

УДК: 517.929:57

Моделирование начального периода развития инфекции ВИЧ-1 в лимфоузле на основе дифференциальных уравнений с запаздыванием

Н. В. Перцев^{1,2,а}, К. К. Логинов^{1,2,б}

¹Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН,

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр-кт ак. Коптюга, д. 4

²Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН,

Россия, 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8

E-mail: ^а homlab@ya.ru, ^б kloginov85@mail.ru

Получено 08.09.2025, после доработки – 06.10.2025.

Принято к публикации 11.11.2025.

Представлена математическая модель, описывающая динамику инфекции ВИЧ-1 в отдельно взятом лимфоузле в начальный период развития инфекции. В рамках модели инфицирование индивидуума задается неотрицательной финитной функцией, описывающей скорость поступления первоначальных вирусных частиц в лимфоузел. Уравнения модели построены с учетом следующих факторов: 1) взаимодействие вирусных частиц с наивными Т-лимфоцитами CD4+, находящимися в различных фазах клеточного цикла; 2) контактное взаимодействие между размножающимися наивными Т-лимфоцитами CD4+ и инфицированными Т-лимфоцитами CD4+, производящими вирусные частицы. Спецификой контактных межклеточных взаимодействий является образование комплексов, состоящих из пар указанных клеток. Длительности существования комплексов задаются функциями распределения на конечных промежутках времени. Модель записана в форме высокоразмерной системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием, включая два уравнения с распределенным запаздыванием, и дополнена неотрицательными начальными данными. При отсутствии инфекции ВИЧ-1 модель сводится к четырем дифференциальным уравнениям с запаздыванием, описывающим численность наивных Т-лимфоцитов CD4+ в различных фазах клеточного цикла. Показана глобальная разрешимость модели (существование и единственность решения на полуоси) и установлена неотрицательность компонент решения. Для проведения вычислительных экспериментов с моделью разработан алгоритм численного решения используемой системы дифференциальных уравнений на основе полуявной схемы Эйлера для случая равномерного распределения длительностей существования комплексов. Представлены результаты вычислительных экспериментов, направленных на приближение численного решения модели к описанию кинетики развития инфекции ВИЧ-1 в ее острой фазе, включая фазу эклипса. В качестве наблюдаемой использована переменная, описывающая количество вирусных частиц на один миллилитр крови на 10–12-е сутки после начала острой инфекции. Численно исследована динамика наблюдаемой переменной в зависимости от вариации параметров модели, отражающих закономерности формирования комплексов и образования клеток, производящих вирусные частицы. Показана возможность затухания инфекции ВИЧ-1 в лимфоузле при определенных значениях некоторых из параметров модели.

Ключевые слова: инфекция ВИЧ-1, лимфатический узел, наивные Т-лимфоциты CD4+, дифференциальные уравнения с запаздыванием, вычислительный эксперимент

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 23-11-00116 (<https://rscf.ru/project/23-11-00116>).

UDC: 517.929:57

Modeling the initial period of HIV-1 infection spread in the lymph node based on delay differential equations

N. V. Pertsev^{1,2,a}, K. K. Loginov^{1,2,b}

¹Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
4 Acad. Koptyug ave., Novosibirsk, 630090, Russia

²Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences,
8 Gubkin st., Moscow, 119333, Russia

E-mail: ^a homlab@ya.ru, ^b kloginov85@mail.ru

Received 08.09.2025, after completion – 06.10.2025.

Accepted for publication 11.11.2025.

A mathematical model describing the dynamics of HIV-1 infection in a single lymph node during the initial period of infection development is presented. Within the framework of the model, the infection of an individual is set by a non-negative finite function describing the rate of entry of the initial viral particles into the lymph node. The equations of the model are derived with consideration of two factors: 1) the interaction of viral particles with naive CD4+ T lymphocytes in various phases of the cell cycle; 2) contact interaction between multiplying naive CD4+ T lymphocytes and infected CD4+ T lymphocytes producing viral particles. The specific feature of intercellular contact interactions is the formation of complexes consisting of pairs of these cells. The duration of the complexes' existence is determined by the distribution functions over finite time intervals. The model is presented as a high-dimensional system of nonlinear delay differential equations, including two equations with distributed delay, and is supplemented with non-negative initial data. In the absence of HIV-1 infection, the model is reduced to four delay differential equations describing the number of naive CD4+ T-lymphocytes in different phases of the cell cycle. The global solvability of the model (the existence and uniqueness of the solution on the semi-axis) is determined, and the non-negativity of the solution components is established. To carry out computational experiments with the model, an algorithm for numerically solving the used system of differential equations are developed based on the semi-implicit Euler scheme for the case of uniform distribution of durations of the complexes existence. The results of computational experiments aimed at approximation the numerical solution of the model to describing the kinetics of HIV-1 infection spread in its acute phase, including the eclipse phase, are presented. The variable used as the observable is the variable describing the number of viral particles per milliliter of blood on days 10–12 after the onset of acute infection. The dynamics of the observable variable is numerically studied depending on the variation of the model parameters reflecting the patterns of complex formation and the formation of cells producing viral particles. The possibility of attenuation of HIV-1 infection in the lymph node at certain values of some of the model parameters is shown.

Keywords: HIV-1 infection, lymph node, naive CD4+ T lymphocytes, delay differential equations, computational experiment

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2025, vol. 17, no. 6, pp. 1181–1203 (Russian).

This work was supported by the Russian Science Foundation, project No. 23-11-00116 (<https://rscf.ru/project/23-11-00116>).

Введение

Математическое моделирование динамики инфекции ВИЧ-1 в организме инфицированного индивидуума представляет собой одно из активно развивающихся направлений математической иммунологии. В течение нескольких последних десятилетий построен ряд математических моделей динамики инфекции ВИЧ-1, направленных на решение следующих задач: а) изучение основных закономерностей динамики инфекции ВИЧ-1 в организме инфицированного индивидуума; б) оценка эффективности лекарственных препаратов, направленных на блокировку контактов вирусных частиц и Т-лимфоцитов CD4+ (клеток-мишеней для вирусов), а также препаратов, влияющих на процессы сборки вирусных частиц в инфицированных клетках-мишениях; в) обработка реальных данных с целью оценивания параметров математических моделей, отражающих те или иные закономерности динамики инфекции ВИЧ-1. Основные подходы к моделированию динамики инфекции ВИЧ-1 в организме инфицированного индивидуума заложены в работах А. С. Перельсона с соавторами (см., например, [Perelson et al., 1993; Perelson, Nelson, 1999; Nelson, Perelson, 2002]). Обзор относительно ранних публикаций, посвященных решению перечисленных задач, включая медико-биологические и клинические сведения относительно инфекции ВИЧ-1, приведен, например, в работах [Bocharov et al., 2012; Черешнев и др., 2016].

Современные, как и более ранние, математические модели динамики инфекции ВИЧ-1 в организме инфицированного индивидуума опираются в основном на системы обыкновенных дифференциальных уравнений, включая уравнения с запаздыванием. В работах [Banks, Bortz, 2005; Pawelek et al., 2012; Pitchaimani, Monica, 2015; Pertsev et al., 2020; Wang et al., 2023] изучались свойства решений моделей, интерпретируемых как возможное искоренение инфекции или ее переход в затяжную (хроническую) форму. Здесь использованы стандартные методы анализа решений: асимптотическая устойчивость или неустойчивость положений равновесия, нахождение выражений для базового репродуктивного числа R_0 , интерпретация поведения решений моделей при $R_0 < 1$, $R_0 > 1$, оценка времени до попадания решений в окрестность того или иного положения равновесия, наличие и форма колебаний и т. д.

В работах [Nakaoka et al., 2016; Savinkov et al., 2020; Перцев, 2021] рассмотрены вопросы построения компартментных моделей, описывающих распространение инфекции ВИЧ-1 по организму инфицированного индивидуума. В качестве компартментных моделей предложено использовать высокоразмерные системы дифференциальных уравнений, отражающие процессы циркуляции вирусных частиц и клеток по лимфоидной и кровеносной системам человека, представленным в форме ориентированного графа. Работы [Deng et al., 2024; Murugan, Mani, 2025] содержат результаты моделирования динамики инфекции ВИЧ-1 с использованием антиретровирусной терапии. В [Deng et al., 2024; Murugan, Mani, 2025], так же как и в [Mainou et al., 2024], использованы методы оценивания параметров моделей на основе обработки реальных клинических данных. Работы [Shcherbatova et al., 2020; Ghosh, Roy, 2025] отражают современные тенденции в моделировании динамики инфекции ВИЧ-1, связанные с изучением процессов, происходящих в отдельно взятой инфицированной вирусом клетке-мишени (процессы, связанные с внутриклеточной репликацией вирусных частиц). Полное и успешное завершение процессов, обеспечивающих последующую репликацию вирусных частиц, приводит к образованию продуктивно инфицированной клетки, т. е. клетки, производящей новые вирусные частицы.

Важным аспектом в разработке математических моделей динамики инфекции ВИЧ-1 в организме инфицированного индивидуума является учет межклеточных взаимодействий. Взаимодействие клеток-мишеней с продуктивно инфицированными клетками приводит к появлению новых инфицированных клеток в дополнение к процессу их образования за счет взаимодействия клеток-мишеней с вирусными частицами. Математические модели, учитывающие межклеточные взаимодействия, приведены, например, в работах [Rong et al., 2023; Guo et al., 2021]. Популяция инфицированных клеток может содержать латентно инфицированные клетки, не способные

к производству вирусных частиц. Латентно инфицированные клетки представляют собой резервуар инфекции ВИЧ-1 и могут превратиться в продуктивно инфицированные клетки в результате некоторой стимуляции. Одна из моделей, в которой учитывается популяция латентно инфицированных Т-лимфоцитов CD4+, приведена в работе [Pankavich, 2016].

Отметим, что многие из перечисленных выше моделей предполагают, что популяция Т-лимфоцитов CD4+ представлена клетками, находящимися в состоянии покоя (отсутствует размножение этих клеток). Кроме того, в некоторых из моделей (основанных на подходе А. С. Перельсона) не учитывается расход вирусных частиц при их взаимодействии с клетками-мишениями, а снижение численности популяции вирусных частиц описывается линейными слагаемыми, отражающими процесс естественной гибели.

Настоящая работа продолжает исследование [Перцев, Логинов, 2025] по математическому моделированию динамики инфекции ВИЧ-1 в отдельно взятом лимфоузле. Основное внимание в статье уделяется развитию и исследованию варианта математической модели, описывающей динамику неоднородной популяции неинфицированных и инфицированных Т-лимфоцитов CD4+ в начальном периоде развития инфекции ВИЧ-1 в лимфоузле (10–15 суток после проникновения вирионов — зрелых вирусных частиц — в лимфоузел). Здесь и далее используются следующие термины. Под наивными понимаются Т-лимфоциты CD4+, которые еще не встречались с вирионами или вирусными молекулами — антигенами — в процессе развития инфекции ВИЧ-1 в лимфоузле; латентно инфицированные Т-лимфоциты CD4+ — инфицированные вирусом Т-лимфоциты CD4+, не способные без дополнительной стимуляции к производству вирусных частиц; продуктивно инфицированные Т-лимфоциты CD4+ — инфицированные вирусом Т-лимфоциты CD4+, производящие вирусные частицы.

