Math-Net.Ru

All Russian mathematical portal

N. V. Pertsev, K. K. Loginov, V. A. Topchii, Analysis of an epidemic mathematical model based on delay differential equations , *Sib. Zh. Ind. Mat.*, 2020, Volume 23, Number 2, 119–132

DOI: <https://doi.org/10.33048/SIBJIM.2020.23.209>

Use of the all-Russian mathematical portal Math-Net.Ru implies that you have read and agreed to these terms of use

<http://www.mathnet.ru/eng/agreement>

Download details:

IP: 54.92.164.108

April 26, 2023, 07:04:20

УДК 517.929:574.3

**АНАЛИЗ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭПИДЕМИИ,
ПОСТРОЕННОЙ НА ОСНОВЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ
УРАВНЕНИЙ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ**© 2020 Н. В. Перцев^a, К. К. Логинов^b, В. А. Топчий^c*Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН,
ул. Певцова, 13, г. Омск 644043, Россия*E-mails: ^ahomlab@ya.ru, ^bkloginov85@mail.ru, ^ctopchij@gmail.comПоступила в редакцию 27.12.2019 г.; после доработки 15.03.2020 г.;
принята к публикации 09.04.2020 г.

Представлена математическая модель распространения инфекции среди взрослого населения некоторого региона. Модель построена на основе дифференциальных уравнений с запаздыванием, дополненных интегральными уравнениями типа свёртки и начальными данными. Переменные, входящие в интегральные уравнения, и запаздывающие переменные учитывают численности индивидуумов различных групп и скорости переходов индивидуумов между группами, отражающими стадии заболевания. Исследованы свойства решений модели, включая существование, единственность и неотрицательность компонент решения на полуоси, наличие и устойчивость положений равновесия. Поставлена и решена задача об искоренении инфекции на конечном промежутке времени. На основе экспоненциально убывающих покомпонентных оценок решения модели получена оценка продолжительности времени до искоренения инфекции. Приведены результаты вычислительных экспериментов по оценкам продолжительности времени до искоренения инфекции и эффективности процесса диагностики и выявления больных (заразных) индивидуумов за счёт процедуры регулярных медицинских осмотров.

Ключевые слова: стадия-зависимая модель эпидемии, дифференциальные уравнения с запаздыванием, интегральные уравнения типа свёртки, устойчивость положений равновесия, экспоненциально убывающие оценки решений модели, базовое репродуктивное число, искоренение инфекции.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.209

Один из современных подходов к построению математических моделей динамики популяций опирается на дифференциальные уравнения с запаздыванием и интегральные уравнения типа свёртки. Указанные уравнения учитывают предысторию динамики популяций, в том числе предысторию, обусловленную стадиями развития индивидуумов, их принадлежностью к той или иной группе, а также переходами между стадиями или группами. Продолжительность каждой такой стадии или времени пребывания индивидуума в той или иной группе может представлять собой некоторую константу или переменную величину, зависящую от ряда факторов. Типичными примерами являются системы дифференциальных и интегральных уравнений указанного вида, представленные в работах [1–10], включая обзоры, приведённые в этих работах.

Важным аспектом, возникающим при разработке математических моделей эпидемического процесса, является учёт групп латентно-инфицированных индивидуумов, больных (заразных) индивидуумов и индивидуумов, находящихся в стадии ремиссии или изоляции (в том числе, находящихся на лечении). Латентно-инфицированные индивидуумы могут переходить

в группу больных индивидуумов, потом — в группу изолированных больных и переходить обратно в группу латентно-инфицированных. Указанные переходы отражают внутренний источник пополнения группы больных индивидуумов без учёта контактов больных и восприимчивых к инфекции индивидуумов. Как следствие, инфекция в скрытой форме может поддерживаться среди взрослого населения региона очень длительное время, что характерно, например, для туберкулёза органов дыхания или ВИЧ-инфекции [11–14].

Для детального описания переходов индивидуумов между группами следует учитывать продолжительности пребывания индивидуумов в той или иной группе в виде некоторых констант или переменных величин с заданным распределением. Способы построения моделей эпидемических процессов с учётом распределений продолжительности пребывания индивидуумов в конкретных группах приведены, например, в [3, 5–8, 10].

Настоящая статья посвящена разработке и исследованию стадия-зависимой модели эпидемического процесса, учитывающей постоянные продолжительности некоторых стадий заболевания. В работе рассматриваются: 1) схематическое описание эпидемического процесса, 2) построение модели в форме дифференциальных уравнений с запаздыванием и интегральных уравнений типа свёртки, 3) исследование свойств решений модели, 4) исследование возможности искоренения инфекции за конечный промежуток времени, 5) оценка эффективности процесса диагностики и выявления больных (заразных) индивидуумов за счёт процедуры регулярных медицинских осмотров.

1. СХЕМАТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Полагаем, что инфекция распространяется среди взрослого населения некоторого региона и описывается в терминах следующих групп индивидуумов: S — восприимчивые к инфекции индивидуумы; U — первично-инфицированные индивидуумы; L — латентно-инфицированные (не заразные) индивидуумы, состоящие из первично инфицированных индивидуумов, а также индивидуумов, прошедших курс лечения в медицинских учреждениях или курс самолечения; I — больные индивидуумы, способные к заражению восприимчивых индивидуумов; V — изолированные больные индивидуумы, находящиеся на лечении в медицинских учреждениях или на самолечении; G — подрастающие индивидуумы рассматриваемого региона или взрослые индивидуумы других регионов; D — погибшие или покинувшие рассматриваемый регион индивидуумы.

Блок-схема модели представлена на рисунке.

Схематическое представление модели

Введём набор предположений, определяющих динамику всех групп индивидуумов как при отсутствии, так и при наличии инфекции.

