S©MR ISSN 1813-3304

СИБИРСКИЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗВЕСТИЯ

Siberian Electronic Mathematical Reports
http://semr.math.nsc.ru

Том 15, стр. 1198–1215 (2018) УДК 517.929.4
DOI 10.17377/semi.2018.15.097 MSC 34K20, 34K60

АСИМПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЕШЕНИЙ В МОДЕЛИ ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

М.А. СКВОРЦОВА

Abstract. In the present paper we consider a model of antibacterial immune response proposed by G.I. Marchuk. The model is described by a system of differential equations with three delays. We study the asymptotic stability of the stationary solution corresponding to a healthy organism. We obtain estimates of the attraction set of this solution and establish estimates of solutions characterizing the stabilization rate at infinity. The results are obtained using a modified Lyapunov–Krasovskii functional.

Keywords: antibacterial immune response, delay differential equations, asymptotic stability, estimates of solutions, attraction set, modified Lyapunov–Krasovskii functional.

Введение

Настоящая работа посвящена исследованию одной модели иммунологии, предложенной в работах Г.И. Марчука (см., например, [1, § 3.4, с. 134–139]). Модель учитывает специфику реакции организма на заражение бактериальными инфекциями (модель противобактериального иммунного ответа). Модель описывается системой дифференциальных уравнений с тремя запаздываниями и имеет следующий вид:

Skvortsova, M.A., Asymptotic properties of solutions in a model of antibacterial immune response.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Новосибирской области в рамках научного проекта № 17-41-543365.

Поступила 18 июня 2018 г., опубликована 17 октября 2018 г.

$$\frac{d}{dt}K(t) = \beta K(t) - \gamma_{KM}M^*K(t) - \gamma_{KF}F(t)K(t), \tag{1}$$

$$\frac{d}{dt}M_K(t) = \gamma_{MK}M^*K(t) - \alpha_M M_K(t), \tag{2}$$

$$\frac{d}{dt}H_B(t) = b_H^{(B)}\Big[\xi(m(t))\rho_H^{(B)}M_K(t-\tau_H^{(B)})H_B(t-\tau_H^{(B)}) - M_K(t)H_B(t)\Big] - b_p^{(H_B)}M_K(t)H_B(t)B(t) + \alpha_H(H_B^* - H_B(t)), \tag{3}$$

$$\frac{d}{dt}B(t) = b_p^{(B)}\Big[\xi(m(t))\rho_B M_K(t-\tau_B)H_B(t-\tau_B)B(t-\tau_B) - M_K(t)H_B(t)B(t)\Big] + \alpha_B(B^* - B(t)), \tag{4}$$

$$\frac{d}{dt}P(t) = b_p^{(P)}\xi(m(t))\rho_P M_K(t-\tau_P)H_B(t-\tau_P)B(t-\tau_P) + \alpha_P(P^* - P(t)), \tag{5}$$

$$\frac{d}{dt}F(t) = \rho_F P(t) - \eta_F\gamma_{FK}K(t)F(t) - \alpha_F F(t), \tag{6}$$

$$\frac{d}{dt}m(t) = \sigma K(t) - \alpha_m m(t). \tag{7}$$

Здесь $K(t)$ — количество патогенных бактерий в органе-мишени, $M_K(t)$ — количество макрофагов, стимулирующих T-лимфоциты-помощники (H_B) и B-лимфоциты, $H_B(t)$ — количество T-лимфоцитов-помощников, $B(t)$ — количество B-лимфоцитов, $P(t)$ — количество плазматических клеток (клеток, вырабатывающих антитела), $F(t)$ — количество антител (объектов, нейтрализующих патогенные бактерии), $m(t)$ — доля пораженных клеток органа-мишени (для непораженного органа $m = 0$, для полностью пораженного $m = 1$).

Величина M^* — количество макрофагов в организме, которое считается постоянным и достаточно большим для того, чтобы прирост стимулированных макрофагов $M_K(t)$ был пропорционален количеству бактерий, H_B^*, B^* и P^* — постоянные уровни T-лимфоцитов-помощников, B-лимфоцитов и плазматических клеток в здоровом организме, соответственно. Все параметры системы предполагаются положительными.

Также предполагается, что $\xi(m)$ — невозрастающая неотрицательная функция, определенная на $[0,1]$ и удовлетворяющая условию Липшица на этом отрезке, которая учитывает нарушение нормальной работы иммунной системы вследствие значительного поражения органа; $0 \le \xi(m) \le 1$, $\xi(0) = 1$, $\xi(1) = 0$. Например,

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \le m \le m^*, \\ \dfrac{1-m}{1-m^*}, & m^* < m \le 1, \end{cases} \tag{8}$$

где $m^* > 0$ — предельный уровень поражения, при котором еще возможна нормальная работа иммунной системы.

Более подробное описание модели содержится в [1].

Для системы (1)–(7) рассмотрим начальные условия

$$K(+0) = K^0 \ge 0, \quad M_K(+0) = M_K^0 \ge 0, \quad H_B(+0) = H_B^0 \ge 0, \tag{9}$$

$$B(+0) = B^0 \ge 0, \quad P(+0) = P^0 \ge 0, \quad F(+0) = F^0 \ge 0, \tag{10}$$

$$m(+0) = m^0 \in [0,1), \tag{11}$$

$$M_K(t) = M_{K[-\tau,0]}(t) \ge 0, \quad H_B(t) = H_{B[-\tau,0]}(t) \ge 0, \quad t \in [-\tau, 0], \tag{12}$$

$$B(t) = B_{[-\tau_0,0]}(t) \geq 0, \quad t \in [-\tau_0, 0], \tag{13}$$

где

$$\tau = \max\{\tau_H^{(B)}, \tau_B, \tau_P\}, \quad \tau_0 = \max\{\tau_B, \tau_P\}, \tag{14}$$

$M_{K[-\tau,0]}(t)$, $H_{B[-\tau,0]}(t)$, $B_{[-\tau_0,0]}(t)$ — заданные неотрицательные непрерывные функции.

Рассмотрим стационарное решение системы (1)–(7)

$$K(t) = 0, \quad M_K(t) = 0, \quad H_B(t) = H_B^*, \quad B(t) = B^*, \tag{15}$$

$$P(t) = P^*, \quad F(t) = F^* = \frac{\rho_F}{\alpha_F} P^*, \quad m(t) = 0, \tag{16}$$

которое соответствует состоянию здорового организма [1]. Цель настоящей работы — изучение асимптотических свойств решений системы (1)–(7), получение оценок решений, характеризующих скорость сходимости к стационарному решению (15)–(16), и нахождение множества притяжения стационарного решения, т. е. допустимых условий на начальные данные (9)–(13), при которых происходит стабилизация решений.

1. Простейшие свойства решений системы (1)–(7)

Отметим, что система (1)–(7) является обобщением простейшей математической модели заболевания, также предложенной Г.И. Марчуком [2]. Подробный анализ качественных свойств решений этой модели проведен в [3]. Сейчас мы приведем результаты для системы (1)–(7), которые легко могут быть получены по аналогии с результатами [3] для простейшей математической модели заболевания.

Введем вспомогательную функцию

$$\overline{\xi}(m) = \begin{cases} 1, & m < 0, \\ \xi(m), & 0 \leq m \leq 1, \\ 0, & m > 1. \end{cases}$$

В силу условий на $\xi(m)$ функция $\overline{\xi}(m)$ будет удовлетворять условию Липшица. Рассмотрим модификацию системы (1)–(7), которая получается, если функцию $\xi(m)$ заменить на $\overline{\xi}(m)$. Для модифицированной системы рассмотрим начальные данные (9)–(13). Хорошо известно, что решение этой начальной задачи существует и единственно.