Изучаемая ниже модель строится с учетом следующих предположений:

- H1) клетки-мишени включают популяцию наивных Т-лимфоцитов CD4+, находящихся как в состоянии покоя, так и подверженных фоновой или гомеостатической пролиферации;
- H2) инфицирование индивидуума задается неотрицательной функцией, описывающей скорость поступления первоначальных вирусных частиц в лимфоузел в течение относительно короткого промежутка времени;
- H3) взаимодействие вирионов с наивными Т-лимфоцитами CD4+, находящимися в состоянии покоя (фаза G_0 клеточного цикла), приводит к формированию латентно инфицированных клеток;
- H4) взаимодействие вирионов и (или) продуктивно инфицированных Т-лимфоцитов CD4+ с наивными Т-лимфоцитами CD4+, находящимися в процессе размножения (фазы G_1 , S - G_2 - M клеточного цикла), приводит к появлению новых продуктивно инфицированных Т-лимфоцитов CD4+;
- H5) имеет место отток наивных Т-лимфоцитов CD4+, латентно инфицированных Т-лимфоцитов CD4+ и вирусных частиц из лимфоузла и возвращение части клеток и вирусных частиц в лимфоузел после их циркуляции по организму инфицированного индивидуума;
- H6) продуктивно инфицированные Т-лимфоциты CD4+ производят незрелые вирусные частицы, которые после нахождения в промежуточной стадии развития превращаются в зрелые вирусные частицы — вирионы;
- H7) зрелые вирусные частицы (вирионы) поглощаются наивными Т-лимфоцитами CD4+ в результате осуществления их взаимодействия.

Мотивация построения модели обусловлена работой [Graw, Perelson, 2016]. В этой работе отмечено, что контактное взаимодействие размножающихся наивных и продуктивно инфицированных Т-лимфоцитов CD4+ приводит к формированию неких каналов или трубочек, по которым в еще неинфицированную клетку переносятся отдельные компоненты, необходимые для сборки вирусных частиц. Длительность переноса компонент, необходимых для сборки вирусных частиц, составляет от 10 минут до нескольких часов *in vitro*. Поэтому математическая модель должна предусматривать формирование и распад комплексов, состоящих из пар указанных клеток, осуществивших контактное взаимодействие. Часть клеток, возникающих после распада комплексов, может погибать или пополнять популяцию инфицированных Т-лимфоцитов CD4+. Длительности существования указанных комплексов могут описываться функциями распределения, сосредоточенными на конечных промежутках времени. Как следствие, уравнения модели должны строиться с учетом распределенного запаздывания. Отметим, что предположение Н4 в относительно простой форме отражает локальные контактные взаимодействия между продуктивно инфицированными Т-лимфоцитами CD4+ и наивными Т-лимфоцитами CD4+, находящимися в процессе размножения. Здесь неявно предполагается, что указанные контакты возможны только среди размножающихся клеток и не затрагивают наивных Т-лимфоцитов CD4+, находящихся в состоянии покоя и распределенных по Т-зоне лимфоузла.

В качестве дополнительного фактора в модели учитывается тот факт, что продолжительность жизни различных субпопуляций Т-лимфоцитов варьирует в широком диапазоне и составляет месяцы и годы (некоторые числовые значения приведены в работах [Ярилин, 2010, с. 385] и [Перцев и др., 2022]). Поскольку динамика развития инфекции ВИЧ-1 в лимфоузле изучается в течение относительно короткого начального периода, то в математической модели не обязательно учитывать естественную гибель наивных Т-лимфоцитов CD4+.

Новизна и оригинальность представленной в статье модели обусловлены использованием предположений Н1, Н2, Н3, Н4, которые в совокупности не встречались в ранее опубликованных работах различных авторов.

Целью работы является исследование условий развития или затухания инфекции ВИЧ-1 в лимфоузле за счет взаимодействия вирионов и продуктивно инфицированных Т-лимфоцитов CD4+ с наивными Т-лимфоцитами CD4+, находящимися в фазах G_1 и $S-G_2-M$ клеточного цикла, а также взаимодействия вирионов с наивными Т-лимфоцитами CD4+, пребывающими в состоянии покоя (фаза G_0 клеточного цикла). В задачи работы входят: 1) построение уравнений модели и анализ ее разрешимости; 2) построение численной схемы для проведения вычислительных экспериментов с моделью; 3) подбор параметров модели с целью подгонки численного решения модели к описанию кинетики развития инфекции ВИЧ-1 в ее острой фазе, включая фазу эклипса [Черешнев и др., 2012]; 4) численное исследование поведения решений модели при вариации параметров, отражающих интенсивности и длительности процессов межклеточных контактных взаимодействий.

Уравнения модели

Для построения уравнений модели используем некоторое обобщение результатов работы [Перцев, Логинов, 2025], относящихся к динамике популяции наивных и инфицированных Т-лимфоцитов CD4+. Наивные Т-лимфоциты CD4+ представляют собой не только клетки-мишени для вирионов, но могут участвовать и в локальных контактных взаимодействиях с продуктивно инфицированными Т-лимфоцитами CD4+. Появление первоначальной группы продуктивно инфицированных Т-лимфоцитов CD4+ обусловлено взаимодействием вирионов и наивных Т-лимфоцитов CD4+, находящихся в фазах G_1 , $S-G_2-M$ клеточного цикла. Взаимодействие

вироидов и наивных Т-лимфоцитов CD4+, находящихся в фазе G_0 клеточного цикла, приводит к образованию латентно инфицированных клеток. Пусть далее сокращение «ЛУ» означает «лимфоузел».

Уравнения модели без учета инфекции ВИЧ-1

Рассмотрим уравнения модели, предполагая, что инфекция ВИЧ-1 отсутствует в организме индивидуума. Примем, что в ЛУ находятся клетки следующих популяций: T_0 — наивные Т-лимфоциты CD4+ в состоянии покоя (фаза G_0 клеточного цикла), T_1 , T_2 — наивные Т-лимфоциты CD4+, находящиеся соответственно в фазах G_1 и S - G_2 - M клеточного цикла, T_3 — потомки прекративших деление наивных Т-лимфоцитов CD4+. Клетки T_3 находятся в фазе G_0 клеточного цикла и не подвержены фоновой или гомеостатической пролиферации. Обозначим через $T_0(t)$, $T_1(t)$, $T_2(t)$, $T_3(t)$ численность популяций клеток T_0 , T_1 , T_2 , T_3 в ЛУ в момент времени t .

Полагаем, что клетки T_0 , впервые попадающие в ЛУ, образуются в лимфоидных органах и со скоростью $\rho_{T_0} > 0$ поступают в ЛУ. Принимаем, что клетки T_0 , T_3 могут покидать ЛУ с интенсивностями $\beta_{T_0} > 0$, $\beta_{T_3} > 0$, циркулировать по лимфоидной и кровеносной системам организма и доля $0 < \sigma_{T_0} < 1$, $0 < \sigma_{T_3} < 1$ этих клеток способна возвращаться обратно в ЛУ. Длительности циркуляции указанных клеток зададим с помощью констант $\tau_{T_0} > 0$, $\tau_{T_3} > 0$.

Клетки T_1 возникают из клеток T_0 , активированных к размножению с интенсивностью $r_{T_0} > 0$. Клетки T_1 покидают фазу G_1 клеточного цикла с интенсивностью $\nu_{T_1} + \lambda_{T_1}$, причем с интенсивностью $\nu_{T_1} > 0$ превращаются в клетки T_2 , с интенсивностью $\lambda_{T_1} > 0$ — в клетки T_3 . Клетки T_2 покидают фазы S - G_2 - M клеточного цикла с интенсивностью $\nu_{T_2} > 0$. Принимаем, что численность потомства, образующегося в результате деления клеток T_2 , регулируется с помощью функции

$$\varphi(T_{\text{sum}}(t)) = \max \left\{ 0; 1 - \frac{T_{\text{sum}}(t)}{T_{\text{max}}} \right\},$$

которая учитывает нехватку для указанных клеток некоторых ресурсов или пространственные ограничения в ЛУ. Константа $T_{\text{max}} > 0$ интерпретируется как емкость Т-зоны ЛУ для Т-лимфоцитов, переменная

$$T_{\text{sum}}(t) = T_0(t) + T_1(t) + T_2(t) + T_3(t)$$

задает общую численность популяции Т-лимфоцитов CD4+, находящихся в ЛУ в момент времени t .

Система уравнений для переменных $T_0(t)$, $T_1(t)$, $T_2(t)$, $T_3(t)$ имеет следующий вид:

$$\frac{dT_0(t)}{dt} = \rho_{T_0} + \sigma_{T_0} \beta_{T_0} T_0 \left(t - \tau_{T_0} \right) - \left(\beta_{T_0} + r_{T_0} \right) T_0(t), \quad (1)$$

$$\frac{dT_1(t)}{dt} = r_{T_0} T_0(t) + 2\varphi(T_{\text{sum}}(t)) \nu_{T_2} T_2(t) - \left(\nu_{T_1} + \lambda_{T_1} \right) T_1(t), \quad (2)$$

$$\frac{dT_2(t)}{dt} = \nu_{T_1} T_1(t) - \nu_{T_2} T_2(t), \quad (3)$$

$$\frac{dT_3(t)}{dt} = \lambda_{T_1} T_1(t) + \sigma_{T_3} \beta_{T_3} T_3 \left(t - \tau_{T_3} \right) - \beta_{T_3} T_3(t). \quad (4)$$

В качестве решения системы (1)–(4) выберем положения равновесия с неотрицательными компонентами, а именно:

$$T_0(t) = T_0^*, \quad T_1(t) = T_1^*, \quad T_2(t) = T_2^*, \quad T_3(t) = T_3^*, \quad (5)$$

где набор $T_0^*, T_1^*, T_2^*, T_3^*$ из (5) представляет собой решение системы уравнений

$$0 = \rho_{T_0} + \sigma_{T_0} \beta_{T_0} T_0 - (\beta_{T_0} + r_{T_0}) T_0, \quad T_0 \geq 0, \quad (6)$$

$$0 = r_{T_0} T_0 + 2\varphi(T_{\text{sum}}) \nu_{T_2} T_2 - (\nu_{T_1} + \lambda_{T_1}) T_1, \quad T_1 \geq 0, \quad (7)$$

$$0 = \nu_{T_1} T_1 - \nu_{T_2} T_2, \quad T_2 \geq 0, \quad (8)$$

$$0 = \lambda_{T_1} T_1 + \sigma_{T_3} \beta_{T_3} T_3 - \beta_{T_3} T_3, \quad T_3 \geq 0. \quad (9)$$

Из (6)–(9) находим, что компоненты (5) задаются соотношениями

$$T_0^* = \frac{\rho_{T_0}}{\beta_{T_0} (1 - \sigma_{T_0}) + r_{T_0}}, \quad (10)$$

$$T_2^* = \frac{\nu_{T_1} T_1^*}{\nu_{T_2}} = c_{2,1} T_1^*, \quad T_3^* = \frac{\lambda_{T_1} T_1^*}{\beta_{T_3} (1 - \sigma_{T_3})} = c_{3,1} T_1^*, \quad (11)$$

$$\varphi(T_{\text{sum}}^*) = \max \left\{ 0; 1 - \frac{T_0^* + (1 + c_{2,1} + c_{3,1}) T_1^*}{T_{\text{max}}} \right\}, \quad (12)$$

где компонента T_1^* с необходимостью удовлетворяет уравнению

$$(\nu_{T_1} + \lambda_{T_1}) T_1^* = r_{T_0} T_0^* + 2\varphi(T_{\text{sum}}^*) \nu_{T_2} c_{2,1} T_1^*, \quad T_1^* \geq 0. \quad (13)$$

Опираясь на графический анализ и свойства квадратичной функции, устанавливаем, что уравнение (13) имеет единственное решение $T_1^{(*)} > 0$. Как следствие, получаем, что система (6)–(9) имеет ровно одно решение (5).

