассмотрено представление антигена молекулами MHC в рамках многомасштабной модели иммунного ответа. Математическая модель врожденного иммунного ответа на вирус гриппа предложена в виде системы ОДУ в [44—46]. Эффекты приобретённого иммунного ответа на вирус гриппа без учета врожденного иммунного ответа и роли антигенпрезентирующих клеток (АПК) рассмотрены в [47; 48]. Кроме того, изучены и более общие математические модели эволюции различных инфекций, неявно учитывающие эффект приобретённого иммунного ответа [49]. В [50; 51] изучены основные этапы иммунного ответа, включающие АПК. В [52] предложена система из 15 дифференциальных уравнений с 48 параметрами, позволяющая прогнозировать влияние приобретённого и врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию гриппа А. Для учета роли АПК использованы дифференциальные уравнения с запаздыванием, что позволяет учесть задержки между началом развития вирусной инфекции и активацией иммунных клеток, а также миграцией иммунных эффекторных клеток между тканевыми и лимфоидными компартментами.

Ряд работ посвящен взаимодействию SARS-CoV-2 и иммунного ответа. Например, в [53] предложена модель, состоящая из трех ОДУ, позволяющая учесть некоторые элементы приобретённого иммунного ответа (CD8+, IgG и IgM). В

[54] рассмотрена модель на основе дифференциальных уравнений с запаздыванием, включающая в себя 11 уравнений, одно из которых описывает изменение температуры тела. Отметим, что все перечисленные работы базируются на уже существующих моделях вируса гриппа А и не учитывают важные аспекты иммунного ответа (в частности, участие цитокинов и интерферонов). Кроме того, в перечисленных работах одновременно учитывается приобретённый и врожденный иммунный ответ, что не позволяет оценить вклад врожденного иммунного ответа в борьбе с вирусом. Кроме того, упомянутые работы не принимают во внимание определенные особенности вирусов типа SARS, например, репликацию вируса в клетках иммунного ответа или возможность возникновения цитокинового шторма.

Наконец стоит отметить, что для моделирования кинетики инфекции для таких заболеваний как ВИЧ-инфекция [55], грипп типа А [44; 52], лимфоцитарный хориоменингит [56], кинетика вируса иммунодефицита у обезьян применялись компартментарные модели. Компартментарное моделирование является общепринятым подходом к математическому моделированию в иммунологии, поскольку позволяет учесть различия кинетики иммунного ответа между тканями организма.

1.1.3 Нелокальные реакционно-диффузионные уравнения в биологии и биомедицине

Рассмотрим уравнение в частных производных

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + F(u)\ . \tag{1.1}$$

Данное уравнение описывает изменение концентрации $u(x,t)$ во времени под влиянием двух процессов: диффузии с коэффициентом D и превращения, происходящего с суммарной скоростью $F(u)$. Это превращение может быть процессом различной природы: химической реакцией, изменением численности

популяции как клеток или организмов. Математическое выражение (1.1) известно как уравнение реакции-диффузии.

В 1937 году советские математики А. Н. Колмогоров, И. Г. Петровский и Н. С. Пискунов впервые ввели в описание пространственной динамики популяций нелинейное уравнение типа реакции-диффузии [57]. Почти одновременно с этой работой была опубликована статья Р. А. Фишера [58], также описывающая математическую модель распространения выгодного гена в пространственно-распределенной популяции. Они ввели модель со случайным движением и воспроизводством популяции и изучили реакционно-диффузионные волны, описывающие динамику решений. Данная модель характеризуется логистическим членом $F(u) = k(1 - u)$. Такая запись подразумевает, что скорость воспроизводства популяции пропорциональна её плотности u и доступным ресурсам $(1 - u)$ с положительным коэффициентом k. За этими работами последовали многие другие для скалярного уравнения и для реакционно-диффузионных систем уравнений. Среди них большое внимание уделялось моделям конкуренции видов и различным системам «хищник-жертва» [59; 60] (также см. ссылки в этих работах). Уравнения реакции-диффузии с различными типами нелинейностей изучаются в связи с различными приложениями в [61]. Более поздние разработки теории уравнений реакции-диффузии включают аномальную диффузию [62; 63] и нелокальные (интегральные) члены в скорости воспроизводства популяции. В частности, эти нелокальные члены могут описывать нелокальное потребление ресурсов с учетом того, что отдельные особи в популяции ищут пищу в некоторой области вокруг своего среднего местоположения. В биомедицинских приложениях клетки также могут конкурировать за ресурсы с возможным сосуществованием различных типов клеток или конкурентным исключением некоторых из них.

В случае нелокального потребления ресурсов скорость воспроизводства описывается математическим выражением $F(u) = u(1 - I(u))$, где интеграл $I(u) = \int\limits_{-\infty}^{\infty} \varphi(x - y)u(y,t)dy$ характеризует потребление ресурсов в некоторой

точке пространства x, а ядро интеграла определяет эффективность этого потребления в зависимости от расстояния $(x - y)$.

Одно из наиболее интересных применений нелокальных уравнений реакции-диффузии касается эволюции биологических видов и, в более общем контексте, теории видообразования [64—66]. Нелокальное потребление ресурсов соответствует в данном случае внутривидовой конкуренции.

Уравнения реакции-диффузии также широко используются в биомедицинских приложениях [67], таких как моделирование устойчивости к фармакотерапевтическому процессу [68; 69], свертывание крови [70], гемопоэз [71] и многих других. Одно уравнение реакции-диффузии само по себе может представлять модель роста опухоли, параметры которой могут быть настроены в соответствии с экспериментальными данными [72—74]. Однако описание динамики опухолевых клеток часто также представлено с помощью нескольких переменных [75; 76]. С использованием реакционно-диффузионного подхода исследовалось влияние лечения на количество раковых клеток (интересно, что при этом лечение не влияло на скорость бегущей волны, описывающей рост опухоли) [77]. Инвазия мультиформных клеток глиобластомы в мозг тоже описывалась уравнением реакции-диффузии [78].

В области исследований мозга существуют несколько моделей нейронного поля, которые описывают периодические волны, предполагают нелокальное взаимодействие и, возможно, временную задержку или некоторые другие свойства. Модели нейронного поля описывают распределение электрического потенциала в популяции нейронов, рассматриваемых в виде непрерывной среды. В [79] рассматривается одномерное уравнение нейронного поля для электрического потенциала в коре головного мозга, основанное на нелокальном уравнении реакции-диффузии.

Система реакционно–диффузионных уравнений с задержкой пролиферации и гибелью иммунных клеток рассматривается в [80; 81] для построения обобщенной модели иммунного ответа. Вирусная инфекция инициирует врожденный иммунный ответ, за которым следует приобретённый иммунный ответ.

На развитие вирусной инфекции в организме могут влиять вирусные мутации. Эти генетические модификации вируса приводят к возникновению новых вирусных квазивидов, избежанию иммунного ответа со стороны вирусного квазивида, а также появлению устойчивости к противовирусному лечению. Исследования существования вирусных квазивидов и их конкуренции, а также некоторых механизмов возникновения устойчивых штаммов из-за противовирусного лечения представлены в [5; 82; 83].

1.2 Построение модели в виде нелокального уравнения

Как мы могли убедиться в предыдущем разделе, уравнения типа реакции-диффузии возникают в различных биологических и биомедицинских приложениях, где $u(x)$ соответствует плотности некоторой популяции, будь то животные, клетки или вирусы [5; 66].

Рассмотрим следующее уравнение

$$\Delta u + au(1 - I(u)) - f(u,x) = 0 \tag{1.2}$$

во всем пространстве $\mathbb{R}^n, n = 1,2,3$, где $I(u) = \int_{\mathbb{R}^n} u(x)dx$. В этом уравнении диффузионный член описывает случайное движение отдельных объектов популяции. Второй член характеризует их размножение. Нелокальный член размножения пропорционален плотности популяции u и имеющимся ресурсам $(1 - I(u))$, где $I(u)$ соответствует ресурсам, потребляемым пропорционально общей численности популяции. Последний член характеризует гибель объектов популяции. Конкретная форма члена гибели зависит от приложений. В частности, в модели развития вирусной инфекции $f(u,x) = uf(u) + \sigma(x)u$, где первый член в этой функции описывает устранение вируса вследствие иммунного ответа, а второй член - его естественную гибель.

Необходимо отметить, что в моделях динамики численности популяции пространственная переменная x может иметь два различных значения. Первый

из них соответствует обычному физическому пространству, и тогда функция $u(x,t)$ описывает пространственно-временное распределение популяции. Во второй интерпретации переменная x характеризует генотип или фенотип популяции. Распределение плотности популяции в зависимости от её генотипа описывает существование и эволюцию биологических видов, например, делящихся клеток при раке или штаммов (квазивидов) какого-либо вируса. В этом случае общепринятый математический вопрос о существовании решений приобретает важное биологическое значение: выяснение условий существования исследуемых биологических видов (см. [5; 66]).

Математическое исследование уравнения (1.2) имеет некоторые специфические особенности, поскольку данное уравнение рассматривается в неограниченной области, а также из-за наличия интегрального члена и, возможно, разрывных коэффициентов. Общие эллиптические задачи в ограниченных областях с достаточно гладкой границей удовлетворяют свойству Фредгольма тогда и только тогда, когда удовлетворяются условие эллиптичности, условие собственной эллиптичности и условия Лопатинского [84—86]. В случае неограниченных областей, этих условий может быть недостаточно. Эллиптические задачи в неограниченных областях характеризуются наличием существенного спектра, определяемого предельными операторами [87; 88]. Условия разрешимости линейных задач, их индекс и свойство Фредгольма определяют свойства нелинейных операторов, включая их собственность и топологическую степень.

Топологическая степень для эллиптических операторов была введена французским и польским математиками Жан Лере и Юлиуш Павел Шаудер [89] путем редукции к оператору $I + K$, где I - единичный оператор, а K - компактный оператор. Эта конструкция неприменима к неограниченным областям, поскольку, в отличие от ограниченных областей, обратный оператор для оператора Лапласа не является компактным. В абстрактной обстановке существуют различные конструкции степени [89—92] и в рамках эллиптических задач [93; 94]. Мы будем использовать конструкцию степени для фредгольмовских и собственных операторов с нулевым индексом [95]. Вместе с априорными

оценками решений топологическая степень позволяет применять метод Лере-Шаудера для доказательства существования решений.

Для исследования уравнения (1.2) необходимо применить упомянутые линейные и нелинейные методы. Наличие интегрального члена подразумевает интегрируемость решения и накладывает некоторые ограничения на функциональные пространства. Нас также интересуют уравнения с разрывными коэффициентами, поскольку они могут допускать явные аналитические решения. Последнее может быть использовано в качестве отправной точки для продолжения решений. Однако они также требуют специального построения, которое будет обсуждаться ниже. В целом, эта расширенная формулировка классических эллиптических задач приводит нас к пересмотру существующей теории.

1.3 Применение линейных операторов с разрывными коэффициентами

Свойство Фредгольма общих эллиптических задач в неограниченных областях изучается в [88] для случая, когда коэффициенты задачи принадлежат некоторым пространствам Гёльдера. В этом разделе мы будем использовать эти результаты для изучения класса эллиптических операторов с разрывными коэффициентами.

1.3.1 Операторы и пространства

Рассмотрим банахово пространство E с нормой $||\cdot||_E$ и пространство E_∞ нормой

$$||u||_{E_\infty} = \sup_{y\in\mathbb{R}^n} ||u(\cdot)w(\cdot - y)||_E \ ,$$

где $w(x)$ - это бесконечно дифференцируемая функция, $0 \leqslant w(x) \leqslant 1$ для $x \in \mathbb{R}^n$, $w(x) = 1$ для $|x| \leqslant 1/2$ и $w(x) = 0$ для $|x| \geqslant 1$ (подробнее данное построение описано в [88]). В частности, мы рассмотрим пространства $L^2_\infty(\mathbb{R}^n)$ и $H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$ для которых $E = L^2(\mathbb{R}^n)$ и $F = H^2(\mathbb{R}^n)$, соответственно, $n = 1,2,3$.

Рассмотрим линейный эллиптический оператор второго порядка

$$Lu = \Delta u + \sum_{i=1}^{n} a_i(x)\frac{\partial u}{\partial x_i} + b(x)u \ \ ,$$

где $a_i(x) = a_i^0(x) + a_i^1(x)$, $b(x) = b_0(x) + b_1(x)$, $a_i^0(x)$, $b_0(x) \in C^\alpha(\mathbb{R}^n)$, и $a_i^0(x)$, $b_1(x)$ ограниченные функции (возможно, разрывные) с ограниченным носителем функции. Оператор действует из $F \to E$. Также рассмотрим оператор

$$L_0u = \Delta u + \sum_{i=1}^{n} a_i^0(x)\frac{\partial u}{\partial x_i} + b_0(x)u \ \ .$$

1.3.2 Предельные операторы и априорные оценки

Рассмотрим произвольную последовательность $x_k \in \mathbb{R}^n$ такую, что $|x_k| \to \infty$ при $k \to \infty$. Пусть

$$a_i^k(x) = a_i^0(x + x_k), \quad b^k(x) = b_0(x + x_k), \quad k = 1,2,...$$

Поскольку эти функции принадлежат пространству Гёльдера, они локально равномерно сходятся к некоторым функциям $a_i^*(x)$, $b^*(x)$. Эти предельные функции могут зависеть от выбора последовательности x_k. Оператор $\hat{L}$ с предельными коэффициентами

$$\hat{L}u = \Delta u + \sum_{i=1}^{m} a_i^*(x)\frac{\partial u}{\partial x_i} + b^*(x)u \ \ .$$

называется предельным оператором.

Условие NS Любое предельное уравнение $\hat{L} = 0$ имеет только нулевое решение в $H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$.

Следующая лемма является частным случаем более общего результата (Теорема 2.10 в главе 4), доказанного в [88, с. 155].

Лемма 1.1. *Пусть Условие NS выполняется. Тогда существуют числа M и R такие, что выполняется следующая оценка:*

$$||u||_{H^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant M(||L_0u||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} + ||u||_{L^2(B_R)}) \ , \tag{1.3}$$

для любого $u \in H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$. Где $B_R = \{x \in \mathbb{R}^n, |x| \leqslant R\}$.

Мы будем использовать эту лемму, чтобы получить аналогичную оценку для оператора L. Лемма 1.1 выполняется в предположении, что коэффициенты оператора L_0 принадлежат пространству Гёльдера. Этот результат не может быть непосредственно применен к оператору L с разрывными коэффициентами. Мы докажем это в следующей теореме. Необходимо отметить, что предельные операторы для оператора L_0 и L одинаковы.

Теорема 1.2. *Пусть Условие NS выполняется. Тогда существуют числа M и R такие, что выполняется следующая оценка:*

$$||u||_{H^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant M(||Lu||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} + ||u||_{L^2(B_R)}) \ , \tag{1.4}$$

для любого $u \in H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$. Где $B_R = \{x \in \mathbb{R}^n, |x| \leqslant R\}$.

Доказательство. Пусть

$$Bu = \sum_{i=1}^{m}(a_i(x) - a_i^0(x))\frac{\partial u}{\partial x_i} + (b(x) - b_0(x))u \ .$$

Тогда $L = L_0 + B$, и оценка (1.3) может быть записана следующим образом:

$$\begin{aligned} ||u||_{H^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant M(||(L-B)u||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} + ||u||_{L^2(B_R)}) \leqslant \\ M(||Lu||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} + ||Bu||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} + ||u||_{L^2(B_R)}) \ . \end{aligned} \tag{1.5}$$

Нам нужно оценить норму $||Bu||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)}$. Имеет место следующее равенство

$$Bu = \sum_{i=1}^{m} a_i^1(x)\frac{\partial u}{\partial x_i} b_1(x)u \ .$$

Поскольку $a_i^1(x)$ и $b_1(x)$ являются ограниченными функциями с ограниченными носителями, то $|a_i^1(x), b_1(x)| \leqslant K$ для некоторой положительной постоянной K, и R могут быть выбраны достаточно большими, чтобы их носители принадлежали шару B_R. Следовательно,

$$||b_1 u||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant \left(\int_{\mathbb{R}^n} (b_1(x)u(x))^2 dx\right)^{1/2} \leqslant K\left(\int_{B_R} u^2(x)dx\right)^{1/2} ,$$

$$||a_i^1 \frac{\partial u}{\partial x_i}||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant K\left(\int_{B_R} |\frac{\partial u}{\partial x_i}|^2 dx\right)^{1/2} \leqslant \varepsilon||u||_{H^2(B_R)} + C_\varepsilon||u||_{L^2(B_R)} .$$

Последняя оценка справедлива для любого положительного ε и некоторой постоянной C_ε в зависимости от ε. Для достаточно малых ε, эти оценки и (1.5) обеспечивают (1.4). Теорема доказана. ■

1.3.3 Собственность, нормальная разрешимость, фредгольмовость

Вспомним, что линейный оператор, действующий в банаховых пространствах, нормально разрешим тогда и только тогда, когда его образ замкнут. Оператор называется собственным на замкнутых ограниченных множествах, если прообраз любого компактного оператора, компактен в любом ограниченном замкнутом множестве. Если линейный оператор является собственным, то он нормально разрешим с конечномерным ядром (см. Теорему 2.13 в [88, с. 163]). По определению линейный оператор удовлетворяет свойству Фредгольма, если он нормально разрешим, размерность его ядра конечна и коразмерность его образа также конечна. Последнее равносильно конечному числу условий разрешимости неоднородного уравнения.

Теорема 1.3. *Пусть Условие NS выполняется. Тогда оператор L нормально разрешим с конечномерным ядром.*

Доказательство. Достаточно доказать, что оператор L является собственным. Это свойство следует из Теоремы 1.2. Действительно, пусть $Lu_n = f_n,\ f_n \to f_0$,

и последовательность u_n ограничена. Проверим, что мы можем выбрать сходящуюся подпоследовательность из этой последовательности. Пусть H^2 локально компактен в L^2, тогда мы можем выбрать подпоследовательность u_{nk}, локально сходящуюся к некоторой функции $u_0 \in H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$, и $Lu_0 = f_0$. Пусть $z_k = u_{nk} - u_0$. Тогда $Lz_k \to 0$. Из оценки (1.4) делаем вывод, что $z_k \to 0$ в $H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$. Теорема доказана. ■

Теорема 1.4. *Оператор L является фредгольмовским тогда и только тогда, когда оператор L_0 является фредгольмовским. В этом случае их индексы равны друг другу.*

Доказательство. Достаточно отметить, что предельные операторы для оператора $L_\tau = \tau L_0 + (1-\tau)L$ не зависят от τ. Поэтому выполнение свойства фредгольмовости не зависит от τ. Индекс оператора не изменяется при его непрерывной деформации в классе операторов Фредгольма. Теорема доказана. ■

Пример 1.3.1. Предположим, что $b_0(x) \to \beta$ при $|x| \to \infty$, где β - это отрицательное число. Тогда существенный спектр оператора L_0 лежит в левой полуплоскости комплексной плоскости, а его индекс равен 0. Согласно предыдущей теореме, те же свойства справедливы и для оператора L.

1.3.4 Разрешимость нелокального уравнения

Рассмотрим уравнение

$$\Delta u + uf(I(u)) - \sigma(x)u = 0 \ , \tag{1.6}$$

где $I(u) = \int_{\mathbb{R}^n} u(x)dx$, $\sigma(x) \in C^\alpha(\mathbb{R}^n)$, $\sigma(x) \to \sigma_0$ при $|x| \to \infty$. Здесь σ_0 -положительная константа. Мы получим условия существования положительного решения этого уравнения, стремящейся к нулю на бесконечности. Рассмотрим

оператор

$$L_K u = \Delta u + Ku - \sigma(x)u \ \ ,$$

зависящий от действительной константы K. Обозначим через λ_0 главное собственное значение оператора L_0, то есть собственное значение с максимальной вещественной частью. Существенный спектр оператора L_0 принадлежит полуплоскости $\mathrm{Re}(\lambda) \leqslant -\sigma_0$ комплексной плоскости. Предположим, что $\lambda_0 > -\sigma_0$. Тогда главное собственное значение является вещественным и простым, а соответствующая собственная функция $u_0(x)$ положительна [96]. Поскольку оператор удовлетворяет свойству Фредгольма, собственная функция экспоненциально убывает на бесконечности [88].

Теорема 1.5. *Уравнение* (1.5) *имеет положительное интегрируемое решение тогда и только тогда, когда уравнение*

$$f(h) = -\lambda_0 \ \ , \tag{1.7}$$

имеет положительное решение h.

Доказательство. Предположим, что уравнение (1.7) имеет положительное решение $h = h_0$. Тогда главное собственное значение оператора

$$\hat{L}u = \Delta u + f(h_0)u - \sigma(x)u \ \ ,$$

равняется нулю, и соответствующая собственная функция $u_0(x)$ положительна. Поскольку $\hat{L}u = 0$ для $u = cu_0$ с произвольной постоянной c, мы можем выбрать положительное значение c, для которого $I(u) = h_0$. Тогда u - решение уравнения (1.6).

$$\Delta u - \sigma(x)u = -f(h)u \ \ .$$

Поскольку положительная собственная функция соответствует только главному собственному значению [96], то $-f(h) = \lambda_0$. Теорема доказана. ■

Пример 1.3.2. Пусть $f(I(u)) = 1 - I(u)$ и предположим что $\sigma(x) \geqslant 0$ для любого $x \in \mathbb{R}^n$. Если $u(x)$ положительное решение уравнения (1.6), тогда $0 <$

$I(u) < 1$. Правостороннее неравенство здесь вытекает из принципа максимума. Следовательно, уравнение (1.6) имеет положительное решение, если $-1 < \lambda_0 < 0$. Условие на существенный спектр подразумевает, что $\sigma_0 > 1$.

1.3.5 Спектральные свойства операторов с разрывными коэффициентами

При анализе уравнения (1.6) мы использовали спектральные свойства оператора L_0. А именно, расположение его существенного спектра и свойства главного собственного значения. Чтобы применить эти свойства, мы предположили, что функция $\sigma(x)$ является непрерывной по Гёльдеру. Теорема 1.4 позволяет определить существенный спектр для более широкого класса функций, включая разрывные функции, если разрывы принадлежат ограниченной области на $\mathbb{R}^n$. Далее, обсудим свойства главного собственного значения. Нам нужно убедиться, что соответствующая собственная функция положительна и что нет положительных собственных функций, соответствующих другим собственным значениям.

Рассмотрим оператор

$$L_0 u = \Delta u - \sigma(x) u \ ,$$

предполагая, что $\sigma(x) = \sigma_0(x) + \sigma_1(x)$, где $\sigma_0(x) \in C^\alpha(\mathbb{R}^n)$ и $\sigma_1(x)$ - ограниченная функция с ограниченным носителем, $\sigma(x) \geqslant 0$ для всех $x \in \mathbb{R}^n$. Предположим, что $\sigma_0(x) \to \sigma_0$ при $|x| \to \infty$, где σ_0 - положительная константа, а главное собственное значение λ_0 оператора L_0 удовлетворяет неравенству $\lambda_0 > -\sigma_0$.

Лемма 1.6. *Собственная функция $u_0(x)$, соответствующая главному собственному значению λ_0, положительна.*

Доказательство. Рассмотрим последовательность функций $\sigma^k(x) \in \mathbb{R}^n$, которые совпадают с $\sigma_0(x)$ для $|x| \geqslant R$ для некоторого R достаточно большого, и $\sigma^k(x) \to \sigma(x)$ в $L^2(\mathbb{R}^n)$. Соответствующие операторы

$$L^k u = \Delta u - \sigma^k(x) u$$

имеют тот же существенный спектр, что и оператор L_0, и они удовлетворяют свойству Фредгольма. Обозначим через λ_k главное собственное значение оператора L^k, а через $u_k(x)$ - соответствующую собственную функцию.

Ввиду того, что $||u||_{C(\mathbb{R}^n)} \leqslant ||u||_{H^2_\infty(\mathbb{R}^n)}$ для $u \in H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$ $(n = 1,2,3)$, тогда

$$||L^k u - Lu||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant \left(\int_{B_R} (\sigma^k(x) - \sigma(x))^2 u^2(x) dx \right)^{1/2} \leqslant$$
$$||u||_{H^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \left(\int_{B_R} (\sigma^k(x) - \sigma(x))^2 dx \right)^{1/2} \to 0, \;\; k \to \infty \, .$$

Здесь B_R - шар с радиусом R. Следовательно, операторы сходятся в норме оператора.

В силу свойств операторов Фредгольма, $\lambda_k \to \lambda_0$. Без потери обобщенности можно предположить, что $||u_k||_{C(\mathbb{R}^n)} = 1$. Из оценки (1.3) следует, что эти функции равномерно ограничены в норме пространства $H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$. Поэтому мы можем выбрать подпоследовательность этой последовательности, локально равномерно сходящуюся к некоторой предельной функции $u^*(x) \in H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$. Кроме того, $L_0 u^* = 0$. Поскольку $u^*(x)$ является ограниченной функцией, то это собственная функция, и она экспоненциально убывает на бесконечности.

Поскольку $u_k(x) > 0$ для любого x, то $u^*(x) \geqslant 0$. Покажем, что это неравенство строго. Предположим, что $u^*(x_0) = 0$ для некоторого x_0. Если $\sigma(x)$ непрерывна при $x = x_0$, то мы получаем противоречие с обычной теоремой о положительности. Следовательно, $u^*(x) > 0$ для $|x| > R$, где $\sigma(x)$ непрерывна. Теперь мы можем применить обобщенный принцип максимума, чтобы подтвердить, что $u^*(x) > 0$ для $|x| \leqslant R$. ■

Лемма 1.7. *Собственная функция $u_0(x)$, соответствующая главному собственному значению λ_0, является единственной положительной собственной функцией.*

Доказательство. Докажем, что положительная собственная функция не может существовать для других собственных значений и что положительная собственная функция единственна для собственного значения λ_0 с точностью до постоянного коэффициента.

Предположим, что существует положительная собственная функция $u_1(x)$ для действительного собственного значения $\lambda_1 < \lambda_0$. Как и в доказательстве предыдущей леммы, рассмотрим последовательность гладких задач с соответствующей последовательностью собственных значений $\lambda_1^k \to \lambda_1$. Поскольку соответствующие собственные функции $u_1^k(x)$ сходятся к $u_1(x)$ локально равномерно, тогда $u_1^k(x) > 0$ для $|x| = N$ для фиксированного N и для достаточно большого k. Если N достаточно большое, то $u_1^k(x) > 0$ для $|x| \geqslant N$ (см. Лемму 3.2 в [97]). Таким образом, $u_1^k(x_k) \leqslant 0$ для некоторого x_k, $|x_k| \leqslant N$. Переходя к пределу, мы приходим к выводу, что функция $u_1(x)$ не положительна. Это противоречие доказывает требуемое утверждение.

Если положительная собственная функция $u_1(x)$ соответствует главному собственному значению λ_0 и линейно независима с собственной функцией $u_0(x)$, то рассмотрим функцию $z(x) = \tau u_0(x) - u_1(x)$. Возьмем минимальное значение τ, для которого $z(x) \geqslant 0$ для $|x| \leqslant N$ и для того же N, что и выше. Тогда $z(x) \geqslant 0$ для $|x| \geqslant N$. Следовательно, $z(x) \geqslant 0$ для любого $x \in \mathbb{R}^n$. Если $z(x) > 0$ для любого $|x| \leqslant N$, то τ не является минимальным, и мы получаем противоречие с приведенным выше предположением. Если $z(x) \geqslant 0$ и $z(x_0) = 0$ для некоторого x_0, то мы получаем противоречие с принципом максимума. Лемма доказана. ■

Эти леммы позволяют использовать Теорему 1.5 для уравнений с разрывными коэффициентами. А также они могут быть обобщены для более широкого класса уравнений.

1.4 Структурная устойчивость решений

Под структурной устойчивостью мы понимаем сохранение решения при малом изменении параметров задачи. Это свойство будет доказано с использованием теоремы о неявной функции.

1.4.1 Операторы и пространства

Вместе с пространствами $L^2_\infty(\mathbb{R}^n)$ и $H^2_\infty(\mathbb{R}^n)$, введенными в предыдущем разделе, мы рассматриваем соответствующие весовые пространства $L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)$ и $H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)$ с нормами

$$||u||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} = ||u\mu||_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)}, \;\; ||u||_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} = ||u\mu||_{H^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \;\; ,$$

и весовой функцией $\mu(x) = \exp(\nu\sqrt{1+|x|^2})$. Значение константы $\nu > 0$ будет уточнено ниже.

Рассмотрим оператор

$$A(u,\tau) = \Delta u + F(u, I(u), x, \tau) \;\; ,$$

зависящий от параметра $\tau \in [0,1]$ и действующий из $E_1 = H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)$ в $E_2 = L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)$. Здесь $I(u) = \int_{\mathbb{R}^n} u(x)dx$. Будем считать, что функция $F(u,v,x,\tau)$ удовлетворяет следующим условиям.

Условие 1.4.1. Выполняются следующие оценки:

$$|F(u_1,v,x,\tau) - F(u_2,v,x,\tau)| \leqslant K|u_1 - u_2| \;\; , \tag{1.8}$$

$$|F(u,v_1,x,\tau) - F(u,v_2,x,\tau)| \leqslant K|v_1 - v_2||u| \;\; , \tag{1.9}$$

$$|F(u,v,x,\tau_1) - F(u,v,x,\tau_2)| \leqslant Kg(x,\tau_1,\tau_2)|u| \;\; , \tag{1.10}$$

где K является положительной константой, и $||g(x,\tau_1,\tau_2)||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \to 0$ при $|\tau_1-\tau_2| \to 0$. Эти неравенства справедливы для любых $u_1,\ u_2,\ v_1,\ v_2$ таких, что $|u_i|,\ |v_i| \leqslant M,\ i=1{,}2$, где M - это произвольная положительная константа и K зависит от M, и она не зависит от $x \in \mathbb{R}^n;\ \tau_1,\ \tau_2 \in [0{,}1]$.

Условие 1.4.2. Выполняются следующие оценки:

$$|F'_u(u_1,v,x,\tau)-F'_u(u_2,v,x,\tau)|, |F'_v(u_1,v,x,\tau)-F'_v(u_2,v,x,\tau)| \leqslant K|u_1-u_2| \ , \tag{1.11}$$

$$|F'_u(u,v_1,x,\tau)-F'_u(u,v_2,x,\tau)|, |F'_v(u,v_1,x,\tau)-F'_v(u,v_2,x,\tau)| \leqslant K|v_1-v_2||u| \ , \tag{1.12}$$

$$|F'_u(u,v,x,\tau_1)-F'_u(u,v,x,\tau_2)|, |F'_v(u,v,x,\tau_1)-F'_v(u,v,x,\tau_2)| \leqslant Kg(x,\tau_1,\tau_2)|u| \ , \tag{1.13}$$

где K является положительной константой, и $||g(x,\tau_1,\tau_2)||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \to 0$ при $|\tau_1-\tau_2| \to 0$. Эти неравенства справедливы для любых $u_1,\ u_2,\ v_1,\ v_2$ таких, что $|u_i|,\ |v_i| \leqslant M,\ i=1{,}2$, где M - это произвольная положительная константа и K зависит от M, и она не зависит от $x \in \mathbb{R}^n;\ \tau_1,\ \tau_2 \in [0{,}1]$.

Условие 1.4.3. Существуют такие положительные константы N и ε, что $F'_u(u,v,x,\tau),\ F'_v(u,v,x,\tau) \in C^{\alpha}(\mathbb{R}^n)$. Кроме того, $F'_u(0,0,x,\tau),\ F'_u(0,0,x,\tau) < -\varepsilon$ для $|x| \geqslant N$ и для любого $\tau \in [0{,}1]$, u и v фиксированы. Здесь $\mathbb{R}_N = \{x \in \mathbb{R}^n, |x| \geqslant N\}$, $\alpha \in (0,1)$.

Лемма 1.8. *Если Условие 1.4.1 выполняется, то оператор $A(u,\tau) : E_1 \times R \to E_2$ является предельным и непрерывным.*

Доказательство. Пусть $u_1,\ u_2 \in B_\rho \subset E_1$, где B_ρ - это шар радиуса ρ. Тогда $||u_i||_{C(\mathbb{R}^n)} \leqslant M,\ i=1{,}2$, где постоянная M зависит от ρ. Из (1.8)-(1.10) имеет место следующая оценка:

$$|A(u_1,\tau_1)-A(u_2,\tau_2)| \leqslant |\Delta(u_1-u_2)|+K(|u_1-u_2|+|I(u_1)-I(u_2)||u_2|+g(x,\tau_1,\tau_2)|u_2|).$$

Здесь и в дальнейшем K обозначает любую константу, которая зависит только от ρ. Тогда

$$||A(u_1,\tau_1)-A(u_2,\tau_2)||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \leqslant K||u_1-u_2||_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)}+ \\ K|I(u_1)-I(u_2)|||u_2||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)}+K||u_2||_{C(\mathbb{R}^n)}||g(x,\tau_1,\tau_2)||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \ . \tag{1.14}$$

Ввиду того, что

$$|I(u_1)-I(u_2)| \leqslant \int_{\mathbb{R}^n}\frac{1}{\mu(x)}|u_1(x)-u_2(x)|\mu(x)dx \leqslant \\ K||(u_1-u_2)\mu||_{C(\mathbb{R}^n)} \leqslant ||u_1-u_2||_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \ ,$$

из (1.14) следует, что $||A(u_1,\tau_1)-A(u_2,\tau_2)||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \to 0$ при $||u_1-u_2||_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \to 0$, $|\tau_1-\tau_2| \to 0$. Следовательно, оператор непрерывен и его предельность, очевидно, вытекает из (1.14). Лемма доказана. ■

Далее, рассмотрим линеаризованный оператор

$$L(u_0,\tau_0)u=\Delta u+F'_u(u_0,I(u_0),x,\tau_0)u+F'_v(u_0,I(u_0),x,\tau_0)I(u) \ .$$

Лемма 1.9. *Если Условие 1.4.2 выполняется, то оператор $L(u_0,\tau_0)$ непрерывен относительно u_0,τ_0 в норме оператора.*

Доказательство. Имеет место следующее равенство

$$L(u_1,\tau_1)u-L(u_0,\tau_0)u=(F'_u(u_1,I(u_1),x,\tau_1)-F'_u(u_0,I(u_0),x,\tau_0))u+ \\ (F'_v(u_1,I(u_1),x,\tau_1)-F'_v(u_0,I(u_0),x,\tau_0))I(u) \ .$$

Из Условия 1.4.2 следует, что

$$||(F'_u(u_1,I(u_0),x,\tau_0)-F'_u(u_0,I(u_0),x,\tau_0))u||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \leqslant \\ K||u_1-u_2||_{C(\mathbb{R}^n)}||u||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)},$$

$$||(F'_u(u_1,I(u_1),x,\tau_0)-F'_u(u_1,I(u_0),x,\tau_0))u||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \leqslant \\ K|I(u_1)-I(u_2)|||u||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)},$$

$$||(F'_u(u_1,I(u_1),x,\tau_1)-F'_u(u_1,I(u_1),x,\tau_0))u||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \leqslant$$

$$K||g(x,\tau_1,\tau_2)u||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \leqslant K||g(x,\tau_1,\tau_2)||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)}||u||_{C(\mathbb{R}^n)} \leqslant \\ K||g(x,\tau_1,\tau_2)||_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)}||u||_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \ .$$

Из Условия 1.4.3 вытекают следующие оценки:

$$\left\|\left(F_v'\left(u_1, I\left(u_0\right), x, \tau_0\right) - F_v'\left(u_0, I\left(u_0\right), x, \tau_0\right)\right) I(u)\right\|_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \leqslant$$
$$K|I(u)| \left\|u_1 - u_2\right\|_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)},$$
$$\left\|\left(F_v'\left(u_1, I\left(u_1\right), x, \tau_0\right) - F_v'\left(u_1, I\left(u_0\right), x, \tau_0\right)\right) I(u)\right\|_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \leqslant$$
$$\left|I\left(u_1\right) - I\left(u_0\right)\right| |I(u)| \|u_1\|_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)},$$
$$\left\|\left(F_v'\left(u_1, I\left(u_1\right), x, \tau_1\right) - F_v'\left(u_1, I\left(u_1\right), x, \tau_0\right)\right) I(u)\right\|_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \leqslant$$
$$K|I(u)| \left\|g\left(x, \tau_1, \tau_2\right)\right\|_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)}.$$

Принимая во внимание, что

$$\left\|u_1 - u_2\right\|_{C(\mathbb{R}^n)}, \quad \left|I\left(u_1\right) - I\left(u_2\right)\right| \leqslant K \left\|u_1 - u_2\right\|_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \quad ,$$

из предыдущих оценок получаем

$$\left\|L\left(u_1, \tau_1\right) u - L\left(u_0, \tau_0\right) u\right\|_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \leqslant$$
$$K \left\|u_1 - u_2\right\|_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \|u\|_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} + \left\|g\left(x, \tau_1, \tau_2\right)\right\|_{L^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \|u\|_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)}.$$

Следовательно, $\left\|L\left(u_1, \tau_1\right) u - L\left(u_0, \tau_0\right) u\right\| \to 0$ в норме оператора как $\left\|u_1 - u_2\right\|_{H^2_{\infty,\mu}(\mathbb{R}^n)} \to 0$ и $|\tau_1 - \tau_2| \to 0$. Лемма доказана. ■

Лемма 1.10. *Если Условие 1.4.3 выполняется, то оператор $L(u_0, \tau_0)$ удовлетворяет свойству Фредгольма и имеет нулевой индекс.*

Доказательство. Рассмотрим, сначала, оператор

$$L_0 u = \Delta u + F_u'\left(u_0, I\left(u_0\right), x, \tau_0\right) u \quad .$$

В силу Условий 1.4.2 и 1.4.3 мы можем представить производную $F_u'\left(u_0, I\left(u_0\right), x, \tau_0\right)$ как сумму двух функций, $F_u'\left(u_0, I\left(u_0\right), x, \tau_0\right) = a_0(x) + a_1(x)$, где $a_0(x) \in C^{\alpha}(\mathbb{R}^n)$ и $a_1(x)$ - это ограниченная функция с ограниченным носителем. Оператор $L_0^0 u = \Delta u + a_0(x) u$ является нормально разрешимым с конечномерным ядром. Действительно, все его предельные операторы $\hat{L} u = \Delta u + \hat{a}(x) u$ обратимы, так как предельные коэффициенты таковы,

что $\hat{a}(x) \leqslant -\varepsilon < 0$ для любого $x \in \mathbb{R}^n$ [88]. Кроме того, оператор удовлетворяет свойству Фредгольма и имеет нулевой индекс, поскольку он может быть сведен непрерывной деформацией к обратимому оператору в классе нормально разрешимых операторов с конечномерным ядром. Из Теоремы 1.4 следует, что оператор L_0 является фредгольмовским с нулевым индексом. Остается отметить, что оператор $L(u_0, \tau_0)$ отличается от оператора L_0 на конечномерный оператор, и сохраняет фредгольмовость и нулевой индекс. Лемма доказана. ■

Пример 1.4.1. Рассмотрим следующую функцию, возникающую в различных приложениях:

$$F(u, I(u), x, \tau) = u(1 - I(u)) - \sigma_\tau(x)u \ .$$

Предположим, что $\sigma_\tau(x) = \sigma_0(x) + \sigma_{1,\tau}(x)$, где $\sigma_0(x) \in C^\alpha(\mathbb{R}^n)$ и $\sigma_{1,\tau}(x)$ - ограниченная функция с ограниченным носителем, такая, что $\sigma_{1,\tau_1}(x) \to \sigma_{1,\tau_0}(x)$ в $L^2(\mathbb{R}^n)$ при $\tau_1 \to \tau_0$. Тогда эта функция удовлетворяет Условию 1.4.1, а её производные удовлетворяют Условию 1.4.2. Наконец, если существуют пределы $\sigma_0(\pm\infty) < 0$, то Условие 1.4.3 также удовлетворяется.

