

AMS subject classification: 92Bxx, 92B05

Изменение поведения в математической модели резистентности к вирусу ВИЧ-1*

Р. Муса, Р. Вилли, Н. Парумасур

School of Mathematics, Statistics and Computer Science, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa

E-mails: rabiumusa003@gmail.com, 218081494@stu.ukzn.ac.za (Р. Муса), willier@ukzn.ac.za (Р. Вилли), parumasurn1@ukzn.ac.za (Н. Парумасур)

Английская версия этой статьи печатается в журнале “Numerical Analysis and Applications” № 2, Vol. 15, 2022.

Муса Р., Вилли Р., Парумасур Н. Изменение поведения в математической модели резистентности к вирусу ВИЧ-1 // Сиб. журн. вычисл. математики / РАН. Сиб. отд-ние. — Новосибирск, 2022. — Т. 25, № 2. — С. 173–192.

Резистентность к ВИЧ-1, выработанная некоторыми людьми, подвергшимся этому заболеванию, оказалась многообещающим фактором в борьбе с инфекцией ВИЧ-1. Изменение поведения также стало одной из наиболее важных стратегий защиты от пандемии ВИЧ-1, но оба эти фактора в основном игнорируются разработчиками математических моделей. В данной статье формулируется и тщательно анализируется новая математическая модель резистентности к вирусу ВИЧ-1, учитывающая изменение поведения для случаев как частичной, так и полной абстиненции. Рассчитанный индекс репродукции используется для установления локальной устойчивости точек равновесия, свободных от болезней, с использованием подхода Уотмо и Дрише в обоих случаях. С использованием соответствующих демографических и эпидемиологических данных по Южной Африке в численном моделировании тщательно исследуется положительный эффект изменения поведения в условиях резистентности к ВИЧ-1, и эта стратегия является абсолютно эффективной в борьбе с угрозой ВИЧ-1. В этой работе также представлен более лучший результат, чем тот, который был получен в большинстве работ, приведенных в списке литературы.

DOI: 10.15372/SJNM20220206

Ключевые слова: Южная Африка, ВИЧ-1, резистентность, изменение поведения, частичная и полная абстиненция, демография.

Musa R., Willie R., Parumasur N. Behavior change a virus-resistant HIV-1 mathematical model // Siberian J. Num. Math. / Sib. Branch of Russ. Acad. of Sci.—Novosibirsk, 2022. — Vol. 25, № 2. — P. 173–192.

Resistance to HIV-1 disease developed by some exposed individuals has shown a promising sign in the fight against HIV-1 infection. Behavior change has also become one of the most important protection strategies against HIV-1 pandemic, but both of them have been widely neglected by mathematical modelers. In this paper, a new virus resistance HIV-1 mathematical model incorporating behavior change is formulated and analyzed rigorously for both partial and total abstinence cases. The calculated reproduction number is used to establish the local stability of the disease-free equilibrium points using the approach of Watmough and Driessche in both cases. Using appropriate demographic and epidemiological data for South Africa in the numerical simulation, the positive effect of behavior change in the midst of HIV-1 resistance is thoroughly examined, and this strategy is absolutely effective in dealing with the threat of HIV-1. This work also provides a better result than what is obtainable in the majority of the referenced related works.

Keywords: South Africa, HIV-1, resistance, behavior change, partial and total abstinence, demography.

*Работа выполнена при поддержке Национального исследовательского фонда (NRF) и Департамента по науке и технологиям (DST) Южной Африки (проект № 48518).

1. Введение

Хорошо известно, что ВИЧ/СПИД является одним из самых серьезных инфекционных заболеваний ввиду высокой смертности и сокращения продолжительности жизни, связанных с вирулентной природой вируса. Обнищание многих семей, экономический спад и рост числа зарегистрированных случаев инфицирования — некоторые из последствий распространения ВИЧ/СПИДа. В результате многие больницы оказались в затруднительном положении [13, 20].

Два основных типа штаммов ВИЧ — это ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Самый опасный из распространенных во всем мире — ВИЧ-1, в то время как последний (ВИЧ-2) менее патогенный и менее распространен, поскольку он ограничен странами Западной Африки. Тест, проводимый с одним из штаммов, не может в достаточной степени обнаружить другой из них ввиду больших генетических различий между ними. Южная Африка остается эпицентром болезни, и страны на юге Сахары подвержены ей больше всего. Из нескольких миллиардов инфицированных во всем мире взрослых и детей более чем две трети — из Африки к югу от Сахары, где более 32 % из них проживают в странах Южной Африки [10, 20].

Статистика, полученная в [1, 27], подтверждает, что существует диспропорция в степени инфицирования между мужчинами и женщинами, где у последних более высокая распространенность инфекции, что в основном встречается в странах или сообществах, где гетеросексуальные контакты являются доминирующим способом ее передачи. В большинстве стран Африки к югу от Сахары на каждые 15 ВИЧ-1-инфицированных мужчин приходится около 20 ВИЧ-1-инфицированных женщин.

ВИЧ/СПИД кажется крайне серьезным заболеванием, однако работники здравоохранения разработали несколько профилактических стратегий, и положительный эффект изменения поведения получил широкое распространение и признание. В последнее время это даже стало доминирующей профилактической мерой. Изменение поведения — это в основном стратегии, которые можно использовать для изменения поведения, приводящего к сокращению заболеваний, хронических заболеваний и контролю над заболеванием [6]. Оно включает действия, которые поощряют позитивное поведение и изменяют негативное поведение, или применение различных типов стратегий вмешательства, которые могут быть реализованы с помощью мотивационных и образовательных методов, нацеленных на определенные группы людей или конкретного человека [5]. Было отмечено положительное влияние стратегий изменения поведения для значительного сокращения числа ВИЧ-инфекций. Подход “АВС”, который означает пропаганду абстиненции, верности и постоянного использования презервативов, был определен как наиболее распространенная стратегия изменения поведения [26].

Согласно [24], в большинстве стран юга Африки резко сократилось появление новых случаев заражения ВИЧ/СПИДом. Например, показано 73 %-е сокращение случаев в Малави, 71 %-е в Ботсване, 68 %-е в Намибии, 58 %-е в Замбии, 50 %-е в Зимбабве и 41 %-е в Южной Африке. Это резкое сокращение объясняется положительным влиянием стратегий изменения поведения, таких как сокращение числа половых партнеров, отсрочка начала половых отношений и более частое использование презервативов. Лица, использующие частичную абстиненцию, — это те, кто только сократил количество половых партнеров и все еще живет в эндемической среде, а лица, использующие полную абстиненцию, — те, кто имеет только одного сексуального партнера и не подвергаются воздействию эндемической или незащищенной среды.

У некоторых людей выявлена резистентность к ВИЧ [17, 19, 25]. Эта резистентность может проявляться в виде сценария подверженных болезни, но неинфицированных лич-

ностей; он был определен среди медицинских работников, проституток, детей инфицированных матерей и так далее. Другой сценарий — это случай инфицированных людей с медленным или отсутствующим развитием СПИДа без каких-либо лекарств или лечения. Они годами живут с вирусом с незначительной потерей клеток CD4+ или без нее [8, 17].

Многие ученые, например авторы [28], обнаружили, что некоторые люди имеют частичную или полную врожденную резистентность к ВИЧ. Возможные причины этих странных случаев исследовались в [2, 4, 9, 16, 29]. Всего лишь десять лет назад исследователи обнаружили, что белок острой фазы амилоид А, интерлейкин-22, Толл-подобные рецепторы, естественные клетки-киллеры и некоторые другие белки могут быть причиной того, что у некоторых инфицированных людей не происходит сероконверсия, не говоря уже о развитии до СПИДа, несмотря на многократную подверженность ВИЧ [3].

Было опубликовано множество математических моделей для изучения динамики вируса; согласно имеющейся литературе, никто не рассматривал математическую модель ВИЧ-1, в которой инфицированные люди приобретают резистентность к разрушению клеток CD4+ и резистентность к заражению ВИЧ, включая частичную и полную абстиненцию. Эффект резистентности изучался в работах [11, 14, 21], но во всех этих работах он был включен в модель вируса гриппа, которая сильно отличается от модели данного исследования. Все другие исследователи, например авторы [18], которые изучали изменение поведения, не детализировали его в контексте частичной и полной абстиненции, как это сделано в этой работе. Уникальной особенностью является то, что данная модель также исследует влияние изменения поведения на все рассматриваемые компартменты, за исключением класса СПИДа. Здесь будет использоваться подход с точки зрения математического моделирования для изучения динамики резистентности при передаче ВИЧ-1 и влияния изменения поведения. Чтобы внести свой вклад и расширить работу упомянутых выше исследователей, представляется новая математическая модель, в которой мы

- включаем класс восприимчивых к заболеванию (S) и класс восприимчивых к заболеванию с изменением поведения (S_b);
- рассматриваем влияние резистентности к заражению и резистентности к ухудшению болезни;
- включаем класс изменения поведения с развитием заболевания при полной или частичной абстиненции;
- включаем компартменты I_1 и I_{1b} с медленным развитием и медленным развитием с изменением поведения соответственно; считается, что они обладают частичной резистентностью к вирусу;
- включаем компартменты I_2 и I_{2b} для отсутствия развития и отсутствия развития с изменением поведения соответственно; считается, что они обладают полной резистентностью к вирусу и не переходят в компартмент СПИДа (A);
- включаем компартменты I_3 и I_{3b} для быстрого развития и быстрого развития с изменением поведения соответственно; считается, что они не обладают резистентностью к вирусу.