Уравнения модели с учетом инфекции ВИЧ-1

Развитие инфекции ВИЧ-1 в ЛУ будем изучать на промежутке времени $t \in [0, T_{\text{mod}}]$ длительностью 10–15 суток после проникновения в ЛУ некоторого количества первоначальных вирионов, попавших в организм инфицированного индивидуума (острая фаза кинетики инфекции ВИЧ-1, включая фазу эклипса [Черешнев и др., 2012]). Примем, что неотрицательная, непрерывная функция $\rho_V(t)$ задает скорость поступления первоначальных вирионов в ЛУ, $t \in [0, T_{\text{mod}}]$, и эта функция отлична от нуля только на относительно коротком промежутке времени $t \in (0, t_V) \subset [0, T_{\text{mod}}]$, $0 < t_V < T_{\text{mod}}$.

Введем следующие популяции клеток, вирусных частиц и комплексов, находящихся в ЛУ:

T_0, T_1, T_2, T_3 — наивные Т-лимфоциты CD4+, указанные в предыдущем параграфе;

U — незрелые вирусные частицы;

V — зрелые вирусные частицы (вирионы);

I_3 — инфицированные Т-лимфоциты CD4+, производящие незрелые вирусные частицы U (продуктивно инфицированные клетки);

K_1 — временно существующие комплексы, образующиеся в результате контактного взаимодействия клеток T_1 и I_3 ;

K_2 — временно существующие комплексы, образующиеся в результате контактного взаимодействия клеток T_2 и I_3 ;

I_0 — инфицированные Т-лимфоциты CD4+, находящиеся в фазе G_0 клеточного цикла и возникающие в результате взаимодействия вирионов V с клетками T_0 или T_3 (латентно инфицированные клетки, не способные производить незрелые вирусные частицы U);

$I_{1,1}$ — инфицированные Т-лимфоциты CD4+, находящиеся в фазе G_1 клеточного цикла и возникающие в результате взаимодействия клеток T_1 и вирионов V ;

$I_{1,2}$ — инфицированные Т-лимфоциты CD4+, находящиеся в фазе G_1 клеточного цикла и образующиеся после распада комплексов K_1 ;

I_2 — инфицированные Т-лимфоциты CD4+, возникающие из клеток $I_{1,1}$, $I_{1,2}$, находящиеся в фазах S - G_2 - M клеточного цикла и способные к однократному делению с образованием клеток I_3 ;

$I_{2,1}$ — инфицированные Т-лимфоциты CD4+, возникающие в результате взаимодействия клеток T_2 и вирионов V и остановленные в фазе G_2 клеточного цикла (с последующим превращением в клетки I_3 без деления);

$I_{2,2}$ — инфицированные Т-лимфоциты CD4+, образующиеся после распада комплексов K_2 и остановленные в фазе G_2 клеточного цикла (с последующим превращением в клетки I_3 без деления).

В дополнение к $T_0(t)$, $T_1(t)$, $T_2(t)$, $T_3(t)$ введем набор переменных

$$U(t), \quad V(t), \quad I_0(t), \quad I_{1,1}(t), \quad I_{1,2}(t), \quad I_2(t), \quad I_{2,1}(t), \quad I_{2,2}(t), \quad I_3(t), \quad K_1(t), \quad K_2(t),$$

отражающих численность популяций вирусных частиц, популяций инфицированных Т-лимфоцитов CD4+ и численность комплексов, образованных парами (T_1, I_3) , (T_2, I_3) и находящихся в Т-зоне ЛУ в момент времени t .

Примем, что $t = 0$ означает начальный момент времени и при $t = 0$ в ЛУ присутствуют только клетки популяций T_0 , T_1 , T_2 , T_3 , численность которых задана положением равновесия (5), (10)–(13). При $t > 0$ со скоростью $\rho_V(t)$ в ЛУ начинают поступать вирионы V .

Перейдем к построению уравнений модели, полагая, что $t \geq 0$. Вместо функции $\varphi(T_{\text{sum}}(t))$ используем ее обобщение, а именно:

$$\begin{aligned} \varphi(\tilde{T}_{\text{sum}}(t)) &= \max \left\{ 0; 1 - \frac{\tilde{T}_{\text{sum}}(t)}{T_{\max}} \right\}, \\ \tilde{T}_{\text{sum}}(t) &= \sum_{j=0}^3 T_j(t) + I(t) + \alpha_K(K_1(t) + K_2(t)), \\ I(t) &= I_0(t) + I_{1,1}(t) + I_{1,2}(t) + I_2(t) + I_{2,1}(t) + I_{2,2}(t) + I_3(t), \end{aligned} \quad (14)$$

где константа $0 < \alpha_K \leq 2$ учитывает структуру и размер комплексов K_1 , K_2 , состоящих из пар соответствующих клеток.

Уравнения для переменных $T_0(t)$, $T_1(t)$, $T_2(t)$, $T_3(t)$:

$$\frac{dT_0(t)}{dt} = \rho_{T_0} + \sigma_{T_0} \beta_{T_0} T_0 \left(t - \tau_{T_0} \right) - \left(\beta_{T_0} + r_{T_0} + \gamma_{T_0,V} V(t) \right) T_0(t), \quad (15)$$

$$\frac{dT_1(t)}{dt} = r_{T_0} T_0(t) + 2\varphi(\tilde{T}_{\text{sum}}(t)) \nu_{T_2} T_2(t) - \left(\nu_{T_1} + \lambda_{T_1} + \gamma_{T_1,V} V(t) + \gamma_{T_1,I_3} I_3(t) \right) T_1(t), \quad (16)$$

$$\frac{dT_2(t)}{dt} = \nu_{T_1} T_1(t) - \left(\nu_{T_2} + \gamma_{T_2,V} V(t) + \gamma_{T_2,I_3} I_3(t) \right) T_2(t), \quad (17)$$

$$\frac{dT_3(t)}{dt} = \lambda_{T_1} T_1(t) + \sigma_{T_3} \beta_{T_3} T_3 \left(t - \tau_{T_3} \right) - \left(\beta_{T_3} + \gamma_{T_3,V} V(t) \right) T_3(t). \quad (18)$$

В (15)–(18) константы $\gamma_{T_j,V} > 0$ задают интенсивности взаимодействия клеток T_j с вирионами V в расчете на одну пару (T_j, V) , $j = 0, 1, 2, 3$. В (16), (17) константы $\gamma_{T_1,I_3} > 0$, $\gamma_{T_2,I_3} > 0$ означают интенсивности контактного взаимодействия клеток T_1 и T_2 с клетками I_3 в расчете соответственно на одну пару (T_1, I_3) , (T_2, I_3) . Функция $\varphi(\tilde{T}_{\text{sum}}(t))$ приведена в (14).

Уравнения для переменных $K_1(t)$, $K_2(t)$:

$$\frac{dK_1(t)}{dt} = \gamma_{T_1,I_3} T_1(t) I_3(t) - \int_0^{\omega_{K_1}} \gamma_{T_1,I_3} T_1(t-s) I_3(t-s) dF_{K_1}(s), \quad (19)$$

$$\frac{dK_2(t)}{dt} = \gamma_{T_2,I_3} T_2(t) I_3(t) - \int_0^{\omega_{K_2}} \gamma_{T_2,I_3} T_2(t-s) I_3(t-s) dF_{K_2}(s). \quad (20)$$

Константы γ_{T_1,I_3} , γ_{T_2,I_3} , используемые в (19), (20), приведены при описании уравнений (16), (17). В (19) функция распределения $F_{K_1}(s)$ задает длительность существования комплексов K_1 , образованных парами клеток (T_1, I_3) . Распределение $F_{K_1}(s)$ сосредоточено на конечном промежутке $s \in [0, \omega_{K_1}]$, $F_{K_1}(0) = 0$, $F_{K_1}(\omega_{K_1}) = 1$. Первое слагаемое в (19) задает скорость формирования комплексов K_1 в момент времени t . Второе слагаемое в (19) учитывает длительность существования комплексов K_1 , образованных до момента времени t , и отражает скорость их последующего распада в момент времени t . Аналогичный смысл имеют первое и второе слагаемые в уравнении (20) для комплексов K_2 . Распределение $F_{K_2}(s)$ сосредоточено на конечном промежутке $s \in [0, \omega_{K_2}]$, $F_{K_2}(0) = 0$, $F_{K_2}(\omega_{K_2}) = 1$.

Уравнения для переменных $I_0(t)$, $I_{1,1}(t)$, $I_{1,2}(t)$, $I_2(t)$:

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = \alpha_{T_0,V} \gamma_{T_0,V} T_0(t) V(t) + \alpha_{T_3,V} \gamma_{T_3,V} T_3(t) V(t) + \sigma_{I_0} \beta_{I_0} I_0(t - \tau_{I_0}) - \beta_{I_0} I_0(t), \quad (21)$$

$$\frac{dI_{1,1}(t)}{dt} = \alpha_{T_1,V} \gamma_{T_1,V} T_1(t) V(t) - \nu_{I_{1,1}} I_{1,1}(t), \quad (22)$$

$$\frac{dI_{1,2}(t)}{dt} = \alpha_{T_1,I_3} \int_0^{\omega_{K_1}} \gamma_{T_1,I_3} T_1(t-s) I_3(t-s) dF_{K_1}(s) - \nu_{I_{1,2}} I_{1,2}(t), \quad (23)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \nu_{I_{1,1}} I_{1,1}(t) + \nu_{I_{1,2}} I_{1,2}(t) - \nu_{I_2} I_2(t). \quad (24)$$

Обратимся к (21). Константы $\gamma_{T_0,V}$, $\gamma_{T_3,V}$ приведены при описании уравнений (15), (18). Константы $0 \leq \alpha_{T_0,V} \leq 1$, $0 \leq \alpha_{T_3,V} \leq 1$ означают соответственно доли клеток T_0 , T_3 , которые превращаются в клетки I_0 . Принимаем, что клетки I_0 могут покидать ЛУ с интенсивностью $\beta_{I_0} > 0$, циркулировать по лимфоидной и кровеносной системам организма и доля $0 < \sigma_{I_0} < 1$ этих клеток способна возвращаться обратно в ЛУ. Константа $\tau_{I_0} > 0$ задает длительность циркуляции клеток I_0 .

В (22), (23) константы $0 \leq \alpha_{T_1,V} \leq 1$, $0 \leq \alpha_{T_1,I_3} \leq 1$ означают доли клеток T_1 , превращающихся в клетки $I_{1,1}$, $I_{1,2}$ соответственно. Константы $\gamma_{T_1,V}$, γ_{T_1,I_3} приведены при описании уравнения (16). Константы $\nu_{I_{1,1}} > 0$, $\nu_{I_{1,2}} > 0$ задают интенсивности превращения клеток $I_{1,1}$, $I_{1,2}$ в клетки I_2 . Функция $F_{K_1}(s)$ и константа ω_{K_1} указаны при описании уравнения (19).

В (22), (23), (24) константы $\nu_{I_{1,1}} > 0$, $\nu_{I_{1,2}} > 0$ задают интенсивности превращения клеток $I_{1,1}$, $I_{1,2}$ в клетки I_2 . В (24) константа $\nu_{I_2} > 0$ означает интенсивность завершения процесса подготовки клеток I_2 к делению и превращению в клетки I_3 .