Также нетрудно показать, что при неотрицательных начальных условиях (9)–(13) решение модифицированной системы будет определено при всех $t > 0$ и будет иметь неотрицательные компоненты: $K(t) \geq 0$, $M_K(t) \geq 0$, $H_B(t) \geq 0$, $B(t) \geq 0$, $P(t) \geq 0$, $F(t) \geq 0$, $m(t) \geq 0$ (для простейшей математической модели заболевания аналогичный результат доказан в [3, § 3.2, с. 54–56]).

Если решение начальной задачи (9)–(13) для модифицированной системы таково, что $m(t) < 1$ при всех $t > 0$, то это решение совпадает с решением начальной задачи (9)–(13) для системы (1)–(7). Если же $m(t) < 1$ при $t \in (0, \omega)$, а $m(\omega) = 1$, то в этом случае будем считать, что решение задачи (1)–(7), (9)–(13) определено только при $t \in (0, \omega)$. С биологической точки зрения это означает, что за промежуток времени $t \in (0, \omega)$ бактерии полностью поразили орган. Ниже мы приведем условия на параметры системы и на начальные данные, при которых будет выполнено $m(t) < 1$ при всех $t > 0$.

По аналогии с простейшей математической моделью заболевания приведем еще одно свойство решения начальной задачи (9)–(13) для системы (1)–(7). Если начальные данные (9)–(13) удовлетворяют условиям, указанным выше, и дополнительно выполняются неравенства

$$H_B^0 \geq H_B^*, \quad B^0 \geq B^*, \quad P^0 \geq P^*, \tag{17}$$

то для компонент решения будут справедливы оценки $H_B(t) \geq H_B^*$, $B(t) \geq B^*$, $P(t) \geq P^*$ (результат для простейшей математической модели заболевания см. в [3, с. 54, следствие 1]).

Теперь перейдем к результатам об асимптотической устойчивости стационарного решения (15)–(16).

Теорема 1. *При условии $\beta < \gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^*$, где F^* определено в* (16)*, стационарное решение* (15)–(16) *системы* (1)–(7) *асимптотически устойчиво.*

Доказательство проводится по аналогии с [3, с. 58, теорема 3].

В следующей теореме указана оценка, характеризующая скорость убывания первой компоненты решения $K(t)$ в случае, когда начальные данные имеют специальный вид.

Теорема 2. *Пусть $\beta < \gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^*$ и начальные данные* (9)–(13) *удовлетворяют условиям:*

$$0 < K^0 < \min\left\{\frac{\alpha_m}{\sigma}, \overline{K}\right\}, \tag{18}$$

где

$$\overline{K} = \begin{cases} \dfrac{\alpha_F(\gamma_{KF}F^* + \gamma_{KM}M^* - \beta)}{(\beta - \gamma_{KM}M^*)\eta_F\gamma_{FK}}, & \text{если} \quad \beta > \gamma_{KM}M^*, \\ +\infty, \quad \text{если} \quad \beta \leq \gamma_{KM}M^*, \end{cases}$$

$$M_K^0 = 0, \quad H_B^0 = H_B^*, \quad B^0 = B^*, \quad P^0 = P^*, \quad F^0 = F^*, \quad m^0 = 0,$$

$M_{K[-\tau,0]}(t)$, $H_{B[-\tau,0]}(t)$, $B_{[-\tau_0,0]}(t)$ *— неотрицательные непрерывные функции. Тогда решение начальной задачи определено при всех $t > 0$, в частности, при всех $t > 0$ выполнено $m(t) < 1$. Более того, функция $K(t)$ убывает на интервале $[0, +\infty)$, и имеет место оценка*

$$K(t) < K_0 e^{-at}, \quad t > 0, \tag{19}$$

где

$$a = \frac{\gamma_{KF}F^*}{\left(1 + \dfrac{\eta_F\gamma_{FK}}{\alpha_F}K_0\right)} + \gamma_{KM}M^* - \beta > 0.$$

Доказательство проводится по аналогии с [3, с. 59–60, теорема 4]. (см. также замечание в [3, с. 60]).

Замечание (см. замечание в [3, с. 60]). Заметим, что в случае, когда функция $\xi(m)$ имеет вид (8), нормальная работа иммунной системы будет возможна только если $m(t) < m^* < 1$ при всех $t > 0$. С другой стороны, при выполнении условий теоремы 2 из уравнения (7) нетрудно получить

$$\frac{d}{dt}m(t) < \sigma K^0 - \alpha_m m(t),$$

откуда

$$m(t) < \frac{\sigma K^0}{\alpha_m}(1 - e^{-\alpha_m t}) < \frac{\sigma K^0}{\alpha_m}.$$

Тем самым, условие $\sigma K^0 < \alpha_m m^*$ гарантирует выполнение неравенства $m(t) < m^*$ при всех $t > 0$, т. е. малая доза заражения не приведет к серьезному поражению органа.

Следующая наша цель — получить оценки, характеризующие скорость стабилизации на бесконечности всех компонент решения системы (1)–(7) и указать оценки на множество притяжения стационарного решения (15)–(16). Всюду далее будем предполагать, что условие $\beta < \gamma_{KM} M^* + \gamma_{KF} F^*$ выполнено.

2. Оценки решений и оценки на множество притяжения

В этом параграфе мы сформулируем основной результат — оценки решений системы (1)–(7) и оценки множества притяжения стационарного решения (15)–(16). При получении оценок мы будем использовать метод функционалов типа Ляпунова – Красовского, которые являются аналогами функций Ляпунова для обыкновенных дифференциальных уравнений. Для системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом

$$\frac{d}{dt} y(t) = Ay(t) + Dy(t - \tau)$$

с постоянными матрицами A и D для исследования устойчивости решений Н. Н. Красовский предложил использовать функционал

$$W(t, y) = \langle Ly(t), y(t) \rangle + \int\limits_{t-\tau}^{t} \langle Qy(s), y(s) \rangle ds,$$

где L и Q — эрмитовы положительно определенные матрицы [4, гл. 7, § 34]. Функционалы такого вида называются *функционалами Ляпунова – Красовского.* Отметим, что использование функционалов Ляпунова – Красовского позволяет проводить исследования асимптотической устойчивости решений и для нелинейных систем с запаздывающим аргументом, а также оценивать области притяжения асимптотически устойчивых решений. Однако с их помощью далеко не всегда удается получить оценки скорости стабилизации решений на бесконечности.

Для получения оценок решений могут быть использованы различные модификации функционалов Ляпунова – Красовского (см., например, [5–8]). В частности, в работе [8] был предложен функционал

$$W(t, y) = \langle Ly(t), y(t) \rangle + \int\limits_{t-\tau}^{t} \langle Q(t - s)y(s), y(s) \rangle ds,$$

где матрица $Q(s)$ является переменной. С использованием этого функционала в работе [8] были получены оценки решений, являющиеся аналогами оценки М.Г. Крейна для обыкновенных дифференциальных уравнений (см., например, [9]), а также оценки решений и области притяжения для нелинейных систем с запаздывающим аргументом. Отметим, что все полученные в [8] результаты также легко обобщить на случай, когда в системе имеется несколько параметров запаздывания.