Все эти случаи ранее не рассматривались.

Работа построена следующим образом. В пункте 2 даны формулировка модели и описание параметров, в п. 3 описывается модель и ее основные свойства. Анализ подмодели

(модели с полной абстиненцией) обсуждается в п. 4, анализ полной модели (модели с частичной абстиненцией) обсуждается в п. 5. В п. 6 представлена численная верификация влияния изменения поведения, а в последнем пункте даны заключительные замечания.

2. Формулировка и предположения модели

Модель резистентности к ВИЧ и изменения поведения была сформулирована путем разделения всей человеческой популяции за определенный период времени t , обозначенный $N(t)$, на девять взаимоисключающих компартментов: восприимчивых людей $S(t)$, восприимчивых людей с изменением поведения $S_b(t)$, с медленным развитием ВИЧ-1 $I_1(t)$, с медленным развитием ВИЧ-1 с изменением поведения $I_{1b}(t)$, с отсутствием развития ВИЧ-1 $I_2(t)$, с отсутствием развития ВИЧ-1 с изменением поведения $I_{2b}(t)$, с быстрым развитием ВИЧ-1 $I_3(t)$, с быстрым развитием ВИЧ-1 с изменением поведения $I_{3b}(t)$ и класс СПИДа A , так что

$$N(t) = S(t) + S_b(t) + I_1(t) + I_{1b}(t) + I_2(t) + I_{2b}(t) + I_3(t) + I_{3b}(t) + A(t).$$

Предполагалось, что класс СПИДа состоит из слабых и нездоровых инфицированных сексуально неактивных лиц.

Сексуально активные люди попадают в восприимчивую популяцию с некоторой постоянной скоростью B . Восприимчивые люди заражаются вирусом через эффективный контакт с ВИЧ-1-положительными и инфицированными людьми со скоростью λ , задаваемой путем:

$$\lambda = \frac{\beta(I_3 + \sigma_1 I_{3b} + \sigma_2 I_2 + \sigma_3 I_{2b} + \sigma_4 I_1 + \sigma_5 I_{1b})}{N}, \quad (2.1)$$

где β — эффективная частота контактов, которая может привести к инфекции; $0 \leq \sigma_1, \sigma_2, \sigma_3, \sigma_4, \sigma_5 \leq 1$ — параметры модификации, которые учитывают предполагаемое сокращение передачи вируса классами, инфицированными ВИЧ-1.

Заражение людей с медленным развитием, без развития и с быстрым развитием ВИЧ-1 (I_1, I_2 и I_3) происходит со скоростью $\alpha_1 \lambda$, $\alpha_2 \lambda$ и $\alpha_3 \lambda$ соответственно, в то время как естественная смерть происходит с некоторой постоянной скоростью μ . Восприимчивая популяция S меняет свое половое поведение, благодаря абстиненции, с некоторой скоростью γ_1 . Лица в S_b становятся безрассудными и регрессируют до S со скоростью γ_2 . Предполагается, что лица в S_b не имеют контактов с инфицированными людьми из-за полного изменения поведения. Следовательно, скорость изменения всей популяции как восприимчивых, так и восприимчивых с изменением поведения классов определяется, соответственно, следующим образом:

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= B - (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda S + \gamma_2 S_b - (\mu + \gamma_1)S, \\ \dot{S}_b(t) &= \gamma_1 S - (\gamma_2 + \mu)S_b, \end{aligned}$$

где $\dot{}$ представляет собой производную по времени.

Класс инфицированных с медленным развитием ВИЧ-1 (I_1) и класс с изменением поведения (I_{1b}) генерируются при инфицировании восприимчивого класса со скоростью $\alpha_1 \lambda$ при полной и частичной абстиненции, вследствие изменения поведения, со скоростью γ_3 и γ_4 соответственно, и с медленным развитием СПИДа со скоростью ρ_1 , так что мы имеем

$$\dot{I}_1(t) = \alpha_1 \lambda S + \gamma_4 I_{1b} - (\gamma_3 + \mu + \rho_1)I_1, \quad \dot{I}_{1b}(t) = \gamma_3 I_1 - (\gamma_4 + \mu)I_{1b}.$$

Аналогичным образом, класс ВИЧ-1-инфицированных с отсутствием развития заболевания (I_2) и класс с изменением поведения (I_{2b}) состоят из класса инфицирования восприимчивых лиц со скоростью $\alpha_2\lambda$ при полной и частичной абстиненции, вследствие изменения поведения, со скоростью γ_5 и γ_6 соответственно, и без развития СПИДа из-за резистентности, что дает

$$\dot{I}_2(t) = \alpha_2\lambda S + \gamma_6 I_{2b} - (\gamma_5 + \mu)I_2, \quad \dot{I}_{2b}(t) = \gamma_5 I_2 - (\gamma_6 + \mu)I_{2b}.$$

Класс с быстрым развитием инфицированных ВИЧ-1 (I_3) и класс с изменением поведения (I_{3b}) пополняются из восприимчивого класса S при инфицировании со скоростью $\alpha_3\lambda$ при полной и частичной абстиненции, вследствие изменения поведения, со скоростью γ_7 и γ_8 соответственно, и быстрого развития СПИДа со скоростью ρ_2 , что дает

$$\dot{I}_3(t) = \alpha_3\lambda S + \gamma_8 I_{3b} - (\gamma_7 + \mu + \rho_2)I_3, \quad \dot{I}_{3b}(t) = \gamma_7 I_3 - (\gamma_8 + \mu)I_{3b}.$$

Предположим, что τ — вызванная заболеванием смертность, тогда динамика класса СПИДа определяется следующим образом:

$$\dot{A}(t) = \rho_1 I_1 + \rho_2 I_3 - (\mu + \tau)A.$$

Поскольку развитие неодинаково, было предположено, что

$$0 \leq \alpha_2 < \alpha_1 < \alpha_3 < 1 \quad \text{и} \quad \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 = 1. \quad (2.2)$$

Полученная в результате математическая модель динамики передачи ВИЧ-1, включающая резистентность к вирусу и изменение поведения вследствие как частичной, так и полной абстиненции, с использованием множества нелинейных дифференциальных уравнений задается следующим образом:

$$\frac{dS}{dt} = B - (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda S + \gamma_2 S_b - K_1 S, \quad (2.3)$$

$$\frac{dS_b}{dt} = \gamma_1 S - K_2 S_b, \quad (2.4)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \alpha_1 \lambda S + \gamma_4 I_{1b} - K_3 I_1, \quad (2.5)$$

$$\frac{dI_{1b}}{dt} = \gamma_3 I_1 - K_4 I_{1b}, \quad (2.6)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \alpha_2 \lambda S + \gamma_6 I_{2b} - K_5 I_2, \quad (2.7)$$

$$\frac{dI_{2b}}{dt} = \gamma_5 I_2 - K_6 I_{2b}, \quad (2.8)$$

$$\frac{dI_3}{dt} = \alpha_3 \lambda S + \gamma_8 I_{3b} - K_7 I_3, \quad (2.9)$$

$$\frac{dI_{3b}}{dt} = \gamma_7 I_3 - K_8 I_{3b}, \quad (2.10)$$

$$\frac{dA}{dt} = \rho_1 I_1 + \rho_2 I_3 - K_9 A, \quad (2.11)$$

где

$$\begin{aligned} K_1 &= \gamma_1 + \mu, & K_2 &= \gamma_2 + \mu, & K_3 &= \gamma_3 + \mu + \rho_1, & K_4 &= \gamma_4 + \mu, & K_5 &= \gamma_5 + \mu, \\ K_6 &= \gamma_6 + \mu, & K_7 &= \gamma_7 + \mu + \rho_2, & K_8 &= \gamma_8 + \mu, & K_9 &= \mu + \tau. \end{aligned}$$

с начальным условием

$$\begin{aligned} S(0) > 0, & \quad S_b(0) > 0, & \quad I_1(0) > 0, & \quad I_{1b}(0) > 0, \\ I_2(0) > 0, & \quad I_{2b}(0) > 0, & \quad I_3(0) > 0, & \quad I_{3b}(0) > 0, & \quad A(0) > 0. \end{aligned} \quad (2.12)$$

Блок-схема этой модели представлена ниже.