Уравнения для переменных $I_{2,1}(t)$, $I_{2,2}(t)$:

$$\frac{dI_{2,1}(t)}{dt} = \alpha_{T_2,V} \gamma_{T_2,V} T_2(t) V(t) - \nu_{I_{2,1}} I_{2,1}(t), \quad (25)$$

$$\frac{dI_{2,2}(t)}{dt} = \alpha_{T_2,I_3} \int_0^{\omega_{K_2}} \gamma_{T_2,I_3} T_2(t-s) I_3(t-s) dF_{K_2}(s) - \nu_{I_{2,2}} I_{2,2}(t). \quad (26)$$

Обратимся к (25), (26). Константы $\gamma_{T_2,V}$, γ_{T_2,I_3} приведены при описании уравнения (17). Константы $0 \leq \alpha_{T_2,V} \leq 1$, $0 \leq \alpha_{T_2,I_3} \leq 1$ означают доли клеток T_2 , превращающихся в клетки $I_{2,1}$, $I_{2,2}$ соответственно. Функция $F_{K_2}(s)$ и константа ω_{K_2} указаны при описании уравнения (20). Константы $\nu_{I_{2,1}} > 0$, $\nu_{I_{2,2}} > 0$ задают интенсивности превращения клеток $I_{2,1}$, $I_{2,2}$ в клетки I_3 без деления.

Уравнения для переменной $I_3(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dI_3(t)}{dt} = & 2\varphi(\tilde{T}_{\text{sum}}(t)) \nu_{I_2} I_2(t) + \nu_{I_{2,1}} I_{2,1}(t) + \nu_{I_{2,2}} I_{2,2}(t) + \delta_{T_1,I_3} \int_0^{\omega_{K_1}} \gamma_{T_1,I_3} T_1(t-s) I_3(t-s) dF_{K_1}(s) + \\ & + \delta_{T_2,I_3} \int_0^{\omega_{K_2}} \gamma_{T_2,I_3} T_2(t-s) I_3(t-s) dF_{K_2}(s) - \left(\mu_{I_3} + \gamma_{T_1,I_3} T_1(t) + \gamma_{T_2,I_3} T_2(t) \right) I_3(t). \end{aligned} \quad (27)$$

В (27) использованы константы ν_{I_2} , $\nu_{I_{2,1}}$, $\nu_{I_{2,2}}$, введенные при описании уравнений (24), (25), (26). Функция $\varphi(\tilde{T}_{\text{sum}}(t))$ приведена в (14). Функции $F_{K_1}(s)$, $F_{K_2}(s)$ и константы ω_{K_1} , ω_{K_2} приведены в (19), (20). Константы γ_{T_1,I_3} , γ_{T_2,I_3} указаны при описании уравнений (16), (17). Константы $0 \leq \delta_{T_1,I_3} \leq 1$, $0 \leq \delta_{T_2,I_3} \leq 1$ означают доли клеток I_3 , возникающих после распада комплексов K_1 , K_2 и сохраняющих свою способность к производству вирусных частиц U и контактным взаимодействиям с клетками T_1 , T_2 . Константа $\mu_{I_3} > 0$ задает интенсивность гибели клеток I_3 , обусловленную процессами производства вирусных частиц U .

Уравнения для переменных $U(t)$, $V(t)$:

$$\frac{dU(t)}{dt} = \eta_{I_3} I_3(t) - \mu_U U(t) - e^{-\mu_U \omega_U} \eta_{I_3} I_3(t - \omega_U), \quad (28)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \rho_V(t) + e^{-\mu_U \omega_U} \eta_{I_3} I_3(t - \omega_U) + \sigma_V \beta_V V(t - \tau_V) - \left(\mu_V + \beta_V + \sum_{k=0}^3 \gamma_{T_k,V} T_k(t) \right) V(t). \quad (29)$$

В (28) константа $\mu_U > 0$ — интенсивность гибели вирусных частиц U вследствие нарушения процесса их созревания. В (28), (29) константа $\eta_{I_3} > 0$ — интенсивность производства вирусных частиц U в расчете на одну клетку I_3 , константа $\omega_U > 0$ — длительность процесса созревания вирусных частиц U до их превращения в вирионы V . Константа $p_U = \exp\{-\mu_U \omega_U\}$ означает долю вирусных частиц U , доживших до их превращения в вирионы V .

В (29) функция $\rho_V(t)$ задает скорость поступления в ЛУ вирионов (см. начало этого параграфа). Константа $\mu_V > 0$ — интенсивность гибели вирионов V вследствие различных причин,

константа $\beta_V > 0$ — интенсивность миграционного оттока вирионов V из ЛУ. Константы $\tau_V > 0$ и $0 < \sigma_V < 1$ отражают циркуляцию вирионов V по лимфоидной и кровеносной системам индивидуума и возвращение части вирусных частиц обратно в ЛУ. Константы $\gamma_{T_j, V}$, $j = 0, 1, 2, 3$, указаны при описании уравнений (15)–(18).

Принимаем, что в каждом из уравнений (15)–(29) при $t = 0$ под производной соответствующей переменной понимается ее правосторонняя производная. Интегральные слагаемые, содержащие функции $F_{K_1}(s)$, $F_{K_2}(s)$, понимаются в терминах интеграла Римана–Стилтьеса. Положим

$$\omega_{\max} = \max \left\{ \tau_{T_0}, \tau_{T_3}, \omega_{K_1}, \omega_{K_2}, \tau_{I_0}, \omega_U, \tau_V \right\}.$$

Систему уравнений (15)–(29) дополним начальными данными, а именно:

$$\begin{aligned} T_0(a) &= T_0^*, \quad T_1(a) = T_1^*, \quad T_2(a) = T_2^*, \quad T_3(a) = T_3^*, \quad K_1(a) = K_2(a) = 0, \\ I_0(a) &= I_{1,1}(a) = I_{1,2}(a) = I_2(a) = I_{2,1}(a) = I_{2,2}(a) = I_3(a) = 0, \\ U(a) &= V(a) = 0, \quad a \in [-\omega_{\max}, 0]. \end{aligned} \quad (30)$$

Некоторые свойства решений уравнений модели

Структура уравнений системы (15)–(29) и начальных данных (30) позволяет формально переписать часть уравнений модели в интегральной форме, а уравнения модели — представить в виде двух блоков.

Уравнения первого блока:

$$K_1(t) = \int_0^{\omega_{K_1}} \left(1 - F_{K_1}(s)\right) \gamma_{T_1, I_3} T_1(t-s) I_3(t-s) ds, \quad (31)$$

$$K_2(t) = \int_0^{\omega_{K_2}} \left(1 - F_{K_2}(s)\right) \gamma_{T_2, I_3} T_2(t-s) I_3(t-s) ds, \quad (32)$$

$$U(t) = \int_0^{\omega_U} e^{-\mu_U s} \eta_{I_3} I_3(t-s) ds, \quad t \geq 0. \quad (33)$$

Уравнения второго блока:

$$\frac{dT_0(t)}{dt} = \rho_{T_0} + \sigma_{T_0} \beta_{T_0} T_0 \left(t - \tau_{T_0} \right) - \left(\beta_{T_0} + r_{T_0} + \gamma_{T_0, V} V(t) \right) T_0(t), \quad (34)$$

$$\frac{dT_1(t)}{dt} = r_{T_0} T_0(t) + 2\varphi(\tilde{T}_{\text{sum}}(t)) \nu_{T_2} T_2(t) - \left(\nu_{T_1} + \lambda_{T_1} + \gamma_{T_1, V} V(t) + \gamma_{T_1, I_3} I_3(t) \right) T_1(t), \quad (35)$$

$$\frac{dT_2(t)}{dt} = \nu_{T_1} T_1(t) - \left(\nu_{T_2} + \gamma_{T_2, V} V(t) + \gamma_{T_2, I_3} I_3(t) \right) T_2(t), \quad (36)$$

$$\frac{dT_3(t)}{dt} = \lambda_{T_1} T_1(t) + \sigma_{T_3} \beta_{T_3} T_3 \left(t - \tau_{T_3} \right) - \left(\beta_{T_3} + \gamma_{T_3, V} V(t) \right) T_3(t), \quad (37)$$

$$\frac{dI_0(t)}{dt} = \alpha_{T_0, V} \gamma_{T_0, V} T_0(t) V(t) + \alpha_{T_3, V} \gamma_{T_3, V} T_3(t) V(t) + \sigma_{I_0} \beta_{I_0} I_0 \left(t - \tau_{I_0} \right) - \beta_{I_0} I_0(t), \quad (38)$$

$$\frac{dI_{1,1}(t)}{dt} = \alpha_{T_1, V} \gamma_{T_1, V} T_1(t) V(t) - \nu_{I_{1,1}} I_{1,1}(t), \quad (39)$$

$$\frac{dI_{1,2}(t)}{dt} = \alpha_{T_1, I_3} \int_0^{\omega_{K_1}} \gamma_{T_1, I_3} T_1(t-s) I_3(t-s) dF_{K_1}(s) - \nu_{I_{1,2}} I_{1,2}(t), \quad (40)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \nu_{I_{1,1}} I_{1,1}(t) + \nu_{I_{1,2}} I_{1,2}(t) - \nu_{I_2} I_2(t), \quad (41)$$

$$\frac{dI_{2,1}(t)}{dt} = \alpha_{T_2, V} \gamma_{T_2, V} T_2(t) V(t) - \nu_{I_{2,1}} I_{2,1}(t), \quad (42)$$

$$\frac{dI_{2,2}(t)}{dt} = \alpha_{T_2, I_3} \int_0^{\omega_{K_2}} \gamma_{T_2, I_3} T_2(t-s) I_3(t-s) dF_{K_2}(s) - \nu_{I_{2,2}} I_{2,2}(t), \quad (43)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_3(t)}{dt} = & 2\varphi(\widetilde{T}_{\text{sum}}(t)) \nu_{I_2} I_2(t) + \nu_{I_{2,1}} I_{2,1}(t) + \nu_{I_{2,2}} I_{2,2}(t) + \\ & + \delta_{T_1, I_3} \int_0^{\omega_{K_1}} \gamma_{T_1, I_3} T_1(t-s) I_3(t-s) dF_{K_1}(s) + \delta_{T_2, I_3} \int_0^{\omega_{K_2}} \gamma_{T_2, I_3} T_2(t-s) I_3(t-s) dF_{K_2}(s) - \\ & - \left(\mu_{I_3} + \gamma_{T_1, I_3} T_1(t) + \gamma_{T_2, I_3} T_2(t) \right) I_3(t), \end{aligned} \quad (44)$$

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} = & \rho_V(t) + e^{-\mu_U \omega_U} \eta_{I_3} I_3(t - \omega_U) + \sigma_V \beta_V V(t - \tau_V) - \\ & - \left(\mu_V + \beta_V + \sum_{k=0}^3 \gamma_{T_k, V} T_k(t) \right) V(t), \quad t \geq 0. \end{aligned} \quad (45)$$

Система (31)–(45) дополняется начальными данными (30). Заметим, что переменные первого блока явно не входят в систему (34)–(45), поскольку $K_1(t)$, $K_2(t)$ выражаются через переменные второго блока, а $U(t)$ имеет вспомогательный характер, используемый для наглядности вывода уравнения для переменной $V(t)$.

Систему уравнений (34)–(45) с начальными данными (30) будем рассматривать как задачу Коши для системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием. Решением задачи Коши (34)–(45), (30) на конечном промежутке $[0, \tau]$ назовем непрерывные на промежутке $[-\omega_{\max}, 0] \cup [0, \tau]$ функции

$$\begin{aligned} T_0(t), \quad T_1(t), \quad T_2(t), \quad T_3(t), \quad I_0(t), \quad I_{1,1}(t), \quad I_{1,2}(t), \\ I_2(t), \quad I_{2,1}(t), \quad I_{2,2}(t), \quad I_3(t), \quad V(t), \end{aligned}$$

непрерывно дифференцируемые на промежутке $[0, \tau]$, удовлетворяющие начальному условию (30) и уравнениям системы (34)–(45) для всех $t \in [0, \tau]$; при $t = 0$ под производной каждой из переменных понимаем ее правостороннюю производную. Будем говорить, что задача Коши (34)–(45), (30) является разрешимой на полуоси $[0, \infty)$, если эта задача имеет единственное решение на каждом конечном промежутке $[0, \tau]$.

