

АНАЛИЗ ПОЛОЖЕНИЙ РАВНОВЕСИЯ СИСТЕМЫ, ОПИСЫВАЮЩЕЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ И ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

А. О. Игнатъев

Ин-т прикл. математики и механики

Донецк, Украина

e-mail: aoignat@mail.ru

Посвящается памяти П. В. Харламова

We consider a system of two differential equations with respect to variables that are populations of viruses and immune cells. Equilibrium positions of this system are determined and their Lyapunov stability is studied.

Розглянуто систему двох диференціальних рівнянь відносно змінних, що являють собою популяції вірусів та імунних клітин. Одержано положення рівноваги цієї системи та вивчено їхню стійкість за Ляпуновим.

1. Введение. Математические модели, основанные на четком понимании биологических взаимодействий, могут дать неинтуитивное представление о динамике реакции носителя инфекции на инфекционные агенты и предложить новые возможности для экспериментов. Взаимоотношение иммунитета и инфекции определяет развитие очень многих заболеваний. Как указано в статье [1], суть иммунной реакции на вторжение генетически чужеродного материала (антигена), в том числе и возбудителей болезни, состоит в производстве специфических материальных субстратов (антител, клеток-киллеров), способных нейтрализовать антигены. Исходя из этого, будем рассматривать инфекционное заболевание как конфликт между популяцией возбудителей болезни и иммунной системой организма. Простая математическая модель может быть полезной для лучшего понимания болезни и разработки лекарственной терапии, используемой при лечении. В последнее время некоторые математические модели рассматривали эпидемиологию хронических вирусных инфекций у отдельно взятого человека и выявили ряд новых идей в хронических вирусных инфекциях, таких как ВИЧ, гепатит и вирусы человеческой лейкемии (например, Т-лимфотропный вирус). А. С. Перельсон и П. У. Нельсон в статье [2] сделали качественный обзор ряда научных исследований, в которых математическое моделирование оказало существенное влияние на понимание ВИЧ-инфекции. М. А. Новак и С. Р. М. Бангам [3] предложили простой математический подход для изучения связи между противовирусными иммунными реакциями, вирусной нагрузкой и вирусным разнообразием. Результаты модели они сравнили с данными о цитотоксических ответах Т-клеток и вирусным разнообразием при инфекциях, вызванных вирусом лейкемии Т-клеток человека (HTLV-1) и человеческим вирусом иммунодефицита (ВИЧ-1). В [4, 5] построена математическая модель, учитывающая как литический, так и нелитический иммунные ответы. В [6] изучена глобальная динамика этой математической модели. В монографиях [7 – 12] получены другие математические модели вирусных инфекций.

Клинические данные показывают, что для некоторых человеческих патогенов, таких как ВИЧ, гепатиты В и С лекарственная терапия иногда не является эффективной и не может полностью уничтожить вирусы в вирусоносителях и хозяевах вирусов [13 – 15]. Одной из причин этого является то, что эти патогены способны ослаблять и подавлять иммунные реакции [16 – 21]. Ослабление иммунного ответа требует длительной и даже пожизненной терапии. В качестве альтернативной стратегии, лекарственная терапия, направленная на стимулирование специфичного для данного вируса иммунного ответа, привлекает все больше внимания. Успешный специфичный для конкретного вируса иммунитет может обеспечить устойчивое подавление вируса при отсутствии лекарств, в результате долгосрочная терапия больше не потребуется. Как следствие этой идеи возникла необходимость в разработке оптимальной стратегии лекарственного лечения, приводящего к устойчивому иммунитету. При этом математическое моделирование играет важную роль, поскольку оно помогает понять взаимодействие между вирусной репликацией и иммунным ответом.

В настоящей статье изучается математическая модель, предложенная в работе [17]. Эта же модель была получена ранее в работе [22].