1. Индивидуумы S образуются из G с постоянной скоростью $r_S > 0$, $G \xrightarrow{r_S} G + S$.
2. Индивидуумы S погибают вследствие естественной смертности или покидают регион с постоянной интенсивностью $\mu_S > 0$ в расчёте на одного индивидуума, $S \xrightarrow{\mu_S} D$.
3. Индивидуумы L погибают вследствие естественной смертности или покидают регион с постоянной интенсивностью $\mu_L > 0$ в расчёте на одного индивидуума, $L \xrightarrow{\mu_L} D$.
4. Индивидуумы I погибают вследствие естественной смертности, под влиянием инфекционного заболевания или покидают регион с постоянной интенсивностью $\mu_I > 0$ в расчёте на одного индивидуума, $I \xrightarrow{\mu_I} D$.
5. Индивидуумы U погибают вследствие естественной смертности или покидают регион с постоянной интенсивностью $\mu_U > 0$ в расчёте на одного индивидуума, $U \xrightarrow{\mu_U} D$.
6. Индивидуумы V погибают вследствие естественной смертности или покидают регион с постоянной интенсивностью $\mu_V > 0$ в расчёте на одного индивидуума, $V \xrightarrow{\mu_V} D$.
7. Индивидуумы S взаимодействуют с индивидуумами I с интенсивностью $\beta_{S,I} > 0$ в расчёте на одну пару (S, I) ; в результате индивидуум S превращается в индивидуума U , а индивидуум I сохраняется неизменным, $S + I \xrightarrow{\beta_{S,I}} U + I$.
8. Индивидуум U , появившийся в момент времени t , не погибший и не покинувший регион за промежуток времени $(t; t + \omega_U)$, $\omega_U = \text{const} > 0$, в момент времени $t + \omega_U$ превращается в индивидуума I или L , $U|_{\omega_U} \longrightarrow \{q_I\}I + \{q_L\}L$; константы $q_I > 0$, $q_L > 0$, $q_I + q_L = 1$, интерпретируются как доли или вероятности превращений индивидуумов U соответственно в индивидуумов I или L .
9. Индивидуумы L подвержены риску спонтанного развития заболевания с интенсивностью $\gamma_L > 0$ в расчёте на одного латентно-инфицированного индивидуума, $L \xrightarrow{\gamma_L} I$.
10. Индивидуумы I могут переходить в неинфекционную стадию заболевания вследствие самолечения или лечения, получаемого в медицинских учреждениях, с интенсивностью $\gamma_I > 0$ в расчёте на одного больного индивидуума, $I \xrightarrow{\gamma_I} V$.
11. Индивидуум V , появившийся в момент времени t , не погибший и не покинувший регион за промежуток времени $(t; t + \omega_V)$, $\omega_V = \text{const} > 0$, в момент времени $t + \omega_V$ превращается в индивидуума L , $V|_{\omega_V} \longrightarrow L$.

2. УРАВНЕНИЯ МОДЕЛИ

Обозначим через $S(t)$, $U(t)$, $L(t)$, $I(t)$, $V(t)$ вещественные переменные, описывающие динамику численности групп индивидуумов S , U , L , I , V в момент времени t . Используя предположения 1–11, получаем систему уравнений

$$\frac{dS(t)}{dt} = r_S - \mu_S S(t) - \beta_{S,I} S(t) I(t), \quad (1)$$

$$U(t) = \int_{t-\omega_U}^t e^{-\mu_U(t-a)} \beta_{S,I} S(a) I(a) da, \quad (2)$$

$$\frac{dL(t)}{dt} = q_L e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S(t - \omega_U) I(t - \omega_U) - (\mu_L + \gamma_L) L(t) + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I I(t - \omega_V), \quad (3)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = q_I e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S(t - \omega_U) I(t - \omega_U) + \gamma_L L(t) - (\mu_I + \gamma_I) I(t), \quad (4)$$

$$V(t) = \int_{t-\omega_V}^t e^{-\mu_V(t-a)} \gamma_I I(a) da, \quad t \geq 0, \quad (5)$$

дополненную начальными данными

$$S(t) = S_0(t), \quad I(t) = I_0(t), \quad t \in J_0 = [-\max\{\omega_U, \omega_V\}; 0], \quad L(0) = L_0. \quad (6)$$

Функции $S_0(t)$, $I_0(t)$, используемые в (6), приняты неотрицательными и непрерывными, константа $L_0 \geq 0$.

Каждое слагаемое в правых частях уравнений (1), (3), (4) задаёт скорость изменения численности соответствующей группы индивидуумов в рамках того или иного предположения. В уравнении (1) слагаемое r_S — скорость пополнения группы S , слагаемые $\mu_S S(t)$, $\beta_{S,I} S(t)I(t)$ — скорости убыли группы S за счёт естественной гибели и эмиграции индивидуумов этой группы, а также за счёт инфицирования индивидуумов этой группы при контактах с индивидуумами группы I .

В уравнениях (2) и (5) используется скорость поступления индивидуумов соответственно в группы U и V (выражения $\beta_{S,I} S(a)I(a)$ и $\gamma_I I(a)$) и учитывается доля индивидуумов, остающихся в этих группах от момента поступления a до текущего момента времени t (экспоненциальные сомножители). Интегрирование по промежуткам $[t - \omega_U; t]$ и $[t - \omega_V; t]$ означает подсчёт общей численности индивидуумов групп U и V на текущий момент времени t .

В уравнениях (3), (4) выражение $e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S(t - \omega_U)I(t - \omega_U)$ задаёт скорость перехода индивидуумов U в одну из групп индивидуумов (L или I), тогда как константы q_L , q_I учитывают доли от численности индивидуумов U , превращающихся соответственно в индивидуумов L , I . В уравнении (3) выражение $e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I I(t - \omega_V)$ означает скорость перехода индивидуумов V в группу L . Оставшиеся слагаемые имеют схожее описание. Выражения $1/\mu_S$, $1/\mu_U$, $1/\mu_L$, $1/\mu_I$, $1/\mu_V$ интерпретируются как среднее время жизни индивидуумов указанных групп с учётом уменьшения численности групп за счёт эмиграции индивидуумов.

Отметим, что уравнения (2) и (5) модели носят вспомогательный характер. Действительно, переменные $U(t)$ и $V(t)$ явно не входят в уравнения (1), (3), (4). Переменные $U(t)$, $V(t)$ отражают баланс общей численности популяции и выражаются через остальные переменные модели. Поэтому для изучения всей модели в форме системы (1)–(6) достаточно исследовать систему дифференциальных уравнений (1), (3), (4) с начальным условием (6).

3. НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА РЕШЕНИЙ МОДЕЛИ

С математической точки зрения уравнения (1), (3), (4) с начальным условием (6) представляют собой задачу Коши для системы дифференциальных уравнений с запаздыванием. Обозначим $X(t) = (S(t), L(t), I(t))$. Положим $L(t) = L_0(t) = L_0$, $t \in J_0$, константа L_0 указана в (6). Следуя [15, 16], решением задачи Коши (1), (3), (4), (6) на промежутке $[0; \infty)$ назовём непрерывную на промежутке $J_0 \cup [0; \infty)$ функцию $X(t)$, непрерывно дифференцируемую (покомпонентно) на промежутке $[0; \infty)$, удовлетворяющую начальному условию (6) и уравнениям системы (1), (3), (4) для всех $t \in [0; \infty)$; при $t = 0$ под $\frac{dX(t)}{dt}$ понимаем (покомпонентно) правостороннюю производную.