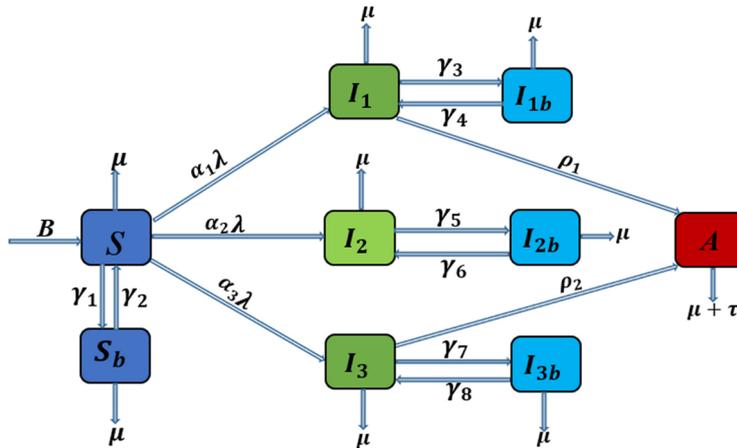


Рис. 1. Блок-схема модели

3. Основные свойства модели

Здесь будет установлено, что математическая модель (2.3)–(2.11) эпидемиологически допустима. Это можно сделать, установив, что популяции остаются неотрицательными, т. е. все решения модели с положительными начальными условиями положительны в любое время $t > 0$. Предполагается, что начальные условия в начале вспышки заболевания ВИЧ-1 задаются (2.12).

Определим область Σ следующим образом:

$$\Sigma = \left\{ (S, S_b, I_1, I_{1b}, I_2, I_{2b}, I_3, I_{3b}, A) \in \mathfrak{R}_+^9 : 0 < N \leq \frac{B}{\mu} \right\}. \quad (3.1)$$

Теорема 1. Область допустимых значений Σ с начальными условиями, представленными в (2.12), является положительно инвариантной и аттрактивной.

Доказательство. Поскольку $N > 0$ в Σ , то сила инфицирования λ определена корректно, и поскольку правая часть (2.3)–(2.11) является липшицевой дифференцируемой и непрерывной с частными производными в Σ , то теорема Пикара обеспечивает существование решений на некотором интервале $[0, \Theta)$, где $0 < \Theta \leq \infty$ зависит от (2.12). Легко заметить, что

$$\begin{aligned} \dot{S} &\geq 0 \text{ если } S = 0, & \dot{S}_b &\geq 0 \text{ если } S_b = 0, & \dot{I}_1 &\geq 0 \text{ если } I_1 = 0, & \dot{I}_{1b} &\geq 0 \text{ если } I_{1b} = 0, \\ \dot{I}_2 &\geq 0 \text{ если } I_2 = 0, & \dot{I}_{2b} &\geq 0 \text{ если } I_{2b} = 0, & \dot{I}_3 &\geq 0 \text{ если } I_3 = 0, & \dot{I}_{3b} &\geq 0 \text{ если } I_{3b} = 0, \\ \dot{A} &\geq 0 \text{ если } A = 0. \end{aligned}$$

Поэтому на основании условия (2.12) решения $S(t)$, $S_b(t)$, $I_1(t)$, $I_{1b}(t)$, $I_2(t)$, $I_{2b}(t)$, $I_3(t)$, $I_{3b}(t)$, $A(t)$ неотрицательны в интервале $[0, \Theta)$. Далее, сложение (2.3)–(2.11) дает

$$\frac{dN}{dt} = B - \mu N - \tau A \leq B - \mu N, \tag{3.2}$$

решение которого

$$N(t) \leq \frac{B}{\mu} + \left[N(0) - \frac{B}{\mu} \right] \exp(-\mu t), \tag{3.3}$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \frac{B}{\mu} + \lim_{t \rightarrow \infty} \left[N(0) - \frac{B}{\mu} \right] \exp(-\mu t) \leq \frac{B}{\mu}.$$

Это подтверждает, что решение ограничено сверху величиной $\frac{B}{\mu}$ в области, определяемой (3.1). Следовательно, модель эпидемически корректна и уместна, поскольку все переменные состояния неотрицательны для всех $t \geq 0$ [21–23]. Значит, Σ является областью допустимых значений и достаточно исследовать модель в Σ . Это завершает доказательство. \square

4. Анализ модели с полной абстиненцией классов инфицированных ВИЧ-1

Прежде всего модель необходимо проанализировать для лиц, меняющих свое поведение посредством полной абстиненции от всех средств заражения ВИЧ-1 и от всех эндемичных сред с точки зрения ВИЧ-1, т. е. $\gamma_2 = \gamma_4 = \gamma_6 = \gamma_8 = 0$ и $\sigma_1 = \sigma_3 = \sigma_5 = 0$, так что уравнения (2.3)–(2.11) принимают следующий вид:

$$\frac{dS}{dt} = B - (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1 S - K_1 S, \tag{4.1}$$

$$\frac{dS_b}{dt} = \gamma_1 S - \mu S_b, \tag{4.2}$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \alpha_1 \lambda_1 S - K_3 I_1, \tag{4.3}$$

$$\frac{dI_{1b}}{dt} = \gamma_3 I_1 - \mu I_{1b}, \tag{4.4}$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \alpha_2 \lambda_1 S - K_5 I_2, \tag{4.5}$$

$$\frac{dI_{2b}}{dt} = \gamma_5 I_2 - \mu I_{2b}, \tag{4.6}$$

$$\frac{dI_3}{dt} = \alpha_3 \lambda_1 S - K_7 I_3, \tag{4.7}$$

$$\frac{dI_{3b}}{dt} = \gamma_7 I_3 - \mu I_{3b}, \tag{4.8}$$

$$\frac{dA}{dt} = \rho_1 I_1 + \rho_2 I_3 - K_9 A, \tag{4.9}$$

где

$$\lambda_1 = \frac{\beta(I_3 + \sigma_2 I_2 + \sigma_4 I_1)}{N}. \tag{4.10}$$

4.1. Локальная устойчивость равновесия без заболевания (РБЗ)

Равновесие без заболевания (4.1)–(4.9) задается следующим образом:

$$\Psi_1^* = (S^*, S_b^*, I_1^*, I_{1b}^*, I_2^*, I_{2b}^*, I_3^*, I_{3b}^*, A^*) = \left(\frac{B}{\mu + \gamma_1}, \frac{\gamma_1 B}{\mu(\gamma_1 + \mu)}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right). \quad (4.11)$$

С использованием метода следующего поколения [7, 30] F_1 (члены новой инфекции) и V_1 (члены передачи) выражаются как

$$F_1 = \begin{bmatrix} \alpha_1 \lambda_1 S \\ 0 \\ \alpha_2 \lambda_1 S \\ 0 \\ \alpha_3 \lambda_1 S \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad V_1 = \begin{bmatrix} K_3 I_1 \\ \mu I_{1b} - \gamma_3 I_1 \\ K_5 I_2 \\ \mu I_{2b} - \gamma_5 I_2 \\ K_7 I_3 \\ \mu I_{3b} - \gamma_7 I_3 \\ K_9 A - \rho_1 I_1 - \rho_2 I_3 \end{bmatrix}.$$

Производные F_1 и V_1 инфицированных классов задаются соответственно:

$$\mathcal{F}_1 = \begin{bmatrix} \frac{\alpha_1 \beta \sigma_4 \mu}{K_1} & 0 & \frac{\alpha_1 \beta \sigma_2 \mu}{K_1} & 0 & \frac{\alpha_1 \beta \mu}{K_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\alpha_2 \beta \sigma_4 \mu}{K_1} & 0 & \frac{\alpha_2 \beta \sigma_2 \mu}{K_1} & 0 & \frac{\alpha_2 \beta \mu}{K_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\alpha_3 \beta \sigma_4 \mu}{K_1} & 0 & \frac{\alpha_3 \beta \sigma_2 \mu}{K_1} & 0 & \frac{\alpha_3 \beta \mu}{K_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \mathcal{V}_1 = \begin{bmatrix} K_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\gamma_3 & \mu & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & K_5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_5 & \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & K_7 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma_7 & \mu & 0 \\ -\rho_1 & 0 & 0 & 0 & -\rho_2 & 0 & K_9 \end{bmatrix}.$$

Используя ρ_3 как спектральный радиус (величина доминирующего собственного числа) матрицы следующего поколения $\mathcal{F}_1 \mathcal{V}_1^{-1}$, индекс репродукции имеет вид

$$\mathcal{R}'_T = \frac{\beta \mu (\alpha_1 K_5 K_7 \sigma_4 + \alpha_2 K_3 K_7 \sigma_2 + \alpha_3 K_3 K_5)}{K_1 K_3 K_5 K_7}. \quad (4.12)$$

Пороговый параметр \mathcal{R}'_T — это мера среднего числа новых вирусных инфекций, развившихся у одного ВИЧ-1-инфицированного в сообществе людей, практикующих полную абстиненцию и являющихся полностью восприимчивыми. Отсюда получаем следующий результат:

Лемма 1. РБЗ редуцированной модели (4.1)–(4.9) с полной абстиненцией является локально асимптотически устойчивым (ЛАС), если $\mathcal{R}'_T < 1$, и неустойчивым, если $\mathcal{R}'_T > 1$.

Для установления локальной устойчивости точек РБЗ будет использован подход Уотто и Дрише [30], воспроизведенный и примененный Чжаном с соавторами [31].