Опираясь на результаты работы [Перцев, Логинов, 2025, раздел 2] и полную схему доказательства из [Перцев, 2018], приходим к следующему утверждению. Система уравнений (34)–(45), дополненная начальными данными (30), является разрешимой на полуоси $[0, \infty)$, и все компоненты решения неотрицательны. Дополнительно устанавливаем, что переменные, заданные (31)–(33), представляют собой неотрицательные, непрерывные функции на промежутке $t \in [0, \infty)$ и после дифференцирования по t (с учетом правосторонней производной при $t = 0$) могут быть описаны соответствующими дифференциальными уравнениями.

Подробное аналитическое исследование решений модели не представляется возможным, что обусловлено высокой размерностью, нелинейностью, большим количеством параметров и запаздываний, включая распределенные запаздывания.

Алгоритм численного решения модели

Для численного решения модели используем начальные данные (30) и уравнения системы (15)–(29), за исключением (28). Уравнение (28) имеет вспомогательный характер, а переменная $U(t)$ является мало информативной. Вместе с тем уравнения (19), (20) также носят вспомогательный характер, но переменные $K_1(t)$, $K_2(t)$ отражают динамику образующихся комплексов и процессы локальных межклеточных контактов между наивными и зараженными Т-лимфоцитами CD4+.

Примем, что длительности существования комплексов K_1 , K_2 задаются равномерными распределениями соответственно на промежутках $[a_1, b_1]$, $[a_2, b_2]$, $0 < a_i < b_i$, $i = 1, 2$. Тогда можно записать, что

$$\begin{aligned} \int_0^{\omega_{K_1}} T_1(t-s) I_3(t-s) dF_{K_1}(s) &= \frac{1}{b_1 - a_1} \int_{a_1}^{b_1} T_1(t-s) I_3(t-s) ds = \\ &= \frac{1}{b_1 - a_1} \int_{t-b_1}^{t-a_1} T_1(\theta) I_3(\theta) d\theta = Z_1(t), \quad t \geq 0, \end{aligned} \quad (46)$$

$$\begin{aligned} \int_0^{\omega_{K_2}} T_2(t-s) I_3(t-s) dF_{K_2}(s) &= \frac{1}{b_2 - a_2} \int_{a_2}^{b_2} T_2(t-s) I_3(t-s) ds = \\ &= \frac{1}{b_2 - a_2} \int_{t-b_2}^{t-a_2} T_2(\theta) I_3(\theta) d\theta = Z_2(t), \quad t \geq 0. \end{aligned} \quad (47)$$

Дифференцируя (46), (47) по t и используя начальные данные (30), приходим к дифференциальным уравнениям для $Z_1(t)$, $Z_2(t)$:

$$Z_1(0) = 0, \quad \frac{dZ_1(t)}{dt} = \frac{1}{b_1 - a_1} (T_1(t - a_1) I_3(t - a_1) - T_1(t - b_1) I_3(t - b_1)), \quad t \geq 0, \quad (48)$$

$$Z_2(0) = 0, \quad \frac{dZ_2(t)}{dt} = \frac{1}{b_2 - a_2} (T_2(t - a_2) I_3(t - a_2) - T_2(t - b_2) I_3(t - b_2)), \quad t \geq 0. \quad (49)$$

В уравнениях (48), (49) при $t = 0$ понимаются правосторонние производные переменных $Z_1(t)$, $Z_2(t)$. Здесь также существенно, что при $\theta \leq 0$ переменные $T_1(\theta)$, $T_2(\theta)$, $I_3(\theta)$ таковы, что $T_1(\theta) = T_1^*$, $T_2(\theta) = T_2^*$, $I_3(\theta) = 0$ (см. начальные данные (30)).

Отметим, что теоретические и прикладные аспекты численного решения дифференциальных уравнений с запаздыванием приведены, например, в [Бочаров, Марчук, 2000; Baker et al., 2005; Нечепуренко и др., 2025]. Программы численного решения дифференциальных уравнений с запаздыванием представлены в пакетах Matlab, R и некоторых других.

Поскольку система уравнений модели имеет несколько запаздываний, а промежутки времени, содержащие значения запаздывающих переменных, могут перекрываться, то используем

полунеявную схему Эйлера с постоянным шагом интегрирования h (достаточно малым по отношению к характерным значениям параметров модели). Применение указанной схемы для аналогичных моделей аппробировано в [Перцев, Логинов, 2025] и в нескольких цитируемых в этой работе публикациях. Примем, что запаздывания $\tau_{T_0}, \tau_{T_3}, \tau_{I_0}, \omega_U, \tau_V$, константы t_V, a_1, b_1, a_2, b_2 и длительность промежутка моделирования T_{mod} кратны шагу интегрирования h .

Обозначим $t_j = jh$, $j = 0, 1, 2, \dots, n$, где $nh = T_{\text{mod}}$. Система разностных аналогов для уравнений модели с учетом (48), (49) имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}
 \frac{T_0(t_{j+1}) - T_0(t_j)}{h} &= \rho_{T_0} + \sigma_{T_0} \beta_{T_0} T_0 \left(t_j - \tau_{T_0} \right) - \left(\beta_{T_0} + r_{T_0} + \gamma_{T_0, V} V(t_j) \right) T_0(t_{j+1}), \\
 \frac{T_1(t_{j+1}) - T_1(t_j)}{h} &= r_{T_0} T_0(t_j) + 2\varphi(\tilde{T}_{\text{sum}}(t_j)) \nu_{T_2} T_2(t_j) - \\
 &\quad - \left(\nu_{T_1} + \lambda_{T_1} + \gamma_{T_1, V} V(t_j) + \gamma_{T_1, I_3} I_3(t_j) \right) T_1(t_{j+1}), \\
 \frac{T_2(t_{j+1}) - T_2(t_j)}{h} &= \nu_{T_1} T_1(t_j) - \left(\nu_{T_2} + \gamma_{T_2, V} V(t_j) + \gamma_{T_2, I_3} I_3(t_j) \right) T_2(t_{j+1}), \\
 \frac{T_3(t_{j+1}) - T_3(t_j)}{h} &= \lambda_{T_1} T_1(t_j) + \sigma_{T_3} \beta_{T_3} T_3 \left(t_j - \tau_{T_3} \right) - \left(\beta_{T_3} + \gamma_{T_3, V} V(t_j) \right) T_3(t_{j+1}), \\
 \frac{K_1(t_{j+1}) - K_1(t_j)}{h} &= \gamma_{T_1, I_3} (T_1(t_j) I_3(t_j) - Z_1(t_j)), \\
 \frac{K_2(t_{j+1}) - K_2(t_j)}{h} &= \gamma_{T_2, I_3} (T_2(t_j) I_3(t_j) - Z_2(t_j)), \\
 \frac{I_0(t_{j+1}) - I_0(t_j)}{h} &= \alpha_{T_0, V} \gamma_{T_0, V} T_0(t_j) V(t_j) + \alpha_{T_3, V} \gamma_{T_3, V} T_3(t_j) V(t_j) + \\
 &\quad + \sigma_{I_0} \beta_{I_0} I_0 \left(t_j - \tau_{I_0} \right) - \beta_{I_0} I_0(t_{j+1}), \\
 \frac{I_{1,1}(t_{j+1}) - I_{1,1}(t_j)}{h} &= \alpha_{T_1, V} \gamma_{T_1, V} T_1(t_j) V(t_j) - \nu_{I_{1,1}} I_{1,1}(t_{j+1}), \\
 \frac{I_{1,2}(t_{j+1}) - I_{1,2}(t_j)}{h} &= \alpha_{T_1, I_3} \gamma_{T_1, I_3} Z_1(t_j) - \nu_{I_{1,2}} I_{1,2}(t_{j+1}), \\
 \frac{I_2(t_{j+1}) - I_2(t_j)}{h} &= \nu_{I_{1,1}} I_{1,1}(t_j) + \nu_{I_{1,2}} I_{1,2}(t_j) - \nu_{I_2} I_2(t_{j+1}), \\
 \frac{I_{2,1}(t_{j+1}) - I_{2,1}(t_j)}{h} &= \alpha_{T_2, V} \gamma_{T_2, V} T_2(t_j) V(t_j) - \nu_{I_{2,1}} I_{2,1}(t_{j+1}), \\
 \frac{I_{2,2}(t_{j+1}) - I_{2,2}(t_j)}{h} &= \alpha_{T_2, I_3} \gamma_{T_2, I_3} Z_2(t_j) - \nu_{I_{2,2}} I_{2,2}(t_{j+1}), \\
 \frac{I_3(t_{j+1}) - I_3(t_j)}{h} &= 2\varphi(\tilde{T}_{\text{sum}}(t_j)) \nu_{I_2} I_2(t_j) + \nu_{I_{2,1}} I_{2,1}(t_j) + \nu_{I_{2,2}} I_{2,2}(t_j) + \\
 &\quad + \delta_{T_1, I_3} \gamma_{T_1, I_3} Z_1(t_j) + \delta_{T_2, I_3} \gamma_{T_2, I_3} Z_2(t_j) - \left(\mu_{I_3} + \gamma_{T_1, I_3} T_1(t_j) + \gamma_{T_2, I_3} T_2(t_j) \right) I_3(t_{j+1}), \\
 \frac{V(t_{j+1}) - V(t_j)}{h} &= \rho_V(t_j) + e^{-\mu_U \omega_U} \eta_{I_3} I_3(t_j - \omega_U) + \sigma_V \beta_V V(t_j - \tau_V) - \\
 &\quad - \left(\mu_V + \beta_V + \sum_{k=0}^3 \gamma_{T_k, V} T_k(t_k) \right) V(t_{j+1}),
 \end{aligned}$$

$$\frac{Z_1(t_{j+1}) - Z_1(t_j)}{h} = \frac{1}{b_1 - a_1} (T_1(t_j - a_1) I_3(t_j - a_1) - T_1(t_j - b_1) I_3(t_j - b_1)),$$

$$\frac{Z_2(t_{j+1}) - Z_2(t_j)}{h} = \frac{1}{b_2 - a_2} (T_2(t_j - a_2) I_3(t_j - a_2) - T_2(t_j - b_2) I_3(t_j - b_2)).$$

Приведенные разностные соотношения преобразуются к явным рекуррентным соотношениям для искомых переменных модели. Значения запаздывающих переменных задаются последовательно из начальных данных (30) и из численного решения модели на предшествующих точкам t_j промежутках времени.

Для контроля правильности вычислений проверяется неотрицательность всех компонент численного решения. Для контроля погрешности вычислений используются шаги интегрирования $\frac{h}{2}$ и $\frac{h}{4}$.

Вычислительные эксперименты

Моделирование динамики инфекции ВИЧ-1 в ЛУ проводилось на промежутке $[0, 15]$ суток с использованием полуяневной схемы Эйлера, указанной в предыдущем параграфе. Шаг интегрирования — $h = 0,00025$ суток. Числовые значения некоторых из параметров модели выбирались из работ [Перцев, Логинов, 2025; Ярилин, 2010; Перцев и др., 2022; Черешнев и др., 2012]. Принято, что в формуле (14) константа $T_{\max} = 2,5 \cdot 10^9$ и, кроме того, константа $\alpha_K = 1$.