2. Описание математической модели. В статье [17] авторы делают достаточно общие предположения. Модель содержит две переменные: популяцию вируса y и популяцию иммунных клеток z . Точная идентичность иммунных клеток остается открытой. Предполагается, что степень иммунного ответа зависит от вирусной нагрузки и иммунный ответ препятствует росту популяции вирусов. Таким образом, иммунные клетки могут соответствовать любой ветви адаптивной иммунной системы. Это могут быть клетки CD4, также называемые клетками Т4, которые являются “вспомогательными” клетками и ведут атаку против инфекций. Это могут быть антитела, а также клетки CD8 (клетки Т8), являющиеся “супрессорными” клетками, которые завершают иммунный ответ. Клетки CD8+ также могут быть “киллерами”, убивающими раковые клетки и другие клетки, инфицированные вирусом. Математическая модель задается следующей парой дифференциальных уравнений:

$$\dot{y} = yg_r(y) - pyz, \quad (1)$$

$$\dot{z} = zf(y). \quad (2)$$

Популяция вирусов растет со скоростью, описываемой функцией $g_r(y)$. Эта функция зависит от количества вирусов y и параметра r , определяющего скорость размножения вирусов. Размножение (репликация) вирусов — процесс, в ходе которого вирус, используя собственный генетический материал и синтетический аппарат клетки-хозяина, воспроизводит подобное себе потомство. Популяция вируса подавляется иммунным ответом со скоростью pyz , где p — положительная константа. Рост иммунитета определяется вирусной нагрузкой y и описывается функцией $f(y)$. В работе [17] показано, что функции $g_r(y)$ и $f(y)$ должны удовлетворять следующим условиям:

- $g_r(0) > 0$;
- $\frac{\partial g_r}{\partial y} < 0$ для любого y ;
- существует y_* такое, что $g_r(y_*) = 0$;
- $\frac{\partial g_r(y)}{\partial r} > 0$ для всех r и y ;
- существуют только два значения $y_1 > 0$ и $y_2 > 0$ такие, что $f(y_1) = f(y_2) = 0$;

$$-\frac{\partial f}{\partial y} > 0 \text{ при } y = y_1, \text{ и } \frac{\partial f}{\partial y} < 0 \text{ при } y = y_2.$$

В качестве примера системы, удовлетворяющей сформулированным выше условиям, авторы статьи [17] предложили систему

$$\dot{y} = ry \left(1 - \frac{y}{k}\right) - ay - pyz, \quad (3)$$

$$\dot{z} = \frac{cyz}{1 + \varepsilon y} - qyz - bz, \quad (4)$$

рассмотренную ранее в работе [22].

Популяция вирусов растет со скоростью $ry(1 - y/k)$. Параметр r определяет скорость, с которой происходит размножение вирусов, а параметр k представляет собой предельное возможное значение количества вирусов, т. е. $0 \leq (1 - y/k) \leq 1$ для всех y . Популяция вирусов умирает со скоростью ay и подавляется иммунной системой со скоростью pyz . Иммунитет растет со скоростью $cyz/(1 + \varepsilon y)$. Таким образом, рост иммунитета представляет собой функцию насыщения по отношению к имеющейся популяции вируса (при $y \rightarrow \infty$ функция $cyz/(1 + \varepsilon y)$ остается ограниченной). Иммунные клетки могут быть ингибированы вирусом со скоростью qyz . И, наконец, при отсутствии антигенной стимуляции иммунный ответ снижается со скоростью bz . Фазовые переменные $y(t)$ и $z(t)$ в системе дифференциальных уравнений (3), (4) не отрицательны (в противном случае они бы не имели биологического смысла), все константы $r, k, a, p, c, \varepsilon, q, b$ — положительны. В дальнейшем, когда мы будем говорить о решениях этой системы, тогда будем подразумевать лишь неотрицательные решения.

Система (3), (4) представляет собой систему (1), (2), в которой $g_r(y) = r(1 - y/k) - a$, $f(y) = cy/(1 + \varepsilon y) - qy - b$. Приравнивая нулю правые части уравнений (3), (4), находим положения равновесия этой системы:

$$\mathfrak{B}_0: y = 0, z = 0,$$

$$\mathfrak{B}_1: y = y_1, z = z_1,$$

$$\mathfrak{B}_2: y = y_2, z = z_2,$$

$$\mathfrak{B}_3: y = y_*, z = 0,$$

где

$$y_1 = \frac{c - q - b\varepsilon - \sqrt{D}}{2q\varepsilon}, \quad y_2 = \frac{c - q - b\varepsilon + \sqrt{D}}{2q\varepsilon}, \quad D = (c - q - b\varepsilon)^2 - 4bq\varepsilon,$$

$$z_1 = \frac{1}{p} \left[r \left(1 - \frac{y_1}{k}\right) - a \right], \quad z_2 = \frac{1}{p} \left[r \left(1 - \frac{y_2}{k}\right) - a \right], \quad y_* = k \left(1 - \frac{a}{r}\right).$$

\mathfrak{B}_0 соответствует ситуации, когда вирусы в организме-хозяине и иммунный ответ на них отсутствуют; в случаях \mathfrak{B}_1 и \mathfrak{B}_2 вирусы и клетки иммунитета уравновешивают друг друга, что соответствует хроническому течению болезни [23]; и, наконец, \mathfrak{B}_3 соответствуют случаю, когда иммунные клетки полностью подавлены вирусом.