Теперь перейдем к получению оценок решений системы (1)–(7). Вначале сведем задачу об устойчивости стационарного решения (15)–(16) системы (1)–(7) к задаче об устойчивости нулевого решения. Сделаем замену переменных

$$y(t) = \begin{pmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \\ y_3(t) \\ y_4(t) \\ y_5(t) \\ y_6(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} K(t) \\ M_K(t) \\ H_B(t) - H_B^* \\ B(t) - B^* \\ P(t) - P^* \\ F(t) - F^* \end{pmatrix}. \tag{20}$$

Тогда система (1)–(7) преобразуется к виду

$$\begin{cases} \dfrac{d}{dt} y(t) = G_0(y(t)) + \xi(m(t)) G_\tau(y(t-\tau_1), y(t-\tau_2), y(t-\tau_3)), \\ \dfrac{d}{dt} m(t) = \sigma y_1(t) - \alpha_m m(t), \end{cases} \tag{21}$$

где

$$G_0(y) = \begin{pmatrix} g_{01}(y) \\ g_{02}(y) \\ g_{03}(y) \\ g_{04}(y) \\ g_{05}(y) \\ g_{06}(y) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (\beta - \gamma_{KM} M^* - \gamma_{KF} F^*) y_1 - \gamma_{KF} y_1 y_6 \\ \gamma_{MK} M^* y_1 - \alpha_M y_2 \\ -y_2 (H_B^* + y_3) \left(b_H^{(B)} + b_p^{(H_B)} (B^* + y_4) \right) - \alpha_H y_3 \\ -b_p^{(B)} y_2 (H_B^* + y_3)(B^* + y_4) - \alpha_B y_4 \\ -\alpha_P y_5 \\ -\eta_F \gamma_{FK} y_1 (F^* + y_6) + \rho_F y_5 - \alpha_F y_6 \end{pmatrix},$$

$$G_\tau(y(t-\tau_1), y(t-\tau_2), y(t-\tau_3)) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ g_3(y(t-\tau_1)) \\ g_4(y(t-\tau_2)) \\ g_5(y(t-\tau_3)) \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$\tau_1 = \tau_H^{(B)}, \quad \tau_2 = \tau_B, \quad \tau_3 = \tau_P,$$

$$\begin{cases} g_3(y) = b_H^{(B)} \rho_H^{(B)} y_2 (H_B^* + y_3), \\ g_4(y) = b_p^{(B)} \rho_B y_2 (H_B^* + y_3)(B^* + y_4), \\ g_5(y) = b_p^{(P)} \rho_P y_2 (H_B^* + y_3)(B^* + y_4). \end{cases}$$

Начальные условия для системы (21) будут иметь вид

$$y_1(+0) = y_1^0 \geq 0, \quad y_2(+0) = y_2^0 \geq 0, \quad y_3(+0) = y_3^0 \geq -H_B^*, \tag{22}$$

$$y_4(+0) = y_4^0 \geq -B^*, \quad y_5(+0) = y_5^0 \geq -P^*, \quad y_6(+0) = y_6^0 \geq -F^*, \tag{23}$$

$$m(+0) = m^0 \in [0, 1), \tag{24}$$

$$y_2(t) = \varphi_2(t) \geq 0, \quad y_3(t) = \varphi_3(t) \geq -H_B^*, \quad t \in [-\tau, 0], \tag{25}$$

$$y_4(t) = \varphi_4(t) \geq -B^*, \quad t \in [-\tau_0, 0], \tag{26}$$

где τ и τ_0 определены в (14), $\varphi_2(t)$, $\varphi_3(t)$, $\varphi_4(t)$ — заданные непрерывные функции.

Рассмотрим модифицированный функционал Ляпунова – Красовского

$$W(t,y) = \langle Ly(t), y(t)\rangle + \sum_{j=1}^{3} \int\limits_{t-\tau_j}^{t} \langle Q_j(t-s)y(s), y(s)\rangle ds$$

$$= \sum_{i=1}^{6} l_{ii} y_i^2(t) + \sum_{j=1}^{3} \int\limits_{t-\tau_j}^{t} k_j e^{-k(t-s)} y_2^2(s) ds. \tag{27}$$

Здесь L и $Q_j(s)$, $s \in [0,\tau_j]$, $j=1,2,3,$ — диагональные матрицы:

$$L = \operatorname{diag}(l_{11}, l_{22}, l_{33}, l_{44}, l_{55}, l_{66}), \quad Q_j(s) = \operatorname{diag}(0, k_j e^{-ks}, 0,0,0,0),$$

при этом $k_j > 0$, $j = 1,2,3$, и $k > 0$ — произвольные, а величины $l_{ii} > 0$, $i = 1,\dots,6$, определяются следующим образом. Вначале выберем $\theta > 0$ и

$$0 < \delta < 2\min\{(\gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^* - \beta), \alpha_M, \alpha_H, \alpha_B, \alpha_P, \alpha_F\}. \tag{28}$$

Составим матрицу

$$S(\delta) = \begin{pmatrix} s_{11} & s_{12} & 0 & 0 & 0 & s_{16} \\ s_{12} & s_{22} & s_{23} & s_{24} & 0 & 0 \\ 0 & s_{23} & s_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s_{24} & 0 & s_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & s_{55} & s_{56} \\ s_{16} & 0 & 0 & 0 & s_{56} & s_{66} \end{pmatrix}, \tag{29}$$

где

$$s_{11} = l_{11}\Big(2(\gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^* - \beta) - \delta\Big),$$

$$s_{12} = -l_{22}\gamma_{MK}M^*, \quad s_{22} = l_{22}(2\alpha_M - \delta) - k_1 - k_2 - k_3,$$

$$s_{23} = l_{33}H_B^*\left(b_H^{(B)} + b_p^{(H_B)}B^*\right), \quad s_{33} = l_{33}(2\alpha_H - \delta) - \frac{e^{k\tau_1}}{k_1} l_{33}^2 \Big(b_H^{(B)}\rho_H^{(B)}(H_B^* + \theta)\Big)^2,$$

$$s_{24} = l_{44} b_p^{(B)} H_B^* B^*, \quad s_{44} = l_{44}(2\alpha_B - \delta) - \frac{e^{k\tau_2}}{k_2} l_{44}^2 \Big(b_p^{(B)}\rho_B(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\Big)^2,$$

$$s_{55} = l_{55}(2\alpha_P - \delta) - \frac{e^{k\tau_3}}{k_3} l_{55}^2 \Big(b_p^{(P)}\rho_P(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\Big)^2,$$

$$s_{16} = l_{66}\eta_F\gamma_{FK}F^*, \quad s_{56} = -l_{66}\rho_F, \quad s_{66} = l_{66}(2\alpha_F - \delta).$$

Величины $l_{ii} > 0$, $i = 1,\dots,6$, выбираются так, чтобы матрица $S(\delta)$ была неотрицательно определенной.

Замечание 1. Приведем один из способов, как можно выбрать величины $l_{ii} > 0$, $i = 1,\dots,6$. Согласно критерию Сильвестра, положительная определенность матрицы $S(\delta)$ эквивалентна условиям (все угловые миноры $S(\delta)$ должны быть положительны):

$$\begin{cases} \Delta_1 = s_{11} > 0, \\ \Delta_2 = s_{11}s_{22} - s_{12}^2 > 0, \\ \Delta_3 = \Delta_2 s_{33} - s_{11}s_{23}^2 > 0, \\ \Delta_4 = \Delta_3 s_{44} - s_{11}s_{33}s_{24}^2 > 0, \\ \Delta_5 = \Delta_4 s_{55} > 0, \\ \Delta_6 = \Delta_5 s_{66} - \Delta_4 s_{56}^2 - \overline{\Delta}_3 s_{55} s_{16}^2 > 0, \end{cases} \quad \text{где} \quad \overline{\Delta}_3 = \begin{vmatrix} s_{22} & s_{23} & s_{24} \\ s_{23} & s_{33} & 0 \\ s_{24} & 0 & s_{44} \end{vmatrix}.$$

На первом шаге выберем величину $l_{22} > 0$ так, чтобы выполнялось условие $s_{22} > 0$. Например,

$$l_{22} = \frac{2(k_1 + k_2 + k_3)}{2\alpha_M - \delta}.$$

Далее, заметим, что в силу определения (28) величины δ условие $\Delta_1 > 0$ будет выполнено при любых $l_{11} > 0$. Величину l_{11} выберем так, чтобы выполнялось неравенство $\Delta_2 > 0$. Например,

$$l_{11} = \frac{2(l_{22}\gamma_{MK}M^*)^2}{\Big(2(\gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^* - \beta) - \delta\Big)\Big(l_{22}(2\alpha_M - \delta) - k_1 - k_2 - k_3\Big)}.$$