Пусть $P_1 = (S, S_b, I_1, I_{1b}, I_2, I_{2b}, I_3, I_{3b}, A)$ — переменные состояния модели (4.1)–(4.9) и ее начальные условия. Тогда модель можно представить в виде

$$\frac{dP_1}{dt} = \eta(P_1) - \xi(P_1),$$

где

$$\xi(P_1) = \begin{bmatrix} \frac{\beta(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)(I_3 + \sigma_2 I_2 + \sigma_4 I_1)S}{N} + K_1 S - B \\ \mu S_b - \gamma_1 S \\ K_3 I_1 \\ \mu I_{1b} - \gamma_3 I_1 \\ K_5 I_2 \\ \mu I_{2b} - \gamma_5 I_2 \\ K_7 I_3 \\ \mu I_{3b} - \gamma_7 I_3 \\ K_9 A - \rho_2 I_3 - \rho_1 I_1 \end{bmatrix}, \quad \eta(P_1) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{\alpha_1 \beta (I_3 + \sigma_2 I_2 + \sigma_4 I_1) S}{N} \\ 0 \\ \frac{\alpha_2 \beta (I_3 + \sigma_2 I_2 + \sigma_4 I_1) S}{N} \\ 0 \\ \frac{\alpha_3 \beta (I_3 + \sigma_2 I_2 + \sigma_4 I_1) S}{N} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Вычислить $D\eta_1(\Psi_1^*)$ и $D\xi_1(\Psi_1^*)$ легко следующим образом:

$$D\eta_1(\Psi_1^*) = \begin{pmatrix} \mathcal{F}_1 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{и} \quad D\xi_1(\Psi_1^*) = \begin{pmatrix} \mathcal{V}_1 & 0 \\ J'_3 & J'_4 \end{pmatrix},$$

где η_1 — подматрица основной матрицы без учета интенсивности инфицирования, ξ_1 — подматрица интенсивности инфицирования, D — производная.

Заметим, что \mathcal{F}_1 и \mathcal{V}_1 такие, как даны в матрицах, приводящих к уравнению (4.12), а J'_3 вычисляется путем частного дифференцирования обоих неинфицированных компарментов S и S_b относительно переменных $I_1, I_{1b}, I_2, I_{2b}, I_3, I_{3b}, A$ при РБЗ Ψ_1^* . Кроме того, J'_4 вычисляется путем частного дифференцирования обоих неинфицированных компарментов S и S_b относительно переменных S и S_b при РБЗ Ψ_1^* . Это дает

$$J'_3 = \begin{bmatrix} \frac{\beta(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\sigma_4 S^*}{N^*} & 0 & \frac{\beta(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\sigma_2 S^*}{N^*} & 0 & \frac{\beta(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)S^*}{N^*} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$J'_4 = \begin{bmatrix} \frac{\beta(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)(I_3 + \sigma_2 I_2 + \sigma_4 I_1)}{N^*} + K_1 & 0 \\ -\gamma_1 & \mu \end{bmatrix}.$$

Уравнения модели (4.1)–(4.9) можно заново выразить следующим образом:

$$\begin{bmatrix} \dot{I}_1 \\ \dot{I}_{1b} \\ \dot{I}_2 \\ \dot{I}_{2b} \\ \dot{I}_3 \\ \dot{I}_{3b} \\ \dot{A} \end{bmatrix} = (\mathcal{F}_1 - \mathcal{V}_1) \begin{bmatrix} I_1 \\ I_{1b} \\ I_2 \\ I_{2b} \\ I_3 \\ I_{3b} \\ A \end{bmatrix} - \left[1 - \frac{(S^* + S_b^*)\mu}{B} \right] \mathcal{F}_1 \begin{bmatrix} I_1 \\ I_{1b} \\ I_2 \\ I_{2b} \\ I_3 \\ I_{3b} \\ A \end{bmatrix} \leq (\mathcal{F}_1 - \mathcal{V}_1) \begin{bmatrix} I_1 \\ I_{1b} \\ I_2 \\ I_{2b} \\ I_3 \\ I_{3b} \\ A \end{bmatrix}.$$

При $t \rightarrow \infty$ имеем $S^* + S_b^* \rightarrow \frac{B}{\mu}$, тогда как $(I_1^*, I_{1b}^*, I_2^*, I_{2b}^*, I_3^*, I_{3b}^*, A^*) \rightarrow (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$. Это означает, что $(S^*, S_b^*, I_1^*, I_{1b}^*, I_2^*, I_{2b}^*, I_3^*, I_{3b}^*, A^*) \rightarrow \Psi_1^*$ при $t \rightarrow \infty$.

Кроме того, \mathcal{F}_1 неотрицательна, а \mathcal{V}_1 — неотрицательная матрица. Можно заметить, что все собственные числа J_4' имеют положительную действительную часть. В соответствии с [30, 31] все собственные значения матрицы $\mathcal{F}_1 - \mathcal{V}_1$ имеют отрицательную действительную часть. Следовательно, РБЗ уравнений модели (4.1)–(4.9) локально асимптотически устойчиво, если $\mathcal{R}'_T < 1$.

4.2. Существование эндемического равновесия

Уравнения модели (4.1)–(4.9) с полной абстиненцией имеют единственную точку положительного эндемического равновесия (ТЭР). Это точка, где по крайней мере одно из инфицированных компарментов является ненулевым. Пусть

$$\Psi_1^{**} = (S^{**}, S_b^{**}, I_1^{**}, I_{1b}^{**}, I_2^{**}, I_{2b}^{**}, I_3^{**}, I_{3b}^{**}, A^{**}) \quad (4.13)$$

есть точка эндемического равновесия. Интенсивность инфицирования определяется следующим образом:

$$\lambda_1^{**} = \frac{\beta(I_3^{**} + \sigma_2 I_2^{**} + \sigma_4 I_1^{**})}{N^{**}}. \quad (4.14)$$

Уравнения (4.1)–(4.9) в терминах интенсивности инфицирования λ_1^{**} в установившемся состоянии имеют следующие решения:

$$S^{**} = \frac{B}{K_1 + (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**}}, \quad S_b^{**} = \frac{B\gamma_1}{\mu[(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**} + K_1]}, \quad (4.15)$$

$$I_1^{**} = \frac{\alpha_1 B \lambda_1^{**}}{K_3[(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**} + K_1]}, \quad I_{1b}^{**} = \frac{\gamma_3 \alpha_1 B \lambda_1^{**}}{\mu K_3[(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**} + K_1]}, \quad (4.16)$$

$$I_2^{**} = \frac{\alpha_2 B \lambda_1^{**}}{K_5[(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**} + K_1]}, \quad I_{2b}^{**} = \frac{\gamma_5 \alpha_2 B \lambda_1^{**}}{\mu K_5[(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**} + K_1]}, \quad (4.17)$$

$$I_3^{**} = \frac{\alpha_3 B \lambda_1^{**}}{K_7[(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**} + K_1]}, \quad I_{3b}^{**} = \frac{\gamma_7 \alpha_3 B \lambda_1^{**}}{\mu K_7[(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**} + K_1]}, \quad (4.18)$$

$$A^{**} = \frac{(K_7 \rho_1 \alpha_1 + K_3 \rho_2 \alpha_3) B \lambda_1^{**}}{K_3 K_7 K_9[(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**} + K_1]}, \quad (4.19)$$

$$N^{**} = \frac{\beta B (\alpha_3 K_3 K_5 + \alpha_2 \sigma_2 K_3 K_7 + \sigma_4 \alpha_1 K_5 K_7)}{K_3 K_5 K_7[(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda_1^{**} + K_1]}. \quad (4.20)$$

Путем подстановки всех уравнений (4.15)–(4.20) в (4.14) можно показать, что ненулевое равновесие модели удовлетворяет следующему линейному уравнению в терминах λ_1^{**} :

$$a_0\lambda_1^{**} + a_1 = 0, \tag{4.21}$$

где

$$a_0 = \alpha_1 K_5 K_7 (K_3 K_9 - \tau \rho_1) + \alpha_2 K_3 K_5 (K_7 K_9 - \tau \rho_2) + \alpha_3 K_3 K_5 K_7 K_9, \tag{4.22}$$

$$a_1 = K_1 K_3 K_5 K_7 K_9 (1 - \mathcal{R}'_T). \tag{4.23}$$

Видно, что $a_0 > 0$, поскольку $K_3 K_9 - \tau \rho_1 > 0$ и $K_7 K_9 - \tau \rho_2 > 0$, $a_1 \geq 0 \iff \mathcal{R}'_T \leq 1$, так что $\lambda_1^{**} = -\frac{a_1}{a_0} \leq 0$. Это показывает, что положительного эндемического равновесия нет всякий раз, когда $\mathcal{R}'_T \leq 1$. Отметим, что тот факт, что уравнение (4.22) является положительным, может быть установлен путем соответствующего расширения и факторизации членов, содержащих отрицательные знаки, после подстановки исходных значений K_3 , K_7 и K_9 . Следовательно, точка эндемического равновесия Ψ_1^{**} существует и является единственной всякий раз, когда $\mathcal{R}'_T > 1$.