Учитывая, что y_1 и y_2 положительны и различны, получаем, что коэффициенты системы (3), (4) должны удовлетворять условию

$$c > q + b\varepsilon + 2\sqrt{bq\varepsilon}. \quad (5)$$

Обозначим $\mathbb{R}_+^2 = \{x, y \in \mathbb{R}^2 : y > 0, z > 0\}$. Для того чтобы \mathfrak{B}_i , $i = 1, 2$, принадлежало множеству \mathbb{R}_+^2 , необходимо и достаточно, чтобы $r > r_i = \frac{a}{1 - y_i/k}$, $i = 1, 2$. Для выполнения условия $y_* > 0$ необходимо и достаточно, чтобы $1 - \frac{a}{r} > 0$, т. е. $r > a$. При этом $y_* = k(1 - a/r)$.

3. Об устойчивости положений равновесия системы (3), (4). Изучим устойчивость положений равновесия системы (3), (4).

Теорема 1. *Положение равновесия \mathfrak{B}_0 системы (3), (4) глобально асимптотически устойчиво при $r \leq a$ и неустойчиво при $r > a$.*

Доказательство. С учетом того, что фазовые переменные $y(t)$ и $z(t)$ в системе (3), (4) таковы, что $y(t) \geq 0$ и $z(t) \geq 0$ для всех $t \geq 0$, уравнения возмущенного движения для решения $y = 0$, $z = 0$ будут также иметь вид (3), (4) и иметь те же свойства, т. е. в уравнениях возмущенного движения (3), (4) переменные $y(t)$ и $z(t)$ также являются неотрицательными для всех $t \geq 0$. Следовательно, в соответствии с [24, 25] функцию Ляпунова можно выбрать в виде линейной формы $V = Ay + z$. Найдем производную функции V с учетом системы (3), (4):

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= A \left[(r - a)y - \frac{r}{k}y^2 - pyz \right] + \frac{cyz}{1 + \varepsilon y} - qyz - bz = \\ &= A(r - a)y - bz - \frac{Ar}{k}y^2 + \left(\frac{c}{1 + \varepsilon y} - q - Ap \right) yz. \end{aligned}$$

Выбирая $A > 0$ таким, что $Ap > c - q$, получаем, что в области \mathbb{R}_+^2 функция V определено-положительна, а $\frac{dV}{dt}$ — определено-отрицательна при $r \leq a$. Учитывая, что

$$\lim_{y+z \rightarrow \infty} V(y, z) = +\infty,$$

доказываем глобальную асимптотическую устойчивость положения равновесия \mathfrak{B}_0 при $r \leq a$.

Покажем, что нулевое решение системы (3), (4) неустойчиво при $r > a$. Для этого найдем корни характеристического многочлена линеаризованной системы $\dot{y} = (r - a)y$, $\dot{z} = -bz$. Они равны $\lambda_1 = r - a$, $\lambda_2 = -b$. Получили, что один корень положителен, а другой отрицателен. Отсюда следует неустойчивость положения равновесия \mathfrak{B}_0 при $r > a$.

Теорема 1 доказана.

Теорема 2. *В системе дифференциальных уравнений (3), (4) положение равновесия \mathfrak{B}_1 локально асимптотически устойчиво, а положение равновесия \mathfrak{B}_2 неустойчиво.*

Доказательство. Запишем дифференциальные уравнения возмущенного движения для положения равновесия \mathfrak{B}_i , $i = 1, 2$, полагая $y(t) = y_i + u(t)$, $z(t) = z_i + v(t)$, $i = 1, 2$. Для этого представим функцию $\frac{1}{1 + \varepsilon(y_i + u)}$ в виде сходящегося ряда Маклорена

$$\frac{1}{1 + \varepsilon(y_i + u)} = \frac{1}{1 + \varepsilon y_i} \sum_{s=0}^{\infty} (-1)^s \frac{(\varepsilon u)^s}{(1 + \varepsilon y_i)^s}.$$