Неравенства $s_{33} > 0$ и $\Delta_3 > 0$ будут выполняться, если выбрать $l_{33} > 0$ достаточно близким к нулю. В частности, можно взять

$$l_{33} = \frac{2\alpha_H - \delta}{\dfrac{e^{k\tau_1}}{k_1}\Big(b_H^{(B)}\rho_H^{(B)}(H_B^* + \theta)\Big)^2 + \dfrac{2s_{11}}{\Delta_2}(H_B^*)^2\Big(b_H^{(B)} + b_p^{(H_B)}B^*\Big)^2}.$$

Аналогично предыдущему выберем $l_{44} > 0$ достаточно близким к нулю так, чтобы было выполнено $s_{44} > 0$ и $\Delta_4 > 0$. В частности, можно взять

$$l_{44} = \frac{2\alpha_B - \delta}{\dfrac{e^{k\tau_2}}{k_2}\Big(b_p^{(B)}\rho_B(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\Big)^2 + \dfrac{2s_{11}s_{33}}{\Delta_3}(b_p^{(B)}H_B^*B^*)^2}.$$

Величину $l_{55} > 0$ выберем из условия $s_{55} > 0$. Например,

$$l_{55} = \frac{2\alpha_P - \delta}{\dfrac{2e^{k\tau_3}}{k_3}\Big(b_p^{(P)}\rho_P(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\Big)^2}.$$

Нетрудно видеть, что из условий $\Delta_4 > 0$ и $s_{55} > 0$ автоматически будет следовать $\Delta_5 > 0$. Наконец, величину $l_{66} > 0$ выберем из условия $\Delta_6 > 0$. Например, можно взять

$$l_{66} = \frac{2\alpha_F - \delta}{\dfrac{2\Delta_4}{\Delta_5}\rho_F^2 + \dfrac{\overline{\Delta}_3 s_{55}}{\Delta_5}(\eta_F\gamma_{FK}F^*)^2}.$$

Замечание 2. Из определения матрицы $S(\delta)$ вытекает, что $S(\delta) = S(0) - \delta L$. Следовательно, неотрицательная определенность матрицы $S(\delta)$ эквивалентна условию

$$\langle S(0)v, v\rangle \ge \delta\langle Lv, v\rangle \quad \forall v \in \mathbb{R}^6. \tag{30}$$

Введем обозначения:

$$\varepsilon = \min\{\delta, k\}, \tag{31}$$

$$q = 2\left(\frac{\gamma_{KF}}{\sqrt{l_{66}}} + \sqrt{\frac{l_{33}}{l_{22}l_{44}}}H_B^*b_p^{(H_B)} + \sqrt{\frac{l_{44}}{l_{22}l_{33}}}b_p^{(B)}B^*\right). \tag{32}$$

Справедлива следующая теорема.

Теорема 3. *Пусть $\beta < \gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^*$ и начальные данные* (22)–(26) *удовлетворяют условиям:*

$$\max_{t\in[-\tau,0]}|\chi(\varphi_2(t))\varphi_3(t)| \le \theta, \qquad \max_{t\in[-\tau_0,0]}|\chi(\varphi_2(t))\varphi_4(t)| \le \theta, \tag{33}$$

$$\chi(\varphi_2(t)) = \begin{cases} 0, & \textit{если} \quad \varphi_2(t) = 0, \\ 1, & \textit{если} \quad \varphi_2(t) > 0, \end{cases}$$

$$\sqrt{W(+0,y)} < \frac{\varepsilon}{q}, \quad \frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{\min\{l_{33}, l_{44}\}}} \left(1 - \frac{q}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1} \le \theta, \tag{34}$$

$$\max\left\{m^0, \ \frac{\sigma}{\alpha_m} \frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{11}}} \left(1 - \frac{q}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1}\right\} < 1. \tag{35}$$

Тогда $m(t) < 1$ *при всех* $t > 0$ *и для компонент решения начальной задачи* (21)–(26) *справедливы оценки*

$$|y_i(t)| \le \frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{ii}}} \left(1 - \frac{q}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1} e^{-\varepsilon t/2}, \quad i = 1, \ldots, 6, \tag{36}$$

$$m(t) \le m^0 e^{-\alpha_m t} + \sigma \frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{11}}}$$

$$\times \left(1 - \frac{q}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1} e^{-\alpha_m t} \int\limits_0^t e^{(\alpha_m - (\varepsilon/2))s} ds. \tag{37}$$

Доказательство теоремы будет приведено в следующем параграфе.

Замечание. Для простейшей модели заболевания аналогичный результат получен в работе [10].

3. Доказательство теоремы 3

Рассмотрим модифицированный функционал Ляпунова – Красовского (27) и продифференцируем его вдоль решений системы (21):

$$\frac{d}{dt}W(t,y) = \sum_{i=1}^{6} 2l_{ii}y_i(t)g_{0i}(y(t)) + (k_1+k_2+k_3)y_2^2(t) - k\sum_{j=1}^{3} \int\limits_{t-\tau_j}^{t} k_j e^{-k(t-s)} y_2^2(s)ds$$

$$+ \sum_{j=1}^{3}\Big(2\xi(m(t))l_{j+2,j+2}y_{j+2}(t)g_{j+2}(y(t-\tau_j)) - k_j e^{-k\tau_j} y_2^2(t-\tau_j)\Big). \tag{38}$$

Обозначим

$$J_{0i}(t) = 2l_{ii}y_i(t)g_{0i}(y(t)), \quad i = 1, \ldots, 6,$$

$$J_\tau(t) = \sum_{j=1}^{3}\Big(2\xi(m(t))l_{j+2,j+2}y_{j+2}(t)g_{j+2}(y(t-\tau_j)) - k_j e^{-k\tau_j} y_2^2(t-\tau_j)\Big).$$

Оценим $J_{0i}(t)$, $i = 1, \ldots, 6$.

1. С учетом неравенств $l_{ii}y_i^2(t) \le W(t,y)$ при $i = 1$ и $i = 6$ для $J_{01}(t)$ справедлива оценка

$$J_{01}(t) = -2l_{11}(\gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^* - \beta)y_1^2(t) - 2l_{11}\gamma_{KF}y_6(t)y_1^2(t)$$

$$\le -2l_{11}(\gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^* - \beta)y_1^2(t) + \frac{2\gamma_{KF}}{\sqrt{l_{66}}}W^{3/2}(t,y). \tag{39}$$

2. Для $J_{02}(t)$ справедливо равенство

$$J_{02}(t) = 2l_{22}\gamma_{MK}M^*y_1(t)y_2(t) - 2l_{22}\alpha_M y_2^2(t). \tag{40}$$

3. Учитывая, что $y_2(t) \geq 0$ и $y_4(t) \geq -B^*$, а также неравенства $l_{ii}y_i^2(t) \leq W(t,y)$ при $i = 2,3,4$, для $J_{03}(t)$ получим оценку

$$J_{03}(t) = -2l_{33}y_2(t)y_3(t)(H_B^* + y_3(t))\left(b_H^{(B)} + b_p^{(H_B)}(B^* + y_4(t))\right) - 2l_{33}\alpha_H y_3^2(t)$$
$$\leq -2l_{33}y_2(t)y_3(t)H_B^*\left(b_H^{(B)} + b_p^{(H_B)}(B^* + y_4(t))\right) - 2l_{33}\alpha_H y_3^2(t)$$
$$\leq -2l_{33}H_B^*\left(b_H^{(B)} + b_p^{(H_B)}B^*\right)y_2(t)y_3(t) - 2l_{33}\alpha_H y_3^2(t)$$
$$+2\sqrt{\frac{l_{33}}{l_{22}l_{44}}}H_B^* b_p^{(H_B)}W^{3/2}(t,y). \quad (41)$$