1.4.2 Теорема о неявной функции

Результаты предыдущего раздела позволяют нам использовать теорему о неявной функции для изучения устойчивости решений при малых возмущениях.

Теорема 1.11. *Предположим, что Условия 1.4.1-1.4.3 выполнены, и* $A(u_0, \tau_0) = 0$ *для некоторых* $u_0 \in H^2_{\mu,\infty}(\mathbb{R}^n)$ *и* $\tau_0 \in (0,1)$. *Если линеаризованный оператор* $A'_u(u_0, \tau_0)$ *не имеет нулевого собственного значения, то уравнение* $A(u, \tau)$ *имеет решение* $u \in H^2_{\mu,\infty}(\mathbb{R}^n)$ *для любого* τ *достаточно близких к* τ_0.

Доказательство теоремы непосредственно следует из Лемм 1.9-1.10 и теоремы о неявной функции.

Пример 1.4.2. В предыдущей теореме мы предположили, что линеаризованный оператор не имеет нулевого собственного значения. Рассмотрим пример, в котором это условие может быть явно проверено. Предположим, что уравнение

$$\Delta u + au(1 - I(u)) - \sigma(x)u = 0 \ , \tag{1.15}$$

имеет положительное решение $u_0(x)$, распадающееся в конечности. Здесь $a > 0$, и функция $\sigma(x)$ удовлетворяет условиям Примера 1.4.1. Рассмотрим нелинейный оператор

$$A(u) = \Delta u + au(1 - I(u)) - \sigma(x)u \ ,$$

и оператор L линеаризован относительно u_0:

$$Lv = A'(u_0)\, v = \Delta v + av\,(1 - I\,(u_0)) - \sigma(x)v - au_0(x)I(v) \ .$$

Предположим, что данный оператор имеет нулевое собственное значение. Затем

$$\Delta v + av\,(1 - I\,(u_0)) - \sigma(x)v = au_0(x)I(v) \ . \tag{1.16}$$

Оператор

$$L_0 v = \Delta v + av\,(1 - I\,(u_0)) - \sigma(x)v \ ,$$

имеет нулевое собственное значение с собственной функцией $u_0(x)$. Поскольку он положителен, то $\lambda = 0$ является главным собственным значением этого оператора, и он прост (Леммы 1.6, 1.7). Умножив уравнение (1.16) на $u_0(x)$ и интегрируя, мы приходим к выводу, что $I(v) \int_{-\infty}^{\infty} u_0^2(x)dx = 0$. Следовательно, $I(v) = 0$, и из (1.16) получаем

$$\Delta v + av\,(1 - I\,(u_0)) - \sigma(x)v = 0 \ . \tag{1.17}$$

Поскольку $v = u_0(x)$ является единственным решением этого уравнения, и оно положительно, мы получаем противоречие с равенством $I(v) = 0$. Это противоречие показывает, что линеаризованный оператор не имеет нулевого собственного значения, и применима теорема о неявной функции.

1.5 Существование решений

1.5.1 Топологическая степень

В этом разделе мы докажем существование решений уравнения (1.2) методом Лере-Шаудера с использованием топологической степени для эллиптических операторов в неограниченных областях [88]. Чтобы определить степень, оператор $A(u,\tau) : E_1 \times R \to E_2$ (раздел 1.3.1) должен быть а) собственным по отношению к обеим переменным u и τ, б) предполагается, что линеаризованный оператор $Lv = A'_u(u,\tau)v$ удовлетворяет свойству Фредгольма вместе с оператором $L_\lambda v = Lv - \lambda v$ для всех вещественных λ_0, в) оператор L_λ имеет равномерно ограниченный обратный для любого $\lambda \geqslant \lambda_0$ для некоторого λ_0 в зависимости от оператора A_τ. Мы проверим эти условия, предполагая, что функция $F(u,v,x,\tau)$ удовлетворяет следующему условию.

Условие 1.5.1. Функция $F(u,v,x,\tau)$ ограничена вместе со своей первой производной по отношению к $x \in \mathbb{R}^n$ и до третьей производной по отношению к u в любом ограниченном интервале. Она также удовлетворяет оценкам (1.9) и (1.10) в Условии 1.4.1. Кроме того, $|F'_v(u,v,x,\tau)| \leqslant K|u|$ для любого $|u|$, $|v| \leqslant M$, $\tau \in [0,1]$, где K зависит от M.

Лемма 1.12. *Если Условия 1.4.3 и 1.5.1 выполняются, то оператор $A(u,\tau)$ является собственным по отношению к обеим переменным u и τ, то есть, обратное изображение любого компактного множества в E_2 компактно в любом ограниченном замкнутом множестве в $E_1 \times R$.*

Доказательство. Во-первых, мы докажем, что оператор $A(u,\tau)$ является собственным для фиксированного τ. Рассмотрим ограниченную последовательность $u_k \in E_1$ и предположим, что она локально сходится в C к некоторому

$u_0 \in E_1$. В [88] (Лемма 2.1, глава 11) доказано, что оператор является собственным, если сходимость

$$\|A(u_0,\tau) - A(u_k,\tau) - L(u_0)(u_0 - u_k)\|_{E_2} \to 0 \quad , \tag{1.18}$$

возникает для любой последовательности u_k и её предельной функции u_0, а оператор $L(u_0)$ имеет замкнутый диапазон и конечномерное ядро. Здесь $L(u_0) = A'_u(u_0,\tau)$. Требуемые свойства оператора $L(u_0)$ вытекают из Условия 1.4.3.

Сходимость (1.18) доказана для обычных эллиптических операторов без интегрального члена, то есть она справедлива для оператора

$$A_0(u,\tau) = \Delta u + F(u, I(u_0), x, \tau) \quad .$$

Имеет место следующее равенство

$$A(u_0,\tau) - A(u_k,\tau) = A_0(u_0,\tau) - A_0(u_k,\tau) + A_0(u_k,\tau) - A(u_k,\tau).$$

Из сходимости (1.18) для оператора A_0:

$$\|A_0(u_0,\tau) - A_0(u_k,\tau) - L(u_0)(u_0 - u_k)\|_{E_2} \to 0 \quad ,$$

а из (1.9):

$$\|A_0(u_k,\tau) - A(u_k,\tau)\|_{E_2} = \|F(u_k, I(u_0), x, \tau) - F(u_k, I(u_k), x, \tau)\|_{E_2} \leqslant |I(u_0) - I(u_k)| \, \|u_k\|_{E_2} \quad ,$$

осталось показать, что $|I(u_0) - I(u_k)| \to 0$. Действительно,

$$I(u_0) - I(u_k) = \int_{\mathbb{R}^n} \frac{1}{\mu(x)} \left((u_0(x) - u_k(x)) \, \mu(x) \right) dx.$$

Поскольку функция $1/\mu(x)$ интегрируема, а функции $z_k(x) = (u_0(x) - u_k(x))\,\mu(x)$ равномерно ограничены и локально сходятся к 0, то имеет место желаемая сходимость. Таким образом, показана сходимость (1.18).

Чтобы доказать собственность оператора $A(u,\tau)$ по отношению к обеим переменным, достаточно проверить, что оператор непрерывен по отношению к

τ в норме оператора (раздел 1.3.1, глава 11, [88]). Мы имеем

$$\|A(u,\tau) - A(u,\tau_0)\|_{E_2} = \|F(u,I(u),x,\tau) - F(u,I(u),x,\tau_0)\|_{E_2} \leqslant K \|g(x,\tau_1,\tau_2)|u|\|_{E_2}.$$

Остается отметить, что $|u|$ ограничена и $\|g(x,\tau_1,\tau_2)|u|\|_{E_2}$. Лемма доказана. ■

Лемма 1.13. *Если Условия 1.4.3 и 1.5.1 выполняются, то оператор* $L_\lambda v = Lv - \lambda v$ *удовлетворяет свойству Фредгольма для всех вещественных* $\lambda \geqslant 0$ *и имеет равномерно ограниченный обратный для любого* $\lambda \geqslant \lambda_0$ *для некоторого* λ_0 *в зависимости от оператора* A_τ.

Доказательство. Оператор L_λ

$$L_\lambda v = \Delta v + F'_u(u,I(u),x,\tau)v + F'_v(u,I(u),x,\tau)I(v) - \lambda v \ ,$$

удовлетворяет Условию 1.4.3 для любого $\lambda \geqslant 0$. Следовательно, является фредгольмовским оператором с нулевым индексом. Оператор

$$L_{0,\lambda} v = \Delta v + F'_u(u,I(u),x,\tau)v - \lambda v \ ,$$

является секторальным (глава 6 в [88]). Для всех λ достаточно больших оператор удовлетворяет оценке

$$\|v\|_{E_1} \leqslant K \frac{\|L_{0,\lambda} v\|_{E_2}}{|\lambda|} \ .$$

Следовательно, в силу Условия 1.5.1,

$$\|v\|_{E_1} \leqslant K \frac{\|L_\lambda v\|_{E_2}}{|\lambda|} + K \frac{\|F'_v(u,I(u),x,\tau)I(v)\|_{E_2}}{|\lambda|} \leqslant K \frac{\|L_\lambda v\|_{E_2}}{|\lambda|} + K^2 \frac{\|u\|_{E_1}\|v\|_{E_1}}{|\lambda|} \ .$$

Для всех λ достаточно больших, это неравенство дает оценку, обратную оператору L_λ. Лемма доказана. ■

Леммы 1.12 и 1.13 обеспечивают существование и единственность топологической степени для рассматриваемого класса операторов. Поэтому мы можем использовать метод Лере-Шаудера для доказательства существования решений. В следующем разделе мы получим априорные оценки решений.

1.5.2 Априорные оценки

Рассмотрим уравнение

$$\Delta u + au(1 - I(u)) - uf(u,x) = 0 \ , \tag{1.19}$$

в $\mathbb{R}^n, n = 1,2,3$, где $x \in \mathbb{R},\ a > 0\ , I(u) = \int_{\mathbb{R}^n} u(y)dy$. Мы предполагаем, что $u(x)$ интегрируема, а интеграл $I(u)$ четко определен.

Условие 1.5.2. Функция $f(u,x)$ непрерывна вместе со своими первыми частными производными, $|f'_u(u,x)|\,,\ |f'_x(u,x)| \leqslant K$, и $0 \leqslant f(u,x) \leqslant K$ для любого $u \geqslant 0, x \in \mathbb{R}^n$.

Условие 1.5.3. Кроме того, $f(u,x) - a \geqslant \varepsilon > 0$ для любых $u \geqslant 0$, $|x| \geqslant N$ и некоторое положительное N.

Лемма 1.14. *Предположим, что Условие 1.5.3 выполняется и уравнение* (1.19) *имеет положительное интегрируемое решение $u_0(x)$, которое сходится к нулю на бесконечности, $|u_0(x)| \to 0$ при $|x| \to \infty$. Когда $0 < I(u_0) < 1$.*

Доказательство. Левое неравенство в утверждении леммы следует из положительности решения. Если правильное неравенство не выполняется, то мы рассмотрим два случая, $I(u_0) > 1$ и $I(u_0) = 1$. В первом случае мы получаем противоречие в знаках в уравнении (1.19) в точке $x = x_0$ где функция $u_0(x)$ достигает своего максимума. Во втором случае, если $f\left(u_0\left(x_0\right), x_0\right) > 0$, мы получаем то же противоречие в знаках, что и раньше. Если $f\left(u_0\left(x_0\right), x_0\right) = 0$, затем $u_1(x) \equiv u_0\left(x_0\right)$ является решением уравнения (1.19). Функция $z(x) = u_1(x) - u_0(x)$ удовлетворяет соответствующему линейному уравнению

$$\Delta z + b(x)z = 0 \ ,$$

где $b(x) = \left(F\left(u_1(x), x\right) - F\left(u_0(x), x\right)\right) / \left(u_1(x) - u_0(x)\right),\ F(u,x) = uf(u,x)$. По скольку $z(x) \geqslant 0$ для всех $x \in \mathbb{R}^n$, и $z\left(x_0\right) = 0$, мы получаем противоречие с принципом максимума.

Запишем уравнение 1.19 в следующем виде:

$$\Delta u = g(x) \quad , \tag{1.20}$$

где $g(x) = -au_0(x)\left(1 - I\left(u_0\right)\right) + u_0(x) f\left(u_0(x), x\right)$, и $u_0(x)$ является положительным решением (1.19). Затем $u_0(x)$ является решением этого уравнения и в силу Теоремы 3.2 главы 3 в [88], имеет место

$$\|u_0\|_{H^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant k\left(\|g\|_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} + \|u_0\|_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)}\right) \quad . \tag{1.21}$$

Здесь и ниже мы обозначим через k положительную константу, не зависящую от решения. ■

Лемма 1.15. *В соответствии с условиями Леммы 1.14,*

$$\|u_0\|_{C^{2+\alpha}(\mathbb{R}^n)} \leqslant k \|u_0\|_{C(\mathbb{R}^n)} \quad , \tag{1.22}$$

где $0 < \alpha < 1$, k *является положительной константой, не зависящей от решения.*

Доказательство. Отметим, что $\|u_0\|_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant km$, где $m = \sup_{x\in\mathbb{R}^n} |u_0(x)|$. Из-за Леммы 1.1, Функция $g(x)$, определенная выше, допускает следующую оценку:

$$\|g\|_{L^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant k(a+K)m \quad .$$

Следовательно, из (1.21),

$$\|u_0\|_{H^2_\infty(\mathbb{R}^n)} \leqslant k(a+K) \sup_{x\in\mathbb{R}^n} |u_0(x)| \quad .$$

Из теорем вложения ($n = 1,2,3$) из этого следует, что

$$\|u_0\|_{C^\alpha(\mathbb{R}^n)} \leqslant k_1 \|u_0\|_{C(\mathbb{R}^n)} \quad , \tag{1.23}$$

($0 < \alpha < 1$). Здесь и ниже k_1 является положительной константой, которая зависит только от a и K.

Далее мы можем оценить норму Гёльдера функции $g(x)$ в (1.20):

$$\|g\|_{C^\alpha(\mathbb{R}^n)} \leqslant k_1 \|u_0\|_{C^\alpha(\mathbb{R}^n)} \leqslant k_1 \|u_0\|_{C(\mathbb{R}^n)} \quad .$$

Наконец, из оценки Шаудера, примененной для уравнения (1.20), мы получаем оценку (1.22). ■

Лемма 1.16. *В соответствии с условиями Леммы 1.14,*

$$u_0(x) \geqslant u_0(x_0)\left(1 - \frac{k_1}{2}(x - x_0)^2\right). \tag{1.24}$$

Доказательство. Напомним, что x_0 - это глобальный максимум функции $u_0(x)$, которая существует, поскольку эта функция положительна и сходится к нулю на бесконечности. Рассмотрим произвольную прямую через точку $x = x_0$ и оценим функцию $u_0(x)$ снизу вдоль этой линии.

Мы установили, что $v(t) = u_0(x_0 + x^* t)$, где x^* принадлежит к единичной сфере, $|x^*| = 1$. Затем функция $v(t)$ положительна, сходится к нулю на бесконечности и имеет глобальный максимум в $t = 0$, $v(0) = m$, и, в силу Леммы 1.15, $|v''(t)| \leqslant k_1 m$. Следовательно,

$$|v'(t)| \leqslant \int_0^t |v''(y)|\, dy \leqslant k_1 m t, \quad v(t) \geqslant v(0) - \int_0^t |v'(y)|\, dy \geqslant v(0) - \frac{k_1 m}{2} t^2.$$

Эта оценка подразумевает (1.24). ■

Лемма 1.17. *В условиях Леммы 1.15,* $\|u_0\|_{C^{2+\alpha}(\mathbb{R}^n)} \leqslant k_1$.

Доказательство. Из Лемм 1.14, 1.16 следует, что

$$1 > I(u_0) > \int_S u_0(x)dx > u_0(x_0) \int_S \left(1 - \frac{k_1}{2}(x - x_0)^2\right) dx,$$

где S это шар $|x - x_0| \leqslant \sqrt{\frac{2}{k_1}}$. Из этого неравенства мы получаем оценку $\|u_0\|_{C(\mathbb{R}^n)} \leqslant k_1$. Притом, k_1 произвольная константа, которая зависит только от a и K. Утверждение леммы следует теперь из оценки Шаудера. ■

Замечание 1.5.1. Аналогичная оценка остается верной для более общего уравнения

$$\Delta u + F(u, I(u), x) = 0 \ ,$$

если $F(u,v,x) < 0$ для $v > v_0$ и любого u и x.

Теорема 1.18. *Предположим, что функция $f(u,x)$ удовлетворяет Условиям 1.5.2 и 1.5.3. Тогда любое положительное решение $u_0(x)$ уравнения* (1.19) *сходится к нулю на бесконечности и допускает оценку $\|u_0\|_{H^2_{\mu,\infty}(\mathbb{R}^n)} \leqslant M$ с некоторой положительной постоянной M, не зависящей от решения.*

Доказательство. Из Леммы 1.18 следует, что $\sup_{x\in\mathbb{R}^n} |u_0(x)| \leqslant M$. Здесь и ниже мы обозначаем M положительных констант, не зависящих от решений. Рассмотрим уравнение $\Delta u - \varepsilon u = 0$ во внешней области $|x| > N$ с граничным условием $u(x) = M$ для $|x| = N$. Здесь N определяется в Условии 1.5.3. Это можно легко проверить $u_0(x) \leqslant u(x)$ для $|x| \geqslant N$. Следовательно, $u_0(x) \leqslant Me^{\nu x}$ для любого $x \in \mathbb{R}^n$ и некоторое $\nu > 0$, и $\|u_0\|_{L_{\infty,\mu(\mathbb{R}^n)}} \leqslant M$.

Пусть $v_0(x) = u_0(x)\mu(x)$. Затем $\|v_0\|_{L_\mu(\mathbb{R}^n)} \leqslant M$. Оценка (1.21), рассмотренная для соответствующего оператора, завершает доказательство теоремы. ■

1.5.3 Существование решений

Метод Лере-Шаудера. Теперь мы можем доказать существование решений методом Лере-Шаудера. Вспомним, вкратце, соответствующую конструкцию. Рассмотрим оператор $A(u,\tau) : E_1 \to E_2$ действующий в банаховых пространствах и ограниченной области $\Omega \subset E_1$. Предположим, что $A(u,\tau) \neq 0$ для $u \in \partial\Omega$, $\tau \in [0,1]$. Обозначим через $\gamma(\tau)$ значение степени, соответствующей оператору $A(u,\tau)$ и в области Ω. Если $\gamma(0) \neq 0$, тогда в силу гомотопической инвариантности степени, $\gamma(1) \neq 0$, и существует решение уравнения $A(u,1) = 0$ внутри области Ω. Оператор $A(u,1)$ является тем, для которого мы хотим доказать существование решений, в то время как $A(u,0)$ является модельным оператором, для которого мы можем доказать, что степень отличается от 0.

Таким образом, чтобы доказать существование решений, нам нужно построить гомотопию (непрерывную деформацию) от некоторого модельного

оператора $A(u,0)$ к заданному оператору $A(u,1)$ таким образом, чтобы оператор не исчезал на границе области $\partial\Omega$. Обычно, Ω принято считать шаром $B_R \subset E_1$ достаточно большого радиуса R. Тогда априорные оценки решений, которые утверждают, что норма решения меньше R, гарантируют, что на границе области нет решений. Поскольку мы хотим доказать существование только положительных решений, ниже мы будем использовать более сложную конструкцию области Ω.

Модельный оператор. Рассмотрим оператор

$$A_0(u) = \Delta u + au(1 - I(u)) - f(0,x)u \ .$$

Предположим, что главное собственное значение λ_0 оператора $L_0 u = \Delta u - f(0,x)u$ удовлетворяет неравенству $-a < \lambda_0 < 0$. Затем, уравнение $A_0(u) = 0$ имеет единственное положительное решение $u_0(x)$ (Теорема 1.5) и линеаризованный оператор $A'(u_0)$ не имеет нулевого собственного значения (Пример 1.4.2). Индекс неподвижной точки $\mathrm{ind}(u_0)$, то есть значение степени по отношению к небольшому шарику, содержащему решение, равен $(-1)^\nu$, где ν - число положительных собственных значений линеаризованного оператора. Хорошо определено, если линеаризованный оператор не имеет нулевого собственного значения. В зависимости от значения ν оно может быть равно ± 1. В дальнейшем мы будем полагать, что $\mathrm{ind}(u_0) \neq 0$.

Теорема существования. Основной результат этой главы представлен следующей теоремой.

Теорема 1.19. *Предположим, что функция $f(u,x)$ удовлетворяет Условиям 1.5.2, 1.5.3 и производные f''_{u^2} и f'''_{u^3} являются ограниченными и непрерывными (см. Условие 1.5.1). Кроме того, главное собственное значение λ_0 оператора $L_0 u = \Delta u - f(0,x)u$ удовлетворяет неравенству $-a < \lambda_0 < 0$. Тогда уравнение*

$$\Delta u + au(1 - I(u)) - uf(u,x) = 0 \ ,$$

имеет положительное решение в пространстве $H^2_{\mu,\infty}(\mathbb{R}^n)$.

Доказательство. Рассмотрим оператор $A(u,\tau) : E_1 \to E_2$, где $E_1 = H^2_{\mu,\infty}(\mathbb{R}^n)$ и $E_2 = L^2_{\mu,\infty}(\mathbb{R}^n)$,

$$A(u,\tau) = \Delta u + au(1 - I(u)) - u(\tau f(u,x) + (1-\tau)f(0,x)) \ .$$

Из-за наложенных условий и результатов предыдущих разделов это фредгольмовский и собственный оператор с нулевым индексом, его топологическая степень может быть определена.

Так как мы хотим доказать существование положительных решений, а не принимать во внимание тривиальное решение $u = 0$, мы построим область Ω, которая содержит все положительные решения и которая не содержит неположительных решений (включая тривиальное решение). Пусть $D = \{u \in E_1, \delta < \|u\|_{E_1} < R,\ u(x) > 0,\ x \in \mathbb{R}^n\}$, где $R > M$, и M является константой в Теореме 1.18, δ это положительное число. Значение δ может быть выбрано достаточно малым, чтобы любое положительное решение уравнения $A(u,\tau) = 0, \tau \in [0,1]$ принадлежит D. Действительно, предположим, что это утверждение не выполняется, и существует последовательность положительных решений u_k для $\tau = \tau_k$ такие, что $\|u\|_{E_1} \to 0$ при $k \to \infty$. Без потери обобщенности мы можем предположить, что $\tau_k \to \tau_0 \in [0,1]$. Затем линеаризованный оператор

$$A'(0,\tau_0)\, v = \Delta v + av - f(0,x)v \ ,$$

имеет нулевое собственное значение с положительной собственной функцией. Следовательно, это главное собственное значение. Это противоречит условию теоремы.

Можно легко проверить, что если u_0 является решением уравнения $A(u,\tau) = 0$ для некоторых $\tau \in [0,1]$ и $u_0 \in D$ тогда любое другое решение u_1 (возможно, для другого τ) достаточно близко к u_0 в норме E_1 также принадлежит D. Действительно, $u_1(x)$ положителен в любой ограниченной области, так как функция достаточна близка к положительному решению $u_0(x)$.

Её положительность на бесконечности следует из Условия 1.5.3, которое гарантирует, что решение не может иметь отрицательного минимума. Таким образом, шар $B_{\rho}(u_0)$ с центром u_0 и достаточно малым радиусом ρ_0 содержит только положительные решения (нет тривиальных решений, отрицательных или знакопеременных решений). Следует отметить, что $B_{\rho}(u_0)$ не является подмножеством D, потому что функция из этого шара (а не решение) может стать отрицательной для большого $|x|$.

Рассмотрим множество $S \subset D$ из всех положительных решений уравнения $A(u,\tau) = 0,\ \tau \in [0,1]$ и его покрытие шарами $B_{\rho}(u)$, где ρ может зависеть от решения. Так как оператор $A(u,\tau)$ является собственным по отношению к двум переменным, множество S компактно, и мы можем выбрать конечное подпокрытие Ω этого покрытия. В силу свойств множества D, область Ω содержит все положительные решения, и не содержит никаких не-положительных решений. Мы рассматриваем топологическую степень по отношению к области Ω.

Модельная задача $A(u,0) = 0$ имеет единственное положительное решение (в Ω), и $\gamma(0) \neq 0$. По скольку $A(u,\tau) \neq 0$ для $u \in \partial\Omega$, тогда $\gamma(1) \neq 0$, и существует решение уравнения $A(u,1) = 0$ в Ω. Теорема доказана. ■

Этот ряд математических оценок, заключающихся в демонстрации Теоремы 1.19, доказывает существование решений уравнения (1.2) описанного в разделе 1.2.

Глава 2. Распространение вируса в зависимости от генотипа

2.1 Построение модели возникновения вирусных квазивидов

Вирусные заболевания представляют собой постоянную проблему, обусловленную, в частности, способностью некоторых вирусов быстро изменять свой геном. Эти изменения являются результатом процессов репликации вируса, рекомбинации, мутации и способствуют появлению новых штаммов вируса. Такая быстрая эволюция вируса может сделать иммунный ответ менее эффективным и привести к появлению резистентности к противовирусной терапии [42].

Лучшее понимание вирусной инфекции позволило бы улучшить методы лечения вирусов и их эффективность. Прогрессирование заболевания начинается с заражения клеток организма, запускающих репликацию вируса. Вирусная нагрузка в организме зависит от элиминации вируса либо иммунным ответом, естественной смертью вируса, либо каким-либо противовирусным лечением.

В [82] разработан новый подход к прогнозированию и количественной оценке эволюции вирусов при заражении организма основаны на интегро-дифференциальных уравнениях. В этой главе на основе данного подхода мы исследуем свойства аналогичной математической модели, для того чтобы понять коллективное поведение геномов вируса (квазивидов) при варьируемых параметрах мутации, репликации и восприимчивости к противовирусным препаратам.

Рассмотрим уравнение

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + au(1 - bI(u)) - uf(u) - \sigma(x)u, \tag{2.1}$$

описывающее динамику плотности распределения вируса в зависимости от генотипа x. Здесь x и t рассматриваются как непрерывные переменные. Первый член в правой части этого уравнения характеризует мутацию вируса, а второй

член - его размножение; следующий член определяет элиминацию вируса иммунным ответом, а последний член - его гибель. Теперь мы опишем каждый из этих терминов более подробно.

– Предполагая , что существует последовательность обратимых мутаций с последовательными генотипами x_i, мы можем записать уравнение для плотности u_i вируса с генотипом x_i:

$$\frac{du_i}{dt} = \mu\,(u_{i-1} - u_i) + \mu\,(u_{i+1} - u_i) \tag{2.2}$$

где μ - частота мутаций. Это уравнение представляет собой дискретизированнный вид уравнения диффузии с коэффициентом диффузии, пропорциональным μ. Мутация вируса, описанная оператором диффузии, ранее рассматривалась в работах [98; 99]. В более общем случае следует учитывать более сложный паттерн мутации [100].

– Выражение описывающее размножение вируса пропорционален плотности вируса u и количеству неинфицированных клеток $(1-bI(u))$. Здесь 1 - это безразмерное общее количество клеток, и $bI(u)$ - это количество инфицированных клеток, которое пропорционально общему количеству вирусов $I(u) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x,t)dx$.

– Устранение вируса иммунными клетками пропорционально плотности вируса и количеству иммунных клеток. Предполагается, что последнее является функцией плотности вируса. Функция $f(u)$ достаточно гладкая, положительная. Она растет при достаточно малом u, так как иммунный ответ стимулируется антигенами, и может уменьшаться при достаточно большом u, так как инфекция с высокой вирусной нагрузкой может подавлять иммунный ответ (через механизмы истощения иммунной системы). Этот член может содержать временную задержку с учетом клональной экспансии иммунных клеток [42], но мы не рассматриваем его в данной работе.

– Последний член в правой части (2.1) описывает естественную смерть вируса и его устранение с помощью некоторого противовирусного лечения. Отметим, что гибель может зависеть от генотипа вируса x.

Мы рассматриваем штамм вируса как распределение плотности, сосредоточенное вокруг некоторого значения генотипа x. Математически говоря, это положительное решение (2.1), сходящееся к нулю на бесконечности. Мы определим условия существования таких решений, чтобы очертить правила, характеризующие конкуренцию различных штаммов и их реакцию на лечение. В частности, мы увидим, как устранение некоторых штаммов путем лечения может привести к появлению штаммов, устойчивых к лечению. Мы начнем анализ существования и конкуренции штаммов вируса из-за зависящей от генотипа гибели при отсутствии иммунного ответа.

2.2 Решение модели без учета иммунного ответа

Для начала проводим анализ уравнения (2.1) в случае без иммунного ответа, то есть $f(u) \equiv 0$. Мы представим условия функции гибели $\sigma(x)$, обеспечивающие существование искомых положительных решений, описывающих возникновение вирусных штаммов. После этого мы изучим конкуренцию двух штаммов.

2.2.1 Существование стационарного решения

Рассмотрим уравнение по всей оси

$$Du'' + u(1 - I(u)) - \sigma(x)u = 0 \tag{2.3}$$

где

$$I(u) = \int\limits_{-\infty}^{\infty} u(x)dx \quad \text{и} \quad \sigma(x) = \begin{cases} \sigma_0, & \text{если} \quad |x| \geqslant x_0 \\ 0, & \text{если} \quad |x| < x_0 \end{cases}$$

$\sigma_0 > 1$ и x_0 положительное число. Мы ищем положительное ограниченное решение представленного уравнения. Уравнение (2.3) может быть записано в виде

$$Du'' + a(x)u = 0 \tag{2.4}$$

где $a(x) = (1 - I(u)) - \sigma(x)$. Пусть $c \in x$. Рассмотрим функцию $u(x)$ в точке c. Если $u(c)$ является положительным решением с максимумом в точке c, то $u''(c) < 0$. Также известно, что $-\sigma(x) \leqslant 0$. Тогда в уравнении (2.4), мы знаем, что первый член отрицателен и для выполнения равенства второй член должен быть положительным.

Очевидно, что положительное ограниченное решение уравнения (2.3) может существовать только в том случае, если $I(u) < 1$. Пусть

$$1 - I(u) = k^2. \tag{2.5}$$

Уравнение (2.3) мы можем переписать в виде

$$\begin{cases} Du'' + k^2u = 0, & \text{если} \quad |x| < x_0 \\ Du'' + k^2u - \sigma_0 u = 0, & \text{если} \quad |x| \geqslant x_0. \end{cases}$$

решения таких уравнений будут

$$\begin{cases} u(x) = c_1 \cos(tx), & \text{если} \quad |x| < x_0, \\ u(x) = c_2 e^{\pm \lambda x}, & \text{если} \quad |x| \geqslant x_0. \end{cases}$$

где c_1, c_2 являются положительными константами, $t = \frac{k}{\sqrt{D}}$ и $\lambda = \sqrt{\frac{\sigma_0 - k^2}{D}}$.

Для этой кусочно заданной функции мы найдем те значения k, при которых данная функция будет непрерывной в точке x_0, т. е. мы найдем

$$\begin{cases} u(x_0 + 0) = \lim\limits_{x \to x_0 + 0} u(x) = u(x_0), \\ u(x_0 - 0) = \lim\limits_{x \to x_0 - 0} u(x) = u(x_0). \end{cases}$$

Из непрерывности решения и его первой производной при $x = \pm x_0$ получаем следующие равенства

$$\begin{aligned} u(-x_0+0) &= u(-x_0-0) & u'(-x_0+0) &= u'(-x_0-0) \\ c_1\cos(-tx_0) &= c_2 e^{-\lambda x_0} & -c_1 t\sin(-tx_0) &= c_2\lambda e^{-\lambda x_0} \\ c_1\cos(tx_0) &= c_2 e^{-\lambda x_0} & +c_1 t\sin(tx_0) &= c_2\lambda e^{-\lambda x_0} \end{aligned} \tag{2.6}$$

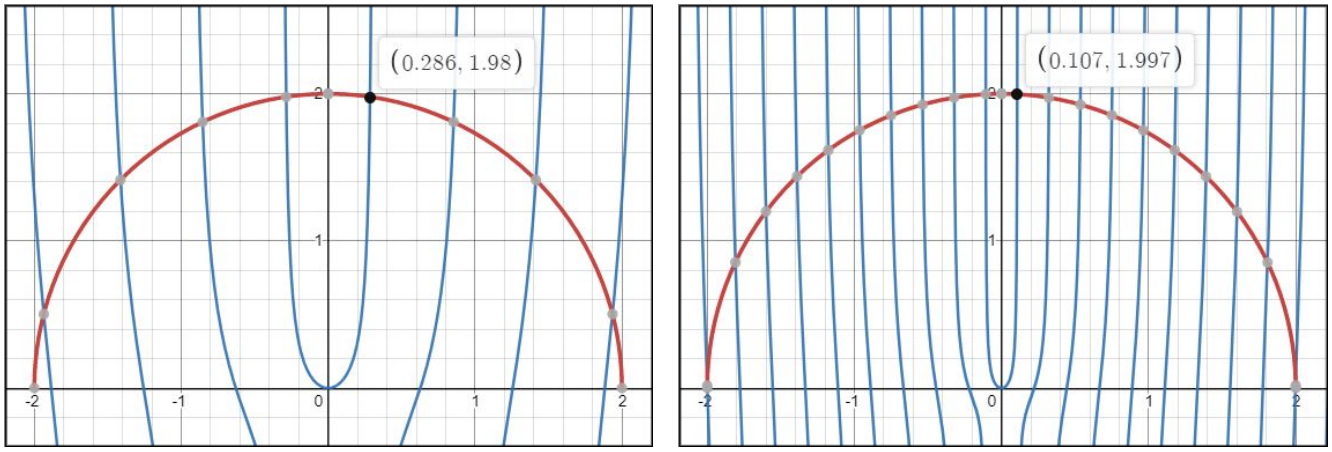
и для непрерывности в точке x_0:

$$\begin{aligned} u(x_0-0) &= u(x_0+0) & u'(x_0-0) &= u'(x_0+0) \\ c_1\cos(tx_0) &= c_2 e^{-\lambda x_0} & -c_1 t\sin(tx_0) &= -c_2\lambda e^{-\lambda x_0} \\ c_1\cos(tx_0) &= c_2 e^{-\lambda x_0} & c_1 t\sin(tx_0) &= c_2\lambda e^{-\lambda x_0} \end{aligned}$$

Разделив уравнение справа на уравнение слева, мы получим уравнение относительно k:

$$\sqrt{\sigma_0 - k^2} = k\,\mathrm{tg}(kx_0/\sqrt{D}). \tag{2.7}$$

Из уравнения (2.5) мы видим, что $1 = I(u) + k^2$, где $I(u) > 0$ то есть $k^2 < 1$, и мы ищем решение $0 < k < 1$ этого уравнения.



а) б)

Рисунок 2.1 — Графическое представление равенства (2.7), красная линия - левая часть равенства, синие линии - правая часть равенства. Графики соответствуют значениям: $\sigma_0 = 4$, $x_0 = 10$. а) $D = 4$, б) $D = 0.5$.