Учитывая, что $\frac{cy_i}{1 + \varepsilon y_i} - qy_i - b = 0$, $i = 1, 2$, получаем систему

$$\dot{u} = \left[-\frac{ry_i}{k} + r \left(1 - \frac{y_i}{k} \right) - a - pz_i \right] u - py_i v - \frac{r}{k} u^2 - puv, \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \dot{v} = & \left[-\frac{c\varepsilon y_i z_i}{(1 + \varepsilon y_i)^2} + \frac{cz_i}{(1 + \varepsilon y_i)} - qz_i \right] u + \left[\frac{c\varepsilon^2 y_i z_i}{(1 + \varepsilon y_i)^3} - \frac{c\varepsilon z_i}{(1 + \varepsilon y_i)^2} \right] u^2 + \\ & + \left[-\frac{c\varepsilon y_i}{(1 + \varepsilon y_i)^2} + \frac{c}{(1 + \varepsilon y_i)} - q \right] uv + \left[-\frac{c\varepsilon^3 y_i z_i}{(1 + \varepsilon y_i)^4} + \frac{c\varepsilon^2 z_i}{(1 + \varepsilon y_i)^3} \right] u^3 + \\ & + \left[\frac{c\varepsilon^2 y_i}{(1 + \varepsilon y_i)^3} - \frac{c\varepsilon}{(1 + \varepsilon y_i)^2} \right] u^2 v + \dots, \end{aligned} \quad (7)$$

где многоточием обозначены слагаемые выше третьего порядка малости относительно u и v . Учитывая, что

$$\begin{aligned} -\frac{ry_i}{k} + r \left(1 - \frac{y_i}{k} \right) - a - pz_i = -\frac{ry_i}{k} < 0, \\ -\frac{c\varepsilon y_i z_i}{(1 + \varepsilon y_i)^2} + \frac{cz_i}{(1 + \varepsilon y_i)} - qz_i = z_i \left[\frac{c}{(1 + \varepsilon y_i)^2} - q \right], \end{aligned}$$

из линеаризованной системы уравнений

$$\dot{u} = -\frac{ry_i}{k} u - py_i v, \quad \dot{v} = z_i \left[\frac{c}{(1 + \varepsilon y_i)^2} - q \right] u$$

следует, что решение

$$u = 0, \quad v = 0$$

системы (6), (7) асимптотически устойчиво (локально), если

$$\frac{c}{(1 + \varepsilon y_i)^2} - q > 0, \quad (8)$$

и неустойчиво, если

$$\frac{c}{(1 + \varepsilon y_i)^2} - q < 0. \quad (9)$$

Покажем, что при $i = 1$ справедливо неравенство (8), а при $i = 2$ справедливо неравенство (9).

Вначале рассмотрим случай $i = 1$. Вычислим $c - q(1 + \varepsilon y_1)^2$, подставляя вместо y_1 его значение:

$$c - q(1 + \varepsilon y_1)^2 = \frac{1}{4q} \left[2(c + q - b\varepsilon)\sqrt{D} - 2D \right] = \frac{\sqrt{D}}{2q} \left(c + q - b\varepsilon - \sqrt{D} \right). \quad (10)$$

С учетом неравенства (5) можно утверждать, что $c + q - b\varepsilon > 0$, следовательно, $c + q - b\varepsilon + \sqrt{D} > 0$. Поэтому, если умножить обе части соотношения (10) на положительный множитель $c + q - b\varepsilon + \sqrt{D}$, то знак исходного выражения не изменится. Получаем

$$\left[c - q(1 + \varepsilon y_1)^2 \right] \left(c + q - b\varepsilon + \sqrt{D} \right) = \frac{\sqrt{D}}{2q} \left[(c + q - b\varepsilon)^2 - D \right] = 4cq > 0.$$

откуда следует справедливость неравенства (8) при $i = 1$. Этим доказана асимптотическая устойчивость нулевого решения системы (6), (7) и асимптотическая устойчивость положения равновесия \mathfrak{B}_1 системы (3), (4).