5. Анализ полной модели

5.1. Локальная устойчивость РБЗ

Здесь анализ будет таким же, что и в предыдущем пункте. Обратите внимание, что полная модель (2.3)–(2.11) имеет такое же РБЗ, что и подмодель, задаваемая уравнениями (4.1)–(4.9), которые существуют в той же области Σ . Такая же матрица следующего поколения будет использоваться для определения индекса репродукции:

$$F = \begin{bmatrix} \alpha_1 \lambda S \\ 0 \\ \alpha_2 \lambda S \\ 0 \\ \alpha_3 \lambda S \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad V = \begin{bmatrix} K_3 I_1 - \gamma_4 I_{1b} \\ K_4 I_{1b} - \gamma_3 I_1 \\ K_5 I_2 - \gamma_6 I_{2b} \\ K_6 I_{2b} - \gamma_5 I_2 \\ K_7 I_3 - \gamma_8 I_{3b} \\ K_8 I_{3b} - \gamma_7 I_3 \\ K_9 A - \rho_1 I_1 - \rho_2 I_3 \end{bmatrix}.$$

Производные F и V относительно инфицированных классов задаются, соответственно, следующим образом:

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} K_3 & -\gamma_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\gamma_3 & K_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & K_5 & -\gamma_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_5 & K_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & K_7 & -\gamma_8 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma_7 & K_8 & 0 \\ -\rho_1 & 0 & 0 & 0 & -\rho_2 & 0 & K_9 \end{bmatrix},$$

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \frac{\alpha_1\beta\sigma_4\mu}{K_1} & \frac{\alpha_1\beta\sigma_5\mu}{K_1} & \frac{\alpha_1\beta\sigma_2\mu}{K_1} & \frac{\alpha_1\beta\sigma_3\mu}{K_1} & \frac{\alpha_1\beta\mu}{K_1} & \frac{\alpha_1\beta\sigma_1\mu}{K_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\alpha_2\beta\sigma_4\mu}{K_1} & \frac{\alpha_2\beta\sigma_5\mu}{K_1} & \frac{\alpha_2\beta\sigma_2\mu}{K_1} & \frac{\alpha_2\beta\sigma_3\mu}{K_1} & \frac{\alpha_2\beta\mu}{K_1} & \frac{\alpha_2\beta\sigma_1\mu}{K_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\alpha_3\beta\sigma_4\mu}{K_1} & \frac{\alpha_3\beta\sigma_5\mu}{K_1} & \frac{\alpha_3\beta\sigma_2\mu}{K_1} & \frac{\alpha_3\beta\sigma_3\mu}{K_1} & \frac{\alpha_3\beta\mu}{K_1} & \frac{\alpha_3\beta\sigma_1\mu}{K_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

При использовании ρ_4 в качестве спектрального радиуса (величина доминирующего собственного числа) матрицы следующего поколения $\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}$ индекс репродукции задается как

$$\mathcal{R}_T = \frac{\beta\alpha_1\mu(\sigma_4K_4 + \sigma_5\gamma_3)}{K_1(K_3K_4 - \gamma_3\gamma_4)} + \frac{\beta\alpha_2\mu(\sigma_2K_6 + \sigma_3K_5)}{K_1(K_5K_6 - \gamma_5\gamma_6)} + \frac{\beta\alpha_3\mu(K_8 + \gamma_7\sigma_1)}{K_1(K_7K_8 - \gamma_7\gamma_8)}. \quad (5.1)$$

Лемма 2. Точка равновесия без заболевания (РБЗ) полной модели (2.3)–(2.11) с частичной абстиненцией является локально асимптотически устойчивой (ЛАС), если $\mathcal{R}_T < 1$, и неустойчивой – в противном случае.

Доказательство будет получено с использованием того же подхода, который описан в предыдущем пункте.

Пусть $P = (S, S_b, I_1, I_{1b}, I_2, I_{2b}, I_3, I_{3b}, A)$ – переменные состояния уравнений модели (2.3)–(2.11) и ее начальные условия (2.12). Тогда модель можно выразить следующим образом:

$$\frac{dP}{dt} = \eta(P) - \xi(P),$$

где

$$\xi(P) = \begin{bmatrix} \frac{\beta(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)YS}{N} - B - \gamma_2S_b + K_1S \\ K_2S_b - \gamma_1S \\ K_3I_1 - \gamma_4I_{1b} \\ K_4I_{1b} - \gamma_3I_1 \\ K_5I_2 - \gamma_6I_{2b} \\ K_6I_{2b} - \gamma_5I_2 \\ K_7I_3 - \gamma_8I_{3b} \\ K_8I_{3b} - \gamma_7I_3 \\ K_9A - \rho_2I_3 - \rho_1I_1 \end{bmatrix},$$

$$\eta(P) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{\alpha_1\beta(I_3 + \sigma_1I_{3b} + \sigma_2I_2 + \sigma_3I_{2b} + \sigma_4I_1 + \sigma_5I_{1b})S}{N} \\ 0 \\ \frac{\alpha_2\beta(I_3 + \sigma_1I_{3b} + \sigma_2I_2 + \sigma_3I_{2b} + \sigma_4I_1 + \sigma_5I_{1b})S}{N} \\ 0 \\ \frac{\alpha_3\beta(I_3 + \sigma_1I_{3b} + \sigma_2I_2 + \sigma_3I_{2b} + \sigma_4I_1 + \sigma_5I_{1b})S}{N} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix},$$

$Y = (I_3 + \sigma_1 I_{3b} + \sigma_2 I_2 + \sigma_3 I_{2b} + \sigma_4 I_1 + \sigma_5 I_{1b})$. $D\eta(\Psi_1^*)$ и $D\xi(\Psi_1^*)$ легко вычислить:

$$D\eta(\Psi_1^*) = \begin{pmatrix} \mathcal{F} & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\xi(\Psi_1^*) = \begin{pmatrix} \mathcal{V} & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix},$$

где \mathcal{F} и \mathcal{V} такие же, как в (5.1), а J_3 рассчитывается путем частного дифференцирования обоих неинфицированных компартментов S и S_b по переменным $I_1, I_{1b}, I_2, I_{2b}, I_3, I_{3b}, A$, определенным при РБЗ Ψ_1^* . Отметим, что η — подматрица основной матрицы без учета интенсивности инфицирования, тогда как ξ — подматрица интенсивности инфицирования, а D — производная.

Кроме того, J_4 вычисляется путем частного дифференцирования обоих неинфицированных компартментов S и S_b по переменным S и S_b , определенным при РБЗ Ψ_1^* . Это дает

$$J_3 = \begin{bmatrix} \frac{\beta K \sigma_4 S^*}{N^*} & \frac{\beta K \sigma_5 S^*}{N^*} & \frac{\beta K \sigma_2 S^*}{N^*} & \frac{\beta K \sigma_3 S^*}{N^*} & \frac{\beta K S^*}{N^*} & \frac{\beta K \sigma_1 S^*}{N^*} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$J_4 = \begin{bmatrix} \frac{\beta(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)(I_3 + \sigma_1 I_{3b} + \sigma_2 I_2 + \sigma_3 I_{2b} + \sigma_4 I_1 + \sigma_5 I_{1b})}{N^*} + K_1 & -\gamma_2 \\ -\gamma_1 & K_2 \end{bmatrix},$$

где $K = \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3$.

Уравнения модели (2.3)–(2.11) можно переформулировать:

$$\begin{bmatrix} \dot{I}_1 \\ \dot{I}_{1b} \\ \dot{I}_2 \\ \dot{I}_{2b} \\ \dot{I}_3 \\ \dot{I}_{3b} \\ \dot{A} \end{bmatrix} = (\mathcal{F} - \mathcal{V}) \begin{bmatrix} I_1 \\ I_{1b} \\ I_2 \\ I_{2b} \\ I_3 \\ I_{3b} \\ A \end{bmatrix} - \left[1 - \frac{(S^* + S_b^*)\mu}{B} \right] \mathcal{F} \begin{bmatrix} I_1 \\ I_{1b} \\ I_2 \\ I_{2b} \\ I_3 \\ I_{3b} \\ A \end{bmatrix} \leq (\mathcal{F} - \mathcal{V}) \begin{bmatrix} I_1 \\ I_{1b} \\ I_2 \\ I_{2b} \\ I_3 \\ I_{3b} \\ A \end{bmatrix}.$$

При $t \rightarrow \infty$ имеем $S^* + S_b^* \rightarrow \frac{B}{\mu}$, тогда как $(I_1^*, I_{1b}^*, I_2^*, I_{2b}^*, I_3^*, I_{3b}^*, A^*) \rightarrow (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$. Это означает, что $(S^*, S_b^*, I_1^*, I_{1b}^*, I_2^*, I_{2b}^*, I_3^*, I_{3b}^*, A^*) \rightarrow \Psi_1^*$ при $t \rightarrow \infty$. Кроме того, \mathcal{F} неотрицательна, \mathcal{V} — неотрицательная матрица. Можно заметить, что все собственные числа J_4 имеют положительную действительную часть. В соответствии с [30, 31], все собственные значения матрицы $\mathcal{F} - \mathcal{V}$ имеют отрицательную действительную часть. Следовательно, РБЗ уравнений модели (2.3)–(2.11) является локально асимптотически устойчивым, если $\mathcal{R}_T < 1$.