Как мы видим на рисунке 2.1, такие решения $k < 1$ зависят от значения x_0 и D, и они существуют, если $x_0/\sqrt{D}$ больше некоторого критического значения

$$x_0^* = \frac{1}{k}\arctan\sqrt{\frac{\sigma_0}{k^2} - 1}, \tag{2.8}$$

и не существуют, если $x_0/\sqrt{D} < x_0^*$. Для достаточно большого x_0 существует несколько решений, удовлетворяющих этому условию. Теперь мы определяем интеграл $I(u)$:

$$I(u) = \int\limits_{-\infty}^{\infty} u(x)dx = \int\limits_{-\infty}^{-x_0} c_2 e^{\lambda x}dx + \int\limits_{-x_0}^{x_0} c_1\cos(tx)dx + \int\limits_{x_0}^{\infty} c_2 e^{-\lambda x}dx =$$

$$= \frac{2c_1}{t}\sin(tx_0) + \frac{2c_2}{\lambda}e^{-\lambda x_0} \tag{2.9}$$

Принимая во внимание первое соотношение в (2.6), мы имеем:

$$I(u) = 2c_1\left(\frac{1}{t}\sin(tx_0) + \frac{1}{\lambda}\cos(tx_0)\right)$$

Коэффициент c_1 можно определить из уравнения (2.5):

$$1 - 2c_1\left(\frac{1}{t}\sin(tx_0) + \frac{1}{\lambda}\cos(tx_0)\right) = k^2$$

$$c_1 = \frac{1-k^2}{2h(k)}; \quad \text{где} \quad h(k) = \frac{\sqrt{D}}{k}\sin\left(kx_0/\sqrt{D}\right) + \frac{\sqrt{D}}{\sqrt{\sigma_0 - k^2}}e^{-\lambda x_0} \tag{2.10}$$

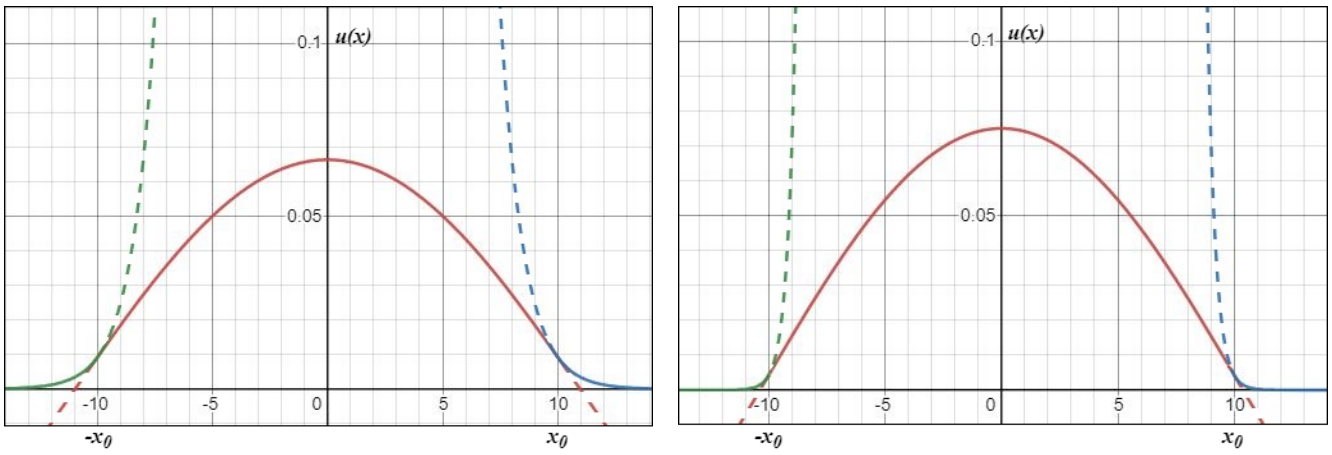
и

$$c_2 = c_1\cos\left(kx_0/\sqrt{D}\right)e^{\lambda x_0} \tag{2.11}$$

Т.е. решение уравнения (2.3) является:

$$u(x) = \begin{cases} c_1\cos(kx/\sqrt{D}), & \text{если} \quad |x| < x_0 \\ c_2 e^{\sqrt{\frac{\sigma_0-k^2}{D}}x}, & \text{если} \quad x \leqslant -x_0 \\ c_2 e^{-\sqrt{\frac{\sigma_0-k^2}{D}}x}, & \text{если} \quad x \geqslant x_0. \end{cases}$$

где коэффициенты k, c_1 и c_2 определяются уравнениями (2.7), (2.10) и (2.11). Данное решение представлено на рисунке 2.2 для разных параметров.



а) б)

Рисунок 2.2 — Графическое представление решения уравнения (2.3), Решение соответствует сплошным линиям. Графики соответствуют значениям: $\sigma_0 = 4$, $x_0 = 10$. а) $D = 4$, $k = 0.286$ б) $D = 0.5$, $k = 0.107$.

Теорема 2.1. *Пусть* $\sigma(x) = \sigma_0$ *для* $|x| \geqslant x_0$ *и* $\sigma(x) = 0$ *для* $|x| < x_0$, *где* x_0 - *некоторое положительное число. Тогда* (2.3) *имеет положительное решение, сходящееся к нулю на бесконечности для* $x_0/D > x_0^*$, *и такого решения не существует для* $x_0/D \leqslant x_0^*$. *Здесь* x_0^* *дано выражением* (2.4).

Обобщение результата существования решений. Предыдущая теорема явно основана на построении решения для кусочно-постоянной функции $\sigma(x)$. Результат существования может быть обобщен для некоторого класса функций с использованием более сложного математического метода, основанного на топологической степени и априорных оценках решений (метод Лере–Шаудера) аналогично проделанной работе в главе 1.

2.3 Решение модели с учетом иммунного ответа

2.3.1 Размножение вируса и влияние иммунного ответа.

Для изучения влияния иммунного ответа на распределение вируса в пространстве генотипов, исследуем случай без естественной гибели вируса, зависящей от генотипа, при $\sigma(x) \equiv 0$. В этом случае уравнение плотности распределения вируса имеет вид

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + au(1 - bI(u)) - uf(u). \tag{2.12}$$

Функция иммунного ответа увеличивается при достаточно малом значении u и уменьшается при достаточно большом значении u. Рассмотрим некоторые типовые примеры.

Постоянный иммунный ответ. Пусть $f(u) \equiv c$, где c - положительная константа. Интегрируя (2.12), мы получаем уравнение относительно интеграла $I(u)(t)$, рассматриваемого как функция времени

$$\frac{dI}{dt} = aI(1 - c/a - bI). \tag{2.13}$$

Если $c \geqslant a$, то $I(t) \to 0$ при $t \to \infty$. Если $c < a$, то $I(t) \to (1 - c/a)/b$. В обоих случаях $\sup_x u(x) \to 0$ при $t \to \infty$. Рассмотрим случай, когда $c < a$. Стационарное решение $u = 0$ из (2.12) в этом случае неустойчиво. Действительно, соответствующая спектральная задача имеет часть спектра в правой полуплоскости. Однако, мы утверждаем, что решение этого уравнения сходится к нулю в равномерной норме. Этот результат кажется противоречивым, и он должен быть доказан.

Теорема 2.2. *Пусть $u_0(x)$ - ограниченная интегрируемая функция. Решение (2.12) с начальным условием $u(x,0) = u_0(x)$ равномерно сходится к 0 при $t \to \infty$ на всей оси.*

Доказательство. Без потери общности мы можем задать $a = b = 1$ и $c = 0$. Из (2.13) следует, что $|1 - I(t)| \leqslant k_1 e^{-t}$, где k_1 - положительная константа. Следовательно, решение $u(x,t)$ из (2.12) может быть оценено сверху решением $u_1(x,t)$ следующего уравнения

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + k_1 e^{-t} u. \tag{2.14}$$

Покажем, что решение этого уравнения с ограниченным начальным условием, затухающим на бесконечности, равномерно сходится к 0. Если начальное условие $u(x,0)$ не зависит от x и равно некоторой константе $k2$, то его решение также не зависит от x и удовлетворяет уравнению

$$\frac{d(v)}{d(t)} = k_1 e^{-t} v, v(0) = k_2. \tag{2.15}$$

Вычислив $v(t) = k_2 e^{k_1} e^{-k_1 e^{-t}}$, получим

$$|v(t)| \leqslant k_2, t \geqslant 0, \tag{2.16}$$

кроме того, аналогичная оценка справедлива для решения $u_1(x,t)$ из (2.14).

Рассмотрим решение $u_2(x,t)$ из (2.14) с ограниченным четным положительно интегрируемым начальным условием, затухающим на бесконечности. Тогда решение также является четной положительной функцией с максимумом при $x = 0$. Максимум ограничен в силу оценки (2.16). Покажем, что $u_2(0,t)$ сходится к 0 при $t \to \infty$. Предположим, что это не так. Тогда существует значение $\varepsilon > 0$ такое, что

$$u_2(0,t) \geqslant \varepsilon \tag{2.17}$$

при любых достаточно больших значениях t. Действительно, если это неверно, то $u_2(0,t)$ сходится к 0 вдоль последовательности $t = t_n$. В силу полугруппового свойства решения и оценки (2.16) получим, что $u_2(0,t)$ сходится к 0 при всех $t \to \infty$. Это противоречие доказывает справедливость (2.17). Далее, поскольку последний член в правой части (2.14) сходится к 0 при $t \to \infty$, то $u_2(x,t) \geqslant \varepsilon/2$ для $|x| \leqslant N(t)$, где $N(t) \to \infty$ при $t \to \infty$. Следовательно, $J(t) = \int_{-\infty}^{\infty} u_2(x,t)dx \to \infty$ при $t \to \infty$.

Интегрируя (2.14) относительно x от $-\infty$ до ∞, мы получаем уравнение для $J(t)$

$$\frac{dJ}{dt} = k_1 e^{-t} J. \tag{2.18}$$

Аналогично, убедимся, что решение этого уравнения остается ограниченным. Это противоречие доказывает сходимость $u_2(0,t) \to 0$. Поскольку максимум этого решения достигается при $x = 0$, то $u_2(x,t)$ равномерно сходится к 0 при $t \to \infty$. Остается отметить, что любое положительно ограниченное интегрируемое начальное условие для (2.14) может быть оценено сверху четной функцией, удовлетворяющей приведенным выше условиям. Следовательно, решение с этим начальным условием равномерно сходится к 0. ■

Из этого утверждения следует, что решение (2.12) при постоянном иммунном ответе равномерно сходится к 0. Если $c \geqslant a$, то $I(u)$ также обращается в нуль в течение большого времени, в то время как для $c < a$ оно сходится к положительной константе. Это означает, что в первом случае инфекция полностью устраняется, в то время как во втором случае общее количество вируса остается постоянным. Кроме того, эти решения не образуют локализованного решения в пространстве генотипов, соответствующих вирусному квазивиду, а распространяются в пространстве генотипов, охватывая растущий диапазон генотипов.

Увеличение иммунного ответа. Клональная экспансия иммунных клеток стимулируется антигеном. Следовательно, функция $f(u)$ увеличивается, по крайней мере, при не очень больших значениях u, при которых избыток вируса

может привести к истощению иммунного ответа. Если $b = 0$, то (2.12) является обычным уравнением реакции-диффузии в моностабильном случае, чьи решения описываются реакционно-диффузионными волнами.

Теорема 2.3. *Предположим, что $f(u)$ является плавно растущей функцией, $f(u) > 0$ для $u > 0$. Тогда (2.12) не имеет положительного стационарного решения с нулевыми пределами на бесконечности.*

Доказательство. Предположим, что (2.12) имеет положительное стационарное решение $w(x)$ с нулевыми пределами на бесконечности. Тогда это удовлетворяет задаче

$$w'' + w(1 - I(w) - f(w)) = 0, w(\pm\infty) = 0 \tag{2.19}$$

где, без потери общности, можно положить $D = a = b = 1$. Тогда имеется максимум в некоторой точке $x = x_m, w_m = w(x_m)$. убедимся, что это так

$$I(w) + f(w_m) < 1. \tag{2.20}$$

Действительно, если $I(w) + f(w_m) > 1$, то мы получаем противоречие в знаках в (2.19) при $x = x_m$. Если $I(w) + f(w_m) = 1$, то в силу единственности решения $w(x) \equiv w_m$ и условия на бесконечности не могут быть выполнены. Поскольку $f(w)$ является возрастающей функцией, из (2.20) следует, что неравенство $I(w)+f(w(x)) < 1$ выполняется для всех $x \in R$. Рассмотрим уравнение $w''+w(k-f(w)) = 0$, где $k = 1-I(w) > 0$. Поскольку $k-f(0) > 0$, то уравнение $w'' + w(k - f(0)) = 0$, линеаризованное относительно $w = 0$, не имеет положительных решений, обращающихся в нуль на бесконечности. Это противоречие доказывает теорему.

■

Теорема 2.3 подтверждает, что (2.12) не имеет положительного стационарного решения. Аналогично теореме (2.2), мы можем ожидать, что решение

задачи Коши равномерно сходится к нулю. Это утверждение еще не доказано, и оно представляет собой открытый вопрос для будущего анализа.

Снижение иммунного ответа. Поскольку вирус может убивать иммунные клетки и подавлять иммунный ответ (например, ВИЧ), мы рассматриваем здесь уменьшающуюся функцию $f(u)$. В случае ограниченного интервала $0 < x < L$ и интеграла $I(u) = \int_0^L u(x,t)dx$, (2.12) имеет постоянное стационарное решение. Решение может потерять свою стабильность, что приведет к появлению импульсов. Бифуркация импульсов может быть изучена с помощью обычного анализа стабильности и бифуркации. Этот анализ неприменим в случае всей оси.

Таким образом, случай снижения иммунного ответа принципиально отличается по сравнению с постоянным или возрастающим иммунным ответом. В зависимости от параметров могут существовать локализованные положительные решения, соответствующие штамму вируса.

Мы рассмотрим пример модели, для которого можно доказать существование решений.

Теорема 2.4. *Пусть $f(u) = p - u$. Тогда существуют положительные значения p_1, p_2, $p_1 < p_2$, такие, что (2.12) имеет положительное стационарное решение, затухающее на бесконечности для $p_1 < p < p_2$, и оно не имеет положительного решения при $0 < p < p_1$ и $p > p_2$.*

Доказательство. Найдем положительное решение уравнения (2.19). Положим $k = 1 - I(w)$. Поскольку $0 < I(w) < 1$, тогда $0 < k < 1$. При этом уравнение (2.19) может быть записано в виде

$$w'' + w(k - f(w)) = 0, w(\pm\infty) = 0. \tag{2.21}$$

Существование решения этого уравнения может быть изучено аналитически. Предположим, что такое решение существует, и обозначим его через $w_k(x)$, где индекс k показывает его зависимость от параметра k. Затем мы получаем следующее уравнение относительно k

$$1 - \int_{-\infty}^{\infty} w_k(x)dx = k. \tag{2.22}$$

Существование такого решения определяет существование решения задачи (2.19). Для $f(w) = b - w$, (2.21) становится

$$w'' - pw + w^2 = 0, \tag{2.23}$$

где $p = b - k$. Положим $w(x) = pv(\sqrt{px})$. Тогда $v(y)$ удовлетворяет уравнению

$$v'' - v + v^2 = 0. \tag{2.24}$$

Оно имеет положительное решение $v_0(y)$, такое, что $v_0(\pm\infty) = 0$. Следовательно, $w_k(x) = pv_0(px)$, и из (2.22) мы получим

$$I_0\sqrt{b-k} = 1 - k. \tag{2.25}$$

где $I_0 = \int_{-\infty}^{\infty} v_0(y)dy$. Результат теоремы следует из анализа этого уравнения.

■

Представленный здесь метод решения может быть обобщен для функций $f(u) = b - u^n, n > 1$.

2.3.2 Взаимодействие генотипозависимой гибели вируса и иммунного ответа.

Изучим взаимодействие иммунного ответа с зависящей от генотипа гибелью вируса. В разделе 2.2 мы показали, что если функция $\sigma(x)$ имеет два допустимых интервала, то два вирусных штамма сосуществуют. Их динамика описывается промежуточными решениями, медленно сходящимися к симметричному бимодальному распределению. Иммунный ответ влияет на эту динамику, и это влияние зависит от функции иммунного ответа $f(u)$.

Увеличивающаяся функция иммунного ответа. Сначала проведем анализ влияния иммунного ответа на конкурирующие штаммы вирусов в случае возрастающей функции $f(u)$. Рассмотрим для определенности линейную функцию $f(u) = k_1 u$. В этом случае, даже если начальное условие не является симметричным, решение быстро сходится к симметричному распределению с равными пиками в допустимых интервалах. Промежуточные решения, наблюдавшиеся ранее, здесь не обнаружены.

Уменьшающаяся функция иммунного ответа. В случае убывающей функции $f(u) = k_2 e^{-k_3 u}$ бимодальное решение симметрично в случае симметричного начального условия. Однако небольшая асимметрия исходного состояния приводит к исчезновению одного штамма и увеличению другого. Таким образом, симметричное решение существует, но является неустойчивым.

Колоколообразный вид функции иммунного ответа. Рассмотрим функцию иммунного ответа $f(u) = k_1 u e^{-k_3 u}$, растущую при малом u и затухающую при большом u. В случае двух допустимых интервалов решение может сходиться к унимодальному или к бимодальному распределению в зависимости от значений параметров. Если k_3 достаточно мало, то растущая ветвь этой функции определяет поведение решений, и возникают два стойких штамма. Если k_3 достаточно велико, то убывающая ветвь становится доминирующей, и выживает только один штамм.

2.3.3 Влияние функции описывающей лечение.

В случае двух допустимых интервалов зависящей от генотипа функции гибели $\sigma(x)$ имеются два стойких штамма, быстро сходящихся к промежуточной асимптотике в зависимости от начального условия (раздел 2.2). Иммунный ответ может либо сохранить оба штамма, либо уничтожить один из них (раздел 2.3.2).

Проанализируем, как на конкуренцию вирусных штаммов влияет лечение вируса, зависящее от генотипа. Мы предполагаем, что функция σ зависит от времени

$$\sigma(x,t) = \begin{cases} \sigma_0(t), 0 \leqslant t \leqslant t_0 \\ \sigma_1(t), t > t_0 \end{cases} \tag{2.26}$$

Здесь $\sigma_0(x)$ - исходный уровень гибели, t_0 - момент времени, когда применяется лечение, а $\sigma_1(x)$ - уровень гибели, для которого учитывается эффект лечения. В частности, лечение может устранить один из допустимых интервалов и повлиять на соответствующий штамм.

Проиллюстрируем влияние лечения на динамику вирусных штаммов простым случаем без иммунного ответа, $f(u) \approx 0$. Рассмотрим два допустимых интервала, $I_1 = [0{,}2, 0{,}3]$ и $I_2 = [0{,}7, 0{,}8]$, где $\sigma_0(x) = 0$, а $\sigma_0(x) = 1$ за пределами этих двух интервалов. Появление вирусных штаммов зависит от исходного состояния. Если исходное состояние в центре интервала ($0{,}49 < x < 0{,}51$), то в соответствующих допустимых интервалах возникают две равных штамма. В некоторый момент времени $t = t_0$ мы меняем коэффициент гибели на функцию $\sigma_1(x)$ таким образом, чтобы он был равен 0 только в первом допустимом интервале, а во втором интервале он был равен 1. Затем второй штамм быстро исчезает, в то время как первый штамм растет. Общая вирусная нагрузка (интеграл решения) не изменяется.

Во втором случае поддержка начального условия локализована внутри первого допустимого интервала, $0.24 \leqslant x \leqslant 0.26$. Появляется только один штамм, в то время как другой отсутствует. Применяя лечение, мы устраняем первый штамм вируса. Через некоторое время появляется второй штамм. Он не мог появиться до лечения из-за конкуренции между штаммами. Таким образом, противовирусное лечение может привести к появлению новых штаммов. Более того, новый штамм устойчив к лечению, поскольку лечение действует на первый допустимый интервал, но не на второй.

2.4 Два допустимых интервала - появление новых квазивидов

С целю исследования конкуренцию двух вирусных квазивидов за клетки организма, мы теперь рассмотрим функцию гибели $\sigma(x)$ с двумя допустимыми интервалами, то есть мы рассматриваем функцию.

$$\sigma(x) = \begin{cases} 0, & \text{если} \quad x_1 < |x| < x_2 \\ \sigma_0, & \text{в ином случае} \end{cases} \tag{2.27}$$

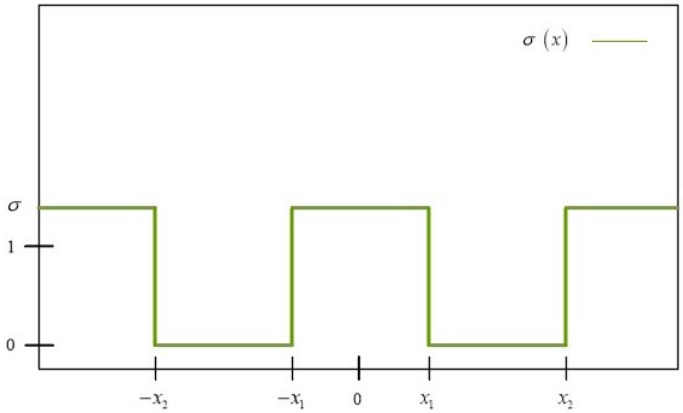


Рисунок 2.3 — Графическое представление функции $\sigma(x)$

Аналитическое решение (2.3) с такой функцией $\sigma(x)$ довольно сложное, однако решение представлено в следующем подразделе.

2.4.1 Стационарное решение для двух допустимых интервалов

Рассмотрим уравнение

$$Du'' + u(1 - I(u)) - \sigma(x)u = 0 \tag{2.28}$$

на всей оси, где функция $\sigma(x)$ соответствует описанному высшее. Здесь σ_0, x_1 и x_2 положительные числа, $x_1 < x_2$. Мы ищем положительное ограниченное

решение представленного уравнения, которое сходится к нулю на бесконечности. Пусть

$$1 - I(u) = k^2. \tag{2.29}$$

Если $I(u) \geqslant 1$, то $u = 0$ является единственным ограниченным решением уравнения (2.28). Следовательно, $0 < I(u) < 1$ и $k^2 < 1$. Тогда (2.28) можно записать в виде

$$\begin{cases} Du'' + k^2 u - \sigma_0 u = 0, & \text{если} \quad |x| < x_1,\ |x| > x_2, \\ Du'' + k^2 u = 0, & \text{если} \quad x_1 \leqslant |x| \leqslant x_2. \end{cases}$$

Полагая, что $k^2 < \sigma_0$, будем искать ее решение в виде

$$u(x) = \begin{cases} c_1 e^{\lambda x}, & x < -x_2, \\ c_2 \cos(tx) + c_3 \sin(tx), & -x_2 \leqslant x \leqslant -x_1, \\ c_4 e^{\lambda x} + c_5 e^{-\lambda x}, & -x_1 < x < x_1, \\ c_6 \cos(tx) + c_7 \sin(tx), & x_1 \leqslant x \leqslant x_2, \\ c_8 e^{-\lambda x}, & x > -x_2, \end{cases}$$

где $\lambda = \sqrt{\frac{\sigma_0 - k^2}{D}}$, $t = \frac{k}{D}$. Из непрерывности решения и его первой производной,

$$u\left(\pm x_i - 0\right) = u\left(\pm x_i + 0\right), \quad u'\left(\pm x_i - 0\right) = u'\left(\pm x_i + 0\right), \quad i = 1{,}2$$

мы получаем уравнения

$$c_1 e^{-\lambda x_2} = c_2 \cos\left(t x_2\right) - c_3 \sin\left(t x_2\right), \tag{2.30}$$

$$c_1 \lambda e^{-\lambda x_2} = c_2 t \sin\left(t x_2\right) + c_3 t \cos\left(t x_2\right), \tag{2.31}$$

$$c_4 e^{-\lambda x_1} + c_5 e^{\lambda x_1} = c_2 \cos\left(t x_1\right) - c_3 \sin\left(t x_1\right), \tag{2.32}$$

$$c_4 \lambda e^{-\lambda x_1} - c_5 \lambda e^{\lambda x_1} = c_2 t \sin\left(t x_1\right) + c_3 t \cos\left(t x_1\right), \tag{2.33}$$

$$c_4 e^{\lambda x_1} + c_5 e^{-\lambda x_1} = c_6 \cos\left(t x_1\right) + c_7 \sin\left(t x_1\right), \tag{2.34}$$

$$c_4 \lambda e^{\lambda x_1} - c_5 \lambda e^{-\lambda x_1} = -c_6 t \sin\left(t x_1\right) + c_7 t \cos\left(t x_1\right), \tag{2.35}$$

$$c_8 e^{-\lambda x_2} = c_6 \cos(t x_2) + c_7 \sin(t x_2), \tag{2.36}$$

$$-c_8 \lambda e^{-\lambda x_2} = -c_6 t \sin(t x_2) + c_7 t \cos(t x_2). \tag{2.37}$$

Поскольку мы ищем ненулевое решение, то определитель этой системы должен быть равен нулю. Это условие дает уравнение относительно k. Дополнительное условие (2.29) позволит нам определить коэффициенты c_i и решение. Из (2.30) и (2.31) мы получаем

$$c_2 = f_2(\lambda, t) c_1, \quad c_3 = f_3(\lambda, t) c_1, \tag{2.38}$$

где

$$f_2(\lambda, t) = e^{-\lambda x_2} \left(t \cos(t x_2) + \lambda \sin(t x_2)\right)/t,$$
$$f_3(\lambda, t) = e^{-\lambda x_2} \left(-t \sin(t x_2) + \lambda \cos(t x_2)\right)/t.$$

Из (2.32) и (2.33),

$$c_4 = f_4(\lambda, t) c_1, \quad c_5 = f_5(\lambda, t) c_1, \tag{2.39}$$

где

$$\begin{aligned} f_4(\lambda, t) &= \left(\left(\lambda \cos(t x_1) + t \sin(t x_1)\right) f_2 + \left(-\lambda \sin(t x_1) + t \cos(t x_1)\right) f_3\right) e^{\lambda x_1}/(2\lambda) \\ &= \left(2\lambda t \cos\left(t\left(x_2 - x_1\right)\right) + \left(\lambda^2 - t^2\right) \sin\left(t\left(x_2 - x_1\right)\right)\right) e^{\lambda(x_1 - x_2)}/(2\lambda t), \\ f_5(\lambda, t) &= \left(\left(\lambda \cos(t x_1) - t \sin(t x_1)\right) f_2 - \left(\lambda \sin(t x_1) + t \cos(t x_1)\right) f_3\right) e^{-\lambda x_1}/(2\lambda) \\ &= \left(\lambda^2 + t^2\right) \sin\left(t\left(x_2 - x_1\right)\right) e^{-\lambda(x_1 + x_2)}/(2\lambda t). \end{aligned}$$

Из (2.34) и (2.35) мы получаем

$$c_6 = f_6(\lambda, t) c_1, \quad c_7 = f_7(\lambda, t) c_1, \tag{2.40}$$

где

$$\begin{aligned} f_6(\lambda, t) &= \left(\left(f_4 e^{\lambda x_1} + f_5 e^{-\lambda x_1}\right) t \cos(t x_1) - \left(f_4 e^{\lambda x_1} - f_5 e^{-\lambda x_1}\right) \lambda \sin(t x_1)\right)/t \\ &= f_4 \left(t \cos(t x_1) - \lambda \sin(t x_1)\right) e^{\lambda x_1}/t + f_5 \left(t \cos(t x_1) + \lambda \sin(t x_1)\right) e^{-\lambda x_1}/t, \\ f_7(\lambda, t) &= \left(\left(f_4 e^{\lambda x_1} + f_5 e^{-\lambda x_1}\right) t \sin(t x_1) + \left(f_4 e^{\lambda x_1} - f_5 e^{-\lambda x_1}\right) \lambda \cos(t x_1)\right)/t \\ &= f_4 \left(t \sin(t x_1) + \lambda \cos(t x_1)\right) e^{\lambda x_1}/t + f_5 \left(t \sin(t x_1) - \lambda \cos(t x_1)\right) e^{-\lambda x_1}/t. \end{aligned}$$

Из (2.36) и (2.38) мы получаем

$$c_6\lambda\cos(tx_2)+c_7\lambda\sin(tx_2)=c_6t\sin(tx_2)-c_7t\cos(tx_2). \tag{2.41}$$

Принимая во внимание (2.41)

$$f_4\left(2\lambda t\cos(t(x_2-x_1))+\left(\lambda^2-t^2\right)\sin(t(x_2-x_1))\right)e^{\lambda x_1}$$
$$=f_5\left(\lambda^2+t^2\right)\sin(t(x_2-x_1))\,e^{-\lambda x_1}.$$

Подставляя выражения для f_4, f_5, получаем $f_4^2=f_5^2$, или

$$2\lambda t\cos(t(x_2-x_1))+\left(\lambda^2-t^2\right)\sin(t(x_2-x_1))$$
$$=\pm\left(\lambda^2+t^2\right)\sin(t(x_2-x_1))\,e^{-2\lambda x_1}.$$

Следовательно,

$$\operatorname{tg}(t(x_2-x_1))=\frac{2\lambda t}{t^2-\lambda^2\pm\left(t^2+\lambda^2\right)e^{-2\lambda x_1}}. \tag{2.42}$$

Это равенство можно считать уравнением относительно k:

$$\operatorname{tg}\left(k(x_2-x_1)/\sqrt{D}\right)=\frac{2k\sqrt{\sigma_0-k^2}}{2k^2-\sigma_0\pm\sigma_0e^{-2\sqrt{\sigma_0-k^2}x_1/\sqrt{D}}}. \tag{2.43}$$

Отметим, что знак + в этом уравнении соответствует симметричному решению, а − асимметричному решению. Для $x_1=0$ мы получаем то же уравнение, что и для единственного допустимого интервала.

Чтобы описать поведение решений этого уравнения при изменении параметров, обозначим $h=(x_2-x_1)/\sqrt{D}$. Мы будем рассматривать h как независимый параметр и будем изменять его для других параметров σ_0 и $x_1/\sqrt{D}$ фиксировано. Если h достаточно мал, то (2.43) не имеет решений с $|k|<1$. Если h больше некоторого критического значения h_c, то существует решение $|k|<1$ уравнения со знаком +.

2.4.2 Численное моделирование

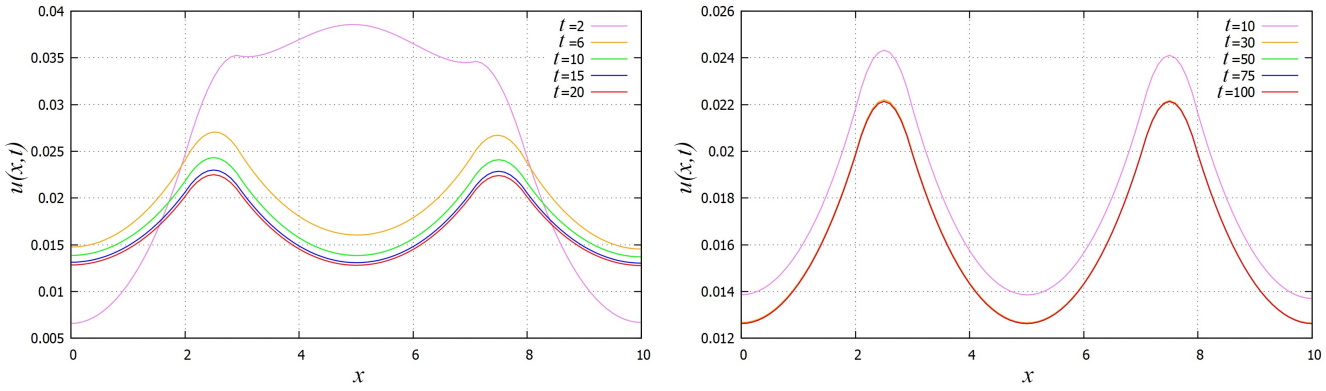
В численном моделировании мы рассматриваем уравнение

$$\frac{\partial u}{\partial t}=D\frac{\partial^2u}{\partial x^2}+au(1-bI(u))-\sigma(x)u, \tag{2.44}$$

на ограниченном интервале $0 < x < L$ с граничными условиями Неймана, а интеграл задается формулой

$$I(u) = \int_0^L u(x,t)dx.$$

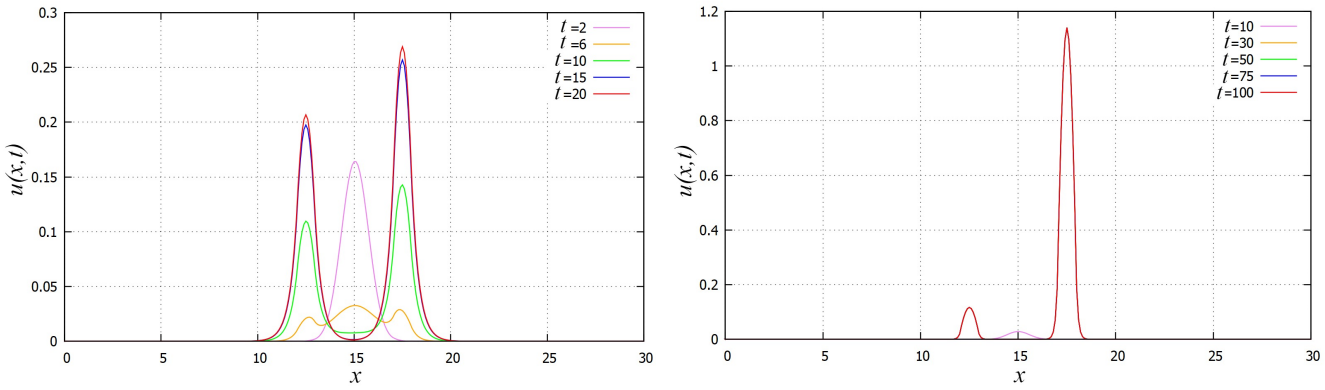
В предыдущем подразделе было показано, что локализованное положительное решение (2.3) существует для достаточно большого допустимого интервала или для небольшой скорости мутации (коэффициента диффузии D). Это локализованное решение соответствует штамму вируса. Чтобы изучить конкуренцию двух штаммов за клетки-организма, мы теперь рассмотрим функцию гибели $\sigma(x)$ с двумя допустимыми интервалами (2.27). Здесь $x_2 > x_1 > 0$.



а) б)

Рисунок 2.4 — Решение $u(x,t)$ из (2.44) в численном моделировании. Значения параметров: $L = 10$, $D = 1$, $a = b = 1$, $\sigma(x) = 0$ если $x \in [2,3] \cup [7,8]$, в ином случае $\sigma(x) = 1.1$. Начальное условие $u(x,0) = 1$ если $x \in [4.8,5.2]$, в ином случае $u(x,0) = 0$. Слева а) решение до $t = 20$. Справа б) решение до $t = 100$.

Примеры численного моделирования показаны на рисунках 2.4 и 2.5. Поведение решений характеризуется быстрой сходимостью к стационарному решению на рис. 2.4 (а). Решение напоминает два импульса с максимумами, расположенными в центрах допустимых интервалов. Несмотря на то, что начальное условие не симметрично относительно центра интервала, это решение расположено симметрично. Характерное время t сходимости к этому решению составляет порядка 30 (безразмерные единицы). После достижения стационарных значений, решение остается неизменным - рис. 2.4 (б).



а) б)

Рисунок 2.5 — Решение $u(x,t)$ из (2.44) в численном моделировании. Значения параметров: $L = 30,\ a = b = 1,\ \sigma(x) = 0$ если $x \in [12,13] \cup [17,18]$, в ином случае $\sigma(x) = 1.1$. Начальное условие $u(x,0) = 1$ если $x \in [14.5,15.5]$, в ином случае $u(x,0) = 0$. Слева а) решение для коэффициента диффузии $D = 0.1$. Справа б) решение для $D = 0.01$.

На рисунке 2.5 коэффициент диффузии был принят равным 0.1 (рисунок а) и 0.01 (рисунок б). В этих численных экспериментах начальное условие было расположено симметрично по центру интервала $0 < x < L$ идентично для эксперимента 2.5а и 2.5б. Во все моменты времени решение напоминает два импульса, симметричных относительно центра допустимых интервалов. Видно, что в обоих случаях решение не достигло стационара. Таким образом, во все промежуточные моменты времени соотношение между максимумами импульсов зависит от коэффициента диффузии D. Стационарные решения не представлены, поскольку для достижения стационаров не хватило вычислительных ресурсов. Мы предполагаем, что представленные на рисунке результаты соответствуют квазистационарному решению, поскольку в статье [5], где исследовалась аналогичная модель, решение сходилось к стационарному на огромных временах - порядка $t = 10^5$ - после установления квазистационара на временах порядка $t = 20$.

2.5 Биологическая интерпретация полученных результатов

Мутация вируса представляет собой большую проблему для биомедицинских исследований и клинической медицины. Существуют сотни мутантов ВИЧ, которые могут заменять друг друга в процессе лечения. Резистентные штаммы могут возникать в результате их естественной эволюции или в результате противовирусного лечения. С другой стороны, эволюция вирусов является интересным объектом теоретических исследований. У эволюции вирусов есть некоторые общие черты с эволюцией биологических видов, но эволюция вирусов быстрее и явственнее в том смысле, что сам вирус является относительно простым объектом, а его окружающая среда ограничивается организмом-носителем.

В непрерывных моделях распределение плотности вирусов рассматривается как функция генотипа, интерпретируемого как непрерывная переменная [98; 99]. Хотя при таком подходе сложнее описать сложный график связей штаммов вирусов по мутациям, он более подходит для исследования динамики этого распределения. В этой главе продолжаем развивать этот подход, принимая во внимание конкуренцию вирусов за клетки организма и зависящую от генотипа гибель, естественную или обусловленную противовирусным лечением. Эта модель представлена нелокальным уравнением реакции-диффузии (2.44), где нелокальный член определяет скорость размножения вируса. Действительно, скорость заражения клеток пропорциональна плотности вируса u с логистическим членом ограничения $(1 - bI(u))$ в зависимости от общего количества вирусов $I(u)$.

С точки зрения моделирования, мы рассматриваем ось абсцисс в качестве пространства генотипов. В этом представлении штамм вируса является локализованной областью, в которой распределение плотности сосредоточено вокруг некоторого генотипа x_0, быстро уменьшаясь по мере удаления генотипа x от x_0. Персистентный штамм вируса соответствует положительному стабиль-

ному стационарному решению $u_0(x)$ с максимумом при некотором $x = x_0$. Существование таких решений априори не известно, и одной из задач нашего теоретического исследования является установление условий существования и устойчивости таких решений.

В работе [82] авторы показывают два механизма, приводящих к существованию стабильных стационарных решений (2.1). Один из них определяется допустимыми интервалами, в которых гибель от вируса низкая. В результате изучения предложенной модели мы видим, что для существования штаммов допустимые интервалы должны быть достаточно большими, а частота мутаций вируса (коэффициент диффузии) достаточно мала.

Одна из ключевых целей исследованных в этой главе - изучение возникновения новых штаммов вируса и их конкуренции. Данное явление мы наблюдаем в допущении двух различных интервалов гибели $\sigma(x)$. В быстром масштабе времени они быстро сходятся к некоторым промежуточным стационарным решениям. Характерное время сходимости порядка 30 безразмерных единиц времени. При 10^2 – 10^3 единицах времени они практически не меняются. Относительное количество двух штаммов зависит от начальной вирусной нагрузки (начального состояния) и частоты мутаций вируса D. Представленные в нашем исследовании значения получены для $D = 1, 0.1, 0.01$. С биомедицинской точки зрения существование семейства промежуточных решений может иметь важные последствия. В краткосрочной перспективе необходимо уделить внимание штаммам, определяемым исходной вирусной нагрузкой, а не их асимптотикой в течение длительного времени.

Наконец стоит отметить, что уравнение (2.1) выводится в предположении о последовательных мутациях (2.2). Его можно рассматривать как небольшое приближение выбора более общей модели [101] с симметричной функцией пригодности. Модель, рассмотренная в данной главе, не учитывает сложную внутриклеточную регуляцию размножения вируса и участие различных клеток в иммунном ответе и некоторые другие аспекты взаимодействия вируса с

организмом. С другой стороны, это упрощение позволяет нам выявить некоторые общие качественные свойства эволюции вирусов, которые невозможно предсказать в более подробной модели. В целом, представленный подход к моделированию открывает интересные перспективы и допускает различные усложнения, включая временную задержку, другие нелокальные члены, двумерные задачи и так далее.