Для исследования задачи Коши (1), (3), (4), (6) используем метод шагов [15]. Обозначим

$$t_1 = \min\{\omega_U, \omega_V\}, \quad t_2 = \begin{cases} \max\{\omega_U, \omega_V\}, & \omega_U \neq \omega_V, \\ 2\omega_U, & \omega_U = \omega_V. \end{cases}$$

ШАГ 1. Пусть $t \in [0; t_1]$. Тогда уравнения (3), (4) превращаются в систему линейных дифференциальных уравнений, дополненных начальными данными (6). Эти уравнения интегрируются по формуле вариации произвольной постоянной, что даёт выражения для $L(t)$, $I(t)$ с использованием интегралов с переменным верхним пределом. Подставим $I(t)$ в уравнение (1). Поскольку $I(t)$ известно, то уравнение (1) становится линейным и дополняется начальным значением $S(0) = S_0(0)$. Интегрируя (1) по формуле вариации произвольной постоянной,

находим выражение для $S(t)$, записанное с использованием интегралов с переменным верхним пределом. Из полученных выражений для $L(t)$, $I(t)$, $S(t)$ вытекает их непрерывность и неотрицательность на промежутке $[0; t_1]$. Кроме того, устанавливаем, что $L(t)$, $I(t)$, $S(t)$ имеют непрерывные производные на промежутке $[0; t_1]$ (при $t = 0$ используются правосторонние производные). Обозначим найденную тройку функций через $X_1(t) = (S_1(t), L_1(t), I_1(t))$.

ШАГ 2. Перейдём на следующий промежуток времени $t \in [t_1; t_2]$. Будем считать, что в точке $t = t_1$ производные функций $S(t)$, $L(t)$, $I(t)$ понимаются как правосторонние. В качестве начальной функции используем $X_1(t)$, а при $\omega_U \neq \omega_V$ — ещё и начальные данные (6). По аналогии с предыдущим шагом построим функцию $X_2(t) = (S_2(t), L_2(t), I_2(t))$, компоненты которой непрерывны и неотрицательны на промежутке $[t_1; t_2]$, имеют непрерывные производные на промежутке $[t_1; t_2]$ (при $t = t_1$ используются правосторонние производные) и $X_2(t_1) = X_1(t_1)$. В качестве следствия из формы записи $X_1(t)$ и $X_2(t)$ получаем, что в точке $t = t_1$ левосторонние производные компонент $X_1(t)$ и правосторонние производные компонент $X_2(t)$ совпадают (эффект сглаживания решений для уравнений с запаздыванием [15]).

Двигаясь по промежуткам времени, кратным ω_U , ω_V , находим, что задача Коши (1), (3), (4), (6) имеет единственное решение $X(t) = (S(t), L(t), I(t))$ на промежутке $[0; \infty)$, причём компоненты $X(t)$ являются неотрицательными. Опираясь на формулы (2), (5), (6), устанавливаем, что переменные $U(t)$, $V(t)$ определены, неотрицательны, непрерывны и дифференцируемы для всех $t \in [0; \infty)$ (при $t = 0$ под производными $U(t)$ и $V(t)$ понимаются их правосторонние производные).

Если в (6) принять, что $S_0(t)$ — некоторая заданная функция, $I_0(t) \equiv 0$, $t \in J_0$, $L_0 = 0$, то задача (1), (3), (4), (6) и система (1)–(6) имеют решение с компонентами

$$S(t) = S^*(t), \quad L(t) \equiv 0, \quad I(t) \equiv 0, \quad U(t) \equiv 0, \quad V(t) \equiv 0, \quad t \in [0; \infty), \quad (7)$$

где переменная $S^*(t)$ — решение задачи Коши

$$S(0) = S_0(0), \quad \frac{dS(t)}{dt} = r_S - \mu_S S(t), \quad t \geq 0, \quad (8)$$

и, кроме того, $\lim_{t \rightarrow +\infty} S^*(t) = S^* = r_S / \mu_S$. Если в (6) $I_0(t)$ или L_0 отличны от нуля, то из (1) и (8) следует, что

$$S(t) \leq \max\{S_0(0), S^*\}, \quad 0 \leq t < \infty. \quad (9)$$

Система дифференциальных уравнений (1), (3), (4) имеет тривиальное положение равновесия $X_1 = (S^*, 0, 0)$. Из (2) и (5) находим, что положению равновесия X_1 соответствуют значения $U(t) = U_1 = 0$, $V(t) = V_1 = 0$.

Решение системы (1)–(6) в форме (7) и положение равновесия X_1 с учётом значений $U_1 = 0$, $V_1 = 0$ интерпретируются как состояние популяции, в которой отсутствует инфекция.

Обозначим

$$R_{0,1} = \frac{e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_L \gamma_I}{(\mu_L + \gamma_L)(\mu_I + \gamma_I)}, \quad R_{0,2} = \frac{e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I}(\mu_L q_I + \gamma_L)}{(\mu_L + \gamma_L)(\mu_I + \gamma_I)} S^*, \quad R_0 = R_{0,1} + R_{0,2}. \quad (10)$$

Следуя стандартной методологии исследования моделей эпидемических процессов, константу R_0 назовём базовым репродуктивным числом.

Отметим два важных свойства, вытекающих из формулы (10). Во-первых, для любого набора параметров модели верно $R_{0,1} < 1$. Во-вторых, имеет место оценка $R_0 < \hat{R}_{0,1} + R_{0,2}$, где $\hat{R}_{0,1} = e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_L / (\mu_L + \gamma_L)$. Видно, что $\hat{R}_{0,1} < 1$ и $\hat{R}_{0,1}$ убывает до нуля при возрастании ω_V или при уменьшении γ_L . Кроме того, $R_{0,2}$ убывает до уровня $e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} q_I S^* / (\mu_I + \gamma_I)$ при уменьшении γ_L и убывает до нуля при возрастании γ_I . Следовательно, для каждого набора параметров модели можно выбрать такие ω_V , γ_L , γ_I , что неравенство $R_0 < 1$ будет верным.