Покажем, что при $i = 2$ справедливо неравенство (9). Подставив в многочлен $c - q(1 + \varepsilon y_2)^2$ вместо y_2 его выражение, получаем

$$c - q(1 + \varepsilon y_2)^2 = -\frac{1}{2q} \left[(c + q - b\varepsilon)\sqrt{D} + D \right].$$

Учитывая, что $c + q - b\varepsilon > 0$, имеем $c - q(1 + \varepsilon y_2)^2 < 0$, т. е. нулевое решение системы (6), (7) и положение равновесия \mathfrak{B}_2 системы (3), (4) неустойчивы, что и следовало доказать.

Теорема 2 доказана.

Теорема 3. *Положение равновесия \mathfrak{B}_3 системы (3), (4) асимптотически устойчиво при $y_* \in (0, y_1) \cup (y_2, +\infty)$ и неустойчиво при $y_* \in (y_1, y_2)$.*

Доказательство. Положим $y = y_* + u$, $z = 0 + v$ и запишем уравнения возмущенного движения:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -\frac{ry_*}{k} u - py_*v - \frac{r}{k} u^2 - puv, \\ \dot{v} &= \frac{c(y_* + u)v}{1 + \varepsilon y_* + \varepsilon u} - q(y_* + u)v - bv. \end{aligned}$$

Линеаризованная система принимает вид

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -\frac{ry_*}{k} u - py_*v, \\ \dot{v} &= \frac{1}{1 + \varepsilon y_*} [cy_* - (1 + \varepsilon y_*)(qy_* + b)] v. \end{aligned}$$

Нулевое решение системы (6), (7) будет асимптотически устойчивым тогда и только тогда, когда $cy_* - (1 + \varepsilon y_*)(qy_* + b) < 0$, и неустойчивым, если $cy_* - (1 + \varepsilon y_*)(qy_* + b) > 0$. Решая эти неравенства относительно y_* , мы завершаем доказательство теоремы.

Теорема 3 доказана.

4. Заключение. Используя полученные результаты, мы можем утверждать следующее:

– если $0 < r \leq a$, то в этом случае существует лишь одно положение равновесия \mathfrak{B}_0 , которое глобально асимптотически устойчиво;

– если $a < r < r_1 = \frac{a}{1 - y_1/k}$, то в этом случае существует одно положение равновесия \mathfrak{B}_3 , которое асимптотически устойчиво;

– если $r_1 < r < r_2 = \frac{a}{1 - y_2/k}$, то существует асимптотически устойчивое положение равновесия \mathfrak{B}_1 и неустойчивое положение равновесия \mathfrak{B}_3 ;

– если $r > r_2$, то существуют два асимптотически устойчивых положения равновесия \mathfrak{B}_1 и \mathfrak{B}_3 и одно неустойчивое положение равновесия \mathfrak{B}_2 .

Полученные результаты приведены в следующей таблице.

	$0 < r \leq a$	$a < r < r_1$	$r_1 < r < r_2$	$r > r_2$
Асимптотически устойчивые положения равновесия	\mathfrak{B}_0	\mathfrak{B}_3	\mathfrak{B}_1	$\mathfrak{B}_1, \mathfrak{B}_3$
Неустойчивые положения равновесия			\mathfrak{B}_3	\mathfrak{B}_2

Из приведенного анализа можно сделать следующий практический вывод: если в случаях $r \in (r_1, r_2)$ и $r \in (r_2, +\infty)$ популяции вирусов и иммунных клеток организма-хозяина с помощью лекарственной терапии в какой-то момент времени t_0 можно привести в такое состояние, что соответствующие им переменные y и z окажутся в области притяжения положения равновесия \mathfrak{B}_1 , то, начиная с этого момента времени, переменные $y(t)$ и $z(t)$ в дальнейшем будут принадлежать некоторой окрестности \mathfrak{B}_1 и стремиться к этому положению равновесия без дальнейшего использования лекарств.