Глава 3. Конкуренция вирусных квазивидов

3.1 Математическая модель конкуренции вирусов

Вирусы находятся в постоянной эволюции вследствие изменения их генома в результате взаимодействия репликации, рекомбинации или мутации [102]. Вдобавок, эти изменения в геноме вируса способствуют появлению новых его вариаций. Вариабельность вирусов считается одним из ключевых факторов патогенеза соответствующего инфекционного заболевания; кроме того, высокое генетическое разнообразие и быстрота мутации некоторых вирусов делает иммунный ответ неэффективным и может привести к возникновению резистентности к противовирусной терапии [103].

Вместе с тем, присутствие дополнительного инфекционного агента также может помешать целенаправленному развитию основного вируса. Вирусная интерференция, явление, когда один вирус конкурентно подавляет репликацию других коинфицирующих вирусов, является наиболее распространенным результатом вирусных коинфекций. Кроме того, коинфекции могут модулировать вирулентность вируса и гибель клеток, тем самым изменяя тяжесть заболевания и эпидемиологию [104].

Принимая во внимание возможность сосуществования различных вирусов в организме, исследуем следующую математическую модель. Модель, построенная по аналогии и на основе приложенной в главе 2 модели, которая учитывает процессы, влияющие на концентрацию вируса в организме. Такие процессы как мутация, распространение и гибель вируса в случае присутствия двух вирусов u, v в организме. Рассмотрим систему уравнений:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t} = D_1 \dfrac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \alpha_1 u(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v)) - \sigma_1(x)u, \\ \\ \dfrac{\partial v}{\partial t} = D_2 \dfrac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \alpha_2 v(1 - \beta_2 I(u) - \gamma_2 I(v)) - \sigma_2(y)v. \end{cases} \tag{3.1}$$

Эти уравнения описывают эволюцию плотности вирусов в зависимости от генотипов x и y соответственно, рассматриваемых как непрерывные переменные во времени. Здесь D_1, D_2 являются коэффициентами диффузии, а параметры $\alpha_{1,2}, \beta_{1,2}, \gamma_{1,2}$ - положительные константы. Первые члены в правой части этих уравнений характеризуют мутацию вируса, вторые - его размножение, а последние - гибель вируса. Для первого уравнения:

– По прежнему, член диффузии описывает мутацию вируса на основе последовательности обратимых мутаций описывающим уравнением для плотности вируса u_i с генотипом x_i:

$$\frac{du_i}{dt} = \mu(u_{i-1} - u_i) + \mu(u_{i+1} - u_i),$$

где μ - частота мутаций в уравнении представлена коэффициентом D_1.

– Член размножения вируса пропорционален плотности вируса u и количеству не-инфицированных клеток $(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v))$, что справедливо для острой стадии инфекции (фаза размножения вируса). Здесь 1 - безразмерное общее количество клеток, $\beta_1 I(u)$ и $\gamma_1 I(v)$ - количество зараженных вирусом клеток u и v соответственно, которые пропорциональны общему количеству вирусов:

$$I(u) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x,t)dx \quad \text{и} \quad I(v) = \int_{-\infty}^{\infty} v(y,t)dy.$$

– Последний член в правой части уравнения (3.1) описывает естественную гибель вируса или его устранение с помощью какого - либо противовирусного лечения. Отметим, что гибель может зависеть от генотипа вируса x или y.

Они аналогичны во втором уравнении для вируса v. Мы рассматриваем штамм вируса как распределение плотности, сосредоточенное вокруг некоторого значения генотипа. Это неотрицательное решение системы (3.1), которое распадается на бесконечности. Определим условия существования таких стационарных решений.

3.2 Существование стационарных решений при $\alpha_1 = \alpha_2,\ \beta_1 = \beta_2, \gamma_1 = \gamma_2$

Стационарные решения системы (3.1), рассматриваемые на всей оси, удовлетворяют следующей системе уравнений:

$$\begin{cases} D_1 u'' + \alpha_1 u(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v)) - \sigma_1(x)u = 0, \\ D_2 v'' + \alpha_2 v(1 - \beta_2 I(u) - \gamma_2 I(v)) - \sigma_2(y)v = 0, \end{cases} \tag{3.2}$$

где

$$I(u) = \int\limits_{-\infty}^{\infty} u(x)dx, \qquad I(v) = \int\limits_{-\infty}^{\infty} v(y)dy.$$

С целью найти аналитическое решение этой системы, рассмотрим кусочно-заданные постоянные функции $\sigma_i(x)$:

$$\sigma_1(x) = \begin{cases} \sigma_1, & \text{если} \quad |x| \geqslant x_1 \\ 0, & \text{если} \quad |x| < x_1 \end{cases}, \qquad \sigma_2(y) = \begin{cases} \sigma_2, & \text{если} \quad |y| \geqslant y_1 \\ 0, & \text{если} \quad |y| < y_1 \end{cases},$$

$\sigma_{1,2} > 1$. Мы ищем неотрицательное ограниченное решение системы уравнений (3.2).

Для простоты мы предполагаем, что $\alpha_1 = \alpha_2, \beta_1 = \beta_2, \gamma_1 = \gamma_2$. Ясно, что неотрицательные ограниченные решения уравнений (3.2) могут существовать только в том случае, если $\beta I(u) + \gamma I(v) < 1$. Пусть

$$\alpha(1 - \beta I(u) - \gamma I(v)) = k^2, \tag{3.3}$$

тогда мы можем переписать систему (3.2) следующим образом:

$$\begin{cases} D_1 u'' + k^2 u - \sigma_1(x) u = 0, \\ D_2 v'' + k^2 v - \sigma_2(y) v = 0. \end{cases}$$

Мы находим решение этих уравнений в виде:

$$\begin{cases} u(x) = c_2 e^{\lambda_1 x}, & x \leqslant -x_1 \\ u(x) = c_1 \cos(t_1 x), & |x| < x_1 \\ u(x) = c_2 e^{-\lambda_1 x}, & x \geqslant x_1 \\ v(y) = c_4 e^{\lambda_2 y}, & y \leqslant -y_1 \\ v(y) = c_3 \cos(t_2 y), & |y| < y_1 \\ v(y) = c_4 e^{-\lambda_2 y}, & y \geqslant y_1 \end{cases},$$

где c_1, c_2, c_3 и c_4 являются неотрицательные константы и

$$t_1 = \frac{k}{\sqrt{D_1}}, \quad t_2 = \frac{k}{\sqrt{D_2}}, \quad \lambda_1 = \sqrt{\frac{\sigma_1 - k^2}{D_1}}, \quad \lambda_2 = \sqrt{\frac{\sigma_2 - k^2}{D_2}}.$$

Из непрерывности решения и его первой производной при $x = \pm x_1$ и $y = \pm y_1$ получаем следующие равенства:

$$\begin{aligned} c_1 \cos(t_1 x_1) &= c_2 e^{-\lambda_1 x_1}, & c_1 t_1 \sin(t_1 x_1) &= c_2 \lambda_1 e^{-\lambda_1 x_1}, \\ c_3 \cos(t_2 y_1) &= c_4 e^{-\lambda_2 y_1}, & c_3 t_2 \sin(t_2 y_1) &= c_4 \lambda_2 e^{-\lambda_2 y_1}. \end{aligned} \tag{3.4}$$

Разделив уравнения справа на уравнения слева, мы получаем уравнения относительно k:

$$\begin{cases} k = \dfrac{\sqrt{\sigma_1 - k^2}}{\operatorname{tg}(k x_1^*)}, \\ \\ k = \dfrac{\sqrt{\sigma_2 - k^2}}{\operatorname{tg}(k y_1^*)}. \end{cases} \tag{3.5}$$

где $x_1^* = \frac{x_1}{\sqrt{D_1}}$ и $y_1^* = \frac{y_1}{\sqrt{D_2}}$. Из равенства (3.3) мы видим, что $\alpha = \alpha(\beta I(u) + \gamma I(v)) + k^2$, где $I(u), I(v) > 0$ и α, β, γ являются положительными константами. Поэтому $k^2 < \alpha$ и мы ищем решение $k < \sqrt{\alpha}$ этого уравнения.

Мы можем выделить три случая:

1. Пусть $u(x) \neq 0, v(y) = 0$. Тогда значение k можно найти из первого равенства системы (3.5).
2. Пусть $u(x) = 0, v(y) \neq 0$. Тогда значение k можно найти из второго равенства системы (3.5).

   Напомним, что мы ищем решение $k < \sqrt{\alpha}$. В случае, когда только один компонент решения отличается от 0, такое решение существует, если $x_1^* > \xi_1$ (в первом случае) или $y_1^* > \xi_2$ (во втором случае) больше критического значения

$$\xi_{1,2} = \frac{1}{\sqrt{\alpha}} \arctan\left(\sqrt{\frac{\sigma_{1,2}}{\alpha} - 1}\right),$$

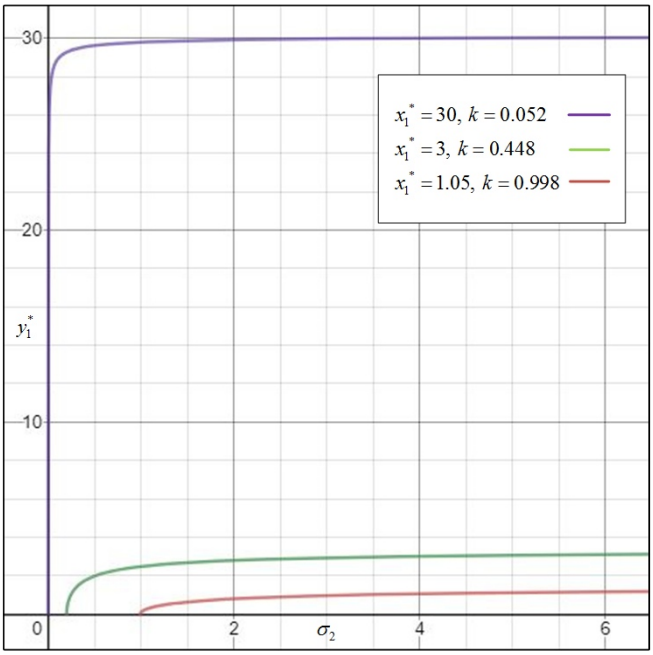
   и оно существует, если $x_1^* \leqslant \xi_1$ или $y_1^* < \xi_2$ соответственно в каждом случае.
3. Пусть $u(x) \neq 0, v(y) \neq 0$. В этом случае значение $k(< \sqrt{\alpha})$ можно найти из первого равенства в (3.5). Это значение k, вставленное во второе равенство в (3.5), позволяет нам определить отношение между y_1^* и σ_2, для которого существует решение (рис. 3.4а). В случае, когда заданы σ_1 и σ_2, мы можем определить соотношение между y_1^* и x_1^* из уравнений системы (3.5). Если $\sigma_1 = \sigma_2$, то $y_1^* = x_1^*$ (черная линия на рисунке 3.4б). Если $\sigma_1 < \sigma_2$, то $y_1^* > x_1^*$ и такое отношение существует только в том случае, если $\sigma_1 > k^2$. Если $\sigma_1 > \sigma_2$, то $y_1^* < x_1^*$ и такое отношение существует только в том случае, если $\sigma_2 > k^2$.

Теперь мы можем определить интегралы $I(u)$ и $I(v)$:

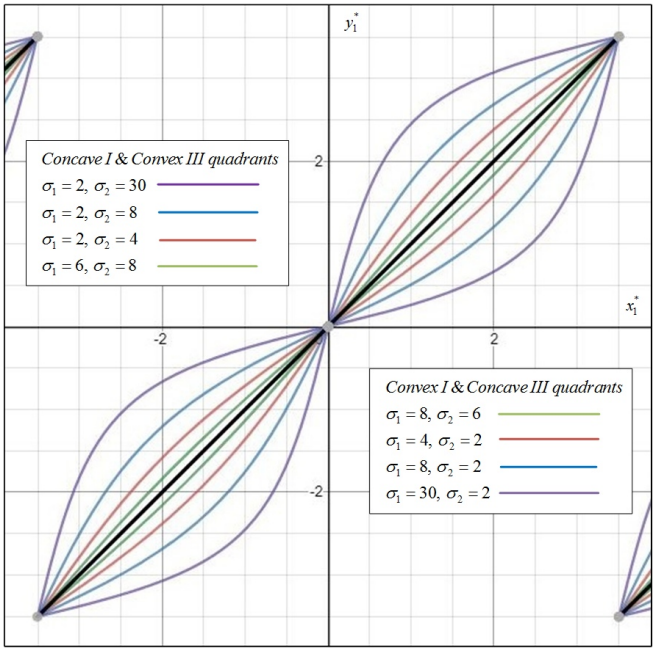
$$I(u) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x)dx = \frac{2c_1}{t_1}\sin(t_1 x_1) + \frac{2c_2}{\lambda_1}e^{-\lambda_1 x_1} \tag{3.6}$$

и

$$I(v) = \int_{-\infty}^{\infty} v(y)dy = \frac{2c_3}{t_2}\sin(t_2 y_1) + \frac{2c_4}{\lambda_2}e^{-\lambda_2 y_1}. \tag{3.7}$$



а)



б)

Рисунок 3.1 — а) $y_1^*(\sigma_2)$: постоянные значения $\alpha = 1$, $\sigma_1 = 4$. б) $y_1^*(x_1^*)$: *Черная линия* $\sigma_1 = \sigma_2$. *Вогнутые линии квадранта I и выпуклые линии квадранта III* $\sigma_1 < \sigma_2$*:* $k = 0.448$. *Выпуклые линии квадранта I и вогнутые линии квадранта III* $\sigma_1 > \sigma_2$*:* $k = 0.448$.

Из (3.6) и (3.7), принимая во внимание первые отношения в (3.4), мы имеем:

$$I(u) = 2c_1 \left(\frac{1}{t_1} \sin(t_1 x_1) + \frac{1}{\lambda_1} \cos(t_1 x_1) \right),$$
$$I(v) = 2c_3 \left(\frac{1}{t_2} \sin(t_2 y_1) + \frac{1}{\lambda_2} \cos(t_2 y_1) \right).$$

Коэффициенты c_1 и c_3 можно определить из уравнения (3.3):

$$\begin{aligned} c_1 &= \frac{\alpha - \alpha\gamma I(v) - k^2}{2\alpha\beta h(k)}, \\ c_3 &= \frac{\alpha - \alpha\beta I(u) - k^2}{2\alpha\gamma g(k)}, \end{aligned} \tag{3.8}$$

где

$$h(k) = \sqrt{D_1} \left(\frac{1}{k} \sin\left(\frac{k}{\sqrt{D_1}} x_1 \right) + \frac{1}{\sqrt{\sigma_1 - k^2}} \cos\left(\frac{k}{\sqrt{D_1}} x_1 \right) \right),$$
$$g(k) = \sqrt{D_2} \left(\frac{1}{k} \sin\left(\frac{k}{\sqrt{D_2}} y_1 \right) + \frac{1}{\sqrt{\sigma_2 - k^2}} \cos\left(\frac{k}{\sqrt{D_2}} y_1 \right) \right).$$

Мы можем решить линейную систему уравнений (3.8) относительно c_1 и c_3. Аналогично, мы можем найти коэффициенты c_2 и c_4. Пример аналитического

решения показан на рис. 3.2. Мы видим, что $u(x)$ положителен, а $v(y)$ отрицателен. Мы не нашли значений параметров, для которых обе компоненты решения являются положительными.

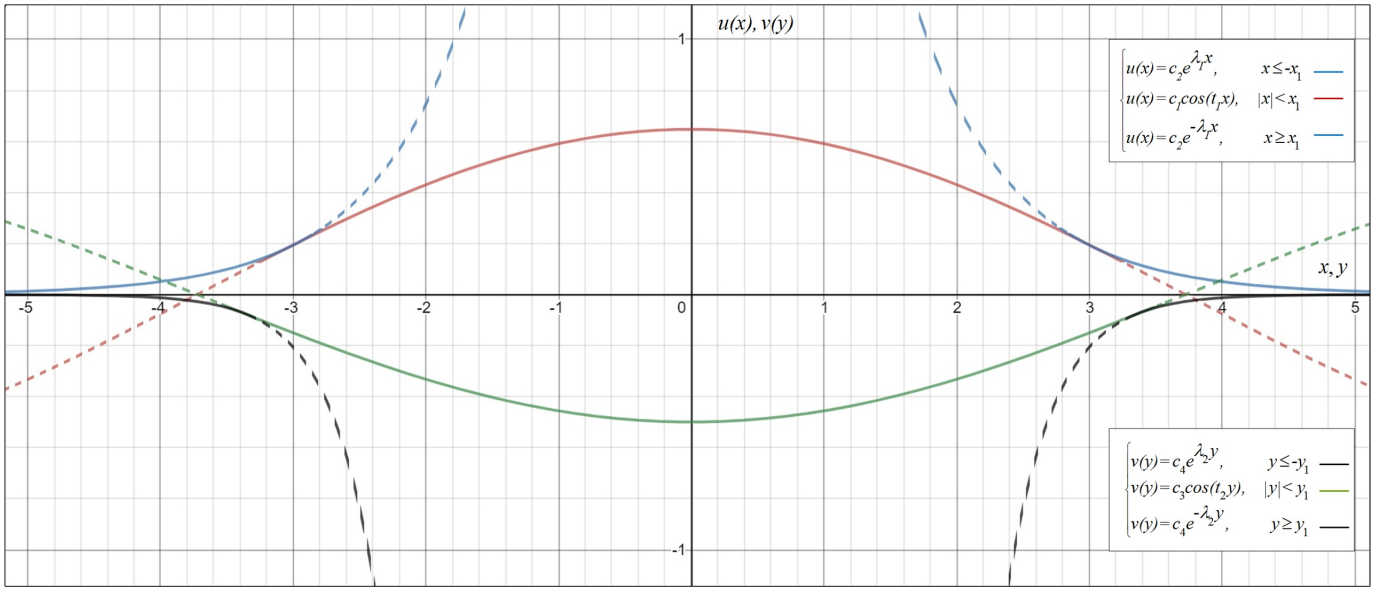


Рисунок 3.2 — Решение системы (2) для значений параметров: $\alpha = \beta = \gamma = D_1 = D_2 = 1$, $\sigma_1 = 2$, $\sigma_2 = 8$, $x_1 = 3$, $y_1 = 3.3630$, $k = 0422, c_1 = 0.6478, c_2 = 11.0920, c_3 = -0.4995, c_4 = -906.7560$. Функция $u(x)$ описывается синей и красной сплошными линиями, которые гладко продолжают друг друга в точке x_1. Аналогично, функция $v(y)$ состоит из сплошных черных и зеленых линий.

3.2.1 Численное моделирование

Для численного моделирования системы (3.1) рассматривается в интервале $[0,L]$ с граничными условиями Неймана. Система дискретизируется с помощью явной схемы конечных разностей. Функции $\sigma_1(x)$ и $\sigma_2(y)$ являются кусочно-постоянными функциями. Интеграл аппроксимируется методом трапеции. На рисунке 3.3 показано поведение решения системы (3.1) при значениях параметров $L = 12$, $\alpha = \beta = \gamma = D_1 = D_2 = 1$; $\sigma_1(x) = 0$ для $3 < x < 9$, в ином случае $\sigma_1(x) = 2$; начальное условие $u(x,0) = 1$ для $5 < x < 7$, в ином

случае $u(x,0) = 0$; $\sigma_2(y) = 0$ для $2.637 < y < 9.363$, в ином случае $\sigma_2(y) = 8$; начальное условие $v(y,0) = 1$ для $5.5 < y < 6.5$, в ином случае $v(y,0) = 0$.

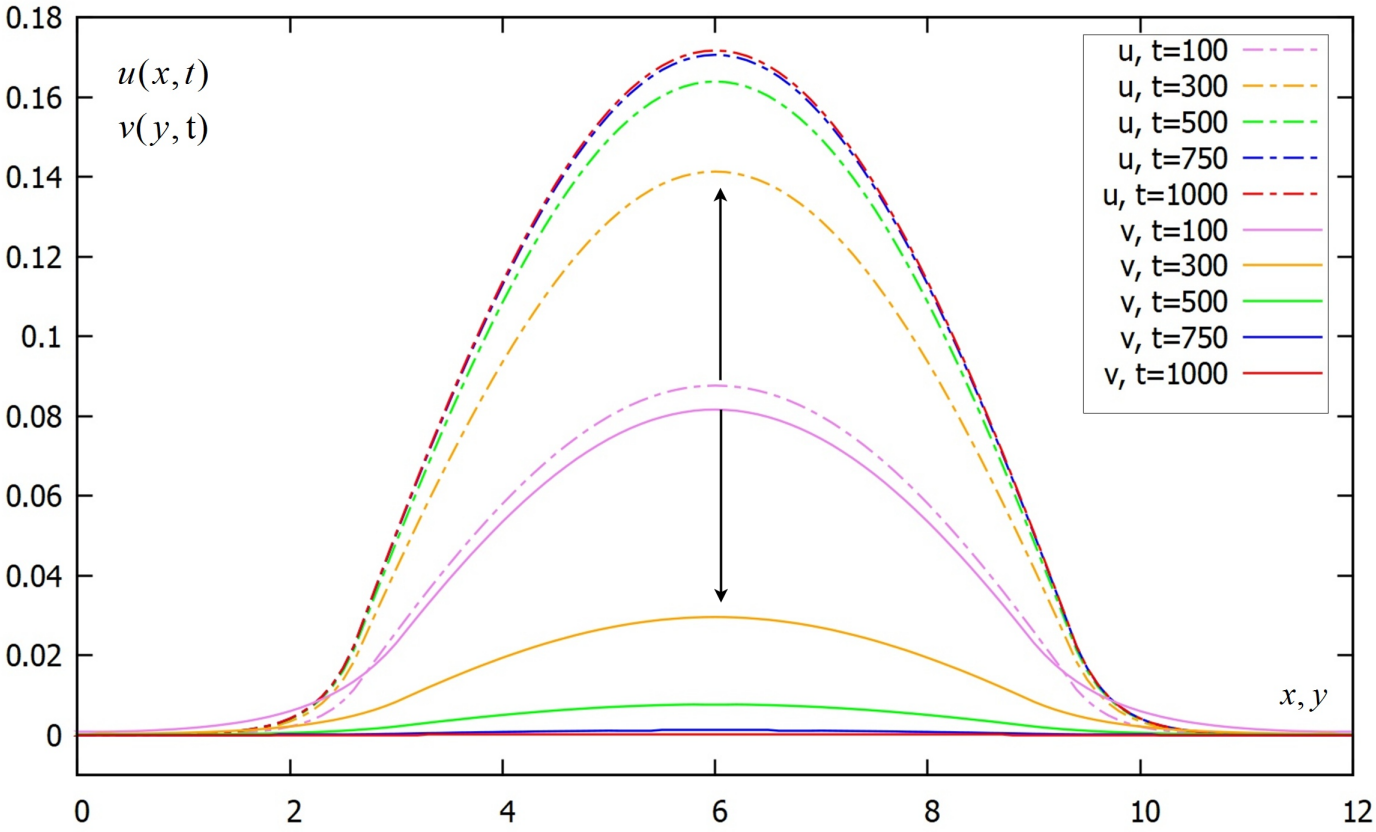


Рисунок 3.3 — Решение $u(x,t)$ и $v(y,t)$ системы (1) в численном расчете.

Поведение этого решения характеризуется медленной сходимостью к стационарному решению, для которого $u(x) > 0$ и $v(y) = 0$. Аналитическое решение, рассмотренное в предыдущем разделе, показывает существование стационарного решения с положительной составляющей $u(x)$ и отрицательной составляющей $v(y)$. Однако, поскольку в численном эксперименте начальное условие положительно для обеих компонентов, решение системы (3.1) также остается положительным и сходится к другому стационарному решению $u(x,t)$, имеющему одну положительную компоненту и одну нулевую компоненту $v(y,t)$.

3.3 Аналитическое решение задачи сосуществования вирусов $\alpha_1 \neq \alpha_2,\ \beta_1 \neq \beta_2, \gamma_1 \neq \gamma_2$

Стационарные решения уравнений (3.1), рассматриваемые на всей оси, удовлетворяют следующей системе уравнений:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t} = D_1 \dfrac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \alpha_1 u(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v)) - \sigma_1(x)u, \\ \\ \dfrac{\partial v}{\partial t} = D_2 \dfrac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \alpha_2 v(1 - \beta_2 I(u) - \gamma_2 I(v)) - \sigma_2(y)v. \end{cases} \tag{3.9}$$

где x, y принимают все реальные значения и

$$I(u) = \int\limits_{-\infty}^{\infty} u(x)dx, \qquad I(v) = \int\limits_{-\infty}^{\infty} v(y)dy.$$

С намерением найти аналитическое решение этой системы, рассмотрим кусочно-постоянные функции

$$\sigma_1(x) = \begin{cases} \sigma_1, & \text{если} \quad |x| \geqslant x_1 \\ 0, & \text{если} \quad |x| < x_1 \end{cases}, \qquad \sigma_2(y) = \begin{cases} \sigma_2, & \text{если} \quad |y| \geqslant y_1 \\ 0, & \text{если} \quad |y| < y_1 \end{cases},$$

где $\sigma_1 > \alpha_1$ и $\sigma_2 > \alpha_2$. Мы ищем неотрицательное ограниченное решение системы уравнений (3.9), сходящихся к нулю на бесконечности. Очевидно, что такое решение может существовать только в том случае, если $\beta_1 I(u) + \gamma_1 I(v) < 1$ и $\beta_2 I(u) + \gamma_2 I(v) < 1$. Пусть

$$\begin{aligned} \alpha_1 \left(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v)\right) &= k_1^2, \\ \alpha_2 \left(1 - \beta_2 I(u) - \gamma_2 I(v)\right) &= k_2^2. \end{aligned} \tag{3.10}$$

Тогда мы можем переписать уравнения (3.9) следующим образом:

$$\begin{aligned} D_1 u'' + k_1^2 u - \sigma_1(x)u = 0, \\ D_2 v'' + k_1^2 v - \sigma_1(y)v = 0. \end{aligned}$$

Мы ищем решение в виде:

$$u(x) = \begin{cases} c_2 e^{\lambda_1 x} & \text{для } x \leqslant -x_1, \\ c_1 \cos(t_1 x) & \text{для } |x| < x_1, \\ c_2 e^{-\lambda_1 x} & \text{для } x \geqslant x_1, \end{cases} \quad v(y) = \begin{cases} c_4 e^{\lambda_2 y} & \text{для } y \leqslant -y_1, \\ c_3 \cos(t_2 y) & \text{для } |y| < y_1, \\ c_4 e^{-\lambda_2 y} & \text{для } y \geqslant y_1, \end{cases}$$

где c_1, c_2, c_3 и c_4-положительные константы, а

$$t_1 = \frac{k_1}{\sqrt{D_1}}, \quad t_2 = \frac{k_2}{\sqrt{D_2}}, \quad \lambda_1 = \sqrt{\frac{\sigma_1 - k_1^2}{D_1}}, \quad \lambda_2 = \sqrt{\frac{\sigma_2 - k_2^2}{D_2}}.$$

Из непрерывности решения и его первой производной при $x = \pm x_1$ и $y = \pm_1$ получаем следующие равенства:

$$\begin{aligned} c_1 \cos(t_1 x_1) &= c_2 e^{-\lambda_1 x_1}, \quad c_1 t_1 \sin(t_1 x_1) = c_2 \lambda_1 e^{-\lambda_1 x_1}, \\ c_3 \cos(t_2 y_1) &= c_4 e^{-\lambda_2 y_1}, \quad c_1 t_1 \sin(t_1 x_1) = c_2 \lambda_1 e^{-\lambda_1 x_1}. \end{aligned} \tag{3.11}$$

Разделив уравнения справа на уравнения слева, мы получим уравнения относительно k_1 и k_2:

$$k_1^2 = \sigma_1 \cos^2(k_1 x_1^*), \quad k_2^2 = \sigma_2 \cos^2(k_2 y_1^*), \tag{3.12}$$

где $x_1^* = \frac{x_1}{\sqrt{D_1}}$ и $y_1^* = \frac{y_1}{\sqrt{D_2}}$.

Из равенств (3.10) видно, что $\alpha_1 = \alpha_1(\beta_1 I(u) + \gamma_1 I(v)) + k_1^2$, где $I(u),\ I(v) > 0$. Следовательно $k_1^2 < \alpha_1$, и мы ищем решение для $k_1 < \sqrt{\alpha_1}$ этого уравнения. Аналогично, мы получаем $k_2 < \sqrt{\alpha_2}$. Такие решения уравнений (3.12) существуют, если x_1^* больше критического значения ξ_1, и y_1^* больше, чем ξ_2. Эти критические значения могут быть определены равенствами

$$\xi_i^* = \frac{1}{\sqrt{\alpha_i}} \cos^{-1}\left(\sqrt{\frac{\alpha_i}{\sigma_i}}\right), \quad i = 1,2$$

Эти решения не существуют, если $x_1^* \leqslant \xi_1$ или $y_1^* \leqslant \xi_2$. Теперь мы можем определить интегралы $I(u)$ и $I(v)$:

$$I(u) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x)dx = \frac{2c_1}{t_1} \sin(t_1 x_1) + \frac{2c_2}{\lambda_1} e^{-\lambda_1 x_1} \tag{3.13}$$

и

$$I(v) = \int_{-\infty}^{\infty} v(y)dy = \frac{2c_3}{t_2}\sin(t_2 y_1) + \frac{2c_4}{\lambda_2}e^{-\lambda_2 y_1} \tag{3.14}$$

Из (3.13) и (3.14), рассматривая первые соотношения в (3.11), мы имеем:

$$\begin{aligned} I(u) &= 2c_1\left(\frac{1}{t_1}\sin(t_1 x_1) + \frac{1}{\lambda_1}\cos(t_1 x_1)\right), \\ I(v) &= 2c_3\left(\frac{1}{t_2}\sin(t_2 y_1) + \frac{1}{\lambda_2}\cos(t_2 y_1)\right). \end{aligned} \tag{3.15}$$

Коэффициенты c_1 и c_3 могут быть определены из равенств (3.10):

$$c_1 = \frac{t_1\lambda_1\left(\alpha_1\gamma_1\left(\alpha_2 - k_2^2\right) - \alpha_2\gamma_2\left(\alpha_1 - k_1^2\right)\right)}{2\alpha_1\alpha_2\left(\beta_2\gamma_1 - \beta_1\gamma_2\right)\left(\lambda_1\sin(t_1 x_1) + t_1\cos(t_1 x_1)\right)},$$

$$c_3 = \frac{t_2\lambda_2\left(\alpha_1\beta_1\left(\alpha_2 - k_2^2\right) - \alpha_2\beta_2\left(\alpha_1 - k_1^2\right)\right)}{2\alpha_1\alpha_2\left(\beta_1\gamma_2 - \beta_2\gamma_1\right)\left(\lambda_2\sin(t_2 y_1) + t_2\cos(t_2 y_1)\right)}.$$

Аналогично, коэффициенты c_2 и c_4 могут быть определены из (3.11).

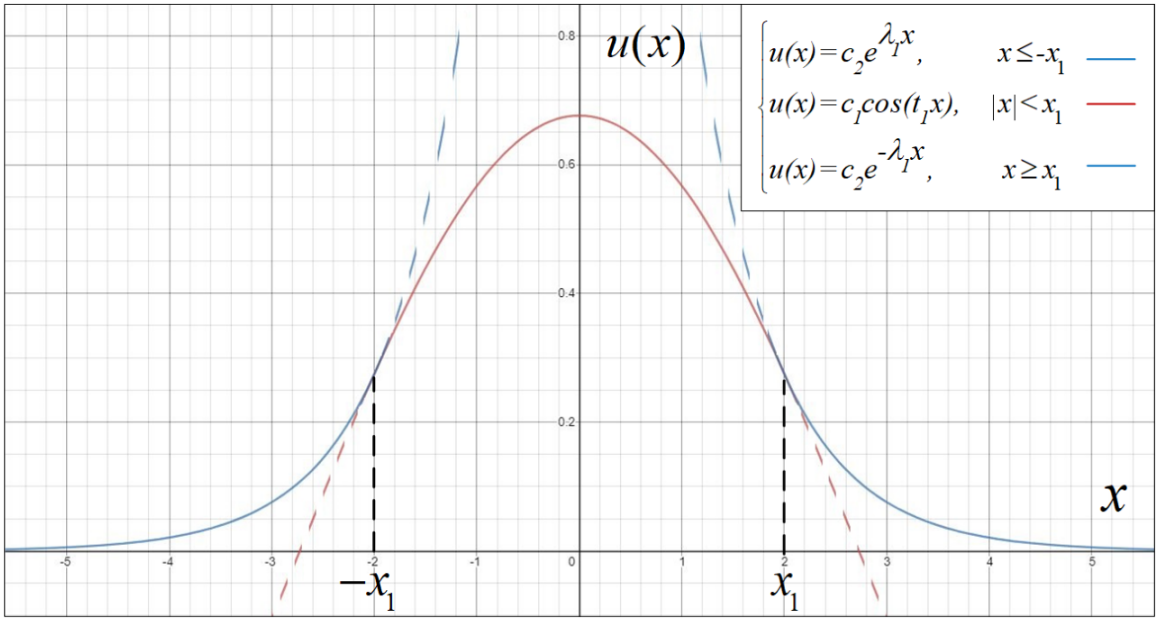


Рисунок 3.4 — Графическое решение уравнений (3.9) для значений параметров: $D_1 = D_2 = \alpha_1 = \alpha_2 = 1$. Для функции $u(x)$: $\beta_1 = 0.2$, $\gamma_1 = 0.1$, $\sigma_1 = 2$, $x_1 = 2$, $k_1 = 0.576$, $c_1 = 0.676224$, $c_2 = 3.64075$. Функция $u(x)$ описывается синей и красной сплошными линиями, которые плавно продолжают друг друга в точке $\pm x_1$. Решение для функции $v(y)$ аналогично.

Пример аналитического решения показан на рисунке 3.4. Существование таких решений зависит от соотношения между значениями коэффициентов $\alpha_{1,2}$,

$\beta_{1,2}$ и $\gamma_{1,2}$. Если $\alpha_1 > \alpha_2$, тогда оба компонента решений положительны для

$$\beta_1 \geqslant \beta_2 \left(\frac{\alpha_1 - k_1^2}{\alpha_2 - k_2^2} \right) \quad \text{и} \quad \gamma_2 > \frac{\beta_2}{\beta_1} \gamma_1 \ . \tag{3.16}$$

Если одно из этих условий не выполняется, то решение имеет знак переменной. Если $\alpha_1 = \alpha_2$, тогда требуется строго неравенство $\beta_1 > \beta_2 \left(\frac{\alpha_1 - k_1^2}{\alpha_2 - k_2^2} \right)$. Случай, когда $\alpha_1 < \alpha_2$ можно рассматривать аналогично.

3.3.1 Численное моделирование сосуществования вирусов

При численном моделировании уравнения (3.1) рассматриваются в интервале $[0,L]$ с граничными условиями Неймана. Функции $\sigma_1(x)$ и $\sigma_2(y)$ являются кусочно-постоянными функциями (см. подписи к рисункам 3.5, 3.6).

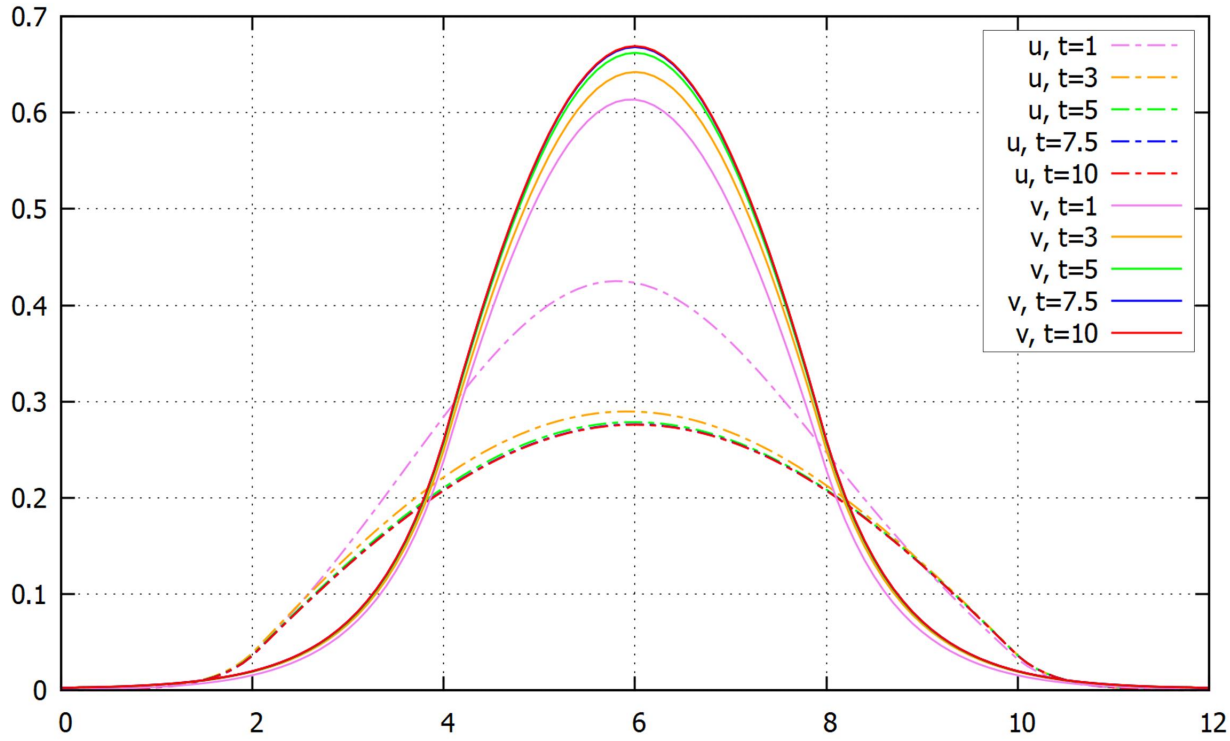


Рисунок 3.5 — Компоненты решения $u(x,t)$ и $v(y,t)$ системы уравнений (3.1) при численном моделировании сходится к стационарному решению с обеими положительными компонентами. Значения параметров следующие: $\alpha_1 = \alpha_2 = 1,\ \beta_1 = 0.2, \gamma_1 = 0.1,\ \beta_2 = 0.1, \gamma_2 = 0.4$.