5.2. Существование эндемического равновесия

Полная модель с частичной абстиненцией имеет единственную положительную точку эндемического равновесия (ТЭР). Это точка, в которой по крайней мере один из инфицированных вирусом компартментов является ненулевым. Пусть

$$\Psi^{**} = (S^{**}, S_b^{**}, I_1^{**}, I_{1b}^{**}, I_2^{**}, I_{2b}^{**}, I_3^{**}, I_{3b}^{**}, A^{**}) \tag{5.2}$$

есть точка эндемического равновесия. Интенсивность инфицирования определяется следующим образом:

$$\lambda^{**} = \frac{\beta(I_3^{**} + \sigma_1 I_{3b}^{**} + \sigma_2 I_2^{**} + \sigma_3 I_{2b}^{**} + \sigma_4 I_1^{**} + \sigma_5 I_{1b}^{**})}{N^{**}}. \tag{5.3}$$

Уравнения (2.3)–(2.11) в терминах интенсивности инфицирования λ^{**} в установившемся состоянии можно решить как

$$\begin{aligned}
 S^{**} &= \frac{BK_2}{K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2}, & I_1^{**} &= \frac{\alpha_1\lambda^{**}BK_2K_4}{(K_3K_4 - \gamma_3\gamma_4)[K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2]}, \\
 I_{1b}^{**} &= \frac{\alpha_1\lambda^{**}BK_2\gamma_3}{(K_3K_4 - \gamma_3\gamma_4)[K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2]}, & S_b^{**} &= \frac{B\gamma_1}{K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2}, \\
 I_2^{**} &= \frac{B\alpha_2K_2K_6\lambda^{**}}{W_5[K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2]}, & I_{2b}^{**} &= \frac{B\alpha_2K_2\gamma_5\lambda^{**}}{W_5[K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2]}, \\
 I_3^{**} &= \frac{B\alpha_3K_2K_8\lambda^{**}}{W_7[K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2]}, & I_{3b}^{**} &= \frac{B\alpha_3K_2\gamma_7\lambda^{**}}{W_7[K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2]}, \\
 A^{**} &= \frac{(\alpha_1\rho_1K_4W_7 + \alpha_3K_8\rho_2W_3)\lambda^{**}BK_2}{K_9W_3W_7[K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2]}, \\
 N^{**} &= \frac{BK_9W_3W_7[K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2] - \tau\lambda^{**}BK_2[(\alpha_1\rho_1K_4W_7 + \alpha_3K_8\rho_2W_3)]}{K_9W_3W_7[K_2(f_1\lambda^{**} + K_1) - \gamma_1\gamma_2]},
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

где

$$\begin{aligned}
 f_1 &= \mu + (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)\lambda^{**}, & W_1 &= K_1K_2 - \gamma_1\gamma_2, & W_3 &= K_3K_4 - \gamma_3\gamma_4, \\
 & & W_5 &= K_5K_6 - \gamma_5\gamma_6, & W_7 &= K_7K_8 - \gamma_7\gamma_8.
 \end{aligned}$$

Путем подстановки всех уравнений (5.4) в (5.3) можно показать, что ненулевое равновесие модели удовлетворяет следующему линейному уравнению в терминах λ^{**} :

$$a_2\lambda^{**} + a_3 = 0, \tag{5.5}$$

где

$$\begin{aligned}
 a_2 &= W_5W_7K_2\alpha_1(W_3K_9 - \tau K_4\rho_1) + \alpha_3W_3W_5K_2(W_7K_9 - K_8\rho_2\tau) + W_3W_5W_7K_2K_9\alpha_2 \\
 &> 0,
 \end{aligned} \tag{5.6}$$

$$a_3 = K_9W_1W_3W_5W_7(1 - \mathcal{R}_T). \tag{5.7}$$

Очевидно, что $a_2 > 0$, поскольку $W_3K_9 - \tau K_4\rho_1 > 0$ и $W_7K_9 - K_8\rho_2\tau > 0$, $a_3 \geq 0$ если и только если $\mathcal{R}_T \leq 1$, так что $\lambda^{**} = -\frac{a_3}{a_2} \leq 0$, что показывает отсутствие положительного эндемического равновесия всякий раз, когда $\mathcal{R}_T \leq 1$. Следовательно, точка эндемического равновесия Ψ^{**} существует и является единственной всякий раз, когда $\mathcal{R}_T > 1$.

6. Численная верификация

В данном пункте будет выполнена численная верификация уравнений модели (2.3)–(2.11) для подтверждения существования точек, полученных в аналитических результатах, и установления влияния изменения поведения на сдерживание распространения ВИЧ-1.

6.1. Оценка параметров

Для оценивания значений параметров будут использоваться данные среднегодовой численности населения Южной Африки в 2019 г., представленные в [27]. Этот же отчет будет использоваться для определения начальных условий для каждого класса населения. Поскольку описываемая модель представляет собой модель ВИЧ-1, включающую

изменение поведения, в нее входят только взрослые и сексуально активные люди. По этой причине будут использоваться только данные людей в возрасте от 15 до 49 лет, указанные в статистическом отчете.

То, что Южная Африка была взята в качестве целевого исследования, совершенно естественно. В 2018 году Южная Африка заняла 4-е место после Ботсваны (21.9%), Лесото (25%) и Эсватини (Свазиленд) (27.2%) как страна с самым высоким уровнем распространенности ВИЧ/СПИДа, где пострадало 18.9% населения [12]. Таким образом, Южная Африка считается подходящей страной для исследования. Почему несмотря на экономический, социальный рост и развитие Южной Африки ВИЧ не уступает? Причины этого как биологические, так и социальные, включая высокий уровень подростковой беременности, эпидемию гендерного и межличностного насилия, отсутствие качественного образования, повсеместная нищета и безработица.

Население Южной Африки по состоянию на 2019 год оценивалось как 58 775 022 человека, среди которых половозрелое и сексуально активное население в возрасте от 15 до 49 лет составляло 31 842 922 человека. Это дает начальное условие для подверженного воздействию вируса населения без изменения поведения как $S(0) = 31\,842\,922$. Расчетный уровень распространенности ВИЧ составляет примерно 13.5% населения Южной Африки. Общее число ВИЧ-инфицированных в 2019 году составляет примерно 7 970 000 человек. Для возрастной группы 15–49 лет 19.07% из 7 970 000 дает 1 519 879 ВИЧ-положительных. Поскольку в данных не различается скорость развития инфицированных классов, 1 519 879 необходимо разделить между I_1 , I_2 и I_3 : $I_1(0) = 350\,000$, $I_2(0) = 519\,879$, $I_3(0) = 650\,000$. Более того, отчет не охватывает тех, кто меняет свое поведение, следовательно, $S_b(0) = 0$, $I_{1b}(0) = 0$, $I_{2b}(0) = 0$ и $I_{3b}(0) = 0$. Кроме того, нет данных по группе СПИДа, поэтому $A(0) = 0$.

Показатель миграции людей в Южную Африку задается как 1 039 749, так что $B = 1\,039\,749$. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении в 2019 году оценивается для мужчин как 61.5, а для женщин как 67.7. Среднее этих значений дает 64.6. Поскольку известно, что естественная смертность обратно пропорциональна продолжительности жизни, то $\mu = \frac{1}{64.6} = 0.0155$. Смертность, связанная со СПИДом, оценивается как 23.4%, что означает 0.234, так что уровень смертности от болезни $\tau = 0.234$. Согласно исследованию из [15] у людей, инфицированных ВИЧ-1 и не получающих лечения, в течение 12 лет разовьется СПИД. Поэтому, $\rho_2 = \frac{1}{12} = 0.084$. Поскольку ρ_2 — скорость для быстрого развития, а ρ_1 для медленного развития СПИДа, предполагалось, что $\rho_1 < \rho_2 = 0.045$. Значения других параметров приведены в таблице.

Таблица. Гипотетические значения параметров

Параметр	Значение (в год)	Источник
τ	0.234	[27]
μ	0.0155	[27]
ρ_2	0.084	[15]
ρ_1	0.045	Оценка
B	1,039, 749	[27]
$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$	0.34, 0.01, 0.65	Оценка
β	2	[15]
$\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3, \sigma_4, \sigma_5$	0.12, 0.20, 0.20, 0.15, 0.16	Оценка
$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$	Переменные	[18]
$\gamma_4, \gamma_5, \gamma_6$	Переменные	[18]
γ_7, γ_8	Переменные	[18]

6.2. Оценка влияния изменения поведения

В этом подпункте численное моделирование уравнений модели (2.3)–(2.11) будет выполнено с использованием соответствующих демографических и эпидемиологических данных по Южной Африке, приведенных в таблице, и с указанными выше начальными условиями. В первую очередь следует рассмотреть случай, когда индекс репродукции (5.1) меньше единицы, так что изменение поведения окажет положительное влияние на уровень населения, как показано на рис. 2. Можно заметить, что инфицированное население сократилось примерно до 1.37×10^6 (линия 2) для лиц, которые изменили свое поведение путем использования презервативов, имея только одного полового партнера, избегая рискованных сексуальных связей и т. д., в то время как инфицированное население без изменения поведения составляет примерно 1.51×10^6 (линия 1). Другими словами, изменение поведения приводит к резкому сокращению инфицированного населения. Результаты получены с использованием программного обеспечения MATLAB R2019b.