4. Аналогично, для $J_{04}(t)$ получим оценку

$$J_{04}(t) = -2l_{44}y_2(t)y_4(t)b_p^{(B)}(H_B^* + y_3(t))(B^* + y_4(t)) - 2l_{44}\alpha_B y_4^2(t)$$
$$\leq -2l_{44}y_2(t)y_4(t)b_p^{(B)}(H_B^* + y_3(t))B^* - 2l_{44}\alpha_B y_4^2(t)$$
$$\leq -2l_{44}b_p^{(B)}H_B^*B^*y_2(t)y_4(t) - 2l_{44}\alpha_B y_4^2(t) + 2\sqrt{\frac{l_{44}}{l_{22}l_{33}}}b_p^{(B)}B^*W^{3/2}(t,y). \quad (42)$$

5. Для $J_{05}(t)$ справедливо равенство

$$J_{05}(t) = -2l_{55}\alpha_P y_5^2(t). \quad (43)$$

6. С учетом неравенства $y_1(t) \geq 0$ для $J_{06}(t)$ справедлива оценка

$$J_{06}(t) = -2l_{66}y_1(t)y_6(t)\eta_F\gamma_{FK}(F^* + y_6(t)) + 2l_{66}\rho_F y_5(t)y_6(t) - 2l_{66}\alpha_F y_6^2(t)$$
$$\leq -2l_{66}\eta_F\gamma_{FK}F^*y_1(t)y_6(t) + 2l_{66}\rho_F y_5(t)y_6(t) - 2l_{66}\alpha_F y_6^2(t). \quad (44)$$

Сначала предположим, что $t \in (0, \tau_{\min}]$, где

$$\tau_{\min} = \min\{\tau_1, \tau_2, \tau_3\}.$$

Покажем, что будет выполнено неравенство $m(t) < 1$ при всех $t \in (0, \tau_{\min}]$. Предположим противное, т. е. пусть существует точка $\bar{t} \in (0, \tau_{\min}]$ такая, что $m(t) < 1$ при $t \in (0, \bar{t})$, а $m(\bar{t}) = 1$.

Рассмотрим промежуток времени $t \in (0, \bar{t}]$. Оценим $J_\tau(t)$. Поскольку в силу (8) $\xi(m(t)) \leq 1$, то, используя очевидное неравенство $2ab - a^2 \leq b^2$, получим оценку

$$J_\tau(t) \leq \frac{e^{k\tau_1}}{k_1}l_{33}^2\Big(b_H^{(B)}\rho_H^{(B)}(H_B^* + y_3(t-\tau_1))\chi(y_2(t-\tau_1))\Big)^2 y_3^2(t)$$
$$+\frac{e^{k\tau_2}}{k_2}l_{44}^2\Big(b_p^{(B)}\rho_B(H_B^* + y_3(t-\tau_2))(B^* + y_4(t-\tau_2))\chi(y_2(t-\tau_2))\Big)^2 y_4^2(t)$$
$$+\frac{e^{k\tau_3}}{k_3}l_{55}^2\Big(b_p^{(P)}\rho_P(H_B^* + y_3(t-\tau_3))(B^* + y_4(t-\tau_3))\chi(y_2(t-\tau_3))\Big)^2 y_5^2(t). \quad (45)$$

Поскольку $t - \tau_1 \in [-\tau, 0]$, $t - \tau_j \in [-\tau_0, 0]$, $j = 2,3$, то из условий (33) следует неравенство

$$J_\tau(t) \leq \frac{e^{k\tau_1}}{k_1}l_{33}^2\Big(b_H^{(B)}\rho_H^{(B)}(H_B^* + \theta)\Big)^2 y_3^2(t)$$
$$+\frac{e^{k\tau_2}}{k_2}l_{44}^2\Big(b_p^{(B)}\rho_B(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\Big)^2 y_4^2(t)$$
$$+\frac{e^{k\tau_3}}{k_3}l_{55}^2\Big(b_p^{(P)}\rho_P(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\Big)^2 y_5^2(t). \quad (46)$$

Теперь, учитывая (39)–(44) и (46), из (38) получим оценку

$$\frac{d}{dt}W(t,y) \le -\langle S(0)y(t), y(t)\rangle - k\sum_{j=1}^{3}\int\limits_{t-\tau_j}^{t} k_j e^{-k(t-s)} y_2^2(s)ds + qW^{3/2}(t,y),$$

где $S(0)$ определено в (29), q определено в (32). Далее, из неравенства (30) будем иметь

$$\frac{d}{dt}W(t,y) \le -\delta\sum_{i=1}^{6} l_{ii}y_i^2(t) - k\sum_{j=1}^{3}\int\limits_{t-\tau_j}^{t} k_j e^{-k(t-s)} y_2^2(s)ds + qW^{3/2}(t,y).$$

Учитывая обозначение (31) величины ε и определение (27) функционала $W(t,y)$, отсюда следует неравенство

$$\frac{d}{dt}W(t,y) \le -\varepsilon W(t,y) + qW^{3/2}(t,y).$$

Наконец, используя неравенство Гронуолла (см., например, [11]), получим оценку

$$\sum_{i=1}^{6} l_{ii}y_i^2(t) \le W(t,y) \le W(+0,y)\left(1-\frac{q}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-2} e^{-\varepsilon t}, \tag{47}$$

откуда непосредственно вытекает (36). В частности, в силу (34) при $t \in (0,\bar{t}]$ из (36) следует

$$|y_i(t)| \le \frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{ii}}}\left(1-\frac{q}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1} e^{-\varepsilon t/2} \le \theta, \quad i=3,4. \tag{48}$$

Теперь рассмотрим последнее уравнение в (21). Применяя (36) при $i=1$, получим

$$\frac{d}{dt}m(t) \le \sigma\frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{11}}}\left(1-\frac{q}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1} e^{-\varepsilon t/2} - \alpha_m m(t),$$

откуда нетрудно получить (37). Из этого неравенства и из условия (35) при $t \in (0,\bar{t}]$ вытекает

$$m(t) \le m^0 e^{-\alpha_m t} + \sigma\frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{11}}}\left(1-\frac{q}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1} e^{-\alpha_m t}\int\limits_0^t e^{\alpha_m s}ds$$

$$\le \max\left\{m^0,\ \frac{\sigma}{\alpha_m}\frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{11}}}\left(1-\frac{q}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1}\right\} < 1, \tag{49}$$

в частности, $m(\bar{t}) < 1$. Получили противоречие. Тем самым, не существует такой точки $\bar{t} \in (0,\tau_{\min}]$ что $m(\bar{t}) = 1$. Следовательно, $m(t) < 1$ при всех $t \in (0,\tau_{\min}]$. Более того, при $t \in (0,\tau_{\min}]$ доказаны неравенства (36) и (37) (и как следствие выполняются неравенства (48)).

Пусть теперь $t \in (\tau_{\min}, 2\tau_{\min}]$. Вначале также предположим, что существует точка $\bar{t} \in (\tau_{\min}, 2\tau_{\min}]$ такая, что $m(t) < 1$ при $t \in (\tau_{\min}, \bar{t})$, а $m(\bar{t}) = 1$. Тогда при $t \in (\tau_{\min}, \bar{t}]$ аналогично предыдущим рассуждениям с использованием (48) из (45) получим неравенство (46). Далее по аналогичной схеме получим (47). Затем получим (49), откуда будет следовать неравенство $m(t) < 1$ при всех

$t \in (\tau_{\min}, 2\tau_{\min}]$. Тем самым, при $t \in (\tau_{\min}, 2\tau_{\min}]$ будут доказаны неравенства (36) и (37).