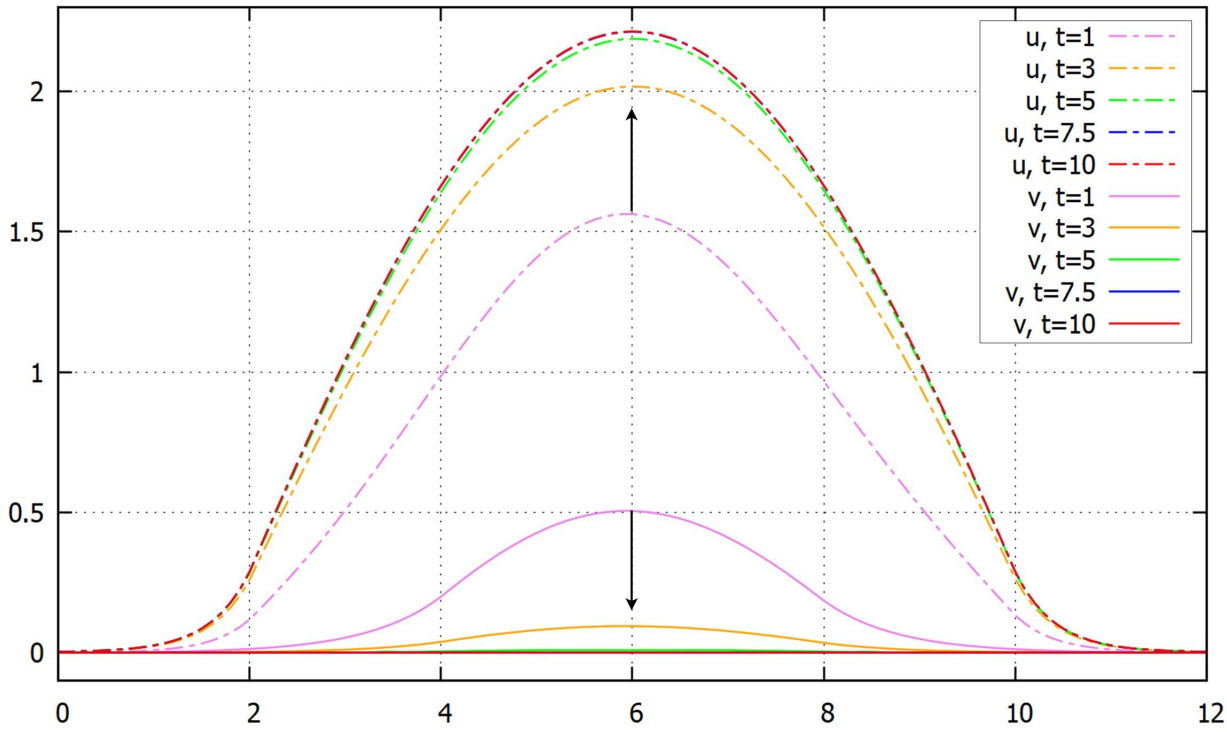


Рисунок 3.6 — Решение $u(x,t)$ и $v(y,t)$ системы уравнений (3.1) при численном моделировании сходится к стационарному с одной положительной составляющей, в то время как другая составляющая тождественно равна нулю. Значения параметров следующие: $\alpha_1 = \alpha_2 = 1,\ \beta_1 = 0.1, \gamma_1 = 0.1, \beta_2 = 0.1, \gamma_2 = 0.07$.

Если выполняется условие (3.16), то обе компоненты стационарного решения положительны (раздел 3.3), и численное решение с положительным начальным условием сходится к этому стационарному решению. Если это условие не выполняется, и одна из компонент стационарного решения имеет переменный знак, то численное решение сходится к стационарному решению с одной положительной составляющей, в то время как другая составляющая тождественно равна нулю. Такие решения могут быть получены из системы уравнений (3.9), если мы установим $v(y) = 0$ и решим первое уравнение относительно $u(x)$.

На рисунке 3.5 показано поведение решений уравнений (3.1) для значений параметров $L = 12$, $D_1 = D_2 = \alpha_1 = \alpha_2 = 1$, $\beta_1 = 0.2$, $\gamma_1 = 0.1$, $\beta_2 = 0.1$, $\gamma_2 = 0.4$, $\sigma_1(x) = 0$ для $4 < x < 8$ и $\sigma_1(x) = 2$ в противном случае, начальное условие $u(x,0) = 1$ для $5 < x < 7$ в ином случае $u(x,0) = 0$; $\sigma_2(y) = 0$ для $2 < y < 10$ и $\sigma_2(y) = 6$ в противном случае, начальное условие $v(y,0) = 2$ для $5 < y < 7$

в ином случае $v(y,0) = 0$. Поведение этого решения характеризуется быстрой сходимостью к стационарному решению, для которого $u(x)$, $v(y) > 0$.

На рисунке 3.6 показано поведение решения в случае, когда условие (3.16) не выполняется. Для значений параметров $\beta_1 = 0.1, \gamma_1 = 0.1, \beta_2 = 0.1, \gamma_2 = 0.07$ с другими параметрами и начальными условиями, такими же, как и выше, решение является стационарным решением, для которого $u(x) > 0$, $v(y) = 0$.

3.4 Обобщение функций гибели вирусов $\sigma_1(x)$, $\sigma_2(y)$

Предыдущие полученные результаты основаны на явном построении решений для кусочно-постоянных функций $\sigma_{1,2}$. В этом разделе мы изучаем более общий случай,когда $\sigma_1(x)$, $\sigma_2(y)$ не являются кусочно-постоянными функциями, и аналитическое решение не может быть построено. По аналогии с описанной в главе 1 модели, мы будем использовать метод Лере-Шаудера, основанный на топологической степени и априорных оценках решений. Теперь рассмотрим систему уравнений

$$\begin{cases} u'' + \alpha_1 u\left(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v)\right) - \sigma_1(x)u = 0, \\ v'' + \alpha_2 v\left(1 - \beta_2 I(u) - \gamma_2 I(v)\right) - \sigma_2(y)v = 0. \end{cases} \tag{3.17}$$

на всей оси, где мы предполагаем, что $D_1 = D_2 = 1$, $\alpha_{1,2}$, $\beta_{1,2}$, $\gamma_{1,2}$ являются положительными константами, $I(u) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x)dx$, $I(v) = \int_{-\infty}^{\infty} v(y)dy$, и являются ограниченными неотрицательными достаточно гладкими функциями. Мы ищем положительные решения этой системы с нулевыми пределами на бесконечности.

Теорема 3.1. *Предположим, что* $\sigma_1(x)$, $\sigma_2(y)$ *являются достаточно гладкими ограниченными функциями, такими, что*

$$\sigma_1(x) = \begin{cases} \sigma_1 > \alpha_1, & |x| \geqslant x_1 \\ 0, & |x| \leqslant x_0 \end{cases}, \quad \sigma_2(y) = \begin{cases} \sigma_2 > \alpha_2, & |y| \geqslant y_1 \\ 0, & |y| \leqslant y_0 \end{cases}$$

где $x_1 > x_0 > \frac{\pi}{2}$ *и* $y_1 > y_0 > \frac{\pi}{2}$. *Тогда система уравнений* (3.17) *имеет положительные решения, сходящихся к нулю на бесконечности.*

3.4.1 Построение априорных оценок и топологическая степень

Начнем с априорных оценок решений.

Лемма 3.2. *Пусть* $u(x)$, $v(y)$ - *положительные решения уравнений* (3.17), $u(\pm\infty) = v(\pm\infty) = 0$. *Тогда* $\beta I(u) + \gamma I(v) < 1$.

Доказательство. Доказательство леммы следует непосредственно из принципа максимума. Пусть $a(x) = \alpha(1 - \beta I(u) - \gamma I(v)) - \sigma(x)$. Для первого уравнения системы, если $\beta I(u) + \gamma I(u) \geqslant 1$ тогда $u(x)$ является решением уравнения $u'' + a(x)u = 0$ с $a(x) \leqslant 0$ и $a(x) \not\equiv 0$. Следовательно, $u(x)$ не может иметь положительного максимума или отрицательного минимума. Следовательно $u(x \not\equiv 0)$. Аналогично для $v(y)$. ■

Лемма 3.3. *Предположим, что* $\sigma_1(x) = \sigma_1 > \alpha_1$ *и* $\sigma_2(y) > \alpha_2$ *для* $|y| \geqslant y_1$ *с некоторыми положительными константами* σ_1, x_1, σ_2, y_1. *Тогда* $u(x_1) < \sqrt{\sigma_1}/2$ *и* $v(y_1) < \sqrt{\sigma_2}/2$.

Доказательство. Для $x \geqslant x_1$ первое уравнение из (3.17) записывает:

$$u'' - au = 0$$

где $a = \sigma_1 (1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v)) < \sigma_1$, $0 < a$. Тогда

$$u(x) = c_1 e^{\sqrt{a}x} + c_2 e^{-\sqrt{a}x}$$

Поскольку мы ищем ограниченные решения, то $c_1 = 0$ и

$$u(x) = u(x_1)\, e^{-\sqrt{a}(x - x_1)} \text{ для } x \geqslant x_1,$$

и

$$u(x) = u(-x_1)\, e^{-\sqrt{a}(x+x_1)} \text{ для } x < -x_1.$$

Следовательно,

$$I(u) > 2\int\limits_{x_1}^{\infty} u(x)dx = \frac{u(x_1)}{\sqrt{a}} > \frac{u(x_1)}{\sqrt{\sigma_1}}.$$

Из леммы 3.2 следует, что

$$1 > \beta I(u) + \gamma I(v) > 2\frac{u(x_1)}{\sqrt{\sigma_1}} \mid$$

Аналогичная оценка может быть получена для $v(y_1)$. Лемма доказана. ■

Лемма 3.4. *Предположим, что* σ_1 *является непрерывной функцией и* $\sup_x \sigma_1(x) \leqslant M$. *Тогда* $\sup_x |u(x)|$ *допускает оценку, которая зависит только от* M.

Доказательство. Решение $u(x)$ уравнения (3.17) удовлетворяет краевой задаче

$$w'' + b(x)w = 0, \quad w(\pm x_1) = u(\pm x_1)$$

на интервале $-x_1 \leqslant x \leqslant x_1$. Здесь $b(x) = 1-\beta I(u)-\gamma I(v)-\sigma_1(x)$ является ограниченной непрерывной функцией, $|b(x)| \leqslant M + 1 \equiv m$. Согласно предыдущей лемме, граничные значения решения ограничены. Поэтому достаточно оценить максимум решения внутри интервала. Предположим, что функция $v(x)$ имеет глобальный максимум в некоторой точке $x_0 \in [-x_1, x_1]$. Тогда

$$|w'(x)| = \left|\int\limits_{x_0}^{x} w''(y)dy\right| \leqslant \int\limits_{x_0}^{x} |w''(y)|\, dy$$

$$= \int\limits_{x_0}^{x} |-b(y)w(y)|dy = \int\limits_{x_0}^{x} |-b(y)||w(y)|dy \leqslant \int\limits_{x_0}^{x} m|w(y)|dy$$

$$\leqslant m\,|w(x_0)\,(x-x_0)| = mv(x_0)\,|x-x_0|\,.$$

Следовательно, для $x > x_0$

$$w(x) = w(x_0) + \int_{x_0}^{x} w'(y)dx \geqslant w(x_0) - \int_{x_0}^{x} mv(x_0)|x - x_0|\,dx$$
$$= w(x_0) - mw(x_0)\int_{x_0}^{x}(x - x_0)\,dx = w(x_0)\left(1 - \frac{m(x - x_0)^2}{2}\right)$$
$$\Rightarrow w(x) \geqslant w(x_0)\,h(x)$$

где $h(x) = 1 - \frac{m(x-x_0)^2}{2}$. Обозначим через Ω интервал $[-x_1, x_1]$, где эта функция положительна. Тогда существует такая положительная константа k, не зависящая от решения, что $\int_\Omega h(x)dx > k > 0$, где константа зависит только от M и, возможно, от x_1. Следовательно $1 > I(w) > kw(x_0)$. Это неравенство доказывает лемму. ■

Мы будем использовать теорию топологических степеней, чтобы доказать существование решений. Лемма 3.4 дает априорные оценки решений в банаховых пространствах. Рассмотрим оператора

$$A_\theta(u, v) = \begin{cases} u'' + \alpha_1 u(1 - \beta_1 I(u) - \gamma_1 I(v)) - \sigma_{1,\theta}(x)u, \\ v'' + \alpha_2 v(1 - \beta_2 I(u) - \gamma_2 I(v)) - \sigma_{2,\theta}(y)v, \end{cases}$$

действуя из взвешенного пространства Гёльдера $C^{2+\alpha}_\mu(\mathbb{R})$ в пространство $C^\alpha_\mu(\mathbb{R})$. Здесь $0 < \alpha < 1$, и $\theta \in [0, 1]$ является параметром. Пространство $C^{2+\alpha}_\mu(\mathbb{R})$ определяется как набор функций $u(x)$, таких, что $u(x)\mu(x) \in C^{2+\alpha}(\mathbb{R})$. Пусть $\mu(x) = 1 + x^2$, эта весовая функция увеличивается на бесконечности с полиномиальной скоростью. Введение весовых пространств позволяет определить топологическую степень для эллиптических операторов в неограниченных областях [61]. Кроме того, интегралы $I(u)$, $I(v)$ четко определены, благодаря этому не влияют на основной спектр.

Для простоты предположим, что $\sigma_\theta(x)$ является бесконечно дифференцируемой функцией относительно x и θ. Другие условия будут указаны позже. Обозначим через L_θ оператор,полученный линеаризацией оператора A_θ на

$u,\ v\ =\ 0$:

$$L_\theta(w,z)=\begin{cases} w''+\alpha_1 w-\sigma_{1,\theta}(x)w, \\ z''+\alpha_2 z-\sigma_{2,\theta}(y)z. \end{cases}$$

Лемма 3.5. *Предположим, что главное собственное значение оператора* L_θ *является положительным для* $\theta_0\leqslant\theta\leqslant\theta_1$ *и для некоторых* θ_0,θ_1. *Тогда существуют* $\varepsilon>0$ *такие, что* $u_m=\sup_x u(x)\geqslant\varepsilon$ *для любого положительного решения уравнения* $A_\theta(0)=0,\ \theta_0\leqslant\theta\leqslant\theta_1$.

Доказательство. Предположим, что утверждение леммы не выполняется, тогда может существовать последовательность решения уравнений $u_k(x)$ для $\theta=\theta_k$ такие, что $u_{m_k}\longrightarrow 0$. Мы можем предположить, что $\theta_k\to\theta_*$ для некоторых $\theta_*\in[\theta_0,\theta_1]$. Тогда

$$0=A_{\theta_k}(u_k)=A_{\theta_k}(0)+L_{\theta_k}u_k+o\left(\|u_k\|\right)=L_{\theta_k}u_k+o\left(\|u_k\|\right)$$

Пусть $w_k=\frac{u_k}{\|u_k\|}$. Тогда $L_{\theta_k}w_k=o(1)$. Поскольку L_{θ_k} является правильным по отношению к w и θ, тогда последовательность w_k компактна, и мы можем выбрать сходящуюся подпоследовательность $w_k\longrightarrow w_0$. Следовательно, $L_{\theta_*}w_0=0$. Поскольку функции $u_k(x)$ положительны, то $w_0(x)>0$ для всех x. Поэтому оператор L_{θ_k} имеет нулевое собственное значение с положительной собственной функцией. Однако единственная положительная собственная функция соответствует главному собственному значению. Мы получаем противоречие с предположением, что главное собственное значение оператора L_{θ_*} положительное. То же самое соответствует второму уравнению системы. ■

Лемма 3.6. *Предположим, что* $\sigma_1(x)=\sigma_1>\alpha_1$ *для* $|x|\geqslant x_1$ *и* $\sigma_2(y)=\sigma_2>\alpha_2$ *для* $|y|\geqslant y_1$ *с положительными константами* $\sigma_1,\ x_1,\ \sigma_2,\ y_1$, *и главное собственное значение задачи*

$$\begin{cases} u''+u-\sigma_1(x)u=\lambda u, \\ v''+v-\sigma_2(y)v=\lambda v, \end{cases}$$

положительное. Тогда система уравнений (3.17) *имеет положительное решение, сходящееся к* 0 *на бесконечности.*

Доказательство. Пусть $\sigma_\theta(x) = (1-\theta)\sigma(x) + \theta\sigma_{1,2}$. Поскольку $\sigma_1 > \alpha_1$ (или $\sigma_2 > \alpha_2$), тогда оператор L_θ когда $\theta = 1$ с $1 \geqslant \sigma_1 \geqslant \alpha_1$ не имеет стабильных решений и с $\sigma_1 > 1$ имеет спектр в полуплоскости. Не будем о том, что существенный спектр $S_e(L_\theta)$ оператора L_θ не зависит от θ, и $\operatorname{Re} S_e(L_\theta) \leqslant -\delta < 0$ для некоторых положительных δ. Обозначим главное собственное значение этого оператора через $\lambda_0(\theta)$. Согласно предположению леммы $\lambda_0(0) > 0$. Функция $\theta \in [0,1]$ является монотонно убывающей функцией и существует такой $\theta \in [0,1]$ что

$$\lambda_0(\theta_0) = 0, \quad \lambda_0(\theta) > 0 \text{ для } 0 < \theta < \theta_0, \quad \lambda_0(\theta) < 0 \text{ для } \theta_0 < \theta < \theta_1,$$

где θ_1 некоторое значение в интервале $(\theta_0, 1]$. Поскольку собственное значение может приближаться к существенному спектру, мы не можем гарантировать его существование для всех $\theta \in [0,1]$.

Рассмотрим уравнение $A_\theta(u) = 0$ в небольшой близости от точки бифуркации $\theta = \theta_0$. При этом значении параметра тривиальное решение $u = 0$ теряет свою устойчивость, что приводит к появлению другого решения $u_\theta(x)$. Это решение является положительным, так как основная собственная функция $w_0(x)$ является положительным в соответствии с леммой 3.5. Кроме того, решение равно 1. Действительно, из инвариантности гомотропии степени следует, что

$$\operatorname{ind}(0) + \operatorname{ind}(u_\theta) + \operatorname{ind}(\tilde{u}_\theta) = 1$$

для любого $\theta > \theta_0$ и достаточно близко к θ_0. Здесь $\tilde{u}_\theta(x)$. Поскольку $\operatorname{ind}(0) = -1$ является равным $(-1)^\nu$, где $\nu = 1$ является числом положительных собственных значений линеаризованного оператора, то $\operatorname{ind}(u_\theta) = \operatorname{ind}(\tilde{u}_\theta) = 1$.

Из леммы 3.4 следует, что $\|u\|_{C^{2+\alpha}(\mathbb{R})} < M_0$ для некоторой положительной постоянной M_0 и для любого положительного решения u уравнения $A_\theta(u) = 0$. Далее, из леммы 3.5 мы заключаем, что $\|u\|_{C^{2+\alpha}(\mathbb{R})} > \delta(\theta)$ для некоторых положительных $\delta(\theta), \theta < \theta_0$. Рассмотрим следующей области

$$\Omega = \left\{ u \in C^{2+\alpha}(\mathbb{R}),\ u(x) > 0,\ x \in \mathbb{R}, \delta_0 < \|u\|_{C^{2+\alpha}(\mathbb{R})} < M_0 \right\}$$

для некоторого $\delta_0 > 0$ достаточно маленький. Выбираем $\theta_2 < \theta_0$ такое, что $\delta(\theta) > \delta_0$ для $0 \leqslant \theta \leqslant \theta_2$. Поскольку $A_0(u) \neq 0$ для $u \in \delta\Omega, 0 \geqslant \theta \leqslant \theta_2$, тогда значение степени $\gamma(A_\theta, \Omega)$ не зависит от $\theta \in [0, \theta_2]$. Здесь $\gamma(A_0, \Omega) = \gamma(A_{\theta_2}, \Omega) = \operatorname{ind}(u_{\theta_2}) = 1$, и уравнение $A_0(u) = 0$. имеет решение в Ω. Этот вывод доказывает теорему 3.1. ■

3.5 Биологическое интерпретация полученных результатов

Основной целью работы данной главы является изучение условий сосуществования двух вирусов в организме . Предлагаемая модель представлена системой нелокальных уравнений реакции-диффузии, учитывающих мутацию, размножение и гибель вируса. Нелокальные термины описывают размножение вирусов и конкуренцию за не-инфицированных клеток организма. Гибель вируса зависит от генотипа и может быть вызвана противовирусным лечением или его естественной смертью.

Мы рассматриваем штамм вируса как распределение плотности, сосредоточенное вокруг некоторого значения генотипа. Это неотрицательное решение, сходящихся к нулю на бесконечности. Анализ модели показывает существование таких решений при некоторых условиях для параметров модели. А именно, допустимый интервал, когда скорость размножения вируса превышает его гибель, должен быть достаточно длинным, а частота мутаций должна быть достаточно малой.

В результатах подраздела 3.2 можно выделить три типа ненулевых решений: в двух из них одна составляющая решения положительна, а другая равна нулю. Есть еще одно решение с одним положительной и одним отрицательной компонентами. Это решение не имеет биологической интерпретации. Таким образом, конкуренция между двумя вирусами приводит к исчезновению одного из них и сохранение другого. В этой части работы мы не нашли решения с двумя

положительными компонентами u, v. Это может быть связано с предположениями о равенстве коэффициентов $\alpha_1 = \alpha_2,\ \beta_1 = \beta 2,\ \gamma_1 = \gamma 2$.

Более общий случай, когда эти коэффициенты различны, рассматривается в подразделе 3.3. В указанном подразделе определены условия существования положительных решений u и v в случае,когда функции гибели вируса $\sigma_1(x),\ \sigma_2(y)$ определяются как кусочно-постоянные функции. Такие решения существуют при соблюдении полученных соотношений между положительными коэффициентами $\alpha_1,\ \alpha_2,\ \beta_1,\ \beta_2,\ \gamma_1$ и γ_2.

Для более реалистичного моделирования функции гибели вирусов $\sigma_1(x)$, $\sigma_2(y)$ рассматриваются как ограниченные неотрицательные достаточно гладкие функции. Существование положительных решений с нулевыми пределами на бесконечности для этого обобщенного представления функций $\sigma_{1,2}$ изучается в подразделе 3.4.

Полученные результаты в подразделах 3.4 и 3.5 являются биологически реалистичными. Однако, необходимо иметь в виду, что предложенная в этой главе модель является предельно упрошенной. Более сложные модели, учитывающие конкретные особенности тех или иных вирусов, могут иметь как такие же так и другие типы решений.

Наконец, стоит отметить, что модель, представленная в данной части научной работы, не учитывает иммунный ответ и другие сложные аспекты взаимодействия вируса с организмом. С другой стороны, это упрощение позволяет нам количественно проанализировать некоторые условия сосуществования вирусов, которые могли бы быть недоступны в более сложной модели. Тем не менее, рассмотренная модель раскрывает интересные аспекты вирусной динамики.

Глава 4. Иммунный ответ и цитокиновый шторм

4.1 Моделирование врожденного иммунного ответа

Наиболее типичный путь заражения респираторно-вирусными инфекциями – воздушно-капельный (например, при прямом контакте слизистой носа / глаз с зараженными поверхностями) [105]. Достигнув верхних дыхательных путей, начинается распространение инфекции по организму, сопровождающееся заражением эпителиальных клеток. Кроме того, также подвержены воздействию инфекции и антигенпрезентирующие клетки (АПК), такие как дендритные клетки (ДК), макрофаги и моноциты [106]. Антигенпрезентирующие и эпителиальные клетки, инфицированные вирусом, активно стимулируют секрецию цитокинов (включая интерфероны типа I и II). Цитокины, в свою очередь, индуцируют противовирусную защиту и модулируют функции иммунной системы [107]. Следует подчеркнуть, что часть вирусов (например MERS-CoV) имеют способность к репликации в моноцитах, макрофагах и ДК [108]. Другие вирусы (например SARS-CoV и SARS-CoV-2) не используют клтеки иммунного ответа для размножения [109; 110].

4.1.1 Модель врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию

Попавший в организм патоген встречает первую линию защиты в виде врожденного иммунного ответа. Согласно *lex parsimoniae*, изобразим схему врожденного иммунного ответа на рис. 4.1. На рисунке содержатся ключевые элементы врожденного иммунного ответа с учетом специфики SARS вирусов.

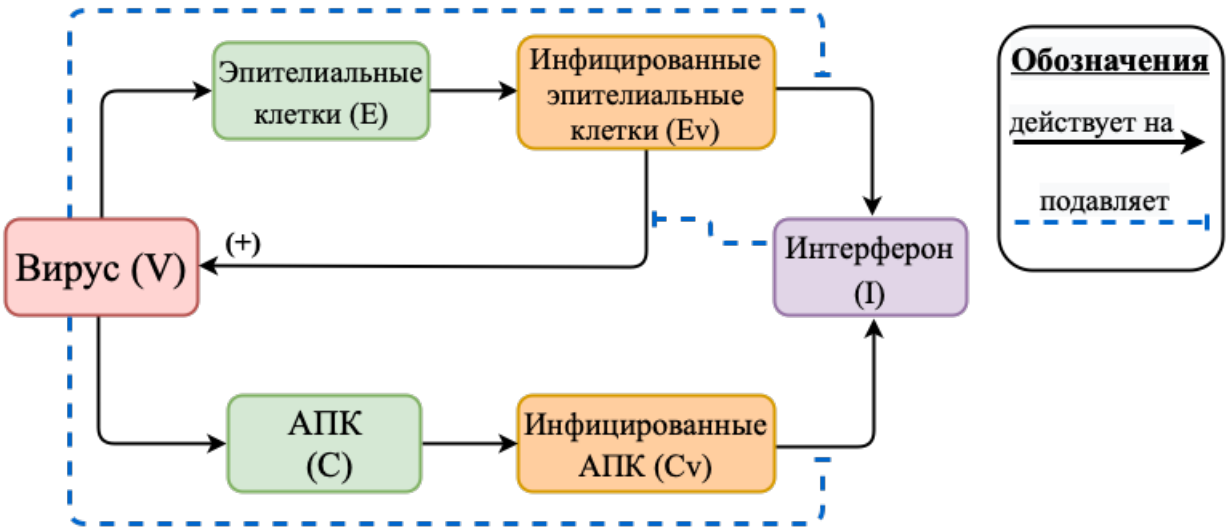


Рисунок 4.1 — Схема взаимодействия респираторно-вирусной инфекции и врожденного иммунного ответа. Зеленый - здоровые клетки; оранжевый - клетки, пораженные вирусом; фиолетовый - индуцированный вирусом иммунный ответ.

Взаимодействие вируса и врожденного иммунного ответа представим в виде следующей системы дифференциальных уравнений (4.1)-(4.6):

$$\frac{dE}{dt} = k_1(E_0 - E) - k_2 EV, \tag{4.1}$$

$$\frac{dE_v}{dt} = k_2 EV - \sigma_1 E_v, \tag{4.2}$$

$$\frac{dC}{dt} = k_3(C_0 - C) - k_4 CV, \tag{4.3}$$

$$\frac{dC_v}{dt} = k_4 CV - \sigma_2 C_v, \tag{4.4}$$

$$\frac{dV}{dt} = f(I)E_v - \sigma_3 V, \tag{4.5}$$

$$\frac{dI}{dt} = g(V)(C_v + \kappa E_v) - \sigma_4 I, \tag{4.6}$$

где

$$f(I) = \frac{f_0}{1 + f_1 I}, \quad g(V) = g_0 e^{-g_1 V}.$$

Первый член в правой части уравнения (4.1) описывает производство неинфицированных эпителиальных клеток E, пропорциональное отклонению текущей концентрации от нормального физиологического значения E_0. Эпителиальные клетки дифференцируются от базальных клеток, которые не

инфицированы вирусом SARS-CoV-2. Выражение k_2EV отвечает за скорость заражения неинфицированных клеток вирусом.

Скорость производства инфицированных клеток E_v в уравнении (4.2) определяется тем же членом. Второй член в правой части этого уравнения определяет их гибель. Клетки E_v также могут включать и другие типы клеток в случае, если другие ткани тоже заражены (как это происходит при SARS-CoV-2). В целом, E отвечает за восприимчивые к вирусу клетки, а E_v - за концентрацию инфицированных.

Уравнения (4.3) и (4.4), описывающие концентрацию неинфицированных C и инфицированных C_v антигенпрезентирующих клеток аналогичны двум предыдущим.

Репликация вируса и гибель вируса в инфицированных эпителиальных клетках описывается уравнением (4.5). Скорость репликации вируса обратно пропорциональна концентрации интерферона I. Интерферон запускает противовирусные и адаптивные иммунные реакции через внутриклеточный сигнальный путь Jak-STAT, подавляя таким образом репликацию вируса [111].

Уравнение (4.6) описывает кинетику интерферона с учетом производства интерферона инфицированными эпителиальными клетками (E_v) и АПК (C_v) а также его деградация со скоростью σ_4. Некоторые вирусы могут подавлять выработку интерферона, например SARS-CoV-2 [112]. Следует отметить, что функции $f(I)$ и $g(V)$ рассматриваются в дробно-линейной и экспоненциальной формах. Эти формы наиболее подходят для анализа предлагаемой модели, так как при той же начальной скорости затухания при $V = 0$ экспоненциальная функция убывает быстрее. Таким образом достигается более эффективная регуляция подавления интерферона, что, видимо, и происходит при заболевании SARS-CoV-2. Описание всех параметров и переменных можно найти в таблицах 1 и 4.

4.1.2 Стационарные решения и динамическое поведение

В рамках представленного подраздела найдены стационарные точки системы (4.1)-(4.6), кроме того, изучены устойчивость стационарных точек и динамика полученных решений.

Приравняв к 0 правые части уравнений (4.1)-(4.4), имеем:

$$E = \frac{k_1 E_0}{k_1 + k_2 V}\ ,\quad E_v = \frac{k_1 k_2 E_0 V}{\sigma_1(k_1 + k_2 V)}\ ,\quad C = \frac{k_3 C_0}{k_3 + k_4 V}\ ,\quad C_v = \frac{k_3 k_4 C_0 V}{\sigma_2(k_3 + k_4 V)}\ .$$

Подставив полученные выражения в (4.5) и (4.6):

$$\frac{dV}{dt} = f(I)\frac{k_1 k_2 E_0 V}{\sigma_1(k_1 + k_2 V)} - \sigma_3 V, \tag{4.7}$$

$$\frac{dI}{dt} = g(V)\left(\frac{k_3 k_4 C_0 V}{\sigma_2(k_3 + k_4 V)} + \kappa\frac{k_1 k_2 E_0 V}{\sigma_1(k_1 + k_2 V)}\right) - \sigma_4 I. \tag{4.8}$$

Положим

$$f(I) = \frac{f_0}{1 + f_1 I}\ .$$

Следовательно, из (4.7) при $V \neq 0$ следует, что

$$I = \frac{a_1}{1 + b_1 V} - d_1 \equiv F(V)\ ,$$

где

$$a_1 = \frac{k_2 E_0 f_0}{f_1 \sigma_1 \sigma_3}\ ,\quad b_1 = \frac{k_2}{k_1}\ ,\quad d_1 = \frac{1}{f_1},$$

а из (4.8) получим

$$I = V g(V)\left(\frac{a_2}{1 + b_1 V} + \frac{a_3}{1 + b_2 V}\right) \equiv G(V)\ ,$$

где

$$a_2 = \frac{\kappa k_2 E_0}{\sigma_1 \sigma_4}\ ,\ \ a_3 = \frac{k_4 C_0}{\sigma_2 \sigma_4}\ ,\ \ b_2 = \frac{k_4}{k_3}\ .$$

С учетом этого, из равенства $F(V) = G(V)$ следует, что

$$Vg(V) = \frac{(a_1 - d_1(1 + b_1 V))(1 + b_2 V)}{a_2(1 + b_2 V) + a_3(1 + b_1 V)}\ . \tag{4.9}$$

Параметры для этой модели были получены на основе [52] и таблицы 1. Важно учитывать, что для конкретного пациента параметры иммунного ответа могут допускать значительный разброс значений. Варьирование параметров позволяет исследовать разные режимы развития инфекции:

– **Бистабильность системы.** В этом режиме существуют три положительные стационарные точки, которые можно найти, подставив значения параметров из таблицы 1. Такой режим является бистабильным (то есть с различной динамикой в зависимости от начальной вирусной нагрузки, рис. 4.2), при этом первая и третья стационарные точки являются устойчивыми. В третьей стационарной точке концентрация вируса значительно больше чем в первой.

– **Моностабильность системы с большим значением вирусной нагрузки.**

  В этом режиме существует единственная устойчивая стационарная точка. При этом в наличии большая концентрация вируса и низкая скорость выработки интерферона ($g_0 \leqslant 373$) или низкая скорость элиминации вируса ($\sigma_3 \leqslant 0.75$). С уменьшением σ_3 увеличивается стационарная концентрация вируса. К такому же результату можно прийти, увеличив скорость вывода интерферона ($\sigma_4 \geqslant 1.34$) или увеличив скорость производства вируса ($f_0 \geqslant 2.53$). Этот режим характеризуется высоким пиком вирусной нагрузки, появляющимся либо при низкой, либо при высокой начальной вирусной нагрузке. Если значение начальной вирусной нагрузки высокое, то пик вирусной нагрузки будет достигнут гораздо быстрее (рис. 4.3).

– **Моностабильность системы с небольшим значением вирусной нагрузки.**

  В этом режиме тоже существует единственная устойчивая точка, однако достигаемое значение вирусной нагрузки является невысоким. Такой режим достигается при низкой скорости производства вирусов ($f_0 \leqslant 1.54$) или ($k_1 \leqslant 0.0031$). Такой же эффект может быть достигнут либо при низком влиянии вируса на выработку интерферона ($g_1 \leqslant 0.0048$), либо при высоком влиянии интерферона на выработку вируса ($f_1 \leqslant 0.0008$).

– **Периодические колебания.** Данный режим характеризуется наличием периодических колебаний (рис. 4.4) и может быть достигнут при условии, что значение вирусной нагрузки V в стационарной точке меньше некоторого критического значения. Колебания затухают, если V больше критического значения. Другой способ достижения данного режима характеризуется одновременным уменьшением значений k_1 и g_0, при этом с уменьшением g_0 уменьшается и период колебаний.

Поведение системы в меньшей степени зависит от других параметров, например, скорость инфицирования эпителиальных клеток вирусом k_2, скорость гибели неинфицированных дендритных клеток и макрофагов k_3, скорость инфицирования АПК вирусом k_4 и скорость гибели инфицированных АПК σ_2. Их влияние на систему менее существенно. При этом, при уменьшении σ_1 достигается увеличение большего стационарного значения. Также, в режиме моностабильности с малым значением вирусной нагрузки увеличение f_1 влечет за собой дальнейшее уменьшение малого стационарного значения, а в бистабильном режиме – первой устойчивой точки.

Значения параметров на рис. 4.2, 4.3, 4.4 приведены в таблице 1.

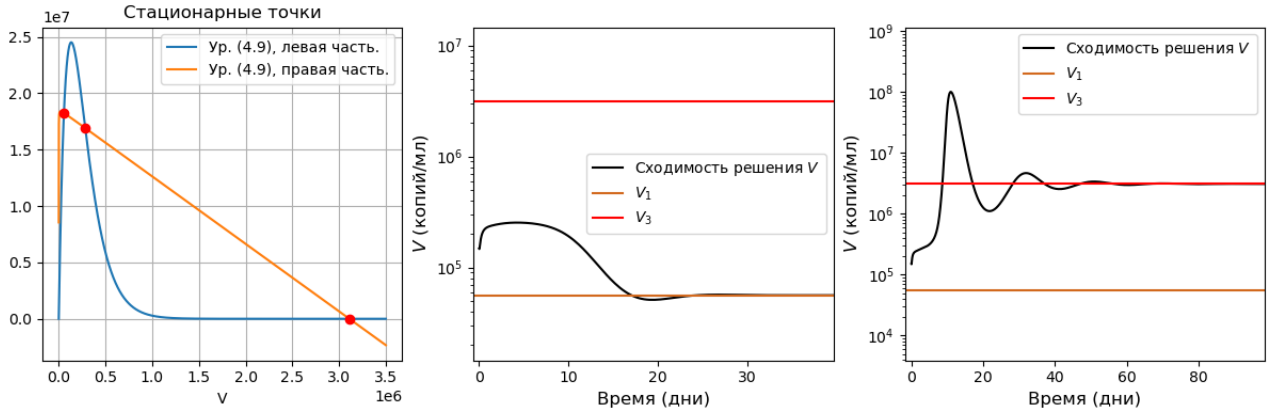


Рисунок 4.2 — Слева: решение для (4.9) в бистабильном случае. В центре: демонстрация сходимости к первой стац. точке при $V(0) = 1.48 \cdot 10^5$. Справа: сходимость к третьей стац. точке при $V(0) = 1.5 \cdot 10^5$.

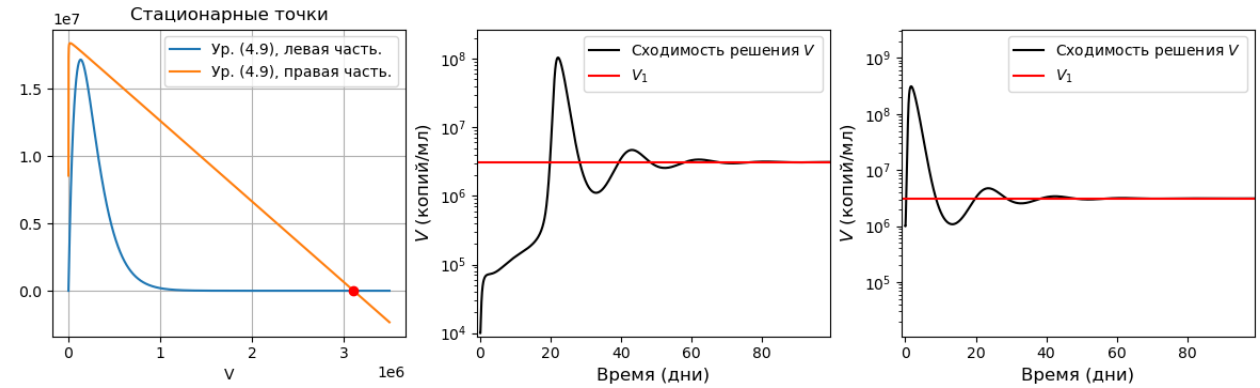


Рисунок 4.3 — Слева: решение для (4.9) в моностабильном случае и высоким значением вирусной нагрузки. Демонстрируется сходимость решения к единственной стац. точке при $V(0) = 10^4$ (в центре) и $V(0) = 10^6$ (справа). Графики получены при скорости производства интерферона $g_0 = 350$.