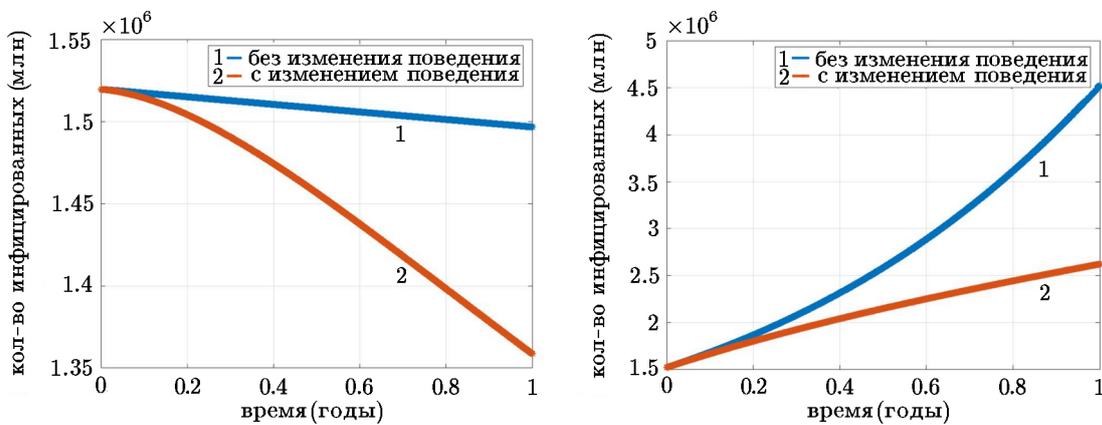


Рис. 2. Моделирование уравнений модели для значений $\mathcal{R}_T < 1$ и $\mathcal{R}_T > 1$

Второй рассмотренный случай — это случай, когда индекс репродукции (5.1) больше единицы, так что изменение поведения окажет менее значительное влияние на сдерживание инфекции, как показано на рис. 3. Можно заметить, что инфицированное население постепенно увеличивается примерно до 2.6×10^6 (линия 2) для лиц, которые изменили свое поведение, в то время как инфицированное население без изменения поведения составляет примерно 4.7×10^6 (линия 1). Несмотря на то, что инфицированное население увеличивается, изменившие свое поведение по-прежнему имеют более низкий темп инфицирования по сравнению с теми, кто не меняет свое поведение.

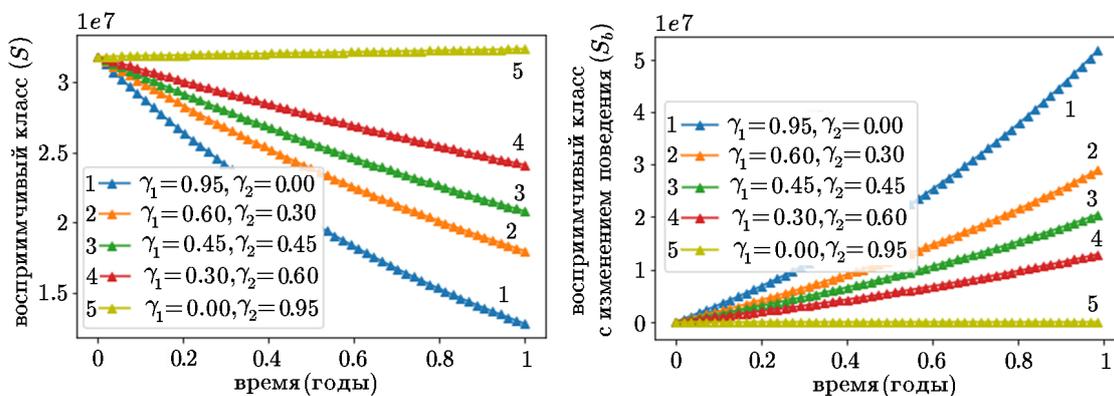


Рис. 3. Изменение γ_1 и γ_2 в S и S_b

6.3. Оценка эффекта полной и частичной абстиненции

Графические решения со всеми указанными выше значениями параметров и начальными условиями представлены на рисунках 4–6 с использованием языка программирования Python. Следует вспомнить, что γ_{odd} — показатель полной абстиненции и γ_{even} — показатель частичной абстиненции. Рис. 4 демонстрирует, что популяция восприимчивых людей без изменения поведения увеличивается с увеличением числа лиц, придерживающихся частичной абстиненции. С другой стороны, по мере того, как все больше людей практикуют полную абстиненцию, они немедленно покидают этот класс и переходят в класс S_b , тем самым вызывая большое сокращение класса S .

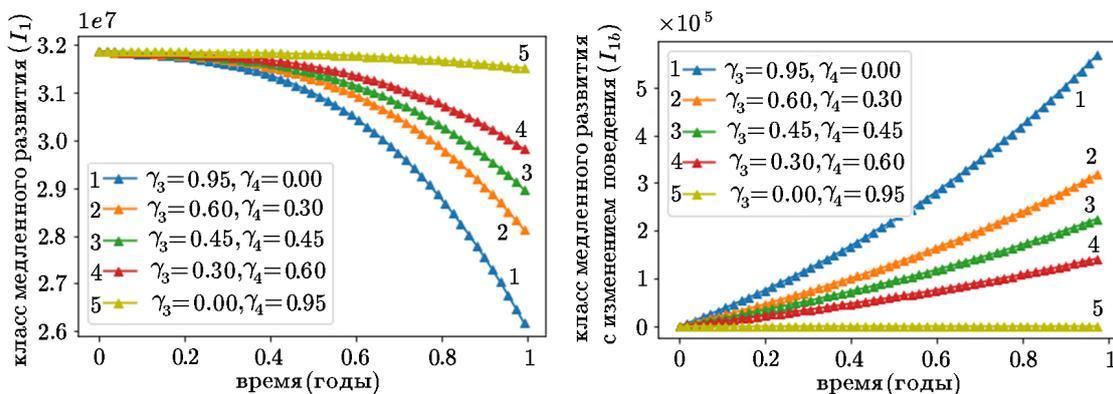


Рис. 4. Изменение γ_3 и γ_4 в I_1 и I_{1b}

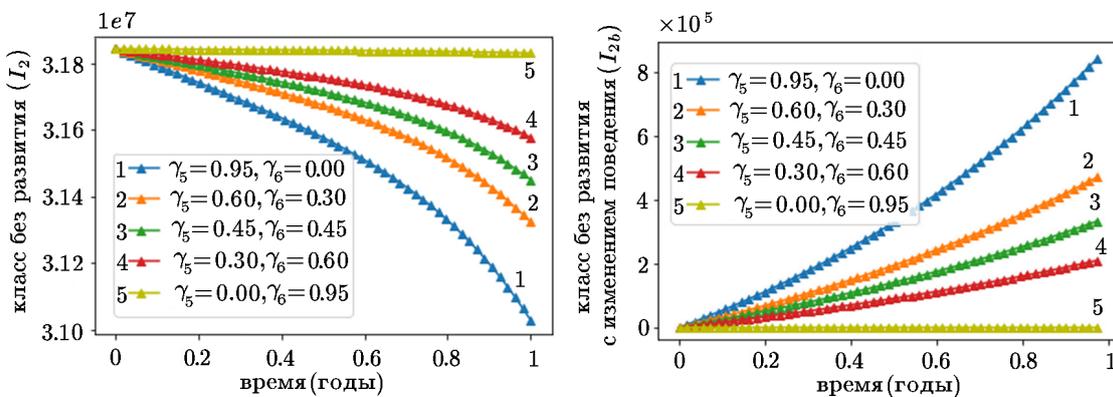


Рис. 5. Изменение γ_5 и γ_6 в I_2 и I_{2b}

Из рис. 5 видно, что по мере того как все больше людей практикуют полную абстиненцию, класс S_b постепенно увеличивается со временем, в то время как все больше людей практикуют частичную абстиненцию, класс S_b резко сокращается. Это происходит потому, что люди, практикующие частичную абстиненцию, регрессируют и возвращаются в класс S . Это ясно показывает положительный эффект как частичной, так и полной абстиненции. Кроме того, следует отметить, что население класса S_b , когда полная абстиненция максимальна ($\gamma_1 = 0.95$), составляет 5×10^7 , что гораздо выше значения класса S , равного 3.5×10^7 , когда частичная абстиненция максимальна, т. е. $\gamma_2 = 0.95$.