Эксперимент 1 (опорный). При проведении первого эксперимента часть параметров варьировалась с целью подгонки численного решения модели к описанию кинетики развития инфекции ВИЧ-1 в ее острой фазе, включая фазу эклипса [Черешнев и др., 2012]. Были использованы данные о том, что начало острой инфекции длится порядка 10 суток. В этот период численность вирусной популяции растет и концентрация вирусных РНК в крови достигает порога обнаружения ($\approx 10^2$ копий РНК/мл). В модели изучалась динамика переменной $V_B(t)$ — численность вирионов в крови в момент времени t :

$$V_B(0) = 0, \quad \frac{dV_B(t)}{dt} = \beta_V V(t) - (\mu_V + \beta_{V_B}) V_B(t), \quad t \geq 0. \quad (50)$$

В (50) использованы константы β_V, μ_V из (29), константа $\beta_{V_B} > 0$ означает интенсивность перехода вирионов из крови в различные органы, включая и исходный ЛУ. Константа μ_V фиксирована, константы β_V, β_{V_B} подбирались в процессе моделирования. На основе переменной $V_B(t)$ оценивалось количество вирионов на один мл крови (с учетом объема 4–5 литров крови в организме человека):

$$W(t) = \frac{V_B(t)}{4500}, \quad t \geq 0. \quad (51)$$

Динамика переменной $W(t)$ из (51) сравнивалась с порогом обнаружения, заданного диапазоном $W_{(+)} = (W_{\text{low}}, W_{\text{up}}) \sim 100\text{--}400$ вирионов/мл.

Ниже представлены числовые значения параметров модели для первого эксперимента. Каждая строка содержит числовые значения параметров с указанием размерности, приведенной в скобках, или содержит числовые значения безразмерных параметров.

Параметры для переменных $T_0(t)$, $T_1(t)$, $T_2(t)$, $T_3(t)$ (уравнений (15)–(18)):

$$\begin{aligned}
 \rho_{T_0} &= 1,9 \cdot 10^8, \quad \beta_{T_0} = \beta_{T_3} = \frac{1}{0,25}, \quad r_{T_0} = 3,85 \cdot 10^{-4} \text{ (сут}^{-1}\text{)}, \\
 \nu_{T_1} &= \frac{1}{0,8}, \quad \lambda_{T_1} = 4,2614 \cdot 10^{-1}, \quad \nu_{T_2} = \frac{1}{0,3} \text{ (сут}^{-1}\text{)}, \\
 \gamma_{T_0,V} &= \gamma_{T_3,V} = 1,25 \cdot 10^{-8}, \quad \gamma_{T_1,V} = \gamma_{T_2,V} = 4,25 \cdot 10^{-8} \text{ (сут}^{-1}\text{)}, \\
 \gamma_{T_1,I_3} &= 0,5 \cdot 10^{-5}, \quad \gamma_{T_2,I_3} = 0,25 \cdot 10^{-5} \text{ (сут}^{-1}\text{)}, \\
 \tau_{T_0} &= \tau_{T_3} = 1,2 \text{ (сут)}, \\
 \sigma_{T_0} &= \sigma_{T_3} = 0,95. \tag{52}
 \end{aligned}$$

Для набора (52) положения равновесия (5) имеют следующие значения:

$$T_0^* = 9,481748 \cdot 10^8, \quad T_1^* = 2,7269 \cdot 10^6, \quad T_2^* = 1,022588 \cdot 10^6, \quad T_3^* = 5,810156 \cdot 10^6.$$

Параметры для переменных $K_1(t)$, $K_2(t)$ (уравнения (19)–(20), записанные с учетом (46)–(49), часть параметров приведена в (52)):

$$a_1 = 0,02, \quad b_1 = 0,03, \quad a_2 = 0,03, \quad b_2 = 0,04 \text{ (сут).} \tag{53}$$

Параметры для переменных $I_0(t)$, $I_{1,1}(t)$, $I_{1,2}(t)$, $I_2(t)$ (уравнения (21)–(24), часть параметров приведена в (52), (53)):

$$\begin{aligned}
 \alpha_{T_0,V} &= \alpha_{T_3,V} = 1, \quad \sigma_{I_0} = 0,85, \quad \alpha_{T_1,V} = \alpha_{T_1,I_3} = 0,95, \\
 \beta_{I_0} &= \frac{1}{0,25}, \quad \nu_{I_{1,1}} = \frac{1}{0,5}, \quad \nu_{I_{1,2}} = \frac{1}{0,4}, \quad \nu_{I_2} = \frac{1}{0,3} \text{ (сут}^{-1}\text{)}, \\
 \tau_{I_0} &= 1,2 \text{ (сут).} \tag{54}
 \end{aligned}$$

Параметры для переменных $I_{2,1}(t)$, $I_{2,2}(t)$, $I_3(t)$, $V(t)$ (уравнения (25)–(27), (29), часть параметров приведена в (52)–(54)):

$$\begin{aligned}
 \alpha_{T_2,V} &= 0,45, \quad \alpha_{T_2,I_3} = 0,35, \quad \delta_{T_1,I_3} = 0,92, \quad \delta_{T_2,I_3} = 0,85, \quad \sigma_V = 0,05, \\
 \nu_{I_{2,1}} &= \frac{1}{0,5}, \quad \nu_{I_{2,2}} = \frac{1}{0,8}, \quad \eta_{I_3} = 110, \quad \mu_{I_3} = \frac{1}{1,4} \text{ (сут}^{-1}\text{)}, \\
 \rho_V(t) &= \max\{0, c_V t(t_v - t)\} \text{ (сут}^{-1}\text{)}, \quad t_v = 0,1 \text{ (сут),} \quad c_V = 6 \cdot 10^4 \text{ (сут}^{-3}\text{)}, \\
 \mu_U &= \frac{1}{2,5}, \quad \mu_V = \frac{1}{3,5}, \quad \beta_V = \frac{1}{0,1} \text{ (сут}^{-1}\text{)}, \\
 \omega_U &= 0,25, \quad \tau_V = 1,5 \text{ (сут).} \tag{55}
 \end{aligned}$$

Функция $\rho_V(t)$ из набора (55) такова, что $\int_0^{t_v} \rho_V(t) dt = 10$ — общее число поступивших в ЛУ первоначальных вирионов (с учетом округления в пятом десятичном знаке).

В (50) использована константа $\beta_{V_B} = \frac{1}{0,15}$ сут $^{-1}$. Результаты первого эксперимента представлены на рис. 1–3.

Из рис. 1 видно, что переменная $W_1(t)$ проходит порог обнаружения на промежутке времени от 8 до 9 суток, достигает своего максимального значения на 10-е сутки и затем убывает. Динамика $W_1(t)$ согласуется с указанными выше реальными данными [Черешнев и др., 2012].

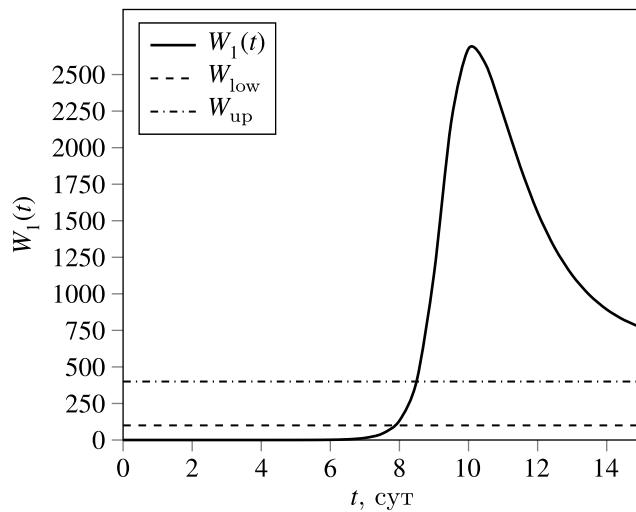


Рис. 1. Динамика $W_1(t) = \frac{V_R(t)}{4500}$ относительно порога обнаружения $W_{(+)}$ в первом эксперименте

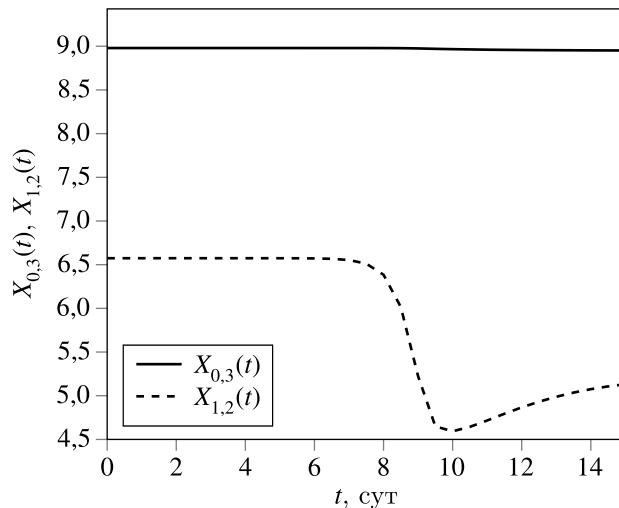


Рис. 2. Динамика переменных $X_{0,3}(t)$, $X_{1,2}(t)$ (см. (56)), отражающих в логарифмической форме изменения численности популяций клеток T_0 , T_3 и T_1 , T_2 в первом эксперименте

Рисунки 2, 3 иллюстрируют динамику вспомогательных переменных

$$X_{0,3}(t) = \log_{10}(T_0(t) + T_3(t) + 1), \quad X_{1,2}(t) = \log_{10}(T_1(t) + T_2(t) + 1), \quad (56)$$

$$Y_1(t) = \log_{10}(K_1(t) + 1), \quad Y_2(t) = \log_{10}(K_2(t) + 1). \quad (57)$$

Из рис. 2 видно, что численность популяций клеток T_0 и T_3 уменьшается с течением времени, однако снижение этой численности является относительно небольшим. Из рис. 2 и 3 следует, что более выраженная динамика проявляется для численности популяций клеток T_1 , T_2 и комплексов K_1 и K_2 . Здесь важное влияние имеет соотношение параметров, отражающих интенсивности взаимодействий вирионов V с клетками T_0 , T_3 , T_1 , T_2 , и параметров, отражающих интенсивности контактных взаимодействий продуктивно инфицированных клеток I_3 с клетками T_1 , T_2 (см. (52)).

Отметим, что результаты моделирования, близкие к представленным на рис. 1, 2, 3, могут быть получены не только для набора параметров из эксперимента 1, но и при небольших вариациях некоторых из параметров модели.

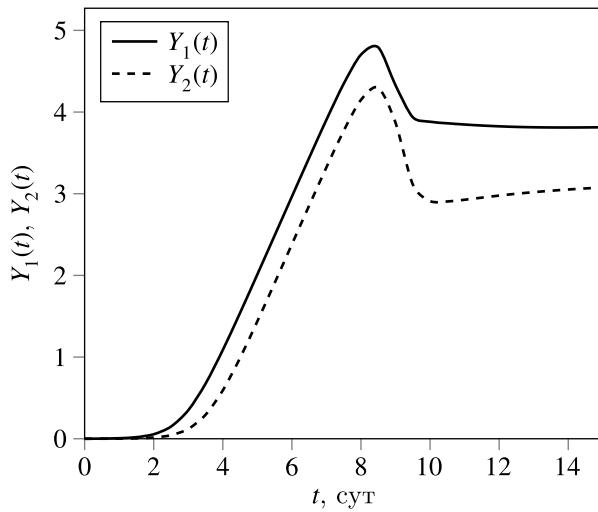


Рис. 3. Динамика переменных $Y_1(t)$, $Y_2(t)$ (см. (57)), отражающих в логарифмической форме изменения численности комплексов K_1 и K_2 в первом эксперименте

В экспериментах 2, 3, 4 исследовалось влияние параметров, отражающих формирование и распад комплексов K_1 , K_2 , на динамику развития инфекции ВИЧ-1 в ЛУ. Основная часть параметров модели задавалась из эксперимента 1, а часть параметров варьировалась.