Далее, используя метод шагов, нетрудно получить справедливость неравенств (36) и (37) при всех $t > 0$.

Теорема 3 доказана.

4. Уточнение результатов

Используя замену (20), из теоремы 3 легко получить оценки решений начальной задачи (1)–(7), (9)–(13), характеризующие скорость сходимости к стационарному решению, соответствующему состоянию здорового организма, и условия на начальные данные, при которых происходит стабилизация решений. Отметим, что в случае, когда начальные данные дополнительно удовлетворяют условиям (17), результаты теоремы 3 можно уточнить.

Действительно, вначале также, как выше с помощью замены (20) перейдем от начальной задачи (1)–(7), (9)–(13) к начальной задаче (21)–(26), при этом условия (17) будут иметь вид

$$y_3^0 \geq 0, \quad y_4^0 \geq 0, \quad y_5^0 \geq 0.$$

Как уже отмечалось, в этом случае будет выполнено $y_3(t) \geq 0$, $y_4(t) \geq 0$, $y_5(t) \geq 0$ при всех $t > 0$. Рассмотрим модифицированный функционал Ляпунова – Красовского (27), в котором $k_j > 0$, $j = 1, 2, 3$, и $k > 0$ — произвольные, а величины $l_{ii} > 0$, $i = 1, \ldots, 6$, определяются следующим образом. Вначале выберем $\theta > 0$ и $\delta > 0$ из условия (28):

$$0 < \delta < 2\min\{(\gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^* - \beta), \alpha_M, \alpha_H, \alpha_B, \alpha_P, \alpha_F\}.$$

Составим матрицу

$$\widetilde{S}(\delta) = \begin{pmatrix} s_{11} & s_{12} & 0 & 0 & 0 & s_{16} \\ s_{12} & s_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & s_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & s_{55} & s_{56} \\ s_{16} & 0 & 0 & 0 & s_{56} & s_{66} \end{pmatrix},$$

в которой все ненулевые элементы имеют тот же самый вид, что и у матрицы (29):

$$s_{11} = l_{11}\Big(2(\gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^* - \beta) - \delta\Big),$$

$$s_{12} = -l_{22}\gamma_{MK}M^*, \quad s_{22} = l_{22}(2\alpha_M - \delta) - k_1 - k_2 - k_3,$$

$$s_{33} = l_{33}(2\alpha_H - \delta) - \frac{e^{k\tau_1}}{k_1} l_{33}^2 \Big(b_H^{(B)}\rho_H^{(B)}(H_B^* + \theta)\Big)^2,$$

$$s_{44} = l_{44}(2\alpha_B - \delta) - \frac{e^{k\tau_2}}{k_2} l_{44}^2 \Big(b_p^{(B)}\rho_B(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\Big)^2,$$

$$s_{55} = l_{55}(2\alpha_P - \delta) - \frac{e^{k\tau_3}}{k_3} l_{55}^2 \Big(b_p^{(P)}\rho_P(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\Big)^2,$$

$$s_{16} = l_{66}\eta_F\gamma_{FK}F^*, \quad s_{56} = -l_{66}\rho_F, \quad s_{66} = l_{66}(2\alpha_F - \delta).$$

Величины $l_{ii} > 0$, $i = 1, \ldots, 6$, выбираются так, чтобы матрица $\widetilde{S}(\delta)$ была неотрицательно определенной.

Замечание. Отметим, что величины l_{ii}, $i = 1, \dots, 6$, можно, в частности, выбирать по тому же самому алгоритму, который был предложен выше.

Приведем еще один способ, который дает более эффективные оценки. Неотрицательная определенность матрицы $\widetilde{S}(\delta)$ эквивалентна условиям:

$$\begin{cases} s_{11} \geq 0, \\ s_{11}s_{22} - s_{12}^2 \geq 0, \\ s_{33} \geq 0, \\ s_{44} \geq 0, \\ s_{55} \geq 0, \\ (s_{11}s_{22} - s_{12}^2)(s_{55}s_{66} - s_{56}^2) - s_{22}s_{55}s_{16}^2 \geq 0. \end{cases}$$

Потребуем выполнение условий:

$$\begin{cases} s_{33} = s_{44} = 0, \\ s_{11} > 0, \quad s_{55} > 0, \quad s_{11}s_{22} - s_{12}^2 > 0, \\ \left(s_{11} - \dfrac{s_{12}^2}{s_{22}}\right)\left(s_{66} - \dfrac{s_{56}^2}{s_{55}}\right) - s_{16}^2 = 0. \end{cases}$$

Из первого условия, очевидно, следует, что

$$l_{33} = \frac{k_1(2\alpha_H - \delta)}{e^{k\tau_1}\left(b_H^{(B)}\rho_H^{(B)}(H_B^* + \theta)\right)^2}, \quad l_{44} = \frac{k_2(2\alpha_B - \delta)}{e^{k\tau_2}\left(b_p^{(B)}\rho_B(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\right)^2}. \tag{50}$$

Далее, выберем $l_{55} > 0$ так, чтобы величина s_{55} принимала максимальное значение, а $l_{22} > 0$ так, чтобы величина $\dfrac{s_{12}^2}{s_{22}}$ принимала минимальное значение. Тогда

$$l_{55} = \frac{k_3(2\alpha_P - \delta)}{2e^{k\tau_3}\left(b_p^{(P)}\rho_P(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\right)^2}, \quad l_{22} = \frac{2(k_1 + k_2 + k_3)}{2\alpha_M - \delta}, \tag{51}$$

откуда

$$s_{55} = \frac{k_3(2\alpha_P - \delta)^2}{4e^{k\tau_3}\left(b_p^{(P)}\rho_P(H_B^* + \theta)(B^* + \theta)\right)^2}, \quad \frac{s_{12}^2}{s_{22}} = \frac{4(\gamma_{MK}M^*)^2(k_1 + k_2 + k_3)}{(2\alpha_M - \delta)^2}.$$

Теперь выберем $l_{66} > 0$. Имеем

$$\left(s_{11} - \frac{s_{12}^2}{s_{22}}\right)\left((2\alpha_F - \delta) - \frac{l_{66}\rho_F^2}{s_{55}}\right) = l_{66}(\eta_F\gamma_{FK}F^*)^2,$$

следовательно,

$$\frac{s_{11}}{l_{66}} = \frac{s_{12}^2}{s_{22}l_{66}} + \frac{(\eta_F\gamma_{FK}F^*)^2}{(2\alpha_F - \delta) - \dfrac{l_{66}\rho_F^2}{s_{55}}}.$$

Выберем l_{66} так, чтобы величина $\dfrac{s_{11}}{l_{66}}$ принимала минимальное значение. Тогда

$$l_{66} = \frac{(2\alpha_F - \delta)}{\left(\eta_F\gamma_{FK}F^* + \dfrac{\rho_F}{\sqrt{s_{55}}}\dfrac{|s_{12}|}{\sqrt{s_{22}}}\right)}\frac{\sqrt{s_{55}}}{\rho_F}\frac{|s_{12}|}{\sqrt{s_{22}}}, \tag{52}$$

откуда

$$\frac{s_{11}}{l_{66}} = \frac{s_{12}^2}{s_{22}l_{66}} + \frac{(\eta_F\gamma_{FK}F^*)^2}{(2\alpha_F-\delta) - \dfrac{l_{66}\rho_F^2}{s_{55}}} = \frac{\left(\eta_F\gamma_{FK}F^* + \dfrac{\rho_F}{\sqrt{s_{55}}}\dfrac{|s_{12}|}{\sqrt{s_{22}}}\right)^2}{(2\alpha_F-\delta)}.$$

Отсюда нетрудно получить

$$l_{11} = \frac{s_{11}}{\Big(2(\gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^* - \beta) - \delta\Big)}$$
$$= \frac{\left(\eta_F\gamma_{FK}F^* + \dfrac{\rho_F}{\sqrt{s_{55}}}\dfrac{|s_{12}|}{\sqrt{s_{22}}}\right)}{\Big(2(\gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^* - \beta) - \delta\Big)}\frac{\sqrt{s_{55}}}{\rho_F}\frac{|s_{12}|}{\sqrt{s_{22}}}. \tag{53}$$

Обозначим

$$\varepsilon = \min\{\delta, k\}, \quad \widetilde{q} = \frac{2\gamma_{KF}}{\sqrt{l_{66}}}.$$

Справедлива следующая теорема.