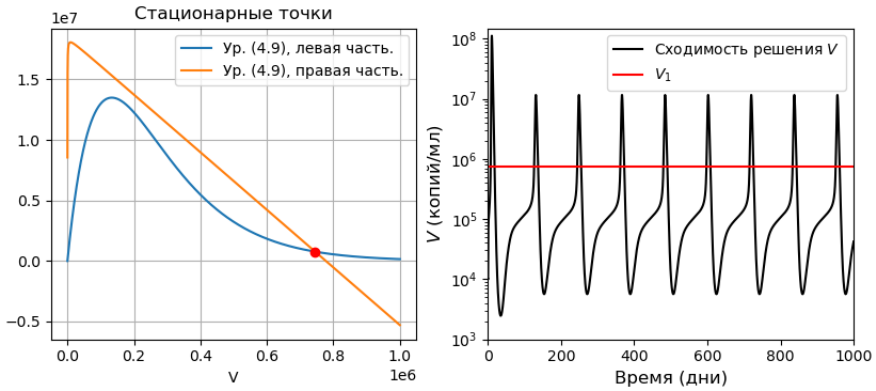


Рисунок 4.4 — Слева: решение для (4.9) при значениях параметров, допускающих периодические колебания ($V(0) = 10^4$, $g_0 = 275$, $k_1 = 0.001$).

4.1.3 Динамика инфекции с врожденным иммунным ответом

Решение системы (4.1)-(4.6) получено численно при помощи программы, написанной на языке программирования Python, с использованием функции solve_ivp, позволяющей решать ОДУ при помощи метода Рунге-Кутты четвертого порядка с оценкой погрешности менее 10^{-8}. Начальные значения и значения параметров приведены в таблицах 1 и 4.

Скорость сходимости к стационарному решению зависит от начальной вирусной нагрузки и достигается приблизительно к $t = 100$ дню. Режим моностабильности с малым/большим значением соответствуют первой и третьей стац. точкам в бистабильном режиме. С учетом этого, дальнейший анализ будет сосредоточен на поведении системы в бистабильном режиме. Также, бистабильный режим лучше подходит для анализа зависимости динамики системы от начальной вирусной нагрузки.

Если начальная вирусная нагрузка низкая ($V(0) < 148325$), тогда максимальное значение будет достигнуто приблизительно при $t = 1.5$ дня, при этом решение сойдется к первой устойчивой стационарной точке. Присутствие инфекции в организме простимулирует производство интерферона, при этом высокая концентрация интерферона будет достигнута быстро, и сама концентрация будет сохраняться на протяжении длительного времени. Абсцисса точки перегиба на графике концентрации вируса соответствует времени, затраченному на достижение максимальной концентрации интерферона. После достижения максимальной концентрации интерферона, концентрация вируса в организме стремится к своему стационарному значению. При условии низкой начальной вирусной нагрузки время, необходимое вирусу для достижения его стационарного значения, значительно сокращается. Пример этого поведения описан в левой части на рис. 4.5.

Если начальная вирусная нагрузка высокая ($V(0) \geqslant 148325$), тогда решение сойдется ко второй устойчивой точке. При этом, если начальная

вирусная нагрузка невысокая, тогда перед ростом концентрации вируса появляется инкубационный период. Длительность инкубационного периода обратно пропорциональна количеству начальной вирусной нагрузки. Например, при $V(0) = 148325$ инкубационный период длится 25.12 дней. Здесь же, при высокой начальной вирусной нагрузке достигается больший пик концентрации вируса (рис. 4.6).

Цвета кривых на рис. 4.5 соответствуют цветам блоков на рис. 4.1.

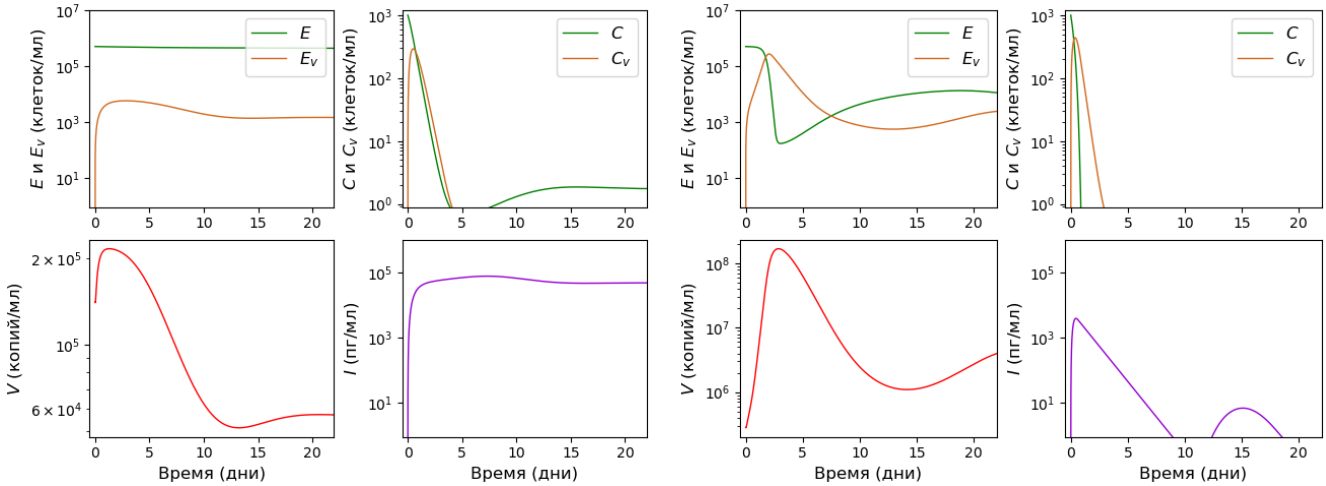


Рисунок 4.5 — Численный анализ для (4.1)-(4.6) при варьировании начальной вирусной нагрузки в бистабильном режиме. Слева: начальная вирусная нагрузка $V(0) = 141 \cdot 10^3$, получаем сходимость к первому устойчивому стационарному состоянию. Справа: начальная вирусная нагрузка $V(0) = 28 \cdot 10^4$, получаем сходимость ко второму устойчивому стационарному состоянию.

Важно иметь в виду, что от начальной вирусной нагрузки зависят как инкубационный период, так и максимальная вирусная нагрузка (рис. 4.6). Если интерферон вырабатывается интенсивно ($g_0 = 700$), тогда для перехода с первой стационарной точки на третью начальная вирусная нагрузка должна быть высокой. Если же начальная вирусная нагрузка невысокая, то концентрация вируса будет низкой и в системе не будет четко выраженного пика вирусной нагрузки и четко определяемого инкубационного периода. Например, для $g_0 = 700$ переход с первой на третью стационарную точку осуществляется при $V(0) \approx 2 \cdot 10^5$. При дальнейшем увеличении начальной вирусной нагрузки

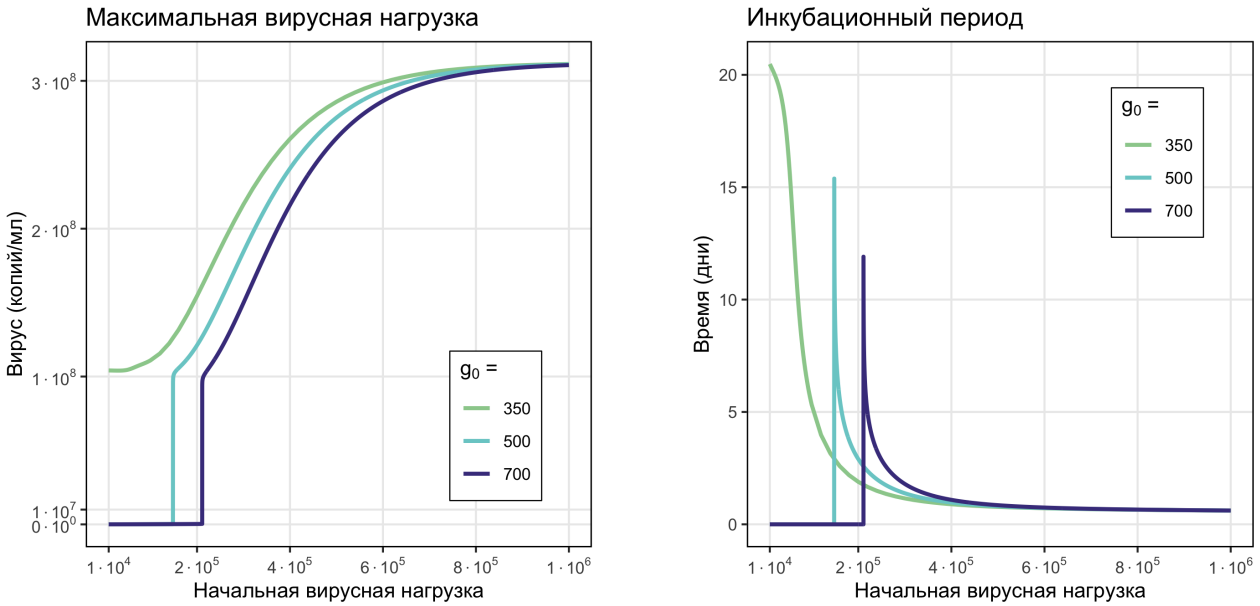


Рисунок 4.6 — Иллюстрация варьирования начальной вирусной нагрузки для (4.1)-(4.6) при разных значениях параметра g_0. Слева: максимальная вирусная нагрузка, справа: инкубационный период. Здесь светло-зеленый график соответствует моностабильному режиму с одной стационарной точкой при условии высокой вирусной нагрузки. Вертикальные линии соответствуют значениям вирусной нагрузки, при которых сходимость решения меняется с первой стационарной точки на третьей.

происходит уменьшение инкубационного периода и увеличение максимальной вирусной нагрузки.

Если же интенсивность выработки интерферона низкая ($g_0 = 350$), система входит в режим моностабильности с большой вирусной нагрузкой. Тогда при любом значении начальной вирусной нагрузки решение сойдется к единственной стационарной точке. Такое же поведение будет наблюдаться при варьировании f_1, отвечающего за влияние интерферона на интенсивность размножения вируса.

Таким образом, очевидно, что при высоких значениях начальной вирусной нагрузки воспроизводство вируса в клетках организма не только становится более интенсивным, но также сокращается инкубационный период. Этот вывод из проведенных численных экспериментов согласуется с результатами клинических наблюдений во время пандемии SARS-CoV 2 за негоспитализированными и госпитализированными пациентами [113; 114]. Вы-

сокая интенсивность репликации вирусных клеток приводит к быстрому достижению максимальной концентрации интерферона, однако из-за высокой начальной вирусной нагрузки интенсивность выработки интерферона снижается. Иллюстрацию описанного явления можно найти на рис. 4.5: при начальной вирусной нагрузке $141 \cdot 10^3$ концентрация интерферона принимает значения $7.62 \cdot 10^4$, в тоже время при начальной вирусной нагрузке $28 \cdot 10^4$ максимальная концентрация интерферона значительно меньше – $3.84 \cdot 10^3$.

Реализованный численный анализ с используемыми значениями начальной вирусной нагрузки позволяет сформулировать более четкое понимание поведения врожденного иммунного ответа на присутствие антигена, характерного для респираторно-вирусных инфекций. Это важно, так как врожденный иммунный ответ является единственным механизмом защиты организма в начале инфекционного заболевания.

4.2 Моделирование врожденного и приобретённого иммунных ответов

Результаты предыдущего раздела описывают реакцию врожденного иммунного ответа на респираторные инфекции. Однако врожденный иммунный ответ действует самостоятельно примерно до 6-8-го дня после заражения, а после этого появляется приобретённый иммунный ответ [115].

4.2.1 Модель врожденного и приобретённого иммунного ответа на вирусную инфекцию

После клональной экспансии Т- и В-лимфоцитов, стимулируемых АПК, приобретённый иммунный ответ уничтожает инфицированные клетки с помо-

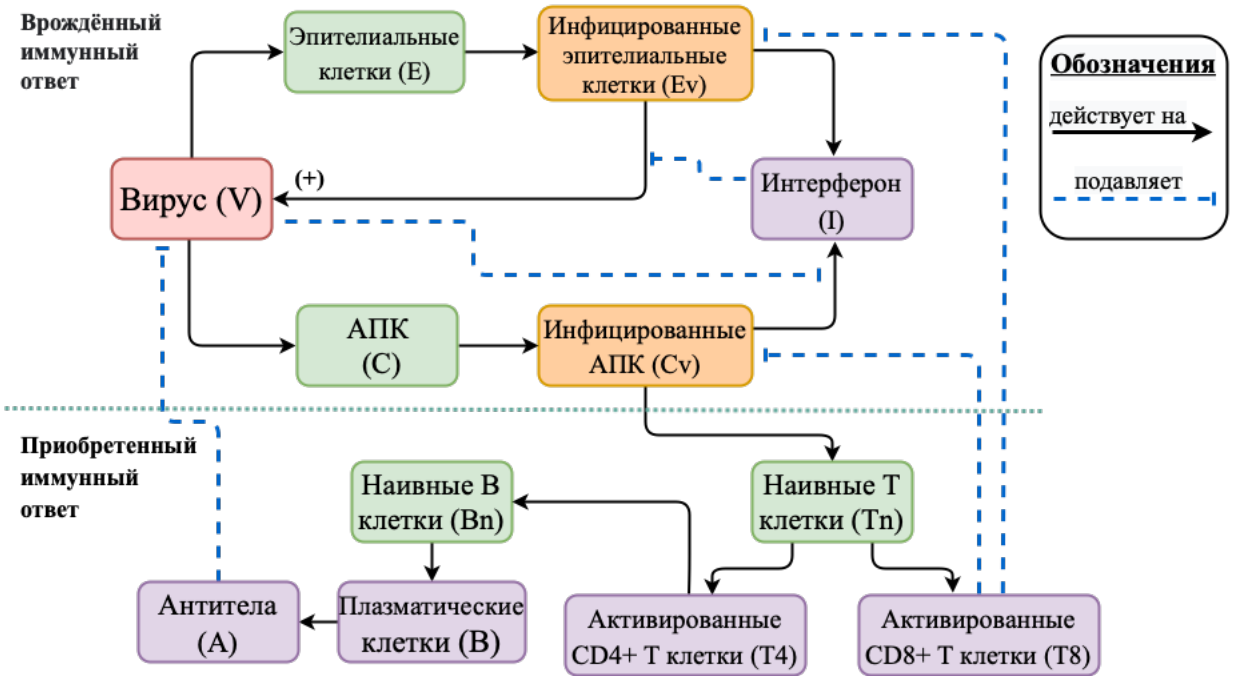


Рисунок 4.7 — Схематическое представление врожденного и приобретённого иммунного ответа на вирусную респираторную инфекцию. Зеленые прямоугольники указывают на клетки, постоянно присутствующие в организме. Оранжевые прямоугольники отмечают пораженные вирусом клетки. Синие прямоугольники представляют клетки, ответственные за стимуляцию специфического иммунного ответа. Фиолетовые прямоугольники показывают индуцированный врожденный и приобретённый иммунные ответы.

щью цитотоксических Т-клеток (CD8+) и нейтрализует антителами свободные вирионы. На рисунке 4.7 показано совместное взаимодействие врожденного и приобретённого иммунных ответов.

Взаимодействие между иммунным ответом и антигеном (вирусами типа SARS) моделируется системой уравнений с двумя подсистемами. Первая подсистема соответствует врожденному иммунному ответу:

$$\frac{dE}{dt} = k_1(E_0 - E) - k_2EV, \tag{4.10}$$

$$\frac{dE_v}{dt} = k_2EV - \sigma_1E_v - \gamma_1T_8E_v, \tag{4.11}$$

$$\frac{dC}{dt} = k_3(C_0 - C) - k_4CV, \tag{4.12}$$

$$\frac{dC_v}{dt} = k_4CV - \sigma_2C_v - \gamma_2T_8C_v, \tag{4.13}$$

$$\frac{dV}{dt} = f(I)E_v - \sigma_3 V - \gamma_3 AV, \tag{4.14}$$

$$\frac{dI}{dt} = g(V)(C_v + \kappa E_v) - \sigma_4 I, \tag{4.15}$$

и вторая часть соответствует приобретённому иммунному ответу:

$$\frac{dT_n}{dt} = h_0 - h_1(C_v)T_n - h_2(C_v)T_n, \tag{4.16}$$

$$\frac{dT_4}{dt} = h_1(C_v)T_n - \sigma_5 T_4, \tag{4.17}$$

$$\frac{dT_8}{dt} = h_2(C_v)T_n - \sigma_6 T_8, \tag{4.18}$$

$$\frac{dB_n}{dt} = q_0 - q_1(T_4)B_n, \tag{4.19}$$

$$\frac{dB}{dt} = q_1(T_4)B_n - \sigma_7 B, \tag{4.20}$$

$$\frac{dA}{dt} = k_5 B - \sigma_8 A - \gamma_3 AV, \tag{4.21}$$

где

$$f(I) = \frac{f_0}{1 + f_1 I}, \quad g(V) = g_0 e^{-g_1 V}, \quad h_1(C_v) = \frac{h_1^0 C_v}{1 + h_1^1 C_v},$$
$$h_2(C_v) = \frac{h_2^0 C_v}{1 + h_2^1 C_v}, \quad q_1(T_4) = \frac{q_1^0 T_4}{1 + q_1^1 T_4}\,.$$

Уравнения (4.10)-(4.15) соответствуют действию врожденного иммунного ответа, изученного в разделе 4.1, но в данном разделе также учитывается его взаимодействие с приобретённым иммунным ответом. Таким образом, в уравнении (4.11) член $\gamma_1 T_8 E_v$ описывает элиминацию инфицированных эпителиальных клеток E_v клетками T_8 (CD8+) со скоростью элиминации γ_1. Аналогичное значение имеет член $\gamma_2 T_8 C_v$ в уравнении (4.13) с параметром γ_2, который характеризует скорость элиминации инфицированных антигенпрезентирующих клеток C_v клетками T_8. Уравнение (4.14) дополняется членом, представляющим элиминацию свободных вирионов V антителами A с постоянной скоростью γ_3.

Дифференциальные уравнения (4.16)-(4.21) характеризуют динамику приобретённого иммунного ответа. Определим наивные Т-клетки (T_n) как совокупность наивных CD4 и CD8 клеток. В уравнении (4.16) для концентрации T_n наивных Т-клеток, h_0 характеризует их приток с постоянной скоростью. Они дифференцируются в CD4+ клетки с концентрацией T_4 и CD8+ клетки T_8 со скоростью, зависящей от концентрации АПК C_v. Соответствующие члены фигурируют в уравнениях (4.17) и (4.18), за которыми следуют члены, описывающие гибель клеток.

Уравнение (4.19) описывает концентрацию наивных В-лимфоцитов B_n с постоянной скоростью продукции q_0. Второй член описывает снижение концентрации этих В-клеток из-за их дифференцировки, индуцированной Т-хелперными клетками T_4. В уравнении (4.20) член $q_1(T_4)B_n$ описывает продукцию плазматических клеток, а следующий член характеризует их гибель. Наконец, уравнение (4.21) соответствует кинетике антител. Плазматические клетки B секретируют антитела со скоростью выработки k_5. Концентрация антител в организме хозяина снижается за счет их гибели со скоростью σ_8 и их истощения в процессе нейтрализации вируса $\gamma_3 AV$. Анализ этой модели позволяет нам оценить действие врожденного иммунного ответа вместе с приобретённым иммунным ответом для противодействия респираторной вирусной инфекции типа SARS.

4.2.2 Динамика инфекции с врожденным и приобретённым иммунными ответами

Значения параметров исследуемой системы указаны в таблице 1 для врожденного и таблице 2 для приобретённого иммунных ответов. Некоторые значения параметров, соответствующих врожденному и приобретённому иммунным ответам, неизвестны. В связи с этим значения, для части модели,

описывающей приобретенный иммунный ответ, были установлены на основе прогнозируемого поведения приобретённого иммунного ответа, изученного в [52].

Как описано ВОЗ в [115], приобретённый иммунный ответ начинает свою работу с клеточного иммунного ответа примерно с 6-го дня после заражения, в то время как с 8-го дня в игру вступают ранние антитела. На основе этой информации уравнения (4.16)-(4.18) включаются в систему с 6-го дня на временной шкале, а уравнения (4.19) - (4.21) - с 8-го дня. На рисунке 4.8 показан пример численного моделирования совместного действия врожденных и приобретённых иммунных реакций.

Как уже описано в разделе 4.1, для врожденного иммунного ответа поведение системы отличается при низких и высоких начальных вирусных нагрузках. В случае низкой вирусной нагрузки концентрация вируса остается достаточно малой, в то время как концентрация интерферона высока. В случае высокой начальной вирусной нагрузки концентрация вируса достигает высоких значений после инкубационного периода, который зависит от начальной вирусной нагрузки и других параметров.

Изучим, как приобретённый иммунный ответ влияет на динамику вирусной инфекции. Анализ решений системы (4.10)-(4.21) показывает, что антитела играют ключевую роль на этой стадии иммунного ответа. Следует подчеркнуть, что действие лимфоцитов с 6-го дня наряду с Т-киллерами и Т-хелперами вызывает снижение максимальной концентрации вирусной нагрузки и замедляет развитие заболевания (рисунки 4.8 и 4.9, пунктирные линии). Однако простого действия Т-клеток недостаточно для сдерживания инфекции. Сдерживание инфекции зависит от наличия антител.

Эффективность антител в элиминации вируса можно регулировать с помощью скорости выработки антител k_5. Для высоких начальных вирусных нагрузок, если инкубационный период превышает 6 дней, можно показать, что сильный и эффективный приобретённый иммунный ответ может снизить концентрацию вируса еще до появления пика инфекции, как показано на

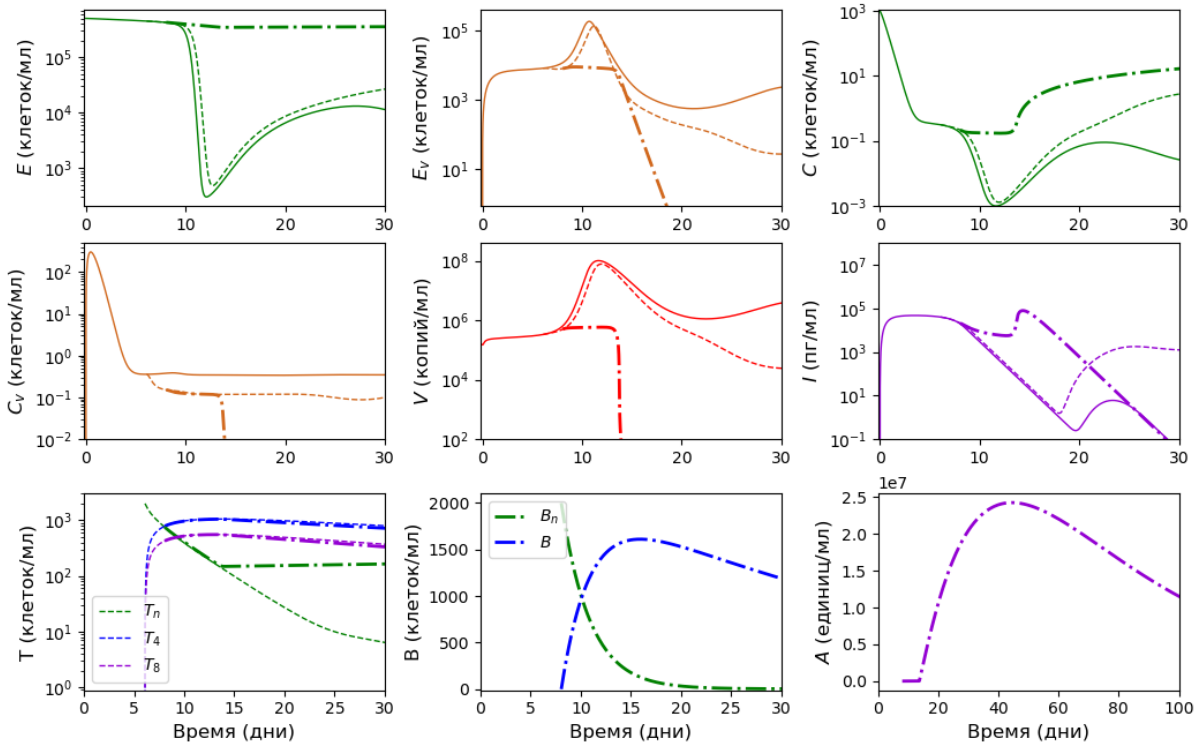


Рисунок 4.8 — Численное моделирование взаимодействия врожденного и приобретённого иммунных ответов (4.10)-(4.21). Цвета соответствуют спецификациям, приведенным на рисунке 4.7. На рисунках E, E_v, C, C_v, V и I сплошные линии соответствуют поведению системы, учитывающей только врожденный иммунный ответ. Пунктирные линии показывают влияние активированных Т-лимфоцитов в системе, которые оказывают влияние начиная с 6-го дня. Штрих-пунктирные линии показывают влияние антител на динамику модели. В-лимфоциты, плазматические клетки и антитела подключаются к системе начиная с 8-го дня. Начальные условия и значения параметров указаны в таблицах 1, 2 и 4. Другие значения: $V(0) = 1.495 \cdot 10^5$, $k_5 = 1205.63$.

рисунке 4.8. С другой стороны, если приобретённый иммунный ответ недостаточно эффективен, т.е. коэффициент выработки антител k_5 недостаточно велик, инкубационный период может быть продлен до 3 раз. Однако, поскольку приобретённый иммунный ответ не устраняет вирус, достигается высокая концентрация вируса с выраженным пиком (максимальная вирусная нагрузка) со значениями около 10^8 копий/мл в соответствии с клиническими данными (рисунок 4.9).

Таким образом, рисунки 4.8 и 4.9 показывают две разные динамики приобретённого иммунного ответа для одного и того же врожденного иммунного

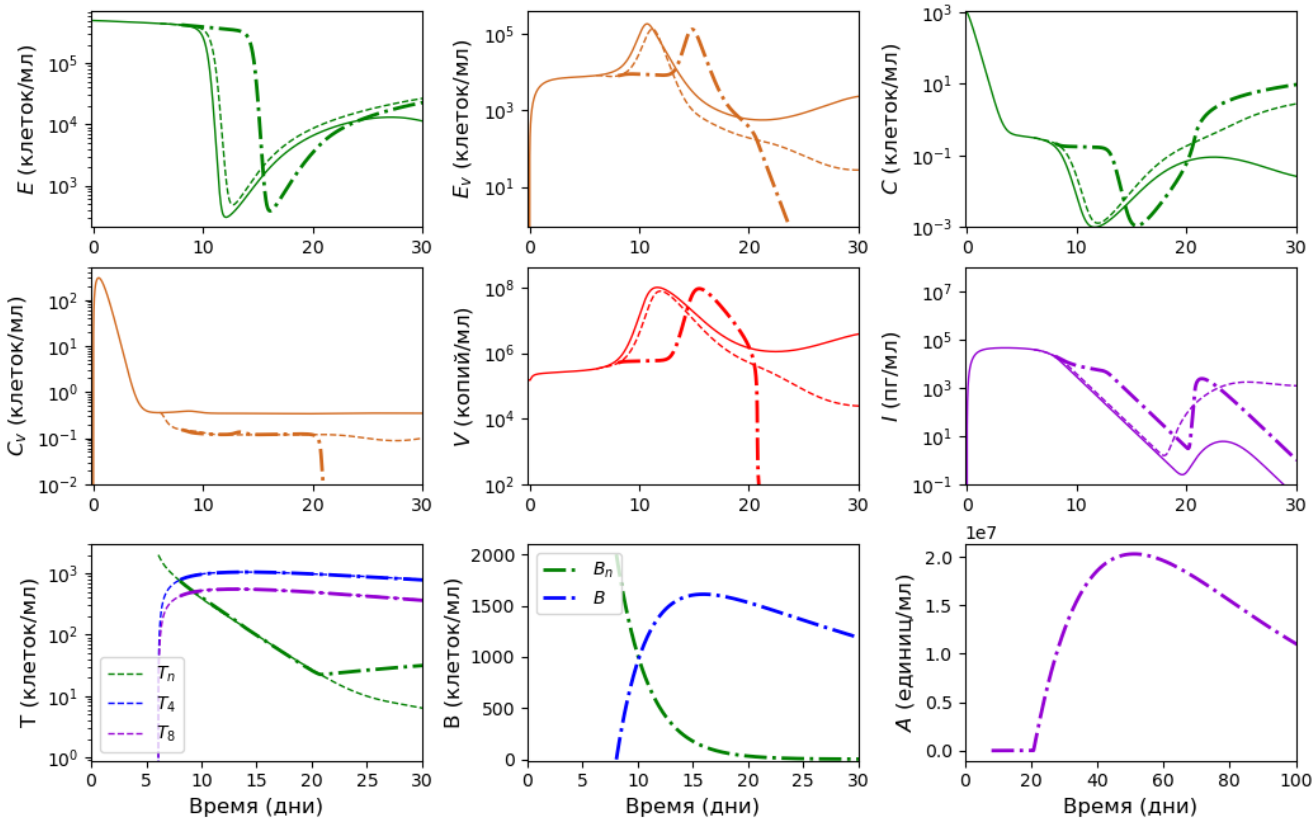
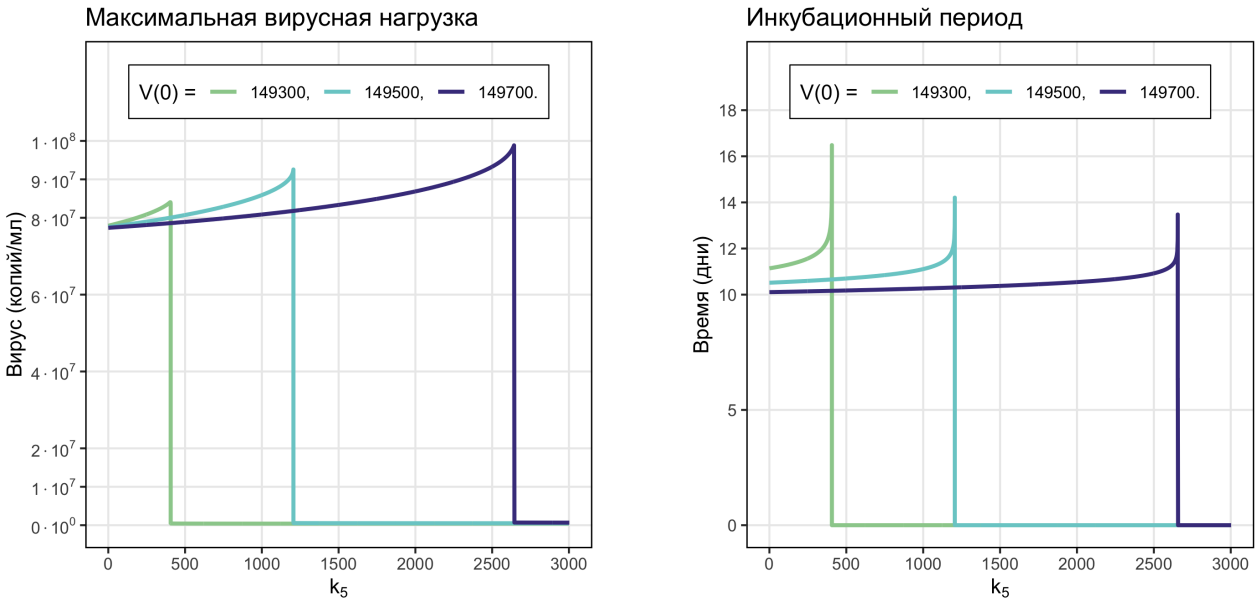


Рисунок 4.9 — Численное моделирование взаимодействия врожденного и приобретённого иммунных ответов (4.10)-(4.21). Описание этого рисунка совпадает с описанием, указанным на рисунке 4.8. Это численное моделирование показывает поведение системы в условиях неэффективной продукции антител, характеризуемой значением параметра $k_5 = 1205.62$.

ответа с пороговым переходом, определяемым значением k_5. При больших значениях этого параметра иммунный ответ успешно останавливает инфекцию и не позволяет ей прогрессировать до высоких вирусных концентраций. Во втором случае, при несколько меньших значениях этого параметра (k_5), приобретённый иммунный ответ увеличивает инкубационный период, но останавливает прогрессирование инфекции только после высокой "вирусной вспышки". Под "вирусной вспышкой"здесь и далее будем понимать резкий рост вирусной нагрузки до точки локального максимума.

На рисунке 4.10 показана зависимость максимальной вирусной нагрузки и инкубационного периода от параметра k_5, характеризующего скорость выработки антител. Рассмотрим три различных значения начальной вирусной нагрузки. Для каждого из них существует критическое значение параметра k_5 с очень



а) б)

Рисунок 4.10 — Численные оценки поведения вируса в зависимости от скорости секреции антител k_5. Вертикальные линии-это значения k_5, при которых антитела не допускают развития вирусной инфекции, предотвращая появление пиков с высокой концентрацией вируса. а) Максимальная вирусная нагрузка. б) Инкубационный период.

разным поведением системы ниже или выше него (например, $k_5 = 1205.63$ для $V(0) = 1.495 \cdot 10^5$). Если скорость выработки антител ниже критического значения, то максимальная вирусная нагрузка увеличивается с увеличением этого параметра. Этот, казалось бы, парадоксальный результат объясняется тем фактом, что антитела не могут остановить прогрессирование инфекции, но увеличивают инкубационный период. Последнее приводит к увеличению максимальной вирусной нагрузки (рисунок 4.9). Если скорость выработки антител превышает критическое значение, то антитела останавливают прогрессирование инфекции и вспышки вирусной нагрузки не наблюдается (рисунок 4.8).

Увеличение начальной вирусной нагрузки уменьшает инкубационный период и, как следствие, уменьшает максимальную вирусную нагрузку. Критическое значение параметра k_5 увеличивается с увеличением начальной вирусной нагрузки.

4.3 Моделирование цитокинового шторма

В данном разделе разработана математическая модель вызванного вирусной инфекцией цитокинового шторма. На примере новой коронавирусной инфекции проведен анализ. Построенная модель применима и к другим вирусным инфекциям.

4.3.1 Модель цитокинового шторма, возникающего в качестве ответа на вирусную инфекцию

Гиперцитокинемия (цитокиновый шторм) - физиологическая реакция человеческого организма, которая сопровождается избыточной стимуляцией врожденной иммунной системы человека при помощи воспалительных цитокинов.

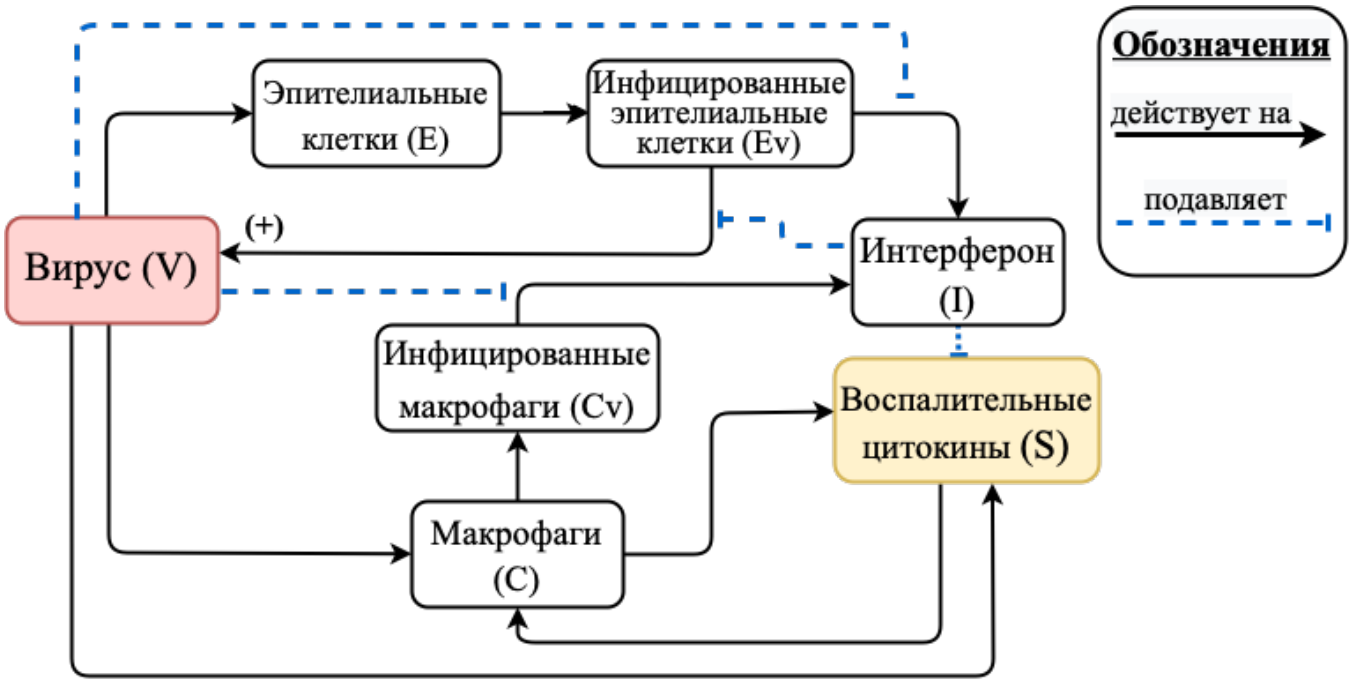


Рисунок 4.11 — Диаграмма взаимодействия между воспалительными цитокинами и врожденной иммунной системой.

При заражении респираторными вирусными инфекциями синтез интерферона (I) стимулируется инфицированными антигенпрезентирующими и инфицированными эпителиальными клетками с целью организации первичной линии защиты против инфекции (рис. 4.11). Это приводит к тому, что интерферон запускает генерацию провоспалительных цитокинов (S), а именно - IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IP-10, MCP1, MIP1α и ФНО [116; 117]. Кроме того, секреция перечисленных провоспалительных цитокинов стимулируется макрофагами вследствие присутствия вирионов.

Упомянутые секретируемые провоспалительные цитокины отвечают за пролиферацию других клеток иммунной системы. К ним относятся макрофаги, наивные Т- и В-лимфоциты (C), дендритные клетки, способствующие выделению провоспалительных цитокинов (S). Однако, дисбаланс иммунного ответа грозит повлечь за собой избыточную генерацию воспалительных цитокинов [118]. Чрезмерная реакция врожденного иммунного ответа несет риск опасных и нежелательных осложнений. На рисунке 4.11 представлена схема взаимодействия между иммунными клетками и цитокинами.