Эксперимент 2. Набор варьируемых параметров отражает доли вернувшихся из комплексов K_1 , K_2 клеток I_3 и сохранивших свои функциональные возможности (см. исходные значения в (55)):

- 1) $\delta_{T_1, I_3} = 1$, $\delta_{T_2, I_3} = 1$;
- 2) $\delta_{T_1, I_3} = 0,72$, $\delta_{T_2, I_3} = 0,54$;
- 3) $\delta_{T_1, I_3} = 0,65$, $\delta_{T_2, I_3} = 0,58$.

Из рис. 4 видно, что для варианта 1 переменная $W_2(t)$ относительно близко описывает отмеченные выше реальные данные [Черешнев и др., 2012]. Варианты 2 и 3 указывают на снижение темпа развития инфекции ВИЧ-1 в ЛУ и уменьшение количества образующихся вирионов.

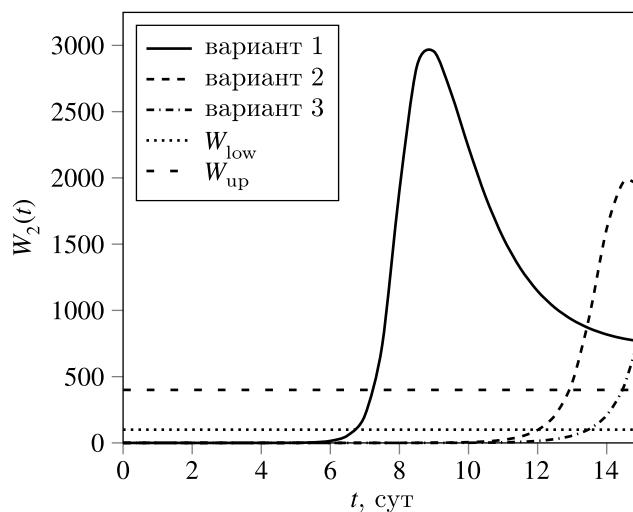


Рис. 4. Динамика $W_2(t) = \frac{V_b(t)}{4500}$ относительно порога обнаружения $W_{(+)}$ во втором эксперименте, варианты 1, 2, 3

Эксперимент 3. Набор варьируемых параметров отражает доли образованных из комплексов K_1, K_2 клеток $I_{1,2}, I_{2,2}$ (см. исходные значения в (54), (55)):

- 1) $\alpha_{T_1, I_3} = 0,65, \alpha_{T_2, I_3} = 0,32;$
- 2) $\alpha_{T_1, I_3} = 0,45, \alpha_{T_2, I_3} = 0,25;$
- 3) $\alpha_{T_1, I_3} = 0,15, \alpha_{T_2, I_3} = 0,05.$

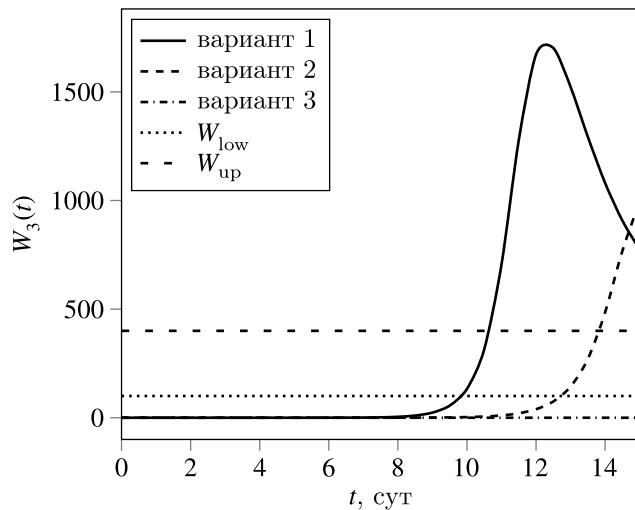


Рис. 5. Динамика $W_3(t) = \frac{V_B(t)}{4500}$ относительно порога обнаружения $W_{(+)}$ в третьем эксперименте, варианты 1, 2, 3

Варианты 1, 2, представленные на рис. 5, показывают, что темп развития инфекции ВИЧ-1 в ЛУ существенно замедляется в сочетании с уменьшением количества образующихся вирионов. Результаты вычислений для варианта 3 (рис. 5) показывают, что инфекция ВИЧ-1 в ЛУ практически не развивается.

Эксперимент 4. Набор варьируемых параметров отражает распределения длительности существования комплексов K_1, K_2 (см. исходные значения в (53)):

- 1) $a_1 = 0,04, b_1 = 0,05, a_2 = 0,04, b_2 = 0,06$ (сут);
- 2) $a_1 = 0,08, b_1 = 0,12, a_2 = 0,12, b_2 = 0,16$ (сут);
- 3) $a_1 = 0,45, b_1 = 0,65, a_2 = 0,62, b_2 = 0,85$ (сут).

Из рис. 6 видно, что для варианта 1 переменная $W_4(t)$ относительно близко описывает отмеченные выше реальные данные [Черешнев и др., 2012]. Вариант 2 (рис. 6) указывает на сдвиг по времени процесса развития инфекции ВИЧ-1 в ЛУ. Результаты вычислений для варианта 3 (рис. 6) показывают, что инфекция ВИЧ-1 в ЛУ практически не развивается. В этом случае, так же как и для варианта 3 на рис. 5, переменные $W_4(t)$ и $W_3(t)$ имеют практически нулевые значения на всем промежутке моделирования.

Заключение

Предложенная в работе модель направлена на анализ динамики инфекции ВИЧ-1 в период первых 10–15 суток после инфицирования индивидуума за счет проникновения в отдельно

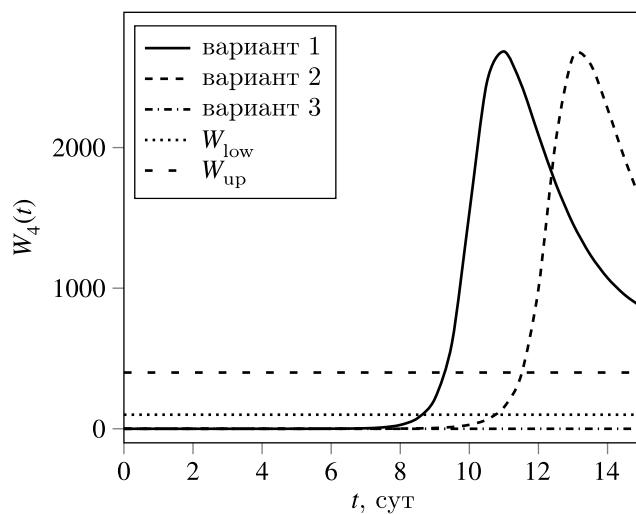


Рис. 6. Динамика $W_4(t) = \frac{V_R(t)}{4500}$ относительно порога обнаружения $W_{(+)}$ в четвертом эксперименте, варианты 1, 2, 3

взятый лимфоузел небольшого количества вирусных частиц. Модель предназначена для оценки влияния межклеточных контактов на процесс развития инфекции ВИЧ-1 в отдельно взятом лимфоузле. В рамках модели принято, что контактное взаимодействие между размножающимися наивными Т-лимфоцитами CD4+ и продуктивно инфицированными Т-лимфоцитами CD4+ может приводить как к появлению новых продуктивно инфицированных Т-лимфоцитов CD4+, так и к гибели каждой из клеток, участвующих в контактном взаимодействии. Гибель клеток, вовлеченных в межклеточные контакты, может интерпретироваться как одна из форм пироптоза — запрограммированной гибели клеток (см. [Аббас и др., 2022, с. 46]). Для оценки влияния межклеточных контактов на процесс развития инфекции ВИЧ-1 в лимфоузле существенно важен учет конкуренции вирионов и продуктивно инфицированных клеток за взаимодействие с наивными Т-лимфоцитами CD4+, что отражено в уравнениях модели.

Отметим, что близкие по тематике работы [Rong et al., 2023; Guo et al., 2021], посвященные моделированию межклеточных контактов, существенно отличаются от настоящей работы по наборам переменных, уравнениям моделей, используемым реальным данным и решаемым задачам. Поэтому непосредственное сопоставление известных результатов и результатов настоящей работы не представляется возможным.

Результаты вычислительных экспериментов с построенной моделью указывают на разнонаправленные эффекты межклеточных контактов между наивными и продуктивно инфицированными Т-лимфоцитами CD4+. С одной стороны, при определенном наборе параметров модели указанные межклеточные контакты существенно влияют на развитие инфекции ВИЧ-1 в лимфоузле (см. рис. 1; рис. 4, вариант 1; рис. 6, вариант 1). С другой стороны, изменения параметров модели в сторону снижения долей $(\delta_{T_1, I_3}, \delta_{T_2, I_3})$, $(\alpha_{T_1, I_3}, \alpha_{T_2, I_3})$ и увеличения длительности существования комплексов K_1, K_2 приводят к замедлению или даже фактическому затуханию развития инфекции ВИЧ-1 в отдельно взятом лимфоузле (см. рис. 4, вариант 3; рис. 5, вариант 3; рис. 6, вариант 3). В последнем случае соответствующий эффект проявляется в поведении решений модели, в которых численности вирусных частиц и продуктивно инфицированных клеток снижаются практически до нулевого уровня на рассматриваемом промежутке времени. Снижение указанных долей и увеличение длительности существования комплексов K_1, K_2 могут отражать пироптоз клеток, вовлеченных в межклеточные контакты. Приведенные результаты в параметрической форме отражают процессы, происходящие в отдельно взятом инфицирован-

ном Т-лимфоците CD4+. Следовательно, дальнейшее изучение построенной модели совместно с моделями, аналогичными приведенным в работах [Shcherbatova et al., 2020; Ghosh, Roy, 2025], позволяет расширить параметрическое описание указанных процессов. В итоге может быть построен набор моделей на популяционном и клеточном уровнях, позволяющих исследовать условия затухания или развития инфекции ВИЧ-1 в отдельно взятом лимфоузле инфицированного индивидуума.

В завершение отметим, что детальное исследование динамики инфекции ВИЧ-1 на уровне инфицированного индивидуума требует применения компартментного подхода с привлечением моделей, аналогичных представленным в работах [Nakaoka et al., 2016; Savinkov et al., 2020; Перцев, 2021] и учитывающих циркуляцию вирусных частиц и клеток различных типов, включая латентно инфицированные клетки с возможностью их активации и превращения в продуктивно инфицированные клетки.