Теорема 4. *Пусть* $\beta < \gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^*$ *и начальные данные* (22)–(26) *удовлетворяют условиям:*

$$y_3^0 \ge 0, \quad y_4^0 \ge 0, \quad y_5^0 \ge 0,$$
$$\max_{t\in[-\tau,0]} |\chi(\varphi_2(t))\varphi_3(t)| \le \theta, \quad \max_{t\in[-\tau_0,0]} |\chi(\varphi_2(t))\varphi_4(t)| \le \theta,$$
$$\chi(\varphi_2(t)) = \begin{cases} 0, & \text{если} \quad \varphi_2(t) = 0,\\ 1, & \text{если} \quad \varphi_2(t) > 0,\end{cases}$$
$$\sqrt{W(+0,y)} < \frac{\varepsilon}{\widetilde{q}}, \quad \frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{\min\{l_{33},l_{44}\}}}\left(1 - \frac{\widetilde{q}}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1} \le \theta,$$
$$\max\left\{m^0,\ \frac{\sigma}{\alpha_m}\frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{11}}}\left(1 - \frac{\widetilde{q}}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1}\right\} < 1.$$

Тогда $m(t) < 1$ *при всех* $t > 0$ *и для компонент решения начальной задачи* (21)–(26) *справедливы оценки*

$$|y_i(t)| \le \frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{ii}}}\left(1 - \frac{\widetilde{q}}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1} e^{-\varepsilon t/2}, \quad i = 1,\dots,6,$$

$$m(t) \le m^0 e^{-\alpha_m t} + \sigma\frac{\sqrt{W(+0,y)}}{\sqrt{l_{11}}}\left(1 - \frac{\widetilde{q}}{\varepsilon}\sqrt{W(+0,y)}\right)^{-1} e^{-\alpha_m t}\int_0^t e^{(\alpha_m - (\varepsilon/2))s}ds.$$

Доказательство этой теоремы отличается от доказательства теоремы 3 лишь незначительными техническими деталями. Поскольку $y_2(t) \ge 0$, $y_3(t) \ge 0$ и $y_4(t) \ge 0$, то вместо неравенства (41) нужно написать

$$J_{03}(t) = -2l_{33}y_2(t)y_3(t)(H_B^* + y_3(t))\left(b_H^{(B)} + b_p^{(H_B)}(B^* + y_4(t))\right) - 2l_{33}\alpha_H y_3^2(t)$$
$$\le -2l_{33}\alpha_H y_3^2(t).$$

Аналогично, вместо (42) нужно написать

$$J_{04}(t) = -2l_{44}y_2(t)y_4(t)b_p^{(B)}(H_B^* + y_3(t))(B^* + y_4(t)) - 2l_{44}\alpha_B y_4^2(t)$$

$$\leq -2l_{44}\alpha_B y_4^2(t).$$

Все остальные рассуждения дословно повторяют доказательство теоремы 3.

Следствие 1. *Пусть* $\beta < \gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^*$ *и начальные данные для системы* (21) *имеют вид:*

$$y_1(+0) = K_0 \geq 0, \quad y_2(+0) = 0, \quad y_3(+0) = 0,$$

$$y_4(+0) = 0, \quad y_5(+0) = 0, \quad y_6(+0) = 0, \quad m(+0) = 0,$$

$$y_2(t) = 0, \quad y_3(t) = 0, \quad t \in [-\tau, 0],$$

$$y_4(t) = 0, \quad t \in [-\tau_0, 0],$$

Пусть выполнены условия:

$$K_0 < \frac{\varepsilon}{2\gamma_{KF}}\sqrt{\frac{l_{66}}{l_{11}}}, \quad \frac{\sqrt{l_{11}}K_0}{\sqrt{\min\{l_{33}, l_{44}\}}}\left(1 - \frac{2\gamma_{KF}}{\varepsilon}\sqrt{\frac{l_{11}}{l_{66}}}K_0\right)^{-1} \leq \theta, \tag{54}$$

$$\frac{\sigma}{\alpha_m}K_0\left(1 - \frac{2\gamma_{KF}}{\varepsilon}\sqrt{\frac{l_{11}}{l_{66}}}K_0\right)^{-1} < 1. \tag{55}$$

Тогда $m(t) < 1$ *при всех* $t > 0$ *и для компонент решения начальной задачи справедливы оценки*

$$|y_i(t)| \leq \sqrt{\frac{l_{11}}{l_{ii}}}K_0\left(1 - \frac{2\gamma_{KF}}{\varepsilon}\sqrt{\frac{l_{11}}{l_{66}}}K_0\right)^{-1} e^{-\varepsilon t/2}, \quad i = 1, \dots, 6, \tag{56}$$

$$m(t) \leq \sigma K_0\left(1 - \frac{2\gamma_{KF}}{\varepsilon}\sqrt{\frac{l_{11}}{l_{66}}}K_0\right)^{-1} e^{-\alpha_m t}\int_0^t e^{(\alpha_m - (\varepsilon/2))s}ds. \tag{57}$$

5. Пример

В этом параграфе мы покажем, как можно применить полученные результаты на конкретном примере. Рассмотрим модель деструктивной пневмонии [1, § 7.2, с. 262–269], которая описывается системой (1)–(7) с начальными условиями

$$K(+0) = K^0 > 0, \quad M_K(+0) = 0, \quad H_B(+0) = H_B^*,$$

$$B(+0) = B^*, \quad P(+0) = P^*, \quad F(+0) = F^*, \quad m(+0) = 0,$$

$$M_K(t) = 0, \quad H_B(t) = H_B^*, \quad t \in [-\tau, 0],$$

$$B(t) = B^*, \quad t \in [-\tau_0, 0],$$

при этом в качестве параметров системы возьмем следующие значения:

$\beta = 1$	$\alpha_H = 3 \cdot 10^{-2}$	$\alpha_P = 0,4$
$\gamma_{KM} = 3,6 \cdot 10^{16}$	$H_B^* = 8,4 \cdot 10^{-20}$	$P^* = 8 \cdot 10^{-19}$
$M^* = 3,4 \cdot 10^{-18}$	$\tau_H^{(B)} = 0,4$	$\tau_P = 3$
$\gamma_{KF} = 10^{10}$	$b_p^{(B)} = 7,2 \cdot 10^{35}$	$\rho_F = 5,1 \cdot 10^6$
$K_0 = 1,7 \cdot 10^{-21}$	$\rho_B = 16$	$\eta_F = 1$
$\gamma_{MK} = 5 \cdot 10^{16}$	$\alpha_B = 10^{-1}$	$\gamma_{FK} = 4,3 \cdot 10^{11}$
$\alpha_M = 2,5$	$B^* = 8,4 \cdot 10^{-19}$	$\alpha_F = 4,3 \cdot 10^{-2}$
$b_H^{(B)} = 10^{18}$	$\tau_B = 3$	$F^* = 9,5 \cdot 10^{-11}$
$\rho_H^{(B)} = 2$	$b_p^{(P)} = 1,4 \cdot 10^{37}$	$\sigma = 4,1 \cdot 10^{15}$
$b_p^{(H_B)} = 6 \cdot 10^{33}$	$\rho_P = 3$	$\alpha_m = 0,2$