Рассмотрим систему уравнений (4.22) — (4.28), описывающую воздействие воспалительных цитокинов во время работы врожденного иммунного ответа:

$$\frac{dE}{dt} = k_1(E_0 - E) - k_2EV, \tag{4.22}$$

$$\frac{dE_v}{dt} = k_2EV - \sigma_1E_v, \tag{4.23}$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{r_1S}{1 + r_2S} + k_3(C_0 - C) - k_4CV, \tag{4.24}$$

$$\frac{dC_v}{dt} = k_4CV - \sigma_2C_v, \tag{4.25}$$

$$\frac{dV}{dt} = f(I)E_v - \sigma_3V, \tag{4.26}$$

$$\frac{dI}{dt} = g(V)(C_v + \kappa E_v) - \sigma_4I, \tag{4.27}$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{r_3S}{1 + r_4S}C + p(V,I) - \sigma_SS, \tag{4.28}$$

где

$$f(I) = \frac{f_0}{1 + f_1 I} \ , \quad g(V) = g_0 e^{-g_1 V} \ , \quad p(V,I) = \frac{p_1 V}{1 + p_2 V + p_3 I} \ .$$

Представленная система исследуется численно с использованием начальных условий и значений параметров, указанных в таблицах 1, 3 и 4 (приложение А.2). В рамках данного раздела исследуется число стационарных точек системы в зависимости от начальной концентрации антигенпрезентирующих клеток C при одинаковой начальной вирусной нагрузке ($V(0) = 2.6 \cdot 10^5$). Особенности цитокинового шторма учтены в уравнениях (4.24) и (4.28), сама модель цитокинового шторма построена на основе модели врожденного иммунного ответа раздела 4.1. Провоспалительные цитокины стимулируют пролиферацию АПК (особенно макрофагов) со скоростью r_1 и r_2, учтенной в первом члене правой части уравнения (4.24). Стимуляция секреции провоспалительных цитокинов через антигенпрезентирующие клетки описывается первым членом уравнения (4.28). Второй член уравнения $p(V,I)$ предусматривает насыщающую зависимость скорости выработки цитокинов в зависимости от концентрации вируса, при этом предполагается обратная зависимость от концентрации интерферона. Третий член уравнения отвечает за деградацию цитокинов с удельной скоростью σ_S. Детальное описание переменных и параметров модели можно найти в таблицах 1, 3 и 4. Предложенная модель позволяет исследовать условия возникновения цитокинового шторма.

4.3.2 Стационарные решения и динамическое поведение

Для анализа явления цитокинового шторма найдем стационарные точки из уравнения (4.22)-(4.28) при помощи преобразований, использованных при исследовании модели врожденного иммунного ответа:

$$E = \frac{k_1 E_0}{k_1 + k_2 V}, \qquad E_v = \frac{k_1 k_2 E_0 V}{\sigma_1(k_1 + k_2 V)},$$
$$C = \frac{k_3 C_0(1 + r_2 S) + r_1 S}{(k_3 + k_4 V)(1 + r_2 S)}, \qquad C_v = \frac{k_4 V(k_3 C_0(1 + r_2 S) + r_1 S)}{\sigma_2(k_3 + k_4 V)(1 + r_2 S)}.$$

Подставив в (4.26) - (4.28):

$$\frac{dV}{dt} = f(I)\frac{k_1 k_2 E_0 V}{\sigma_1(k_1 + k_2 V)} - \sigma_3 V, \tag{4.29}$$

$$\frac{dI}{dt} = V g(V)\left(\frac{k_4(k_3 C_0(1 + r_2 S) + r_1 S)}{\sigma_2(k_3 + k_4 V)(1 + r_2 S)} + \kappa\frac{k_1 k_2 E_0}{\sigma_1(k_1 + k_2 V)}\right) - \sigma_4 I, \tag{4.30}$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{r_3 S}{1 + r_4 S}\left(\frac{k_3 C_0(1 + r_2 S) + r_1 S}{(k_3 + k_4 V)(1 + r_2 S)}\right) + p(V,I) - \sigma_S S, \tag{4.31}$$

из (4.31) следует

$$\sigma_S S = \frac{r_3 S(k_3 C_0(1 + r_2 S) + r_1 S)}{(1 + r_4 S)(1 + r_2 S)(k_3 + k_4 V)} + p(V,I). \tag{4.32}$$

Анализ стационарных точек, определяемых уравнением (4.32), начнем со случая $p(V,I) = 0$. Так как модель цитокинового шторма построена на основе модели врожденного иммунного ответа, все параметры соответствуют параметрам модели врожденного иммунного ответа и приведены в таблице 1.

Пусть V – константа. Значит, в зависимости от значений r_1, r_2, r_3, r_4 и σ_S, при решении уравнения (4.32) существуют три случая моно- и бистабильности при $p(V,I) = 0$:

- Одна стационарная точка (рис. 4.12, b). Решение сходится к 0 при всех начальных условиях (рис. 4.12, e).
- Две стационарные точки (рис. 4.12, c). Решение уравнения сходится к стационарной точке $S_2 = 14.811$ при любых начальных условиях для S, в том числе и для малых начальных значений (рис. 4.12, f). При этом стационарная точка $S_1 = 0$ является неустойчивой.
- Три стационарные точки (рис. 4.12, a). Сходимость решения к первой или третьей стационарным точкам зависит от начального значения $S(0)$. Если начальное условие меньше значения второй стационарной

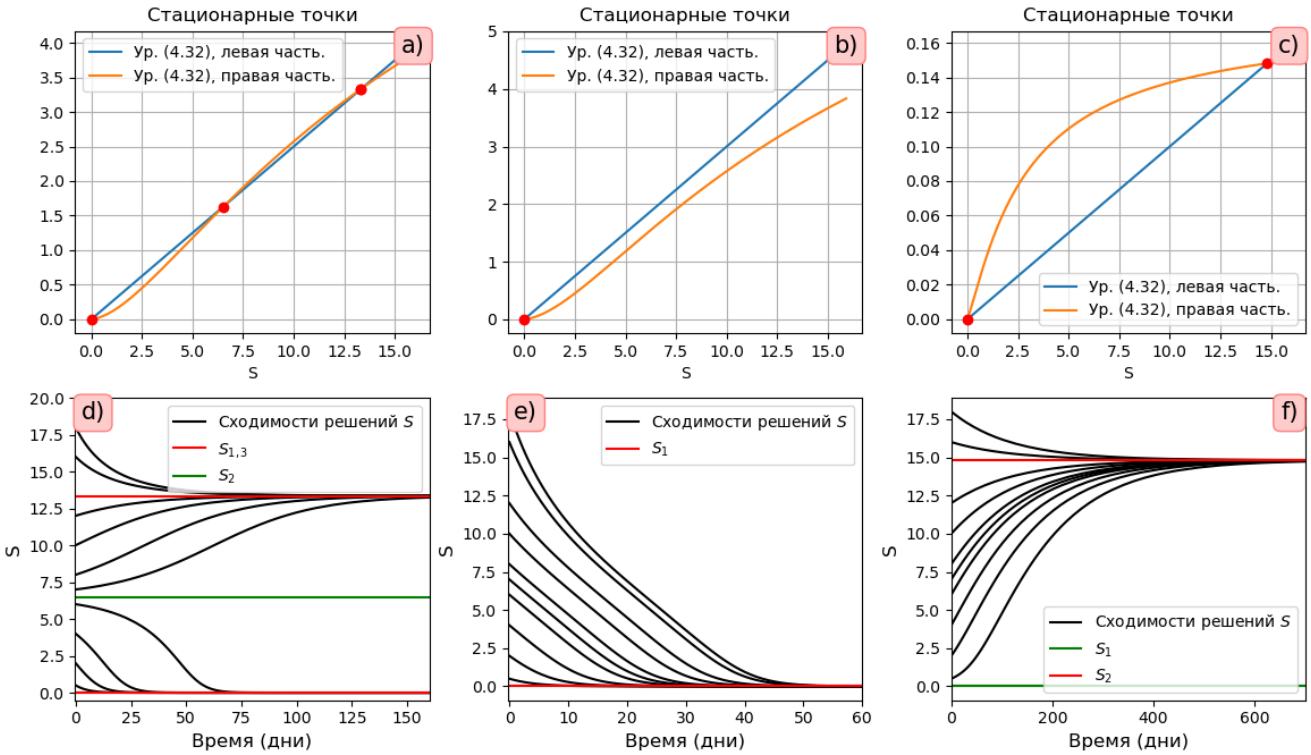


Рисунок 4.12 — Решение (4.32). Первый ряд - стационарные решения при условии $p(V,I) = 0$. Второй ряд - сходимость решения к устойчивым стационарным точкам (a), (b), (c) при различных начальных условиях. Варьирование параметров: (a), (d) - $r_1 = 3,\ r_2 = 0.1,\ r_3 = 1,\ r_4 = 0.1,\ \sigma_S = 0.25$; (b), (e) - $r_1 = 3,\ r_2 = 0.1,\ r_3 = 1,\ r_4 = 0.1,\ \sigma_S = 0.3$; (c), (f) - $r_1 = 1.4,\ r_2 = 0.8,\ r_3 = 1,\ r_4 = 0.5,\ \sigma_S = 0.01$.

точки (зеленая линия $S_2 = 6.53$), то решение сходится к первой стационарной точке $S_1 = 0$. Для всех остальных начальных условий решение сходится к третьей стационарной точке $S_3 = 13.35$ (рис. 4.12, d).

4.3.3 Динамика цитокинового шторма

Далее перейдем к исследованию поведения системы при $p(V, I) > 0$. В этом разделе изучается явление цитокинового шторма при помощи исследования динамики поведения системы (4.22)-(4.28), исходя из предположения об определенной начальной концентрации вируса ($V(0) = 2.6 \cdot 10^5$). В рамках численного исследования будет варьироваться концентрация клеток иммунного

ответа C, отвечающих за производство воспалительных цитокинов. Установлено, что система имеет одну или две устойчивые стационарные точки, в зависимости от выбранных значений параметров (рис. 4.13 и 4.14).

Предположим, что V и I - положительные константы. Следовательно, из (4.32) и рис. 4.12 можно сделать вывод, что все стационарные точки принимают положительные значения, отличные от нуля.

– **Моностабильность системы с провоспалительными цитокинами.** Решение (4.28) (соответствует провоспалительным цитокинам) сходится к единственному стационарному значению. Изменение начальной вирусной нагрузки оказывает влияние на время сходимости решения к стационарному значению. Выбранные значения параметров: $r_1 = 1.4,\ r_2 = 0.8,\ r_3 = 1,\ r_4 = 0.5,\ \sigma_S = 0.01,\ p_1 = 0.4,\ p_2 = 10,\ p_3 = 0.2$. Результат представлен на рис. 4.13. Красная прямая показывает сходимость концентрации провоспалительных цитокинов к стационарному значению.

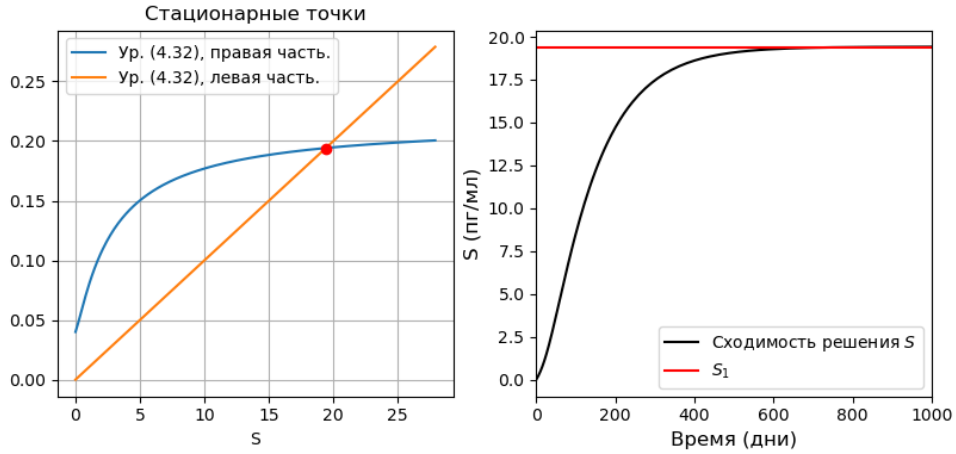


Рисунок 4.13 — Слева: решение уравнения (4.32) при наличии единственной стационарной точки. Справа: численное решение системы уравнения (4.22)-(4.28).

– **Бистабильность системы с провоспалительными цитокинами.** В этом случае имеются три положительные стационарные точки. Начальное условие для провоспалительных цитокинов $S(0) = 0$, что соответствует отсутствию неинфицированных дендритных клеток и макрофагов. Выбранные значения параметров $r_1 = 3,\ r_2 = 0.1,\ r_3 =$

1, $r_4 = 0.1$, $\sigma_S = 0.25$, $p_1 = 0.4$, $p_2 = 10$, $p_3 = 0.2$. Результат представлен на рис. 4.14. С учетом выбранного начального условия, $S(t)$ сходится к первому стационарному значению $S_1 = 0.2$ (центральный график). Если начальная концентрация изменяется ($C(0) = 10^3$), то концентрация провоспалительных цитокинов S сходится к третьему стационарному значению $S_3 = 14.208$ (правый график). Необходимо заметить, что начальное значение $C(0) = 10^3$ используется при изучении врожденного иммунного ответа.

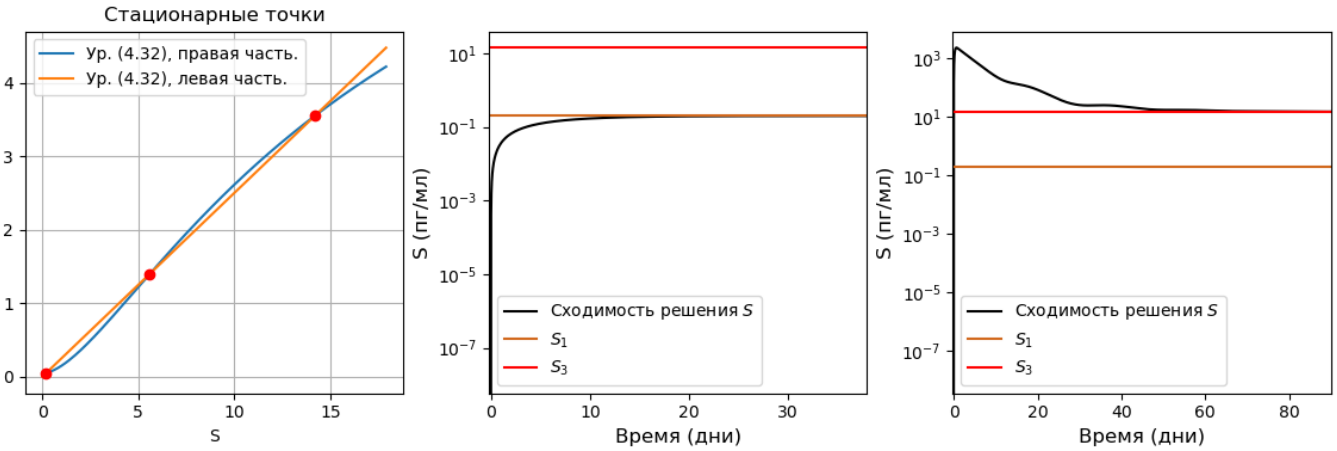


Рисунок 4.14 — Слева: решение уравнения (4.32) в случае бистабильности. В центре: сходимость концентрации провоспалительных цитокинов к первому стационарному значению при начальном условии $C(0) = 0$. Справа: сходимость концентрации провоспалительных цитокинов к третьему стационарному значению при начальном условии $C(0) = 10^3$.

Следует отметить, что при $p_1 \in (0; 1.78]$ наблюдается бистабильный случай. Вместе с тем, при $p_1 \in (0; 1.59]$ концентрация провоспалительных цитокинов S стремится к первой стационарной точке. Если $p_1 \in [1.6; 1.78]$, то $S(t)$ сходится к третьей стационарной точке независимо от начальной концентрации макрофагов C. Здесь, при использовании значений из таблиц 1 и 3, концентрация провоспалительных цитокинов быстро достигает максимального значения, соответствующего третьей стационарной точке. Если уменьшить $k_4 = 10^{-6}$, то $S(t)$ сначала достигнет первой стационарной точки (с низкой концентрацией провоспалительных цитокинов), а затем достигнет третьей стационарной точки

(с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов). Результаты численного решения системы (4.22)-(4.28) при $k_4 = 10^{-6}$ представлены на рис. 4.15. Проделанный анализ позволяет сделать заключение, что цитокиновый шторм может возникать сразу, а может и на определенном этапе развития болезни.

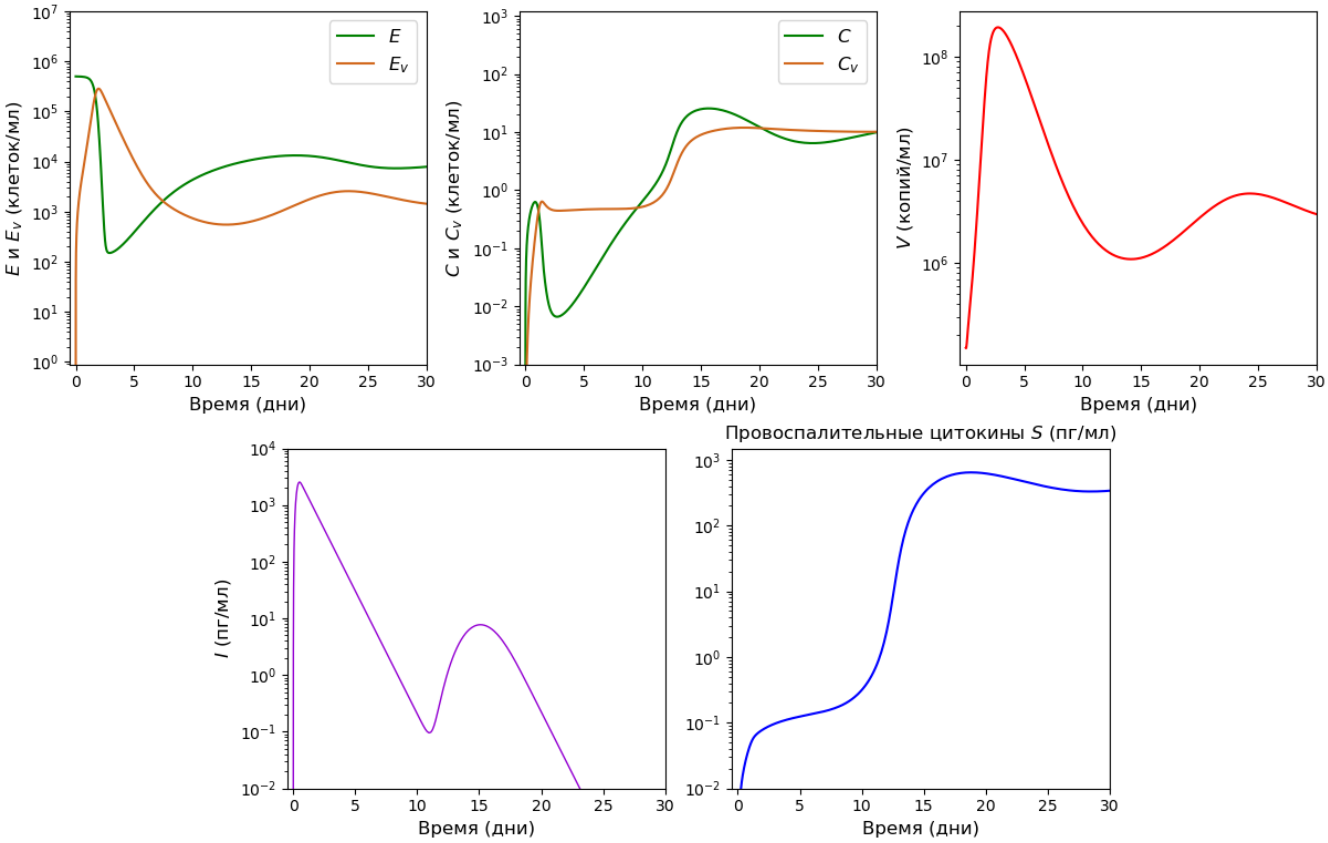


Рисунок 4.15 — Численное решение системы (4.22)-(4.28). Значения параметров указаны в приложениях 1 и 3, за исключением $k_4 = 10^{-6}$. Начальные условия указаны в приложении 4. Начальное значение $V(0) = 1.5 \cdot 10^5$.

4.3.4 Воспалительная смерть клеток

Гибель клеток может быть спровоцирована воспалительными цитокинами, что повлечет за собой усиление выработки воспалительных цитокинов [119]. Такая зависимость является положительной обратной связью, которая может влиять на развитие цитокинового шторма. Для того, чтобы учесть этот эффект,

модель из предыдущего раздела будет дополнена уравнением, описывающим концентрацию клеток R, погибших из-за воспалительных цитокинов:

$$\frac{dR}{dt} = -a_1 RS + k_5(R_0 - R). \tag{4.33}$$

Первый член в правой части характеризует гибель клеток вследствие воспаления, а второй член описывает приток или пролиферацию клеток до момента достижения нормального физиологического значения. В уравнении, описывающем концентрацию воспалительных цитокинов S, содержится дополнительный член, описывающий увеличение концентрации воспалительных цитокинов, спровоцированное гибелью клеток:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{r_3 S}{1 + r_4 S} C + a_2 RS + p(V,I) - \sigma_S S. \tag{4.34}$$

Заметим, что производство воспалительных цитокинов компенсирует уменьшение концентрации вследствие потребления клетками. В остальных уравнениях модели все члены не изменяются. Для простоты понимания рассмотрим взаимодействие клеток и воспалительных цитокинов в виде закона действующих масс. При этом, все последующие выводы справедливы в случае кинетики насыщения $S/(1 + kS)$ в отношении концентрации воспалительных цитокинов.

Во-первых, рассмотрим случай, когда концентрация вируса V и воспалительных макрофагов C равны 0. Тогда (4.34) можно записать в виде:

$$\frac{dS}{dt} = a_2 RS - \sigma_S S. \tag{4.35}$$

Здесь (4.34) вместе с (4.33) образуют замкнутую систему для двух концентраций, имеющую две стационарные точки: $R = R_0, S = 0$ и $R_1 = \sigma_S/a_2, S_1 = k_5(R_0 - R_1)/(a_1 R_1)$. Соответственно, получим два случая:

– Если $\sigma_S > a_2 R_0$, то $R_1 > R_0$ и $S_1 < 0$. Тогда точка (R_0,0) глобально асимптотически устойчива, кроме того все решения системы (4.33), (4.35) с неотрицательными начальными условиями сходятся к

этой точке. Концентрация воспалительных цитокинов экспоненциально уменьшается при условии, если она изначально отличалась от нуля.

– Если $\sigma_S < a_2 R_0$, то $R_1 < R_0$ и $S_1 > 0$. Тогда точка (R_0,0) становится неустойчивой, а точка (R_1,S_1) - устойчивой. Решение системы (4.33), (4.35) с любым положительным $S(0)$ сходится к этой устойчивой точке.

Во втором случае гибель клеток инициируется любой небольшой концентрацией воспалительных цитокинов. Следовательно, в нормальных физиологических условиях воспалительная смерть клеток отсутствует, то есть имеем $\sigma_S > a_2 R_0$. Однако, во время воспаления значения этих параметров остаются неизменными, а значит $\sigma_S > a_2 R_0$ даже во время заболевания.

Перейдем к описанию поведения решений и биологической интерпретации модели, состоящей из уравнений (4.22)-(4.27), (4.33), (4.34). Если система (4.22)-(4.28) (случай без воспалительной смерти клеток) описывает цитокиновый шторм, введение смерти клеток от воспаления увеличивает цитокиновый шторм за счет дополнительной выработки цитокинов. Если система (4.22)-(4.28) описывает нормальную воспалительную реакцию, то дополнительное производство цитокинов из-за гибели клеток может повлечь цитокиновый шторм.

Однако, если инфекция выводится из организма и провоспалительные макрофаги исчезают, то концентрация воспалительных цитокинов станет снижаться, что не позволит поддерживать цитокиновый шторм. То есть, цитокиновый шторм может быть усилен вследствие воспалительной гибели клеток, однако воспалительная гибель клеток не может инициировать цитокиновый шторм без участия врожденного иммунного ответа.

4.4 Анализ чувствительности модели к параметрам

В рамках этого подраздела проведен анализ чувствительности модели к изменению параметров с целью ранжирования параметров по степени влияния

на поведение модели. В рамках проделанного анализа каждый из параметров варьировался на $\pm 20\%$, целевой наблюдаемой характеристикой выступила максимальная концентрация вируса, по изменению целевой характеристики были рассчитаны коэффициенты чувствительности (рис. 4.16). Контрольный набор параметров указан в таблицах 1, 3 и 4. Для всех расчетов начальное значение вирусной нагрузки равно $V(0) = 28 \cdot 10^4$ (копий/мл). При моделировании цитокинового шторма использовалось значение $k_4 = 10^{-6}$ день$^{-1}$(копий/мл)$^{-1}$. Варьирование параметров на $\pm 10\%$ дало аналогичные результаты с незначительными отклонениями.

Для модели врожденного иммунного ответа (рис. 4.16, слева) увеличение g_1 (влияние вируса на выработку интерферона) и f_0 (скорость репликации вируса) увеличивает максимальную концентрацию вируса в организме, коэффициенты чувствительности при этом имеют большие значения. Увеличение значений параметров σ_1 (скорость гибели инфицированных эпителиальных клеток), σ_3 (скорость элиминации вируса), g_0 (скорость синтеза интерферона) и f_1 (влияние интерферона на выработку вируса) влечет за собой уменьшение максимальной концентрации вируса. Меньшее влияние оказывает увеличение σ_4 (скорость деградации интерферона), k_4 (скорость заражения вирусом дендритных клеток и макрофагов) и κ (относительная активность инфицированных эпителиальных клеток при секреции интерферона). Установлено, что параметры k_3, k_1, σ_2 и k_2 не влияют на максимальную концентрацию вируса.

Для модели цитокинового шторма (рис. 4.16, справа) все коэффициенты чувствительности показывают значения примерно на 25% меньше, чем для модели врожденного иммунного ответа. Больше всего влияют на модель f_0 (скорость репликации вируса), g_1 (влияние вируса на выработку интерферона) и σ_4 (скорость деградации интерферона). Константы σ_1, σ_3, g_0, f_1 и κ оказывают ингибирующее влияние. Константы k_4 (скорость заражения дендритных клеток и макрофагов) и σ_2 (гибель инфицированных дендритных клеток и макрофагов) не влияют на максимальную концентрацию вируса. Чувствительность модели к изменению параметра k_2 (скорость заражения эпителиальных

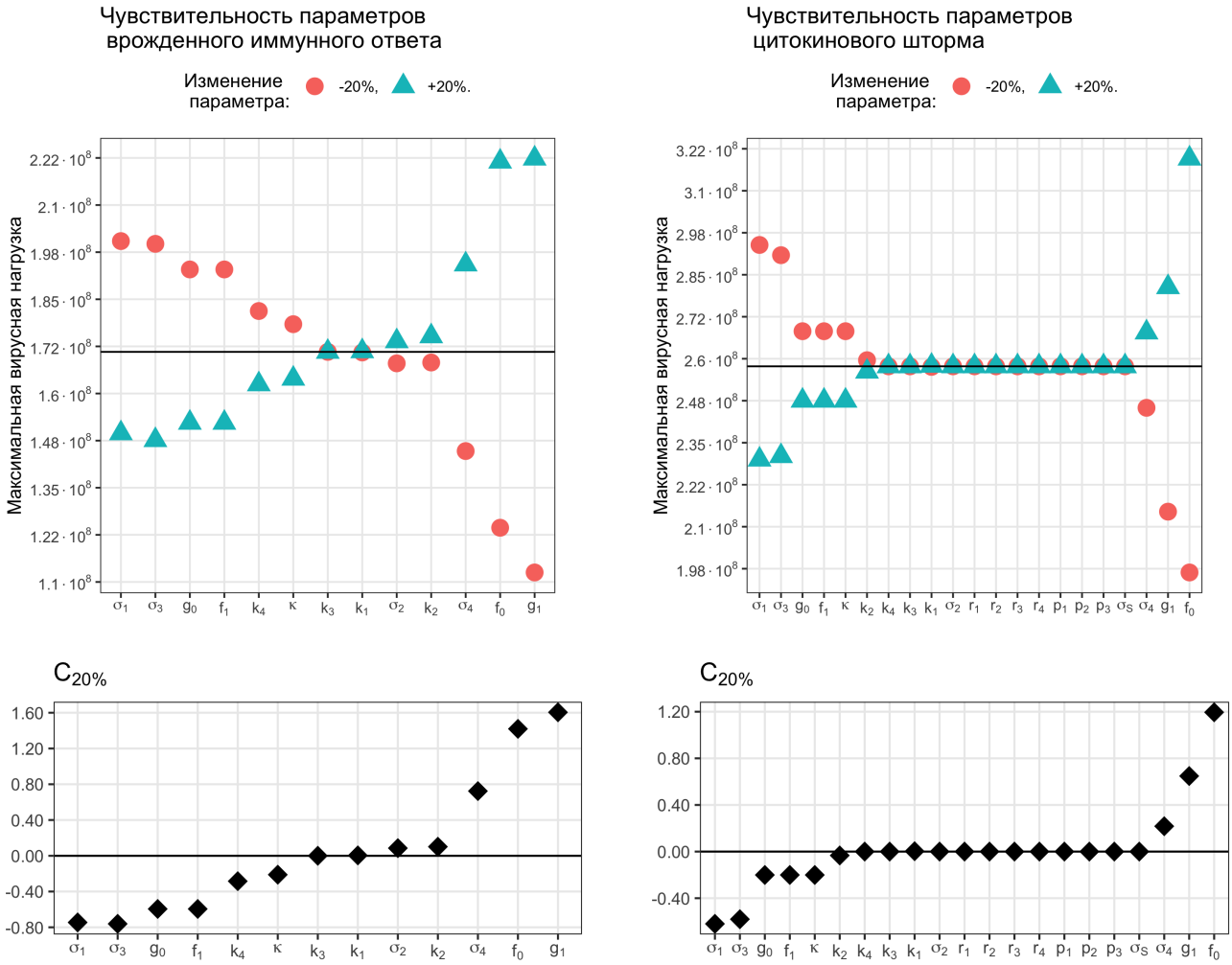


Рисунок 4.16 — Анализ чувствительности: врождённый иммунный ответ (слева), цитокиновый шторм (справа). Вверху: максимальная вирусная нагрузка при увеличении (треугольники) и уменьшении (точки) на 20% всех параметров. Сплошная линия - контрольный набор параметров. Внизу: коэффициенты чувствительности, рассчитанные по формуле $C_{20\%} = \frac{V^{max}_{+20\%} - V^{max}_{-20\%}}{0.4 \cdot V^{max}}$.

клеток вирусом) остаётся низкой, но меняет знак на противоположный.

Для полной модели врожденного и приобретённого иммунных ответов контрольный набор параметров указан в таблицах 1, 2 и 4 за исключением параметра скорости секреции антител $k_5 = 1200$ [(клеток·день)$^{-1}$(единиц/мл)]. Начальное значение вирусной нагрузки равно $V(0) = 1.495 \cdot 10^5$ (копий/мл).

Данный набор значений соответствует показанной на рисунке 4.9 динамике приобретённого иммунного ответа, при которой наблюдается увлечение

инкубационного периода; при этом развитие инфекции останавливается только после крупной вирусной вспышки. Кроме того, этот специфический набор параметров находится близко к границе существования двух наблюдаемых режимов (с/без вирусной вспышки). По этой причине на рисунке 4.17 наблюдается, как изменение параметра в одну сторону влечет за собой резкий переход в другой режим. Если варьировать параметр в другую сторону, то режим останется тот же самый, но у этого режима произойдет уменьшение вирусной нагрузки. Это можно объяснить тем, что по мере удаления от этого режима, вирусная нагрузка уменьшается.



Рисунок 4.17 — Анализ чувствительности параметров приобретённого иммунного ответа. Максимальная вирусная нагрузка при увеличении (треугольники) и уменьшении (точки) на 20% всех параметров. Сплошная линия - контрольный набор параметров.

Установлено, что параметры h_1^1, h_0, σ_8, q_0, γ_3 и σ_5 не влияют на максимальную концентрацию вируса. Параметр σ_7 влияет незначительно. Варьирование остальных параметров влечет за собой переключение между режимами. Увеличение значений параметров h_2^0 (скорость дифференцировки цитотоксических Т-клеток (CD8+)), γ_1 (скорость гибели инфицированных эпителиальных кле-

ток из-за T_8), q_1^0 (скорость дифференцировки активированных В-лимфоцитов) и k_5 (скорость секреции антител) не допускает вспышку вирусной инфекции (рис. 4.17, нижняя часть). Аналогичный эффект наблюдается при уменьшении значений параметров σ_8 (скорость гибели антител), h_2^1 (подавление скорости дифференцировки цитотоксических Т-клеток (CD8+)), q_1^1 (подавление скорости дифференцировки активированных В-лимфоцитов), h_1^1 (подавление скорости дифференцировки Т-хелперных клеток (CD4+)) и γ_2 (скорость гибели инфицированных антигенпрезентирующих клеток из-за T_8). На первый взгляд наблюдение, касающееся параметра γ_2, может показаться противоречивым, однако, следует помнить, что именно инфицированные АПК запускают процесс приобретенного иммунного ответа путем активации наивных Т клеток.

Заключение

Основные результаты работы заключаются в следующем:

1. Разработаны методы линейного и нелинейного анализа для исследования полулинейного эллиптического уравнения с интегральным членом, описывающего распределение концентрации вируса в пространстве генотипов с учетом его мутации (диффузии), репликации и конкуренции за ресурсы (клетки организма). Исследованы свойства решений таких уравнений, включая их существование, устойчивость и нелинейную динамику. Получены условия существования решений таких уравнений, соответствующих вирусным квазивидам.
2. Разработан подход к моделированию эволюции вирусной инфекции и мутаций, основанный на нелокальных реакционно-диффузионных уравнениях. Исследованы математические свойства предложенной модели, такие как существование и устойчивость решений определенных типов (пульсы, волны). Также исследован частный случай модели нелокального эллиптического уравнения, описывающей конкуренцию двух вирусных квазивидов. Изучена динамика поведения решений для этой модели, получены условия возникновения новых квазивидов, в том числе, резистентных квазивидов в результате применения антивирусных препаратов.
3. Разработан подход к моделированию конкуренции двух штаммов вируса, находящихся в различных пространствах генотипов и взаимодействующих только через конкуренцию за неинфицированные клетки. Получены условия сосуществования двух квазивидов и их конкурентного исключения.
4. Разработан метод моделирования развития респираторной вирусной инфекции в организме человека с учетом врожденного и приобретенного иммунных ответов. Определены различные режимы развития инфек-

ции, а также продолжительность инкубационного периода и величина максимальной вирусной нагрузки в зависимости от начальной вирусной нагрузки и параметров иммунного ответа.

5. Разработан метод моделирования цитокинового шторма при респираторных вирусных заболеваниях, определены условия его возникновения и динамика протекания.

Таким образом основные цели представленной научной работы достигнуты.

В заключение автор выражает глубокую благодарность и признательность д.ф.-м.н. Вольперту В. А. за поддержку, помощь, обсуждение результатов и научное руководство. Также автор благодарит к.ф.-м.н. Токарева А. А. за консультацию, обсуждение результатов и рецензирование текста диссертации.

Список литературы

1. Nonlocal Reaction–Diffusion Equations in Biomedical Applications [Текст] / M. Banerjee [et al.] // Acta Biotheoretica. — 2022. — Vol. 70, no. 2.
2. *Bell G. I.* Predator-prey equations simulating an immune response [Текст] // Mathematical Biosciences. — 1973. — Vol. 16, no. 3/4. — P. 291—314.
3. *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты [Текст]. — 3-е изд. — М.: Наука, 1991. — С. 304.
4. *Leon C.*, *Kutsenko I.*, *Volpert V.* Existence of solutions for a nonlocal reaction-diffusion equation in biomedical applications [Текст] // Israel Journal of Mathematics. — 2022. — Vol. 248, no. 1. — P. 67—93.
5. Genotype-dependent virus distribution and competition of virus strains [Текст] / N. Bessonov, G. Bocharov, C. Leon, V. Popov, V. Volpert // Mathematics and Mechanics of Complex Systems. — 2020. — Vol. 8, no. 2. — P. 101—126.
6. *Leon C.*, *Popov V.*, *Volpert V.* Viruses competition in the genotype space [Текст] // ITM Web of Conferences. — 2020. — Vol. 31. — P. 02002.
7. *Leon C.* Reaction–Diffusion Model of Coexistence of Viruses in the Space of Genotypes [Текст] // Smart Innovation, Systems and Technologies. — 2021. — Vol. 214. — P. 265—276.
8. *Leon C.*, *Tokarev A. A.*, *Volpert V. A.* Modelling of cytokine storm in respiratory viral infections [Текст] // Computer research and modeling. — 2022. — Т. 14, № 3. — С. 619—645.
9. *WHO.* The top 10 causes of death [Текст]. — 12/2020. — URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

10. *Pinner R. W.* Trends in infectious diseases mortality in the United States [Текст] // JAMA: The Journal of the American Medical Association. — 1996. — Т. 275, № 3. — С. 189—193.

11. *Armstrong G. L.*, *Conn L. A.*, *Pinner R. W.* Trends in Infectious Disease Mortality in the United States During the 20th Century [Текст] // JAMA: The Journal of the American Medical Association. — 1999. — Т. 281, № 1. — С. 61—66.

12. *Burrell C.*, *Howard C.*, *Murphy F.* Fenner and White's Medical Virology [Текст]. — 5-е изд. — Academic Press, 2016.

13. *Chaplin D. D.* Overview of the immune response [Текст] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2010. — Т. 125, № 2. — S3—S23.

14. *Medzhitov R.* Recognition of microorganisms and activation of the immune response [Текст] // Nature. — 2007. — Т. 449, № 7164. — С. 819—826.

15. *Tosi M. F.* Innate immune responses to infection [Текст] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2005. — Т. 116, № 2. — С. 241—249.

16. Human cytomegalovirus suppresses type I interferon secretion by plasmacytoid dendritic cells through its interleukin 10 homolog [Текст] / W. W. Chang [и др.] // Virology. — 2009. — Т. 390. — С. 330—337.

17. *GC. S.* Viruses and Interferons [Текст] // Annual Review of Microbiology. — 2001. — Окт. — Т. 55, № 1. — С. 255—281. — URL: http://dx.doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.255.