Нетрудно показать, что в случае $R_0 \leq 1$ у системы (1), (3), (4) нет других положений равновесия с неотрицательными компонентами, кроме X_1 . Если $R_0 > 1$, то система (1), (3), (4) имеет ровно одно нетривиальное положение равновесия $X_2 = (S_2, L_2, I_2)$ с компонентами

$$S_2 = \frac{S^*(1 - R_{0,1})}{R_{0,2}} > 0, \quad I_2 = \frac{\mu_S(R_0 - 1)}{\beta_{S,I}(1 - R_{0,1})} > 0, \quad L_2 = \frac{qLe^{-\mu_U\omega_U}\beta_{S,I}S_2I_2 + e^{-\mu_V\omega_V}\gamma_I I_2}{\mu_L + \gamma_L} > 0.$$

Из (2) и (5) находим, что положению равновесия X_2 соответствуют значения

$$U(t) = U_2 = \frac{1 - e^{-\mu_U\omega_U}}{\mu_U}\beta_{S,I}S_2I_2, \quad V(t) = V_2 = \frac{1 - e^{-\mu_V\omega_V}}{\mu_V}\gamma_I I_2.$$

Для исследования устойчивости тривиального положения равновесия X_1 применим метод линеаризации [16]. Запишем систему дифференциальных уравнений линейного приближения в окрестности X_1 , сохраняя исходные обозначения переменных:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\mu_S S(t) - \beta_{S,I} S^* I(t), \\ \frac{dL(t)}{dt} &= qLe^{-\mu_U\omega_U}\beta_{S,I} S^* I(t - \omega_U) - (\mu_L + \gamma_L)L(t) + e^{-\mu_V\omega_V}\gamma_I I(t - \omega_V), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= qIe^{-\mu_U\omega_U}\beta_{S,I} S^* I(t - \omega_U) + \gamma_L L(t) - (\mu_I + \gamma_I)I(t). \end{aligned}$$

Отброшенные при линеаризации слагаемые удовлетворяют необходимому условию малости [15, 16]. Применим подход, описанный в [17, 18]. Заметим, что для исследования устойчивости нулевого решения системы уравнений линейного приближения достаточно рассмотреть два последних уравнения этой системы. Указанные два последних уравнения можно рассматривать как пример системы уравнений Важевского с запаздыванием. Используя [17, 18] и выполняя промежуточные выкладки, приходим к следующему утверждению: если $R_0 < 1$, то положение равновесия X_1 локально асимптотически устойчиво и неустойчиво при $R_0 > 1$. Случай $R_0 = 1$ и проблема асимптотической устойчивости (неустойчивости) положения равновесия X_2 , возникающего при $R_0 > 1$, требуют отдельного исследования.

4. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ФОРМА УРАВНЕНИЙ МОДЕЛИ

Вспомогательные переменные $U(t)$, $V(t)$ дополним ещё одной переменной. Пусть $D(t)$ означает численность всех погибших или эмигрировавших индивидуумов в момент времени t . Опираясь на (1)–(6) и свойства решения задачи Коши (1), (3), (4), (6), можно получить систему дифференциальных уравнений для всего набора переменных $S(t)$, $U(t)$, $L(t)$, $I(t)$, $V(t)$, $D(t)$. В самом деле, дифференцируя (2), (5), учитывая смертность и миграционные потоки индивидуумов, приходим к расширенной системе

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= r_S - \mu_S S(t) - \beta_{S,I} S(t) I(t), \\ \frac{dU(t)}{dt} &= \beta_{S,I} S(t) I(t) - \mu_U U(t) - e^{-\mu_U\omega_U}\beta_{S,I} S(t - \omega_U) I(t - \omega_U), \\ \frac{dL(t)}{dt} &= qLe^{-\mu_U\omega_U}\beta_{S,I} S(t - \omega_U) I(t - \omega_U) - (\mu_L + \gamma_L)L(t) + e^{-\mu_V\omega_V}\gamma_I I(t - \omega_V), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= qIe^{-\mu_U\omega_U}\beta_{S,I} S(t - \omega_U) I(t - \omega_U) + \gamma_L L(t) - (\mu_I + \gamma_I)I(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} &= \gamma_I I(t) - \mu_V V(t) - e^{-\mu_V\omega_V}\gamma_I I(t - \omega_V), \\ \frac{dD(t)}{dt} &= \mu_S S(t) + \mu_U U(t) + \mu_L L(t) + \mu_I I(t) + \mu_V V(t), \quad t \geq 0, \end{aligned}$$

дополненной начальными данными

$$\begin{aligned} S(t) &= S_0(t), I(t) = I_0(t), t \in J_0, L(0) = L_0, D(0) = D_0, \\ U(0) &= U_0 = \int_{-\omega_U}^0 e^{\mu_U a} \beta_{S,I} S_0(a) I_0(a) da, \\ V(0) &= V_0 = \int_{-\omega_V}^0 e^{\mu_V a} \gamma_I I_0(a) da, \end{aligned}$$

где $D_0 \geq 0$ — некоторая константа. Обозначим $C_0 = S_0(0) + U_0 + L_0 + I_0(0) + V_0 + D_0$. Складывая все уравнения расширенной системы и используя соответствующие начальные данные, получаем выражение для общей численности популяции (включая численность погибших и эмигрировавших индивидуумов):

$$S(t) + U(t) + L(t) + I(t) + V(t) + D(t) = C_0 + rst, \quad t \geq 0.$$

5. ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНЫЕ ОЦЕНКИ КОМПОНЕНТ $L(t)$, $I(t)$ РЕШЕНИЙ МОДЕЛИ

Примем, что начальная функция $S_0(t)$, используемая в (6), такова, что

$$S_0(t) \leq S^*, \quad t \in J_0. \quad (11)$$

Тогда из (9) и (11) следует, что компонента $S(t)$ решения задачи Коши (1)–(6) ограничена сверху константой S^* :

$$S(t) \leq S^*, \quad t \in J_0 \cup [0; \infty). \quad (12)$$

Перепишем уравнения (3), (4) в эквивалентной интегральной форме, дополнив их начальными данными:

$$\begin{aligned} L(t) &= \int_0^t e^{-(\mu_L + \gamma_L)(t-a)} (q_L e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S(a - \omega_U) I(a - \omega_U) + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I I(a - \omega_V)) da \\ &\quad + e^{-(\mu_L + \gamma_L)t} L_0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} I(t) &= \int_0^t e^{-(\mu_I + \gamma_I)(t-a)} (q_I e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S(a - \omega_U) I(a - \omega_U) + \gamma_L L(a)) da \\ &\quad + e^{-(\mu_I + \gamma_I)t} I_0(0), \quad t \geq 0, \end{aligned}$$

$$L(0) = L_0, S(t) = S_0(t), I(t) = I_0(t), \quad t \in J_0.$$

Используя оценку (12), в интегральных уравнениях заменим переменную $S(a - \omega_U)$ на её верхнюю оценку S^* .