Литература

1. Г. И. Марчук, *Математическое моделирование в медицине*, Медицина и высокие технологии, **2**, 3–6 (2012).
2. A. S. Perelson, P. W. Nelson, *Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo*, SIAM Rev., **41**, 3–44 (1999).
3. M. A. Nowak, C. R. M. Bangham, *Population dynamics of immune responses to persistent viruses*, Science, **272**, 74–79 (1996).
4. C. Bartholdy, J. P. Christensen, D. Wodarz, A. R. Thomsen, *Persistent virus infection despite chronic cytotoxic T-lymphocyte activation in Gamma interferon-deficient mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus*, J. Virol., **74**, 10304–10311.
5. D. Wodarz, J. P. Christensen, A. R. Thomsen, *The importance of lytic and nonlytic immune responses in viral infections*, Trends Immunol., **23**, 194–200 (2002).
6. K. Wang, W. Wang, X. Liu, *Global stability in a viral infection model with lytic and nonlytic immune responses*, Comput. Math. Appl., **51**, 1593–1610 (2006).
7. G. I. Marchuk, *Mathematical modelling of immune response in infectious diseases*, Springer Netherlands (1997).
8. M. A. Nowak, R. M. May, *Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology*, Oxford University Press, Oxford (2000).
9. H. R. Thieme, *Mathematics in population biology*, Princeton University Press, Princeton (2003).
10. J. Foo, C. Haskell, N. L. Komarova, R. A. Segal, K. E. Wood, *Modeling sympatric speciation in quasiperiodic environments*, Applications of dynamical systems in biology and medicine, The IMA Volumes in Mathematics and its Applications, **158**, Springer Sci., New York (2015), pp. 149–174.
11. А. А. Романюха, *Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний*, Бином. Лаборатория знаний, Москва (2012).
12. D. Wodarz, N. L. Komarova, *Dynamics of cancer. Mathematical foundations of oncology*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Hackensack, N.J. (2014).
13. F. C. Bekkering, C. Stalgis, J. G. McHutchison, J. T. Brouwer, A. S. Perelson, *Estimation of early hepatitis C viral clearance in patients receiving daily interferon and ribavirin therapy using a mathematical model*, Hepatology, **33**, 419–423, (2001).
14. S. R. Lewin, R. M. Ribeiro, T. Walters, G. K. Lau, *Analysis of hepatitis B viral load decline under potent therapy: complex decay profiles observed*, Hepatology, **34**, 1012–1020 (2001).
15. A. S. Perelson, *Modelling viral and immune system dynamics*, Nature Rev. Immunol., **2**, 28–36 (2002).
16. M. K. Maini, A. Bertoletti, *How can the cellular immune response control hepatitis B virus replication?*, J. Viral Hepat., **7**, № 5, 321–326 (2002).
17. N. L. Komarova, E. Barnes, P. Klenerman, D. Wodarz, *Boosting immunity by antiviral drug therapy: a simple relationship among timing, efficacy, and success*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **100**, 1855–1860 (2003).
18. H. M. Diepolder, M. C. Jung, E. Keller, W. Schraut, J. T. Gerlach, N. Gruner, R. Zachoval, R. M. Hoffmann, C. A. Schirren, S. Scholz, G. R. Pape, *A vigorous virus-specific CD4⁺ T cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B*, Clin. Exp. Immunol., **113**, № 2, 244–251 (1998).
19. S. A. Kalams, B. D. Walker, *The critical need for CD4 help in maintaining effective cytotoxic T lymphocyte responses*, J. Exp. Med., **188**, 2199–2204 (1998).

20. F. Lechner, J. Sullivan, H. Spiegel, D. F. Nixon, B. Ferrari, A. Davis, B. Borkowsky, H. Pollack, E. Barnes, G. Dusheiko, P. Klenerman, *Why do cytotoxic T lymphocytes fail to eliminate hepatitis C virus? Lessons from studies using major histocompatibility complex class I peptide tetramers*, Philos. Trans. R Soc. Lond. B: Biol. Sci., **355**, 1085 – 1092 (2000).
21. E. S. Rosenberg, M. Altfeld, S. H. Poon, M. N. Phillips, B. M. Wilkes, R. L. Eldridge, G. K. Robbins, R. T. D'Aquila, P. J. Goulder, B. D. Walker, *Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection*, Nature, **407**, 523 – 526 (2000).
22. R. J. Boer, M. C. Boerlijst, *Diversity and virulence thresholds in AIDS*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **91**, 544 – 548 (1994).
23. Г. И. Марчук, *Математические методы в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты*, Наука, Москва (1991).
24. Hal L. Smith, *Monotone dynamical systems: an introduction to the theory of competitive and cooperative systems*, Amer. Math. Soc., Providence, RI (1995).
25. А. Я. Савченко, А. О. Игнатъев, *Некоторые задачи устойчивости неавтономных систем*, Наукова думка, Киев (1991).

*Получено 24.10.19,
после доработки — 01.03.20*