18. *Kotenko S. V.*, *Durbin J. E.* Contribution of type III interferons to antiviral immunity: location, location, location [Текст] // Journal of Biological Chemistry. — 2017. — Март. — Т. 292, № 18. — С. 7295—7303. — URL: http://dx.doi.org/10.1074/jbc.r117.777102.

19. *Parkin J. .*, *Cohen B. .* An overview of the immune system [Текст] // The Lancet. — 2001. — Июнь. — Т. 357, № 9270. — С. 1777—1789. — URL: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04904-7.

20. *Thimme R.*, *Lohmann V.*, *Weber F.* A target on the move: Innate and adaptive immune escape strategies of hepatitis C virus [Текст] // Antiviral Research. — 2006. — Т. 69, № 3. — С. 129—141.

21. *Medzhitov R.*, *Janeway C. A.* Innate immunity: impact on the adaptive immune response [Текст] // Current Opinion in Immunology. — 1997. — Т. 9, № 1. — С. 4—9.

22. *Haan J. M. den*, *Arens R.*, *Zelm M. C. van.* The activation of the adaptive immune system: Cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells [Текст] // Immunology Letters. — 2014. — Т. 162, № 2. — С. 103—112.

23. *Cohn L.*, *Hawrylowicz C.*, *Ray A.* Biology of Lymphocytes [Текст] // Middleton's Allergy. — 2014. — С. 203—214.

24. *Rossi M.*, *Young J. W.* Human Dendritic Cells: Potent Antigen-Presenting Cells at the Crossroads of Innate and Adaptive Immunity [Текст] // The Journal of Immunology. — 2005. — Т. 175, № 3. — С. 1373—1381.

25. An introduction to immunology and immunopathology [Текст] / J. Marshall [и др.] // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. — 2018. — Т. 14, S2.

26. Modeling the Dynamics of T-Cell Development in the Thymus [Текст] / P. A. Robert [и др.] // Entropy. — 2021. — Т. 23, № 4. — С. 437.

27. Evidence for a stochastic mechanism in the differentiation of mature subsets of T lymphocytes [Текст] / C. B. Davis [и др.] // Cell. — 1993. — Т. 73, № 2. — С. 237—247.

28. Development of the CD4 and CD8 lineage of T cells: instruction versus selection. [Текст] / P. Borgulya [и др.] // The EMBO Journal. — 1991. — Т. 10, № 4. — С. 913—918.

29. *Gigante M.*, *Ranieri E.* Cytotoxic T-Cells: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology, 2325) [Текст]. — 2Nd ed. 2021. — Humana, 2021.

30. Molecular Biology of the Cell, Fourth Edition [Текст] / B. Alberts [и др.]. — 4-е изд. — Garland Science, 2002.

31. *Annunziato F.*, *Maggi L.*, *Mazzoni A.* T-Helper Cells: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology, 2285) [Текст]. — 1St ed. 2021. — Humana, 2021.

32. *Allen H. C.*, *Sharma P.* Histology, Plasma Cells. [Текст]. — StatPearls [Internet]. — StatPearls Publishing, 2022.

33. The generation of antibody-secreting plasma cells [Текст] / S. L. Nutt [и др.] // Nature Reviews Immunology. — 2015. — Т. 15, № 3. — С. 160—171.

34. Into the Eye of the Cytokine Storm [Текст] / J. R. Tisoncik [и др.] // Microbiology and Molecular Biology Reviews. — 2012. — Т. 76, № 1. — С. 16—32.

35. *Ryabkova V. A.*, *Churilov L. P.*, *Shoenfeld Y.* Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned [Текст] // Clinical Immunology. — 2021. — Т. 223. — С. 108652.

36. *Hu B.*, *Huang S.*, *Yin L.* The cytokine storm and COVID-19 [Текст] // Journal of Medical Virology. — 2020. — Т. 93, № 1. — С. 250—256.

37. Synergism of TNF- and IFN- Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes [Текст] / R. Karki [и др.] // Cell. — 2021. — Т. 184, № 1. — 149—168.e17.

38. *Fajgenbaum D. C.*, *June C. H.* Cytokine Storm [Текст] // New England Journal of Medicine. — 2020. — Т. 383, № 23. — С. 2255—2273.

39. *Wang L.*, *Wang F.-S.*, *Gershwin M. E.* Human autoimmune diseases: a comprehensive update [Текст] // Journal of Internal Medicine. — 2015. — Т. 278, № 4. — С. 369—395.

40. *Eftimie R.*, *Gillard J. J.*, *Cantrell D. A.* Mathematical Models for Immunology: Current State of the Art and Future Research Directions [Текст] // Bulletin of Mathematical Biology. — 2016. — Т. 78, № 10. — С. 2091—2134.

41. Editorial: Mathematical Modeling of the Immune System in Homeostasis, Infection and Disease [Текст] / G. Bocharov [и др.] // Frontiers in Immunology. — 2020. — Т. 10.

42. Mathematical Immunology of Virus Infections [Текст] / G. Bocharov [и др.]. — New York, United States : Springer Publishing, 2018.

43. Toward a multiscale model of antigen presentation in immunity [Текст] / D. E. Kirschner [и др.] // Immunological Reviews. — 2007. — Т. 216, № 1. — С. 93—118.

44. Kinetics of Influenza A Virus Infection in Humans [Текст] / P. Baccam [и др.] // Journal of Virology. — 2006. — Т. 80, № 15. — С. 7590—7599.

45. *Canini L.*, *Carrat F.* Population Modeling of Influenza A/H1N1 Virus Kinetics and Symptom Dynamics [Текст] // Journal of Virology. — 2011. — Т. 85, № 6. — С. 2764—2770.

46. Dynamics of Influenza Virus Infection and Pathology [Текст] / R. A. Saenz [и др.] // Journal of Virology. — 2010. — Т. 84, № 8. — С. 3974—3983.

47. Quantifying the Early Immune Response and Adaptive Immune Response Kinetics in Mice Infected with Influenza A Virus [Текст] / H. Miao [и др.] // Journal of Virology. — 2010. — Т. 84, № 13. — С. 6687—6698.

48. Predicting pathogen-specific CD8 T cell immune responses from a modeling approach [Текст] / F. Crauste [и др.] // Journal of Theoretical Biology. — 2015. — Т. 374. — С. 66—82.

49. The impact of host immune status on the within-host and population dynamics of antigenic immune escape [Текст] / S. Luo [и др.] // Journal of The Royal Society Interface. — 2012. — Т. 9, № 75. — С. 2603—2613.

50. *Hancioglu B.*, *Swigon D.*, *Clermont G.* A dynamical model of human immune response to influenza A virus infection [Текст] // Journal of Theoretical Biology. — 2007. — Т. 246, № 1. — С. 70—86.

51. *Bocharov G.*, *Romanyukha A.* Mathematical Model of Antiviral Immune Response III. Influenza A Virus Infection [Текст] // Journal of Theoretical Biology. — 1994. — Т. 167, № 4. — С. 323—360.

52. Simulation and Prediction of the Adaptive Immune Response to Influenza A Virus Infection [Текст] / H. Lee [и др.] // Journal of Virology. — 2009. — Т. 83, № 14. — С. 7151—7165.

53. *Du S. Q.*, *Yuan W.* Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis [Текст] // Journal of Medical Virology. — 2020. — Т. 92, № 9. — С. 1615—1628.

54. *Chimal-Eguia J. C.* Mathematical Model of Antiviral Immune Response against the COVID-19 Virus [Текст] // Mathematics. — 2021. — Т. 9, № 12. — С. 1356.

55. HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time [Текст] / A. S. Perelson [и др.] // Science. — 1996. — Т. 271, № 5255. — С. 1582—1586.

56. Recruitment Times, Proliferation, and Apoptosis Rates during the CD8 + T-Cell Response to Lymphocytic Choriomeningitis Virus [Текст] / R. J. De Boer [и др.] // Journal of Virology. — 2001. — Т. 75, № 22. — С. 10663—10669.

57. *Колмогоров А. Н.*, *Петровский И. Г.*, *Пискунов Н. С.* Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием вещества, и его применение к одной биологической проблеме [Текст] // Бюллетень МГУ. Сер. А. Математика и Механика. — 1937. — Т. 1, № 6. — С. 1—26.

58. *Fisher R.* The wave of advance of advantageous genes [Текст] // Annals of Eugenics. — 1937. — Т. 7, № 4. — С. 355—369.

59. *Malchow H.*, *Petrovskii S.*, *Venturino E.* Spatiotemporal Patterns in Ecology and Epidemiology [Текст]. — Upper Saddle River, NJ, United States : Prentice Hall, 2008.

60. *Volpert V.*, *Petrovskii S.* Reaction–diffusion waves in biology [Текст] // Physics of Life Reviews. — 2009. — Vol. 6, no. 4. — P. 267—310.

61. *Volpert V.* Elliptic Partial Differential Equations. Volume 2. Reaction-Diffusion Equations (Monographs in Mathematics, 104) [Текст]. Т. 2. — 2014-е изд. — Birkhäuser, 2014.

62. Human mobility: Models and applications [Текст] / H. Barbosa [и др.] // Physics Reports. — 2018. — Т. 734. — С. 1—74.

63. *Mendez V.*, *Fedotov S.*, *Horsthemke W.* Reaction-Transport Systems [Текст]. — New York, United States : Springer Publishing, 2010.

64. *Genieys S.*, *Volpert V.*, *Auger P.* Pattern and Waves for a Model in Population Dynamics with Nonlocal Consumption of Resources [Текст] // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. — 2006. — Vol. 1, no. 1. — P. 63—80.

65. *Genieys S.*, *Volpert V.*, *Auger P.* Adaptive dynamics: modelling Darwin's divergence principle [Текст] // Comptes Rendus Biologies. — 2006. — Т. 329, № 11. — С. 876—879.

66. *Bessonov N.*, *Reinberg N.*, *Volpert V.* Mathematics of Darwin's Diagram [Текст] // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. — 2014. — Т. 9, № 3. — С. 5—25.

67. *Trofimchuk S.*, *Volpert V.* Traveling waves in delayed reaction-diffusion equations in biology [Текст] // Mathematical Biosciences and Engineering. — 2020. — Т. 17, № 6. — С. 6487—6514.

68. *Bacaër N.*, *Sokhna C.* A reaction-diffusion system modeling the spread of resistance to an antimalarial drug [Текст] // Mathematical Biosciences and Engineering. — 2005. — Т. 2, № 2. — С. 227—238.

69. Populational adaptive evolution, chemotherapeutic resistance and multiple anti-cancer therapies [Текст] / A. Lorz [и др.] // ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis. — 2013. — Т. 47, № 2. — С. 377—399.

70. *Ataullakhanov F. I.*, *Panteleev M. A.* Mathematical Modeling and Computer Simulation in Blood Coagulation [Текст] // Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. — 2005. — Т. 34, № 2/3. — С. 60—70.

71. *Adimy M.*, *Chekroun A.*, *Kazmierczak B.* Traveling waves in a coupled reaction–diffusion and difference model of hematopoiesis [Текст] // Journal of Differential Equations. — 2017. — Т. 262, № 7. — С. 4085—4128.

72. *Swanson K. R.*, *Alvord E. C.*, *Murray J. D.* Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy [Текст] // British Journal of Cancer. — 2002. — Т. 86, № 1. — С. 14—18.

73. Importance of patient DTI's to accurately model glioma growth using the reaction diffusion equation [Текст] / E. Stretton [и др.] // 2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging. — 2013.

74. Predictingin vivoglioma growth with the reaction diffusion equation constrained by quantitative magnetic resonance imaging data [Текст] / D. A. Hormuth II [и др.] // Physical Biology. — 2015. — Т. 12, № 4. — С. 046006.

75. *Gatenby S.*, *Gawlinski S.* A reaction-diffusion model of cancer invasion [Текст] // Cancer research. — 1996. — Т. 56, № 24. — С. 5745—5753.

76. A general reaction–diffusion model of acidity in cancer invasion [Текст] / J. B. McGillen [и др.] // Journal of Mathematical Biology. — 2013. — Т. 68, № 5. — С. 1199—1224.

77. *Kuznetsov M.* Mathematical Modeling Shows That the Response of a Solid Tumor to Antiangiogenic Therapy Depends on the Type of Growth [Текст] // Mathematics. — 2020. — Т. 8, № 5. — С. 760.

78. *Stamatakos G. S.*, *Giatili S. G.* A Numerical Handling of the Boundary Conditions Imposed by the Skull on an Inhomogeneous Diffusion-Reaction Model of Glioblastoma Invasion Into the Brain: Clinical Validation Aspects [Текст] // Cancer Informatics. — 2017. — Т. 16. — С. 117693511668482.

79. Dynamics of Periodic Waves in a Neural Field Model [Текст] / N. Bessonov [и др.] // Mathematics. — 2020. — Т. 8, № 7. — С. 1076.

80. Interplay between reaction and diffusion processes in governing the dynamics of virus infections [Текст] / G. Bocharov [и др.] // Journal of Theoretical Biology. — 2018. — Т. 457. — С. 221—236.

81. Modelling the dynamics of virus infection and immune response in space and time [Текст] / G. Bocharov [и др.] // International Journal of Parallel, Emergent and Distributed Systems. — 2017. — Т. 34, № 4. — С. 341—355.

82. Nonlocal Reaction–Diffusion Model of Viral Evolution: Emergence of Virus Strains [Текст] / N. Bessonov [et al.] // Mathematics. — 2020. — Vol. 8, no. 1. — P. 117.

83. Existence and Dynamics of Strains in a Nonlocal Reaction-Diffusion Model of Viral Evolution [Текст] / N. Bessonov [и др.] // SIAM Journal on Applied Mathematics. — 2021. — Т. 81, № 1. — С. 107—128.

84. *Agmon S.*, *Douglis A.*, *Nirenberg L.* Estimates near the boundary for solutions of elliptic partial differential equations satisfying general boundary conditions. I [Текст] // Communications on Pure and Applied Mathematics. — 1959. — Т. 12, № 4. — С. 623—727.

85. *Agmon S.*, *Douglis A.*, *Nirenberg L.* Estimates near the boundary for solutions of elliptic partial differential equations satisfying general boundary conditions

II [Текст] // Communications on Pure and Applied Mathematics. — 1964. — Т. 17, № 1. — С. 35—92.

86. *Волевич Л. Р.* Разрешимость краевых задач для общих эллиптических систем [Текст] // Математический сборник. — 1965. — Т. 68(110), № 3. — С. 373—416.

87. *Rabinovich V.*, *Roch S.*, *Silbermann B.* Limit operators and their applications in operator theory. Operator Theory: Advances and Applications [Текст]. — Birkhauser Verlag, 2004.

88. *Volpert V.* Elliptic partial differential equations. Volume 1. Fredholm theory of elliptic problems in unbounded domains. [Текст]. Т. 1. — Birkhauser, 2011.

89. *Leray J.*, *Schauder J.* Topologie et équations fonctionnelles [Текст] // Annales scientifiques de l'École normale supérieure. — 1934. — Т. 51. — С. 45—78.

90. *Борисович Ю. Г.*, *Звягин В. Г.*, *Сапронов Ю. И.* Нелинейные фредгольмовы отображения и теория Лере-Шаудера [Текст] // Успехи матем. наук. — 1977. — Т. 32, № 4. — С. 3—54.

91. *Elworthy K. D.*, *Tromba A. J.* Degree theory on Banach manifolds [Текст] // Proc. Symp. Pure Math., 18. — 1970. — С. 86—94.

92. *Elworthy K. D.*, *Tromba A.* Differential structures and Fredholm maps on Banach manifolds [Текст] // Proc. Symp. Pure Math., 15. — 1970. — С. 45—94.

93. *Dancer E.* Boundary-Value Problems for Ordinary Differential Equations on Infinite Intervals [Текст] // Proceedings of the London Mathematical Society. — 1975. — Т. s3, № 1. — С. 76—94.

94. *Volpert A. I.*, *Volpert V. A.* Applications of the rotation theory of vector elds to the study of wave solutions of parabolic equations [Текст] // Trans. Moscow Math. Soc. 52. — 1990. — С. 59—108.

95. *Volpert A.*, *Volpert V.* Properness and topological degree for general elliptic operators [Текст] // Abstract and Applied Analysis, — 2003. — № 3. — С. 129—181.

96. *Volpert A. I.*, *Volpert V. A.* Spectrum of elliptic operators and stability of travelling waves [Текст] // Asymptotic Analysis. — 2000. — Т. 23. — С. 111—134.

97. *Volpert V. A.*, *Volpert A. I.* Location of spectrum and stability of solutions for monotone parabolic systems. [Текст] // Advances in Differential Equations. — 1997. — Т. 2, № 5. — С. 811—830.

98. *Kimura M.* Diffusion models in population genetics [Текст] // Journal of Applied Probability. — 1964. — Т. 1, № 02. — С. 177—232.

99. *Sasaki A.* Evolution of Antigen Drift/Switching: Continuously Evading Pathogens [Текст] // Journal of Theoretical Biology. — 1994. — Т. 168, № 3. — С. 291—308.

100. Fitness Ranking of Individual Mutants Drives Patterns of Epistatic Interactions in HIV-1 [Текст] / J. Martínez [и др.] // PLoS ONE. — 2011. — Т. 6, № 3. — e18375.

101. *Saakian D. B.*, *Rozanova O.*, *Akmetzhanov A.* Dynamics of the Eigen and the Crow-Kimura models for molecular evolution [Текст] // Phys. Rev. E. — 2008. — Окт. — Т. 78, вып. 4. — С. 041908.

102. *Domingo E.*, *Perales C.* Quasispecies and virus [Текст] // European Biophysics Journal. — 2018. — Т. 47, № 4. — С. 443—457.

103. *Coffin J.*, *Swanstrom R.* HIV Pathogenesis: Dynamics and Genetics of Viral Populations and Infected Cells [Текст] // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. — 2013. — Т. 3, № 1. — a012526—a012526.

104. Virological and Immunological Outcomes of Coinfections [Текст] / N. Kumar [и др.] // Clinical Microbiology Reviews. — 2018. — Т. 31, № 4.

105. Emerging viral respiratory tract infections—environmental risk factors and transmission [Текст] / P. Gautret [и др.] // The Lancet Infectious Diseases. — 2014. — Т. 14, № 11. — С. 1113—1122.

106. *Jakubzick C. V.*, *Randolph G. J.*, *Henson P. M.* Monocyte differentiation and antigen-presenting functions [Текст] // Nature Reviews Immunology. — 2017. — Т. 17, № 6. — С. 349—362.

107. *Subbarao K.*, *Mahanty S.* Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19 [Текст] // Immunity. — 2020. — Т. 52, № 6. — С. 905—909.

108. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways [Текст] / H. Chu [и др.] // Journal of Infectious Diseases. — 2015. — Т. 213, № 6. — С. 904—914.

109. *Channappanavar R.*, *Perlman S.* Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [Текст] // Seminars in Immunopathology. — 2017. — Т. 39, № 5. — С. 529—539.

110. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions [Текст] / A. Jafarzadeh [и др.] // Life Sciences. — 2020. — Т. 257. — С. 118102.

111. *Samuel C. E.* Antiviral Actions of Interferons [Текст] // Clinical Microbiology Reviews. — 2001. — Т. 14, № 4. — С. 778—809.

112. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients [Текст] / J. Hadjadj [и др.] // Science. — 2020. — Т. 369, № 6504. — С. 718—724.

113. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality [Текст] / J. Fajnzylber [и др.] // Nature Communications. — 2020. — Т. 11, № 1.

114. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples [Текст] / Y. Pan [и др.] // The Lancet Infectious Diseases. — 2020. — Т. 20, № 4. — С. 411—412.

115. *WHO*. What we know about the COVID-19 immune response [Текст]. — 08.2020. — URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-34-immunity-2nd.pdf?sfvrsn=8a488cb6_2.

116. COVID-19 and the Cytokine Storm: The Crucial Role of IL-6 [Текст]. — 05.2021. — URL: https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2020/april/covid-19-and-the-cytokine-storm-the-crucial-role-of-il-6.

117. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [Текст] / C. Huang [и др.] // The Lancet. — 2020. — Т. 395, № 10223. — С. 497—506.

118. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention [Текст] / M. Tay [и др.] // Nature Reviews Immunology. — 2020. — Т. 20, № 6. — С. 363—374.

119. *Karki R.*, *Kanneganti T.-D.* The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects [Текст] // Trends in Immunology. — 2021. — Т. 42, № 8. — С. 681—705.

120. *Compans R. W.*, *Herrler G.* Virus Infection of Epithelial Cells [Текст] // Mucosal Immunology. — 2005. — С. 769—782.

121. *Katze M. G.*, *He Y.*, *Gale M.* Viruses and interferon: a fight for supremacy [Текст] // Nature Reviews Immunology. — 2002. — Т. 2, № 9. — С. 675—687.

122. *Otsuka R.*, *Seino K.-i.* Macrophage activation syndrome and COVID-19 [Текст] // Inflammation and Regeneration. — 2020. — Т. 40, № 1.

123. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review [Текст] / Y.-d. Gao [и др.] // Allergy. — 2020. — Т. 76, № 2. — С. 428—455.

124. *Diamond M. S.*, *Kanneganti T.-D.* Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2 [Текст] // Nature Immunology. — 2022. — Т. 23, № 2. — С. 165—176.

125. *Bendelac A.*, *Schwartz R. H.* CD4+ and CD8+ T cells acquire specific lymphokine secretion potentials during thymic maturation [Текст] // Nature. — 1991. — Т. 353, № 6339. — С. 68—71.

126. Fas-Mediated Apoptosis Causes Elimination of Virus-Specific Cytotoxic T Cells in the Virus-Infected Liver [Текст] / Z.-X. Liu [и др.] // The Journal of Immunology. — 2001. — Т. 166, № 5. — С. 3035—3041.

127. *Noelle R. J.*, *Snow E. C.* T helper cell-dependent B cell activation [Текст] // The FASEB Journal. — 1991. — Т. 5, № 13. — С. 2770—2776.

128. *Singh H.*, *Grosschedl R.* Molecular Analysis of B Lymphocyte Development and Activation (Current Topics in Microbiology and Immunology Book 290) [Текст]. — 2005-е изд. — Springer, 2006.

129. Plasma Cell Generation from B-Lymphocytes via CD27/CD70 Interaction [Текст] / K. Agematsu [и др.] // Leukemia Lymphoma. — 1999. — Т. 35, № 3/4. — С. 219—225.

130. *FAGRAEUS A.* Plasma Cellular Reaction and its Relation to the Formation of Antibodies in vitro [Текст] // Nature. — 1947. — Т. 159, № 4041. — С. 499—499.

131. *Dixon F.* Advances in Immunology, Volume 25 [Текст]. — Academic Press, 2014.

132. *Ilinykh P.*, *Huang K.* Characterization of Antibody Responses to Virus Infections in Humans [Текст]. — Mdpi AG, 2022.

133. Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin A antibodies. [Текст] / M. B. Mazanec [и др.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1992. — Т. 89, № 15. — С. 6901—6905.

134. Direct quantitation of rapid elimination of viral antigen-positive lymphocytes by antiviral CD8+ T cellsin vivo [Текст] / W. Barchet [и др.] // European Journal of Immunology. — 2000. — Т. 30, № 5. — С. 1356—1363.

135. *Wills R. J.* Clinical Pharmacokinetics of Interferons [Текст] // Clinical Pharmacokinetics. — 1990. — Т. 19, № 5. — С. 390—399.

136. *Arnaud P.* Les différents interférons : Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires [Текст] // La Revue de Médecine Interne. — 2002. — Т. 23. — 449S—458S.

137. Short Lifespans of Memory T-cells in Bone Marrow, Blood, and Lymph Nodes Suggest That T-cell Memory Is Maintained by Continuous Self-Renewal of Recirculating Cells [Текст] / M. Baliu-Piqué [и др.] // Frontiers in Immunology. — 2018. — Т. 9.

138. BioNumbers—the database of key numbers in molecular and cell biology [Текст] / R. Milo [и др.] // Nucleic Acids Research. — 2009. — Т. 38, suppl_1. — С. D750—D753.

139. *Kuribayashi T.* Elimination half-lives of interleukin-6 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 synthesized in response to inflammatory stimulation in rats [Текст] // Laboratory Animal Research. — 2018. — Т. 34, № 2. — С. 80.

140. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course [Текст] / T. C. Jones [и др.] // Science. — 2021. — Т. 373, № 6551.

141. The total number and mass of SARS-CoV-2 virions [Текст] / R. Sender [и др.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2021. — Т. 118, № 25.

142. SARS-CoV-2 viral load assessment in respiratory samples [Текст] / S. Kleiboeker [и др.] // Journal of Clinical Virology. — 2020. — Т. 129. — С. 104439.

143. Cellular Immune Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection in Senescent BALB/c Mice: CD4 + T Cells Are Important in Control of SARS-CoV Infection [Текст] / J. Chen [и др.] // Journal of Virology. — 2010. — Т. 84, № 3. — С. 1289—1301.

Приложение А

Основы для построения и исследования предложенных моделей иммунного ответа

А.1 Обоснование моделей

Для модели врожденного иммунного ответа приняты следующие предположения:

- Вирусы заражают эпителиальные клетки [106].
- Инфицированные эпителиальные клетки производят вирусные частицы [120].
- Инфицированные эпителиальные клетки стимулируют секрецию интерферона [107].
- Вирусы заражают макрофаги и дендритные клетки [106].
- Инфицированные вирусом типа SARS-CoV макрофаги и дендритные клетки не производят вирусные частицы [109; 110].
- Инфицированные макрофаги и дендритные клетки стимулируют секрецию интерферона [107].
- Вирус подавляет производство интерферона [121].
- Интерферон подавляет производство вирусных частиц инфицированными эпителиальными клетками [112; 121].

Кроме того, для моделирования цитокинового шторма учитываются следующие сведения:

- Интерферон активирует производство про-воспалительных цитокинов [116; 117].
- Произведенные после заражения макрофаги склонны к более активному производству про-воспалительных цитокинов [122].

– Концентрация вируса влияет на выработку про-воспалительных цитокинов [123].

При построении модели цитокинового шторма мы учитываем производство цитокинов зараженными клетками. В недавних исследованиях указывается, что восполительные цитокины могут активировать гибель клеток, что, в свою очередь, приводит к дальнейшей секреции цитокинов [119; 124].

Для модели приобретённого иммунного ответа приняты следующие предположения:

– Приобретённый иммунный ответ начинает свою работу с клеточного ответа примерно с 6-го дня после заражения а с 8-го дня появляются ранние антитела [115].
– Инфицированные антигенпрезентирующие клетки инициируют приобретённый иммунный ответ путем активации наивных Т-лимфоцитов [22; 24].
– Т-лимфоциты дифференцируются в CD4+ и CD8+ клетки [26—28; 125].
– Активированные цитотоксические Т-лимфоциты устраняют инфицированные вирусом клетки [29; 126].
– Активированные Т-хелперы индуцируют дифференцировку В-лимфоцитов [30; 31; 127].
– В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки [128; 129].
– Плазматические клетки вырабатывают антитела [32; 33; 130].
– Антитела распознают и нейтрализуют чужеродные объекты, такие как вирусы [131—133].

Подбор параметров

Модель врожденного иммунного ответа состоит из 6 уравнений и 15 параметров. Для моделирования цитокинового шторма к модели врожденного иммунного ответа добавляются одно уравнение и 8 параметров. Для полной модели иммунного ответа к модели врожденного иммунного ответа мы добавляем 6 уравнений и 16 параметров, которые соответствуют характеристикам при-

обретённого иммунного ответа.Ряд параметров соответствует установленным значениям в работе [52], где предлагается математическая модель иммунного ответа на вирус гриппа А. К этим параметрам относятся: начальные концентрации эпителиальных клеток ($E_0 = 5 \cdot 10^5$ клеток/мл), клеток иммунного ответа ($C_0 = 10^3$ клеток/мл), таких как макрофаги и дендритные клетки, а также константа скорости нейтрализации вируса единицей антивирусного антитела ($\gamma_3 = 0.004$ (день)$^{-1}$(единиц/мл)). Константы скорости гибели не-инфицированных и инфицированных клеток врожденного иммунного ответа ($k_3 = 0.001$ и $\sigma_2 = 2.9$ день$^{-1}$, соответственно). Другие фиксированные параметры, такие как константы скоростей гибели инфицированных эпителиальных клеток ($\sigma_1 = 1.2$ день$^{-1}$) и элиминации вируса ($\sigma_3 = 1$ день$^{-1}$) устанавливаются на основе работ [44] и [51].

Значения, соответствующие параметрам приобретённого иммунного ответа, таким как: скорость гибели инфицированных эпителиальных клеток из-за T_8 ($\gamma_1 = 1.19 \cdot 10^{-3}$ (клеток·день)$^{-1}$) и скорость дифференцировки Т-хелперных клеток ($h_1^0 = 1.51$ (клеток·день)$^{-1}$) также подтверждаются в работах [134] и [56], соответственно. Параметр, соответствующий скорости гибели антител ($\sigma_8 = 0.04$ день$^{-1}$) обоснован в работах [3; 50] и [52].

Значение, заданное константой деградации интерферона ($\sigma_4 = 1$ день$^{-1}$), сопоставимо с максимальным половинным временем жизни интерферона I типа $\approx$ 16ч. [135; 136]. Установленные скорости гибели Т-хелперных клеток ($\sigma_5 = 0.023$ день$^{-1}$) и цитотоксических Т клеток ($\sigma_6 = 0.031$ день$^{-1}$) эквивалентны ≈ 30.13 и ≈ 22.36 дней, соответственно. Эти значения находятся в пределах доверительного интервала, установленного для времени жизни этих клеток [137]. Скорость гибели активированных В-клеток ($\sigma_7 = 0.028$ день$^{-1}$) ≈ 24.75 дней согласуется с тем, что наблюдается в [138].

Модель цитокинового шторма дает нам общую картину развития этой физиологической реакции. В этой части модели мы определяем константу скорости элиминации провоспалительных цитокинов ($\sigma_S = 0.25$ день$^{-1}$), эк-

вивалентной периоду жизни 66 часов. Это приблизительное значение входит в наблюдаемый интервал элиминации различных цитокинов [139].

Следующая группа параметров оценивалась на на основании значений, приведенных в аналогичных работах. Предлагаемое значение для константы скорости гибели неинфицированных эпителиальных клеток ($k_1 = 4 \cdot 10^{-3}$ день$^{-1}$) позволяет нам исследовать случай бистабильности системы. Эта константа сохраняет порядок аналогичного параметра в работе [52]. Константа скорости репликации вируса $f_0 = 1900$ (клеток·день)$^{-1}$(копий/мл) в четыре раза выше подобного значения в работе [50], однако это согласуется с наблюдением, что около $10^3 - 10^4$ вирусных частиц высвобождаются из одной инфицированной клетки в течение дня. С другой стороны, значение нашей константы скорости синтеза интерферона инфицированными клетками, $g_0 = 500$ (пг/мл)(клеток·день)$^{-1}$, в четыре раза меньше своего аналога в этой же работе. Считаем такие допущения позволительными, поскольку текущие значения параметров не отличаются радикально от значений, ранее оцененных в аналогичных работах. Кроме того, учитывая особенности вирусов типа SARS-CoV и построение самой модели, эти параметры могут быть иными.

Завершая этот параграф, следует подчеркнуть, что для первичной качественной оценки воспалительной реакции организма при цитокиновом шторме в силу общности модели значения некоторых параметров оцениваются впервые. Все значения параметров варьируются для оценки их роли на поведение системы. Влияние каждого из параметров на систему уравнений оценивается и детализируется на протяжении всей этой работы в соответствующем разделе.

Качественное сопоставление с клиническими данными

Первые численные результаты системы уравнений представлены в разделе врожденного иммунного ответа. В зависимости от начальной вирусной нагрузки максимальная вирусная нагрузка может принимать большие или малые значения, соответствующие различным формам протекания заболевания. Модель предсказывает различные пики инфекции для того или иного режима заболева-

ния. Концентрация вируса в этих пиках соответствуют уровням максимальных вирусных концентраций, $10^5 - 10^{10}$ копий/мл, наблюдаемых во время пандемии COVID-19 [140—142]. Динамика как инфицированных, так и неинфицированных эпителиальных клеток и АПК, описанных переменными E, E_v, C и C_v, соответствует динамике этих же переменных в работе [52], которые достигают схожих концентраций. Уровни интерферона сопоставимы с концентрациями, наблюдаемыми для SARS-CoV [143], также как и концентрация других про-воспалительных цитокинов.

A.2 Таблицы значений параметров и переменных для моделирования иммунного ответа

Таблица 1 — Значения параметров для моделирования врожденного иммунного ответа

Параметр	Значение	Описание
E_0	5e5 [52]	Начальное количество эпителиальных клеток (клеток/мл)
C_0	1000 [52]	Начальное количество дендритных клеток и макрофаги (клеток/мл)
k_1	$4 \cdot 10^{-3}$ [52]	Константа скорости гибели и производства неинфицированных эпителиальных клеток (день$^{-1}$)
k_2	$7 \cdot 10^{-8}$	Константа скорости заражения эпителиальных клеток вирусом [день$^{-1}$(копий/мл)$^{-1}$]
k_3	0.001 [52]	Константа скорости гибели и производства неинфицированных дендритных клеток и макрофагов (день$^{-1}$)
k_4	10^{-5}	Константа скорости заражения вирусом дендритных клеток и макрофагов [день$^{-1}$(копий/мл)$^{-1}$]

Продолжение таблицы 1

Параметр	Значение	Описание
σ_1	1.2 [44; 52]	Константа скорости гибели инфицированных эпителиальных клеток инфицированных эпителиальных клеток (день$^{-1}$)
σ_2	2.9 [52]	Константа скорости гибели инфицированных дендритных клеток и макрофагов (день$^{-1}$)
σ_3	1 [51; 52]	Константа скорости элиминации вируса (день$^{-1}$)
σ_4	1 [135; 136]	Константа деградации интерферона (день$^{-1}$)
f_0	1900 [50]	Константа скорости репликации вируса (клеток·день)$^{-1}$(копий/мл)
f_1	0.001	Константа влияния интерферона на выработку вируса (пг/мл)$^{-1}$
κ	0.1	Коэффициент инфицированных эпителиальных клеток, стимулирующих секрецию интерферона (1)
g_0	500 [50]	Константа скорости синтеза интерферона (пг/мл)(клеток·день)$^{-1}$
g_1	$7.5 \cdot 10^{-6}$	Константа влияния вируса на выработку интерферона (копий/мл)$^{-1}$

Таблица 2 — Значения параметров для моделирования приобретённого иммунного ответа

Параметр	Значение	Описание
h_0	1	Скорость выработки наивных Т-лимфоцитов (клеток/мл)
h_1^0	1.51 [52; 56]	Скорость дифференцировки Т-хелперных клеток (CD4+) [(клеток·день)$^{-1}$]
h_1^1	0.001	Скорость дифференцировки Т-хелперных клеток (CD4+) (клеток$^{-1}$)
h_2^0	0.85	Скорость дифференцировки цитотоксических

Продолжение таблицы 2

Параметр	Значение	Описание
		Т-клеток (CD8+) [(клеток·день)$^{-1}$]
h_2^1	0.1	Скорость дифференцировки цитотоксических
		Т-клеток (CD8+) (клеток$^{-1}$)
q_0	1	Скорость выработки наивных
		В-лимфоцитов (клеток/день)
q_1^0	$6.25 \cdot 10^{-3}$	Скорость дифференцировки активированных
		В-клеток [(клеток·день)$^{-1}$]
q_1^1	$1.68 \cdot 10^{-2}$	Скорость дифференцировки активированных
		В-клеток (клеток$^{-1}$)
σ_5	0.023 [137]	Скорость гибели Т-хелперных
		клеток (CD4+) (день$^{-1}$)
σ_6	0.031 [137]	Скорость гибели Т-клеток (CD8+) (день$^{-1}$)
σ_7	0.028 [138]	Скорость гибели активированных
		В-клеток (день$^{-1}$)
σ_8	0.04	Скорость гибели антител (день$^{-1}$)
	[3; 50; 52]	
k_5	1205.63	Скорость секреции антител [(клеток·день)$^{-1}$(единиц/мл)]
γ_1	$1.19 \cdot 10^{-3}$	Скорость гибели инфицированных
	[52; 134]	эпителиальных клеток из-за T_8 [(клеток·день)$^{-1}$]
γ_2	0.01	Скорость гибели инфицированных
		Антигенпрезентирующих клеток из-за T_8 [(клеток·день)$^{-1}$]
γ_3	0.004 [52]	Константа скорости нейтрализации вируса
		единицей антивирусного антитела
		[(день)$^{-1}$(копий или единиц/мл)]

Таблица 3 — Значения параметров для моделирования цитокинового шторма

Параметр	Значение	Описание
r_1	3	Константа скорости производства АПК
		под влиянием провоспалительных цитокинов
		(клеток/мл)(пг/мл)$^{-1}$
r_2	0.1	Константа скорости производства АПК
		под влиянием провоспалительных цитокинов

Продолжение таблицы 3

Параметр	Значение	Описание
		$(\text{пг/мл})^{-1}$
r_3	1	Константа скорости производства провоспалительных цитокинов $(\text{клеток·день})^{-1}$
r_4	0.1	Константа скорости производства провоспалительных цитокинов $(\text{пг/мл})^{-1}$
p_1	0.4	Константа скорости производства провоспалительных цитокинов вирусом (пг)$(\text{копий·день})^{-1}$
p_2	10	Константа влияния вируса на производство провоспалительных цитокинов $(\text{копий/мл})^{-1}$
p_3	0.2	Константа влияния интерферона на производство провоспалительных цитокинов $(\text{пг/мл})^{-1}$
σ_S	0.25 [139]	Константа скорости элиминации провоспалительных цитокинов (день^{-1})

Таблица 4 — Начальные условия переменных моделей иммунного ответа

Переменная	Начальное условие	Описание
E	$5 \cdot 10^5$ [52]	Не-инфицированные эпителиальные клетки (клеток/мл)
E_v	0	Инфицированные эпителиальные клетки (клеток/мл)
C	0 и 10^3 [52]	Неинфицированные дендритные клетки и макрофаги (клеток/мл)
C_v	0	Инфицированные дендритные клетки и макрофаги (клеток/мл)
V	варьируется	Вирусная нагрузка (копий/мл)
I	0	Интерферон (пг/мл)
S	0	Провоспалительные цитокины (пг/мл)
T_n	2e3	Наивные Т-лимфоциты
T_4	0	Т-хелперы
T_8	0	Т-киллеры

Продолжение таблицы 4

Переменная	Начальное условие	Описание
B_n	1e3	Наивные В-лимфоциты
B	0	Активированные клетки B_n
A	0	Титр противовирусных антител