Приходим к системе линейных интегральных неравенств, дополненных начальными данными:

$$\begin{aligned} L(t) &\leq \int_0^t e^{-(\mu_L + \gamma_L)(t-a)} (q_L e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* I(a - \omega_U) + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I I(a - \omega_V)) da \\ &\quad + e^{-(\mu_L + \gamma_L)t} L_0, \quad (13) \end{aligned}$$

$$I(t) \leq \int_0^t e^{-(\mu_I + \gamma_I)(t-a)} (q_I e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* I(a - \omega_U) + \gamma_L L(a)) da + e^{-(\mu_I + \gamma_I)t} I_0(0), \quad t \geq 0, \quad (14)$$

$$L(0) = L_0, \quad I(t) = I_0(t), \quad t \in J_0. \quad (15)$$

Заменим в (13) и (14) неравенства на равенства и, дифференцируя полученные линейные интегральные уравнения, перейдём к системе линейных дифференциальных уравнений

$$\frac{dL(t)}{dt} = q_L e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* I(t - \omega_U) - (\mu_L + \gamma_L) L(t) + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I I(t - \omega_V), \quad (16)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = q_I e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* I(t - \omega_U) + \gamma_L L(t) - (\mu_I + \gamma_I) I(t), \quad t \geq 0, \quad (17)$$

дополненной начальными данными (15). Система (16), (17) по форме совпадает со вторым и третьим уравнениями системы линейного приближения в окрестности X_1 , приведённой в п. 3. Уравнения (16), (17) представляют собой автономную систему линейных дифференциальных уравнений с конечным запаздыванием. Для таких систем асимптотическая устойчивость нулевого решения ($L(t) \equiv 0$, $I(t) \equiv 0$) обеспечивает экспоненциальную устойчивость этого решения [16]. Следовательно, при $R_0 < 1$ решение $L(t)$, $I(t)$ задачи Коши (15)–(17) допускает экспоненциально убывающую оценку. Этот же результат имеет место и для компонент $L(t)$, $I(t)$ решения задачи Коши (1), (3), (4), (6) при условии, что L_0 и $I_0(t)$ достаточно мало отличаются от нуля (локальная экспоненциальная устойчивость).

Пусть выполнены неравенство $R_0 < 1$ и неравенство (11). Покажем далее, что для любых начальных данных (15) компоненты $L(t)$, $I(t)$ решения $X(t)$ задачи Коши (1), (3), (4), (6) допускают экспоненциально убывающие оценки, и найдём параметры этих оценок. Воспользуемся результатами работ [18, 19]. Обратимся к соотношениям (13)–(15). Будем искать функцию

$$W(t) = (W_1(t), W_2(t)) = (c_L, c_I)^T e^{-rt}, \quad t \in J_0 \cup [0; \infty), \\ c_L = \text{const} > 0, \quad c_I = \text{const} > 0, \quad r = \text{const} > 0,$$

удовлетворяющую неравенствам

$$L_0 \leq W_1(t), \quad I_0(t) \leq W_2(t), \quad t \in J_0,$$

$$\int_0^t e^{-(\mu_L + \gamma_L)(t-a)} (q_L e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* W_2(a - \omega_U) + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I W_2(a - \omega_V)) da \\ + e^{-(\mu_L + \gamma_L)t} L_0 \leq W_1(t),$$

$$\int_0^t e^{-(\mu_I + \gamma_I)(t-a)} (q_I e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* W_2(a - \omega_U) + \gamma_L W_1(a)) da \\ + e^{-(\mu_I + \gamma_I)t} I_0(0) \leq W_2(t), \quad t \in [0; \infty).$$

Опуская промежуточные выкладки, убеждаемся в существовании искомой функции $W(t)$ и приходим к оценкам решения задачи Коши (15)–(17) и одновременно к оценкам компонент решения $X(t)$ исходной задачи Коши (1), (3), (4), (6):

$$0 \leq S(t) \leq S^*, \quad 0 \leq L(t) \leq c_L e^{-r_* t}, \quad 0 \leq I(t) \leq c_I e^{-r_* t}, \quad t \in J_0 \cup [0; \infty). \quad (18)$$

В оценках (18) константа r_* — единственный корень уравнения

$$\mu_I + \gamma_I - r = q_I e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* e^{r \omega_U} + \gamma_L \frac{q_L e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* e^{r \omega_U} + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I e^{r \omega_V}}{\mu_L + \gamma_L - r}, \quad (19)$$

$$0 < r < \min\{\mu_L + \gamma_L, \mu_I + \gamma_I\},$$

$c_I > 0$, $c_L > 0$ — константы, заданные соотношениями

$$c_I = \theta_*, \quad c_L = \frac{\theta_*(\mu_L + \gamma_L - r_*)}{q_L e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* e^{r_* \omega_U} + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I e^{r_* \omega_V}}, \quad (20)$$

в которых параметр $\theta_* > 0$ подбирается, исходя из выполнения неравенств

$$c_L \geq L_0, \quad c_I \geq \max_{t \in J_0} (e^{r_* t} I_0(t)). \quad (21)$$

Из уравнений (2), (5) находим, что

$$0 \leq U(t) \leq c_U e^{-r_* t}, \quad 0 \leq V(t) \leq c_V e^{-r_* t}, \quad t \in [0; \infty), \quad (22)$$

где константы $c_U > 0$, $c_V > 0$ имеют следующий вид:

$$c_U = \begin{cases} \frac{1 - e^{-(\mu_U - r_*) \omega_U}}{\mu_U - r_*} c_I \beta_{S,I} S^*, & \mu_U \neq r_*, \\ \omega_U c_I \beta_{S,I} S^*, & \mu_U = r_*, \end{cases} \quad (23)$$

$$c_V = \begin{cases} \frac{1 - e^{-(\mu_V - r_*) \omega_V}}{\mu_V - r_*} c_I \gamma_I, & \mu_V \neq r_*, \\ \omega_V c_I \gamma_I, & \mu_V = r_*. \end{cases} \quad (24)$$

6. КРИТЕРИЙ И ОЦЕНКА ВРЕМЕНИ ДО ИСКОРЕНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

Введём переменную $Y(t) = L(t) + I(t) + U(t) + V(t)$, $t \geq 0$, которая при $Y(0) > 0$ описывает общую численность индивидуумов, затронутых инфекцией в текущий момент времени $t \geq 0$. Примем, что начальные данные (6) таковы, что $Y(0) \geq 1$, а переменные $S(t)$, $U(t)$, $L(t)$, $I(t)$, $V(t)$ хотя и имеют вещественный тип, интерпретируются так, что они отражают численности индивидуумов групп S , L , I , U , V в целых числах.