Список литературы (References)

- Аббас А. К., Лихтман Э. Г., Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. — М.: Гэотар-Медиа, 2022. — 408 с.
- Abbas A. K., Likhman E. G., Pillai Sh. Osnovy immunologii. Funktsii immunnoi sistemy i ikh narusheniya [Fundamentals of immunology. Functions of the immune system and their disorders]. — Moscow: Geotar-Media, 2022. — 408 p. (in Russian).
- Бочаров Г. А., Марчук Г. И. Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2000. — Т. 40, № 12. — С. 1905–1920.
- Bocharov G. A., Marchuk G. I. Applied problems of mathematical modeling in immunology // Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 2000. — Vol. 40, No. 12. — P. 1830–1844. (Original Russian paper: Bocharov G. A., Marchuk G. I. Prikladnye problemy matematicheskogo modelirovaniya v immunologii // Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 2000. — Vol. 40, No. 12. — P. 1905–1920.)
- Нечепуренко Ю. М., Христиченко М. Ю., Бочаров Г. А., Гребенников Д. С. Оптимальные возмущения стационарных и периодических решений систем с запаздыванием в математической иммунологии // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2025. — Т. 65, № 6. — С. 918–945. — DOI: 10.31857/S0044466925060075
- Nechepurenko Yu. M., Khristichenko M. Yu., Bocharov G. A., Grebennikov D. S. Optimal disturbances of stationary and periodic solutions to delay systems in mathematical immunology // Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 2025. — Vol. 65. — P. 1272–1299. — DOI: 10.1134/S0965542525700393 (Original Russian paper: Nechepurenko Yu. M., Khristichenko M. Yu., Bocharov G. A., Grebennikov D. S. Optimal'nye vozmushcheniya statcionarnykh i periodicheskikh reshenii sistem s zapazdyvaniem v matematicheskoi immunologii // Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 2025. — Vol. 65, No. 6. — P. 918–945. — DOI: 10.31857/S0044466925060075)
- Перцев Н. В. Глобальная разрешимость и оценки решений задачи Коши для функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием, используемых в моделях живых систем // Сибирский математический журнал. — 2018. — Т. 59, № 1. — С. 143–157. — DOI: 10.17377/smzh.2018.59.113
- Pertsev N. V. Global solvability and estimates of solutions to the Cauchy problem for the retarded functional differential equations that are used to model living systems // Siberian Mathematical Journal. — 2018. — Vol. 59, No. 1. — P. 113–125. — DOI: 10.1134/S0037446618010135 (Original Russian paper: Pertsev N. V. Global'naya razreshimost' i otsenki reshenii zadachi Koshi dlya funktsional'no-differentsial'nykh uravnenii s zapazdyvaniem, ispol'zuemykh v modelyakh zhivykh sistem // Siberian Mathematical Journal. — 2018. — Vol. 59, No. 1. — P. 143–157. — DOI: 10.17377/smzh.2018.59.113)
- Перцев Н. В. Применение дифференциальных уравнений с переменным запаздыванием в компартментных моделях живых систем // Сибирский журнал индустриальной математики. — 2021. — Т. 24, № 3. — С. 55–73. — DOI: 10.33048/SIBJIM.2021.24.305
- Pertsev N. V. Application of differential equations with variable delay in the compartmental models of living systems // Journal of Applied and Industrial Mathematics. — 2021. — Vol. 15. — P. 466–482. — DOI: 10.1134/S1990478921030091 (Original Russian paper: Pertsev N. V. Primenenie differentsial'nykh uravnenii s peremennym zapazdyvaniem v kompartmentnykh modelyakh zhivykh sistem // Journal of Applied and Industrial Mathematics. — 2021. — Vol. 24, No. 3. — P. 55–73. — DOI: 10.33048/SIBJIM.2021.24.305)

- Перцев Н. В., Бочаров Г. А., Логинов К. К. Численное моделирование динамики популяции Т-лимфоцитов в лимфоузле // Сибирский журнал индустриальной математики. — 2022. — Т. 25, № 4. — С. 136–152. — DOI: 10.33048/SIBJIM.2022.25.411*
- Pertsev N. V., Bocharov G. A., Loginov K. K. Numerical simulation of T-lymphocyte population dynamics in a lymph node // Journal of Applied and Industrial Mathematics. — 2022. — Vol. 16. — P. 737–750. — DOI: 10.1134/S1990478922040147 (Original Russian paper: Pertsev N. V., Bocharov G. A., Loginov K. K. Chislennoe modelirovanie dinamiki populyatsii T-limfotsitov v limfouzle // Journal of Applied and Industrial Mathematics. — 2022. — Vol. 25, No. 4. — P. 136–152. — DOI: 10.33048/SIBJIM.2022.25.411)*
- Перцев Н. В., Логинов К. К. Численное моделирование динамики ВИЧ-1 инфекции и Т-клеточного иммунного ответа в лимфоузле // Математическая биология и биоинформатика. — 2025. — Т. 20, № 1. — С. 166–196. — DOI: 10.17537/2025.20.166*
- Pertsev N. V., Loginov K. K. Chislennoe modelirovanie dinamiki VICh-1 infektsii i T-kletchnogo immunnogo otveta v limfouzle [Numerical modeling of the dynamics of HIV-1 infection and T-cell immune response in the lymph node] // Mathematical Biology and Bioinformatics. — 2025. — Vol. 20, No. 1. — P. 166–196 (in Russian).*
- Черешнев В. А., Бажсан С. И., Бахметьев Б. А., Гайнова И. А., Бочаров Г. А. Системный анализ патогенеза ВИЧ-инфекции // Успехи современной биологии. — 2012. — Т. 132, № 2. — С. 115–140.*
- Chereshnev V. A., Bazhan S. I., Bakhmet'ev B. A., Gainova I. A., Bocharov G. A. Sistemnyi analiz patogeneza VICh-infektsii [Systems analysis of HIV infection pathogenesis] // Uspekhi sovremennoi biologii. — 2012. — Vol. 132, No. 2. — P. 115–140 (in Russian).*
- Черешнев В. А., Бочаров Г. А., Ким А. В., Бажсан С. И., Гайнова И. А., Красовский А. Н., Шмагель Н. Г., Иванов А. В., Сафонов М. А., Третьякова Р. М. Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ-инфекции: монография. — М.–Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2016. — 230 с.*
- Chereshnev V. A., Bocharov G. A., Kim A. V., Bazhan S. I., Gainova I. A., Krasovskii A. N., Shmagel' N. G., Ivanov A. V., Safronov M. A., Tret'yakova R. M. Vvedenie v zadachi modelirovaniya i upravleniya dinamikoi VICh-infektsii: monografiya [Introduction to the problems of modeling and managing the dynamics of HIV infection: a monograph]. — Moscow–Izhevsk: Institut komp'yuternykh issledovanii, 2016. — 230 p. (in Russian).*
- Ярилин А. А. Иммунология. — М.: Гэотар-Медиа, 2010. — 752 с.*
- Yarilin A. A. Immunologiya [Immunology]. — Moscow: Geotar-Media, 2010. — 752 p. (in Russian).*
- Baker C. T. H., Bocharov G. A., Paul C. A. H., Rihan F. A. Computational modelling with functional differential equations: Identification, selection, and sensitivity // Appl. Num. Math. — 2005. — Vol. 53, No. 2–4. — P. 107–129. — DOI: 10.1016/j.apnum.2004.08.014*
- Banks H. T., Bortz D. M. A parameter sensitivity methodology in the context of HIV delay equation models // J. Math. Biol. — 2005. — Vol. 50, No. 6. — P. 607–625. — DOI: 10.1007/s00285-004-0299-x*
- Bocharov G., Chereshnev V., Gainova I., Bazhan S., Bachmetev B., Argilaguet J., Martinez J., Meyerhans A. Human immunodeficiency virus infection: from biological observations to mechanistic mathematical modelling // Math. Model. Nat. Phenom. — 2012. — Vol. 7, No. 5. — P. 78–104. — DOI: 10.1051/mmnp/20127507*
- Deng Q., Guo T., Qiu Z., Chen Y. A mathematical model for HIV dynamics with multiple infections: implications for immune escape // J. Math. Biol. — 2024. — Vol. 89, No. 6. — DOI: 10.1007/s00285-024-02104-w*
- Ghosh T., Roy P. K. Critical analysis of FDA-approved dual inhibitor cabenuva to HIV replication kinetics: a mathematical study // Mathematical Biology and Bioinformatics. — 2025. — Vol. 20, No. 2. — P. 236–268. — DOI: 10.17537/2025.20.236*
- Graw F., Perelson A. S. Modeling viral spread // Annu. Rev. Virol. — 2016. — Vol. 3, No. 1. — P. 555–572. — DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042249*
- Guo T., Qiu Z., Kitagawa K., Iwami S., Rong L. Modeling HIV multiple infection // Journal of Theoretical Biology. — 2021. — Vol. 509. — 110502. — DOI: 10.1016/j.jtbi.2020.110502*
- Mainou E., Ribeiro R. M., Conway J. M. Modeling dynamics of acute HIV infection incorporating density-dependent cell death and multiplicity of infection // PLoS Comput. Biol. — 2024. — Vol. 20, No. 6. — e1012129. — DOI: 10.1371/journal.pcbi.1012129*

- Murugan P., Mani P.* Threshold dynamics of time-delay in HIV infection model with immune impairment // *Discrete and Continuous Dynamical Systems*. — 2025. — Vol. 18, No. 9. — P. 2356–2378. — DOI: 10.3934/dcdss.2024066
- Nakaoka S., Shingo I., Sato K.* Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network // *J. Math. Biol.* — 2016. — Vol. 72, No. 4. — P. 909–938. — DOI: 10.1007/s00285-015-0940-x
- Nelson P. W., Perelson A. S.* Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection // *Mathematical Biosciences*. — 2002. — Vol. 179, No. 1. — P. 73–94. — DOI: 10.1016/S0025-5564(02)00099-8
- Pankavich S.* The Effects of latent infection on the dynamics of HIV // *Differ. Equ. Dyn. Syst.* — 2016. — Vol. 24. — P. 281–303. — DOI: 10.1007/s12591-014-0234-6
- Pawelek K. A., Liu S., Pahlevani F., Rong L.* A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data // *Mathematical Biosciences*. — 2012. — Vol. 235, No. 1. — P. 98–109. — DOI: 10.1016/j.mbs.2011.11.002
- Perelson A. S., Kirschner D. E., De Boer R.* Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells // *Mathematical Biosciences*. — 1993. — Vol. 114, No. 1. — P. 81–125. — DOI: 10.1016/0025-5564(93)90043-a
- Perelson A. S., Nelson P. W.* Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo // *SIAM Review*. — 1999. — Vol. 41, No. 1. — P. 3–44. — DOI: 10.1137/S0036144598335107
- Pertsev N., Loginov K., Bocharov G.* Nonlinear effects in the dynamics of HIV-1 infection predicted by mathematical model with multiple delays // *Discrete and Continuous Dynamical Systems. Series S*. — 2020. — Vol. 13, No. 9. — P. 2365–2384. — DOI: 10.3934/dcdss.2020141
- Pitchaimani M., Monica C.* Global stability analysis of HIV-1 infection model with three time delays // *J. Appl. Math. Comput.* — 2015. — Vol. 48. — P. 293–319. — DOI: 10.1007/s12190-014-0803-4
- Rong S. Y., Guo T., Smith J. T., Wang X.* The role of cell-to-cell transmission in HIV infection: insights from a mathematical modeling approach // *Mathematical Biosciences and Engineering*. — 2023. — Vol. 20, No. 7. — P. 12093–12117. — DOI: 10.3934/mbe.2023538
- Savinkov R., Grebennikov D., Puchkova D., Cherezhev V., Sazonov I., Bocharov G.* Graph theory for modeling and analysis of the human lymphatic system // *Mathematics*. — 2020. — Vol. 8, No. 12. — P. 2236. — DOI: 10.3390/math8122236
- Shcherbatova O., Grebennikov D., Sazonov I., Meyerhans A., Bocharov G.* Modeling of the HIV-1 life cycle in productively infected cells to predict novel therapeutic targets // *Pathogens*. — 2020. — Vol. 9, No. 4. — Article No. 255. — DOI: 10.3390/pathogens9040255
- Wang D., Liu Y., Gao X., Wang C., Fan D.* Dynamics of an HIV infection model with two time delays // *Discrete and Continuous Dynamical Systems B*. — 2023. — Vol. 28, No. 11. — P. 5641–5661. — DOI: 10.3934/dcdsb.2023069