Эффект изменения поведения более очевиден и заметен во всех инфицированных компартментах классов I_1 , I_2 и I_3 , как показано на рисунках 4–6. По мере того, как все больше людей полностью отказывается от рискованного поведения, общее число людей, предположительно инфицированных, резко сокращается с 3.2×10^7 до 2.6×10^7 , с 3.18×10^7

до 3.1×10^7 и с 3.18×10^7 до 3.12×10^7 для I_1 , I_2 и I_3 соответственно. Это положительное влияние полной абстиненции на снижение уровня инфицирования.

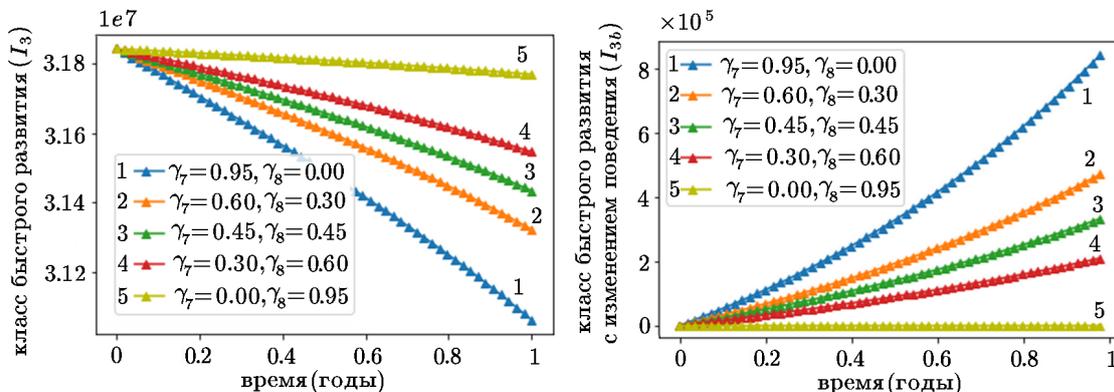


Рис. 6. Изменение γ_7 и γ_8 в I_3 и I_{3b}

7. Заключительные замечания

В этом исследовании была сформулирована, проанализирована и численно решена новая модель резистентности к ВИЧ-1, включающая изменение поведения в виде частичного и полного воздержания от любого рискованного полового поведения, наличия нескольких партнеров, несоблюдения правил использования презервативов и т. д. Модель была отдельно проанализирована для случаев частичной и полной абстиненции. Вычисленный индекс репродукции использовался для установления локальной устойчивости точек равновесия без заболевания с использованием подхода Уотмо и Дрише в обоих случаях. При помощи численного моделирования был установлен совокупный эффект изменения поведения наряду с независимым эффектом частичной и полной абстиненции. Полученные результаты являются более новыми и исчерпывающими, чем полученные в работах [11, 14], где рассмотрено явление резистентности к вирусу гриппа, которое не было так подробно описано, как в данном исследовании. Также дано широкое понимание важности изменения поведения, в частности полной абстиненции, которые не рассматривались в [18]. Результаты также подтверждают важность изменения поведения в нескольких странах Южной Африки [24] и согласуются с результатами работы [26]. Учитывая все эти новые результаты, легко сделать вывод, что изменение поведения по-прежнему является неоспоримым средством для проблемы глобального распространения ВИЧ-1.

Благодарности. Авторы искренне признательны за работу всех рецензентов, чей неизмеримый вклад помог значительно улучшить качество данной статьи.

Литература

1. Global AIDS Update 2016. — UNAIDS, 2016. — URL: <https://www.unaids.org>.
2. Altman L.K. A New AIDS Mystery: Prostitutes Who Have Remained Immune. — NYTimes, 2020.
3. Biasin M., Clerici M., Piacentini L. Innate immunity in resistance to HIV infection // J. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 202, iss. 3. — P. 361–365.

4. **Blackwell T.** Blackwell on Health: Montreal researchers discover why some prostitutes evade HIV // National Post. — 2012. — Vol. 38, iss. 4. — P. 274–283.
5. **Coates T.J., Richter L., Caceres C.** Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better // The Lancet. — 2008. — Vol. 372, iss. 9639. — P. 669–684.
6. **Coleman M.T., Pasternak R.H.** Effective strategies for behavior change // Primary Care. — 2012. — Vol. 39, iss. 2. — P. 281–305.
7. **Diekmann O., Heesterbeek J.A. P., Metz J.A.** On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations // J. Math. Biology. — 1990. — Vol. 28, iss. 4. — P. 365–382.
8. **Easterbrook P.J.** Long-term non-progression in HIV infection: definitions and epidemiological issues // J. Infect. — 1999. — Vol. 38, iss. 2. — P. 71–73.
9. **Mendus E., Ring T.** A genetic mutation that blocks HIV may hold the key to future treatment and, perhaps, a cure // Hiv Plus Mag. — 2016. — URL: <https://www.hivplusmag.com/research-breakthroughs/2016/3/23/anyone-immune-hiv>.
10. HIV/AIDS and human rights. — UNAIDS, 2018. — URL: <http://www.unaids.org>.
11. **Jia J., Xiao J.** Stability analysis of a disease resistance SEIRS model with nonlinear incidence rate // Advances in Difference Equations. — 2018. — Article number: 75(2018).
12. List of countries by HIV/AIDS adult prevalence rate. — URL: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_HIV/AIDS_adult_prevalence_rate.
13. **Karim S.A., Karim Q.A.** HIV/AIDS in South Africa. — Cambridge University Press, 2010.
14. **Khanh N.H.** Stability analysis of an influenza virus model with disease resistance // J. Egyptian Mathematical Society. — 2016. — Vol. 24, iss. 2. — P. 193–199.
15. **Afassinou K., Chirove F., Govinder K.S.** Pre-exposure prophylaxis and antiretroviral treatment interventions with drug resistance // Mathematical Biosciences. — 2017. — Vol. 285. — P. 92–101.
16. **Singh M.** In Life, Man Immune To HIV Helped Scientists Fight Virus. — NPR, 2013.
17. **Marmor M., Hertzmark K., Thomas S.M., Halkitis P.N., Vogler M.** Resistance to HIV infection // J. Urban Health. — 2006. — Vol. 83, iss. 1. — P. 5–17.
18. **Mastahun M., Abdurahman X.** Optimal control of an HIV/AIDS epidemic model with infective immigration and behavioral change // Applied Mathematics. — 2017. — Vol. 8, iss. 1. — P. 87–106.
19. **Paxton W.A., Martin S.R., Tse D. et al.** Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures // Nature Medicine. — 1996. — Vol. 2, iss. 4. — P. 412–417.
20. **Phillips A.F., Pirkle C.M.** Moving beyond behaviour: advancing HIV risk prevention epistemologies and interventions (A report on the state of the literature) // Global Public Health. — 2011. — Vol. 6, iss. 6. — P. 577–592.
21. **Rabiu M., Willie R., Parumasur N.** Mathematical analysis of a disease-resistant model with imperfect vaccine, quarantine and treatment // Ricerche di Matematica. — 2020. — Vol. 69. — P. 603–627. — URL: <https://doi.org/10.1007/s11587-020-00496-7>.
22. **Rabiu M., Ibrahim M.O., Akinyemi S.T.** Mathematical modeling of the effect of therapeutic vaccine in the control of Dengue fever // J. Nigerian Association of Mathematical Physics. — 2016. — Vol. 33. — P. 377–386.
23. **Rabiu M., Akinyemi S.T.** Global analysis of Dengue fever in a variable population // J. Nigerian Association of Mathematical Physics. — 2016. — Vol. 33. — P. 363–376.
24. Report on the global AIDS epidemic. — UNAIDS, 2012. — URL: <http://www.unaids.org>.

25. **Samson M., Libert F., Doranz B.J. et al.** Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene // *Nature*. — 1996. — Vol. 382, iss. 6593. — P. 722–725.
26. **Shelton J.D., Halperin D.T., Nantulya V. et al.** Partner reduction is crucial for balanced “ABC” approach to HIV prevention // *BMJ*. — 2004. — Vol. 328, iss. 7444. — P. 891–893.
27. Mid-Year Population Estimaties. — 2019. — (Statistical release: P0302). — URL: <http://www.statssa.gov.za/publications/P0302/P03022019.pdf>.
28. **Scutti S.** Why some people are naturally immune to HIV // *Medical Daily*. — 2014. — Vol. 180, iss. 1-2. — P. 29–48.
29. Why Some People May Be Immune to HIV-1: Clues. — University of Minnesota: Science Daily, 2014. — URL: www.sciencedaily.com/releases/2014/11/141120141750.htm.
30. **Van den Driessche P., Watmough J.** Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission // *Mathematical Biosciences*. — 2002. — Vol. 180, iss. 1-2. — P. 29–48.
31. **Zhang K., Ji Y., Pan Q. et al.** Sensitivity analysis and optimal treatment control for a mathematical model of Human Papillomavirus infection // *AIMS Mathematics*. — 2020. — Vol. 5, iss. 3. — P. 2646–2670.

Поступила в редакцию 7 июля 2020 г.

После исправления 1 июня 2021 г.

Принята к печати 27 января 2022 г.