Будем говорить, что инфекция искоренима к моменту времени $\tau_* > 0$, если для всех $t \in (\tau_*; \infty)$ или для всех $t \in (\tau_*; \tau_* + \delta)$ при некотором $\delta > 0$ имеет место неравенство

$$Y(t) < 1. \quad (25)$$

При выполнении (25) можно принять, что численности групп L , I , U , V стали нулевыми, начиная с момента времени $t > \tau_*$.

Пусть $R_0 < 1$ и $S_0(t)$ удовлетворяет (11). Применяя результаты п. 5, получим оценку времени τ_* , пользуясь покомпонентными экспоненциальными оценками решения модели. Складывая оценки (18) и (22), приходим к неравенству

$$Y(t) \leq (c_I + c_L + c_U + c_V) e^{-r_* t}, \quad t \in [0; \infty). \quad (26)$$

Из (26) получаем явное выражение для искомого τ_* , а именно,

$$\tau_* = \frac{\ln c_*}{r_*}, \quad \text{где } c_* = c_I + c_L + c_U + c_V. \quad (27)$$

Если $R_0 > 1$, то положение равновесия X_1 неустойчиво, а положение равновесия X_2 может оказаться как локально асимптотически устойчивым, так и неустойчивым. В этом случае в зависимости от параметров и начальных данных решения модели могут не попадать или попадать в малую окрестность X_1 , и, как следствие, эти решения могут удовлетворять (25) на конкретном промежутке времени. Возможность искоренения инфекции и оценка времени τ_* до искоренения инфекции могут быть установлены на основе аналитического исследования поведения решений модели в окрестности X_2 , а также анализа результатов вычислительных экспериментов с моделью.

7. ЧИСЛЕННЫЙ ПРИМЕР

Приведём результаты вычислений различных характеристик динамики инфекционного процесса для набора параметров

$$\begin{aligned} r_S = 12, 0; \quad \mu_S = \mu_U = \mu_L = 5,48 \cdot 10^{-5}, \quad \mu_I = 7,55 \cdot 10^{-5}, \quad \mu_V = 6,35 \cdot 10^{-5}, \\ \beta_{S,I} = 0,25 \cdot 10^{-8}, \quad \gamma_L = 10^{-4} \text{ (сутки}^{-1}\text{)}, \\ \omega_U = 15, \quad \omega_V = 150 \text{ (сутки)}, \quad q_L = 0,8, \quad q_I = 0,2 \end{aligned} \quad (28)$$

и семи вариантов значений параметра γ_I (сутки⁻¹):

$$0,5/365; \quad 1/365; \quad 2/365; \quad 3/365; \quad 4/365; \quad 6/365; \quad 12/365. \quad (29)$$

Примем, что $L_0 = 0$, $I_0(t) = 0$ для $t \in [-\max\{\omega_U, \omega_V\}; -t_I]$; $I_0(t)$ монотонно возрастает на промежутке $(-t_I; 0]$ от нулевого значения до уровня $I_0(0) \geq 1$, где $t_I > 0$ — некоторый момент времени из окрестности $t = 0$, $t_I < \min\{\omega_U, \omega_V\}$. Приведённые начальные данные можно интерпретировать следующим образом: в течение короткого промежутка времени $(-t_I; 0]$ в популяции, состоящей только из индивидуумов группы S , появляются индивидуумы групп I, U, V , т. е. при $t = 0$ в популяции имеется $Y(0) > I_0(0)$ индивидуумов, затронутых инфекцией. Зафиксируем r_* — корень уравнения (19) и, исходя из вида $I_0(t)$, соотношений (20), (21), положим, что

$$c_I = \theta_* = I_0(0), \quad c_L = \frac{\theta_*(\mu_L + \gamma_L - r_*)}{q_L e^{-\mu_U \omega_U} \beta_{S,I} S^* e^{r_* \omega_U} + e^{-\mu_V \omega_V} \gamma_I e^{r_* \omega_V}}.$$

Используя $c_I = I_0(0)$, из (23), (24), (27) найдём c_U, c_V, c_*, τ_* .

В наборах (28), (29) значения параметров $\mu_S, \mu_U, \mu_L, \mu_I, \mu_V$ таковы, что среднее время жизни индивидуумов групп S, U, L (с учётом их эмиграции) составляет чуть менее 50 лет, а среднее время жизни индивидуумов групп I, V (с учётом их эмиграции) — соответственно 36,29 и 43,15 года.

Увеличение значений параметра γ_I можно интерпретировать как усиление интенсивности процесса выявления больных (заразных) индивидуумов и направления их на лечение (со средней периодичностью соответственно два года, год, полгода, ..., месяц).

В таблице представлены результаты вычислений $R_0, c_*, 1/r_*, \tau_*$ и вспомогательной переменной $\frac{I(50)}{Y(50)} \cdot 100\%$, отражающей процент больных (заразных) индивидуумов среди всех подверженных инфекции индивидуумов на момент времени $t = 50$ лет. Значения $R_0, c_*, 1/r_*, \tau_*$ приведены с точностью до четырёх знаков, $\frac{I(50)}{Y(50)} \cdot 100\%$ — до двух знаков.

Для нахождения численного решения модели использовалась её запись в форме расширенной системы дифференциальных уравнений с запаздыванием, приведённой в п. 4. Численное решение находилось в точках $t_j = jh \in [0; T_{\text{mod}}]$, $h > 0$, на основе явно-неявной схемы Эйлера с постоянным шагом интегрирования h , в предположении, что h кратен запаздываниям ω_U и ω_V . Для контроля результатов дополнительно использовались вычисления с $h/2$ и $h/4$.