Вначале получим оценку на первую компоненту решения $K(t)$ с использованием теоремы 2. Учитывая конкретные значения параметров, нетрудно увидеть, что условие $\beta < \gamma_{KM}M^* + \gamma_{KF}F^*$ будет выполнено. Также нетрудно установить справедливость неравенства (18). Тогда, согласно (19), оценка на функцию $K(t)$ будет иметь вид

$$K(t) < 1,7 \cdot 10^{-21} \cdot e^{-0,0724t}, \quad t > 0.$$

Теперь получим оценки на все компоненты решения. Учитывая вид начальных условий, мы можем воспользоваться следствием 1 к теореме 4. Положим $k_1 = k_2 = k_3 = 1$, $\theta = 10^{-20}$, $k = \delta = 0,05$ (при таком значении δ условие (28) будет выполнено). В этом случае $\varepsilon = 0,05$, а из формул (50)–(53) будем иметь

$$l_{11} = 0,14931, \quad l_{22} = 1,2121, \quad l_{33} = 0,27733,$$

$$l_{44} = 0,15239, \quad l_{55} = 0,028661, \quad l_{66} = 0,14874 \cdot 10^{-14}.$$

При этом нетрудно убедиться в справедливости неравенств (54) и (55). Тогда, учитывая замену (20), из (56) и (57) получим

$$K(t) = y_1(t) \le 1,7117 \cdot 10^{-21} \cdot e^{-0,025t},$$

$$M_K(t) = y_2(t) \le 0,60076 \cdot 10^{-21} \cdot e^{-0,025t},$$

$$|H_B(t) - H_B^*| = |y_3(t)| \le 1,2560 \cdot 10^{-21} \cdot e^{-0,025t},$$

$$|B(t) - B^*| = |y_4(t)| \le 1,6943 \cdot 10^{-21} \cdot e^{-0,025t},$$

$$|P(t) - P^*| = |y_5(t)| \le 3,9068 \cdot 10^{-21} \cdot e^{-0,025t},$$

$$|F(t) - F^*| = |y_6(t)| \le 1,7150 \cdot 10^{-14} \cdot e^{-0,025t},$$

$$m(t) \le 4,0103 \cdot 10^{-5} \left(e^{-0,025t} - e^{-0,2t}\right) \le 4,0103 \cdot 10^{-5} \cdot e^{-0,025t}.$$

Оценки характеризуют приближение решения к состоянию здорового организма, при этом величина $e^{-0,025t}$ отвечает за скорость выздоровления.

При интерпретации полученных оценок на решения следует учитывать размерность переменных модели, ее параметров и размерность независимой переменной t.

Заключение

В работе рассматривалась одна из моделей иммунологии, предложенных в работах Г. И. Марчука для описания реакции организма на заражение бактериальными инфекциями. Активные исследования моделей проводились Г. И. Марчуком и его учениками, а также другими отечественными и зарубежными авторами (см., например, [1–3], [10], [12–20] и имеющуюся там библиографию). В настоящей работе на основе метода модифицированных функционалов Ляпунова – Красовского получены оценки, характеризующие экспоненциальную сходимость решений к стационарному решению, соответствующему состоянию здорового организма, при этом указаны допустимые условия на начальные данные, при которых происходит стабилизация решений. Результаты настоящей работы также можно распространить и на другие модели иммунологии, в частности, на модель противовирусного иммунного ответа [1, § 3.2, с. 115–126].

Автор выражает благодарность профессору Г. В. Демиденко за внимание к работе и рецензенту за указанные замечания.

References

[1] G.I. Marchuk, *Mathematical Models in Immunology. Computational Methods and Experiments* (3d edition), Moscow: Nauka, 1991 [in Russian]. MR1190269

[2] G.I. Marchuk, *A Basic Mathematical Model of Viral Disease*, Preprint, Computational Centre of the Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, 1975, 22 p. [in Russian].

[3] L.N. Belykh, *Analysis of Mathematical Models in Immunology*, Moscow: Nauka, 1988 [in Russian]. MR0963056

[4] N.N. Krasovskii, *Some Problems of Stability Theory of Motion*, Moscow: Fizmatgiz, 1959 [in Russian]. MR0106313

[5] D.Ya. Khusainov, A.F. Ivanov, A.T. Kozhametov, *Convergence estimates for solutions of linear stationary systems of differential-difference equations with constant delay*, Differential Equations, **41**:8 (2005), 1196–1200. MR2202521

[6] V.L. Kharitonov, D. Hinrichsen, *Exponential estimates for time delay systems*, Systems and Control Letters, **53**:5 (2004), 395–405. MR2097797

[7] S. Mondie, V.L. Kharitonov, *Exponential estimates for retarded time-delay systems: LMI approach*, IEEE Transactions on Automatic Control, **50**:2 (2005), 268–273. MR2116437

[8] G.V. Demidenko, I.I. Matveeva, *Asymptotic properties of solutions to delay differential equations*, Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Matematika, Mekhanika, Informatika, **5**:3 (2005), 20–28 [in Russian]. Zbl 1249.34211

[9] G.V. Demidenko, *Matrix Equations*, Textbook, Publishing Office of the Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, 2009 [in Russian].

[10] M. Skvortsova, *Asymptotic properties of solutions in Marchuk's basic model of disease*, Functional Differential Equations, **24**:3–4 (2017), 127–135. MR3722711

[11] Ph. Hartman, *Ordinary Differential Equations*, New York–London–Sydney: John Wiley & Sons, 1964. MR0171038

[12] L.Yu. Anapolskii, S.V. Timofeev, *Estimations of attractive region of stable equilibrium points for Marchuk's immunological model*, Matematicheskoe Modelirovanie, **7**:3 (1995), 66–74 [in Russian]. MR1489657

[13] C.T.H. Baker, G.A. Bocharov, *Computational aspects of time-lag models of Marchuk type that arise in immunology*, Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, **20**:3 (2005), 247–262. MR2151919

[14] U. Forys, *Stability and bifurcations for the chronic state in Marchuk's model of an immune system*, Journal of Mathematical Analysis and Applications, **352**:2 (2009), 922–942. MR2501938

[15] I. Gyori, N.V. Pertsev, *On the stability of equilibrium states of functional-differential equations of retarded type having the mixed monotonicity property*, Soviet Mathematics. Doklady, **36**:3 (1988), 404–407. MR0916925

[16] N.A. Karatueva, R.V. Kharchenko, *Problems of control for immunological models*, Nonlinear Analysis. Real World Applications, **7**:4 (2006), 829–840. MR2235234

[17] G.P. Kuznetsova, *The inverse problem for the Marchuk immunologic "simplest model"*, Dal'nevostochnyi Matematicheskiy Zhurnal, **4**:1 (2003), 134–140.

[18] V.P. Martsenyuk, *On stability of immune protection model with regard for damage of target organ: the degenerate Liapunov functionals method*, Cybernetics and Systems Analysis, **40**:1 (2004), 126–136. MR2070021

[19] N.V. Pertsev, *Stability analysis of a stationary solution to a modified antiviral immune response model*, Vestnik Omskogo Universiteta, **3**:3 (1998), 19–21 [in Russian].

[20] A.A. Romanyukha, S.G. Rudnev, *A variational principle for modeling infection immunity by the example of pneumonia*, Matematicheskoe Modelirovanie, **13**:8 (2001), 65–84 [in Russian]. Zbl 0980.92019

Maria Aleksandrovna Skvortsova
Sobolev Institute of Mathematics,
pr. Koptyuga, 4,
630090, Novosibirsk, Russia
Novosibirsk State University,
Pirogova st., 2,
630090, Novosibirsk, Russia
E-mail address: sm-18-nsu@yandex.ru