В соответствии с методом шагов [15] значения запаздывающих переменных в точках $t_j - \omega_U$, $t_j - \omega_V$ задавались последовательно из начальных условий и из численного решения модели на предшествующих точкам t_j промежутках времени. Продолжительность промежутка моделирования (T_{mod}) составляла от 150 до 250 лет.

Результаты оценивания характеристик динамики инфекционного процесса для параметров (28), (29) и начальных данных $L_0 = 0$, $I_0(0) = 5$

$1/\gamma_I$ (год)	R_0	c_*	$1/r_*$ (год)	τ_* (год)	$I(50)/Y(50)$ (%)
2	0,8778	6,4446	150,1372	279,7427	6,95
1	0,7620	7,2789	75,7102	150,2837	3,56
1/2	0,7018	9,2377	60,2591	133,9738	1,79
1/3	0,6813	11,2601	56,4209	136,6098	1,19
1/4	0,6710	13,2981	54,6796	141,4897	0,92
1/6	0,6607	17,3895	53,0424	151,4822	0,61
1/12	0,6503	29,6948	51,5005	174,6369	0,29

Из таблицы видно, что время до искоренения инфекции τ_* нелинейным образом зависит от параметра $1/\gamma_I$ и достигает своего наименьшего значения при $1/\gamma_I = 1/2$ года. Кроме того, во всех случаях, кроме $1/\gamma_I = 2$ года, значения τ_* сопоставимы со средним временем жизни нескольких поколений индивидуумов групп S , U , L . Последнее означает, что моделируемый инфекционный процесс (например, туберкулёз органов дыхания или ВИЧ-инфекция) может развиваться и поддерживаться в популяции очень длительное время, несмотря на попадание в популяцию даже небольшого числа заболевших индивидуумов $I_0(0)$.

Обратимся к формуле (27). Из (27) следует, что при $L_0 = 0$ константа c_* линейно зависит от $I_0(0)$. Следовательно, используя таблицу, нетрудно оценить τ_* для различных значений $I_0(0)$. Так, в частности, если $I_0(0) = 50$, то все значения τ_* , приведённые в таблице, следует увеличить на $\frac{\ln 10}{r_*}$ лет.

Рассмотрим значения переменной $\frac{I(50)}{Y(50)} \cdot 100\%$, представленные в таблице. Видно, что значения $\frac{I(50)}{Y(50)} \cdot 100\%$ существенно снижаются при увеличении параметра γ_I — интенсивности выявления больных (заразных) индивидуумов. Так, в частности, если $1/\gamma_I = 1$ год или $1/\gamma_I = 1/6$ года, то $\tau_* \approx 3/\mu_S \approx 150$ лет. При этом, если $1/\gamma_I = 1/6$ года, то процент больных (заразных) индивидуумов среди всех подверженных инфекции индивидуумов практически в шесть раз меньше, чем в случае $1/\gamma_I = 1$ год. Этот результат можно интерпретировать как повышение эффективности процесса скрининга, т. е. процесса диагностики и выявления больных (заразных) индивидуумов за счёт процедуры регулярных медицинских осмотров индивидуумов в учреждениях системы здравоохранения региона. Очевидно, что периодичность регулярных медицинских осмотров индивидуумов должна учитывать не только ожидаемые значения $\frac{I(50)}{Y(50)} \cdot 100\%$, но и затраты системы здравоохранения региона на проведение скрининга.

В завершение отметим, что приведённая модель может рассматриваться как одна из компонент гибридной модели эпидемического процесса, сочетающей детерминированный и стохастический подходы. Результаты исследования детерминированной модели позволяют получить предварительную информацию относительно возможных режимов эпидемического процесса в стохастической постановке и использовать эту информацию для планирования вычислительных экспериментов со стохастической моделью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hethcote H. The mathematics of infectious diseases // SIAM Rev. 2000. V. 42. P. 599–653.
2. Gourley S. A., Kuang Y. A stage-structured predator-prey model and its dependence on maturation delay and death rate // J. Math. Biol. 2004. V. 49. P. 188–200.
3. Huang G., Takeuchi Y. Global analysis on delay epidemiological dynamic models with nonlinear incidence // J. Math. Biol. 2011. N 63. P. 125–139.
4. Pawelek K. A., Liu S., Pahlevani F., Rong L. A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data // Math. Biosci. 2012. V. 235, N 1. P. 98–109.
5. Перцев Н. В., Пичугин Б. Ю., Пичугина А. Н. Исследование асимптотического поведения решений некоторых моделей эпидемических процессов // Мат. биология и биоинформатика. 2013. Т. 8, № 1. С. 21–48.
6. Yuan Y., Belair J. Threshold dynamics in an SEIRS model with latency and temporary immunity // J. Math. Biol. 2014. V. 69. P. 875–904.
7. Barbarossa M. V., Rost G. Immuno-epidemiology of a population structured by immune status: a mathematical study of waning immunity and immune system boosting // J. Math. Biol. 2015. N 71. P. 1737–1770.
8. Okuonghae D. A note on some qualitative properties of a tuberculosis differential equation model with a time delay // Differential Equations Dynam. Systems. 2015. V. 23, N 2. P. 181–194.
9. Fan G., Thieme H. R., Zhu H. Delay differential systems for tick population dynamis // J. Math. Biol. 2015. V. 71. P. 1071–1048.
10. Перцев Н. В. Об условиях корректности интегральных моделей некоторых живых систем // Дифференц. уравнения. 2017. Т. 53, № 9. С. 1162–1179.
11. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль. М.: Мир, 2004.
12. Perelman M. I., Marchuk G. I., Borisov S. E., Kazennykh B. Ya., Avilov K. K., Karkach A. S., Romanyukha A. A. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2004. V. 19, N 4. P. 305–314.
13. Авилов К. К., Романюха А. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е. Сравнение схем моделирования естественного течения туберкулёза органов дыхания // Мат. биология и биоинформатика. 2019. Т. 14, № 2. С. 570–587.
14. Носова Е. А. Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции // Мат. биология и биоинформатика. 2012. Т. 7, № 2. С. 632–675.
15. Эльсгольц Л. Э., Норкин С. Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука, 1971.
16. Колмановский В. Б., Носов В. Р. Устойчивость и периодические режимы систем с последействием. М.: Наука, 1981.
17. Перцев Н. В. Об устойчивости решений линейных дифференциальных уравнений с запаздыванием, возникающих в моделях живых систем // Мат. труды. 2019. Т. 22, № 2. С. 157–174.
18. Перцев Н. В. Двусторонние оценки на решения задачи Коши для систем линейных дифференциальных уравнений Важевского с запаздыванием // Сиб. мат. журн. 2013. Т. 54, № 6. С. 1368–1379.
19. Перцев Н. В. Глобальная разрешимость и оценки решений задачи Коши для функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием, используемых в моделях живых систем // Сиб. мат. журн. 2018. Т. 59, № 1. С. 143–157.

UDC 517.929:574.3

ANALYSIS OF AN EPIDEMIC MATHEMATICAL MODEL BASED ON DELAY DIFFERENTIAL EQUATIONS

© 2020 N. V. Pertsev, K. K. Loginov, V. A. Topchii

*Sobolev Institute of Mathematics SB RAS, ul. Pevtsova 13, Omsk 644043, Russia*E-mails: ^ahomlab@ya.ru, ^bkloginov85@mail.ru, ^ctopchij@gmail.com

Received 27.12.2019, revised 15.03.2020, accepted 09.04.2020

Abstract. We propose a mathematical model of infection spreading among the adult population of certain region. The model is constructed on the basis of some delay differential equations that are supplemented with integral equations of convolution type and the initial data. The variables included in the integral equations and the delay variables take into account the number of individuals in different groups and the transition rate of individuals between the groups which reflects the stages of the disease. Some properties of the solutions of the model are under study including the existence, uniqueness, and nonnegativity of the solution components on the half-axis, as well as the presence and stability of the equilibrium states. We formulate and solve the problem of eliminating infection during finite time. The time for infection eradication is estimated on using the exponentially decreasing component-by-component estimates of the solution. Also we present the results of computational experiments on estimating the eradication time and evaluating the effectiveness of the process of diagnosis and identification of sick (infected) individuals through the procedure of regular medical examinations.

Keywords: stage-dependent epidemic model, delay differential equation, convolution integral equations, equilibrium state stability, exponentially decreasing estimate of model solution, basic reproductive number, infection eradication.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.209

REFERENCES

1. Hethcote H. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.*, 2000, Vol. 42, pp. 599–653.
2. Gourley S.A., Kuang Y. A stage-structured predator-prey model and its dependence on maturation delay and death rate. *J. Math. Biol.*, 2004, Vol. 49, pp. 188–200.
3. Huang G., Takeuchi Y. Global analysis on delay epidemiological dynamic models with nonlinear incidence. *J. Math. Biol.*, 2011, No. 63, pp. 125–139.
4. Pawelek K.A., Liu S., Pahlevani F., Rong L. A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data. *Math. Biosci.*, 2012, Vol. 235, No. 1, pp. 98–109.
5. Pertsev N.V., Pichugin B.Yu., Pichugina A.N. Issledovanie asimptoticheskogo povedeniya reshenii nekotorykh modelei epidemicheskikh protsessov [Studying the Asymptotic Behavior of Solutions to Some Models of Epidemic Processes]. *Mat. Biologiya i Bioinformatika*, 2013, Vol. 8, No. 1, pp. 21–48 (in Russian).
6. Yuan Y., Belair J. Threshold dynamics in an SEIRS model with latency and temporary immunity. *J. Math. Biol.*, 2014, Vol. 69, pp. 875–904.

7. Barbarossa M.V., Rost G. Immuno-epidemiology of a population structured by immune status: a mathematical study of waning immunity and immune system boosting. *J. Math. Biol.*, 2015, No. 71, pp. 1737–1770.
8. Okuonghae D. A note on some qualitative properties of a tuberculosis differential equation model with a time delay. *Differ. Equations. Dynam. Syst.*, 2015. V. 23, N 2. P. 181–194.
9. Fan G., Thieme H.R., Zhu H. Delay differential systems for tick population dynamis. *J. Math. Biol.*, 2015, Vol. 71, pp. 1071–1048.
10. Pertsev N.V. Ob usloviyakh korrektnosti integral'nykh modelei nekotorykh zhivyykh sistem [On Correctness Conditions for Integral Models of Some Living Systems]. *Differentsial'nye Uravneniya*, 2017, Vol. 53, No. 9, pp. 1162–1179.
11. Anderson R., Mei R. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Oxford: Univ. Press; Moscow: Mir, 2004.
12. Perelman M.I., Marchuk G.I., Borisov S.E., Kazennykh B.Ya., Avilov K.K., Karkach A.S., Romanyukha A.A. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*, 2004, Vol. 19, No. 4, pp. 305–314.
13. Avilov K.K., Romanyukha A.A., Belilovskii E.M., Borisov S.E. Sravnenie skhem modelirovaniya estestvennogo techeniya tuberkuleza organov dykhaniya [Comparison of Schemes of Modeling the Natural Clinical Course of Pulmonary Tuberculosis]. *Mat. Biologiya i Bioinformatika*, 2019, Vol. 14, No. 2, pp. 570–587.
14. Nosova E.A. Modeli kontrolya i rasprostraneniya VICH-infektsii [Models of Control and Propagation of HIV Infection]. *Mat. Biologiya i Bioinformatika*, 2012, Vol. 7, No. 2, pp. 632–675 (in Russian).
15. El'sgol'ts L.E., Norkin S.B. (Eds.). Introduction to the Theory of Differential Equations with Deviation Argument. N. Y., London: Academic Press, 1973; Moscow: Nauka, 1971.
16. Kolmanovskii V.B., Nosov V.R. Ustoichivost' i periodicheskie rezhimy sistem s posledeystviem [Stability and Periodic Regimes of Systems with Delay]. Moscow: Nauka, 1981 (in Russian).
17. Pertsev N.V. Ob ustoichivosti reshenii lineinykh differentsial'nykh uravnenii s zapazdyvaniem, voznikayushchikh v modelyakh zhivyykh sistem [On Stability of Solutions to Linear Differential Equations with Delay Appeared in Models of Living Systems]. *Mat. Trudy*, 2019, Vol. 22, No. 2, pp. 157–174 (in Russian).
18. Pertsev N.V. Two-sided estimates for solutions to the cauchy problem for wazevski linear differential systems with delay. *Siberian Math. J.*, 2013, Vol. 54, No. 6, pp. 1088–1103.
19. Pertsev N.V. Global solvability and estimates of solutions to the cauchy problem for the retarded functional-differential equations that are used to model of living systems. *Siberian Math. J.*, 2018, Vol. 59, No. 1, pp. 113–125.