

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Karim AMIN

Titlu:”**Analiza Calitativă a Ecuțiilor Diferențiale cu Argument Întârziat ce modelează Boli Tropicale**”

Conducător Științific: **Prof.dr. Andrei HALANAY**

Cuvinte cheie: **Ecuții diferențiale cu Argument Întârziat- Modelare matematică- Stabilitate- Caz critic- Funcționala Lyapunov-Krasovskii- Malkin- Malarie- Chikungunya- Febra Dengue- Coinfecție.**

Ecuțiile diferențiale cu argument întârziat sunt ecuații diferențiale unde derivatele variabilelor de stare la timpul prezent depind nu numai de variabilele de stare la momentul prezent, ci și de variabilele de stare de la momente anterioare (vezi [36]). Modelele matematice ce includ ecuații diferențiale au fost relativ recent introduse în studiul bolilor precum Malaria, Febra Chikungunya și Febra Dengue. Pentru a putea prevedea comportarea în timp a bolii este necesar să se cunoască comportarea sa anterioară. În acest caz, vom utiliza ecuațiile diferențiale cu argument întârziat deoarece condițiile simple inițiale sau condițiile la capete nu sunt suficiente. Teza conține trei modele matematice bazate pe ecuații diferențiale cu argument întârziat ce modelează boli tropicale și este împărțită în cinci capitole.

Capitolul 1. Cadrul Matematic. În acest capitol sunt prezentate definițiile de bază din teoria ecuațiilor diferențiale cu argument întârziat și sunt amintite principalele teoreme legate de stabilitatea ecuațiilor diferențiale cu întârziere ce se bazează pe analiza ecuației caracteristice și pe funcționala Lyapunov-Krasovskii.

Capitolul 2. Aspecte Biologice și Epidemiologice. În acest capi-

tol este prezentat rolul sistemului imunitar și aspectele biologice ale bolilor Malarie și Chikungunya ce sunt utilizate în construcția modelelor fiziologice. De asemenea, se prezintă aspectele epidemiologice ale coinfecției Chikungunya-Dengue care sunt utilizate în cadrul unui model de tip SIR.

Capitolul 3. Teorema de Caz Critic cu Aplicații într-un Model pentru Evoluția Celulară în Malarie. În acest capitol este inițial prezentată și demonstrată o teoremă pentru stabilitatea soluției nule a unui sistem de ecuații diferențiale cu întârziere pentru un caz critic, pentru o clasă particulară de sisteme cu întârziere în timp. În cazul ecuațiilor diferențiale ordinare, acest tip de sisteme a fost studiat de Malkin în [40], unde este demonstrată o teoremă de stabilitate pentru cazul critic. În prezenta teză, această teoremă a fost extinsă la cazul sistemelor de ecuații diferențiale cu întârziere. Datorită modelelor studiate, a fost necesar ca rezultatele demonstrate în teza lui Ragheb Mghames să fie generalizate. Instrumentul principal utilizat a fost o funcțională Lyapunov-Krasovskii, folosind rezultate din [31]. Pentru rezultate generale asupra stabilității ecuațiilor diferențiale cu argument întârziat ne referim la [10],[18],[24], [26].

În cele ce urmează, pentru norma euclidiană în spațiile corespondente se va folosi notația $\|\cdot\|$.

Fie următorul sistem cu întârziere în timp:

$$\begin{aligned} \dot{z}(t) &= A_0 z(t) + \sum_{j=1}^m A_j z(t - \tau_j) + B[z(t), z(t - \tau_1), \dots, z(t - \tau_m), y(t)] \\ \dot{y}_i(t) &= D_i[z(t), z(t - \tau_1), \dots, z(t - \tau_m), y(t)], \quad 1 \leq i \leq p, \end{aligned} \quad (1)$$

unde $A_j \in M_n(\mathbb{R})$, $0 \leq j \leq m$, $\tau_j > 0$ for all $1 \leq j \leq m$, $z(t) \in \mathbb{R}^n$, $y(t) \in \mathbb{R}^p$, $D_i(0, 0, \dots, 0, y) = 0$, $1 \leq i \leq p$ și $B(0, 0, \dots, 0, y) = 0$, $\forall y \in \mathbb{R}^p$. B ia valori în \mathbb{R}^n și domeniul lui D este \mathbb{R}^{mn+p} . Notăm $D = (D_1, \dots, D_p)$.

Presupunem că B și D sunt reale analitice și dezvoltările în serie Taylor în jurul lui zero conțin doar puteri ale variabilelor cu suma mai mare sau egală decât doi (i.e. termeni de forma $z_i(t)^r z_j(t)^s$, $z_i(t)^r z_j(t - \tau_k)^s$, $z_i(t)^r y_j(t)^s$, $z_i(t - \tau_k)^r z_j(t)^s$, $r + s \geq 2$). Atunci, pentru orice $\rho > 0$, există $M_1(\rho)$ și $M_2(\rho)$ cu $\lim_{\rho \rightarrow 0} M_1(\rho) = \lim_{\rho \rightarrow 0} M_2(\rho) = 0$ deci, avem $\|z(t)\| \leq \rho$, $\|z(t - \tau_j)\| \leq \rho$, $1 \leq j \leq m$, $\|y\| \leq \rho$,

$$\begin{aligned} & \|B(z(t), z(t - \tau_1), \dots, z(t - \tau_m), y(t))\| \leq \\ & \leq M_1(\rho) (\|z(t)\| + \|z(t - \tau_1)\| + \dots + \|z(t - \tau_m)\|) \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} & \|D(z(t), z(t - \tau_1), \dots, z(t - \tau_m), y(t))\| \leq \\ & \leq M_2(\rho) (\|z(t)\| + \|z(t - \tau_1)\| + \dots + \|z(t - \tau_m)\|). \end{aligned}$$

În cele ce urmează normele în \mathbb{R}^m vor fi normele euclidiene, $\|z\|_2 = \sqrt{z_1^2 + \dots + z_m^2}$ și pentru $\delta \in C([- \tau, 0]; \mathbb{R}^{n+p})$ norma uniformă va fi

$$\|\delta\|_\infty = \sup_{t \in [-\tau, 0]} \|\delta(t)\|_2, \quad \tau = \max_{1 \leq j \leq m} \tau_j$$

Lemma 0.0.1. *Presupunem că sistemul liniar*

$$\dot{z}(t) = A_0 z(t) + \sum_{j=1}^m A_j z(t - \tau_j) \quad (3)$$

este uniform asimptotic stabil. Atunci matricea Lyapunov $U(t)$ este mărginită pentru $t \geq 0$ și verifică

$$\|U(t)\| \leq C_1$$

Remark 1. *Stabilitatea uniformă asimptotică a sistemelor liniare este echivalentă cu stabilitatea exponențială (vezi [24], Ch.4, Th.4.5).*

Theorem 0.0.1. *Presupunem ca sistemul liniar (3) este uniform asimptotic stabil. Atunci soluția nulă a (1) este stabilă. Mai mult, dacă δ este condiția inițială a (1) în $C([- \tau, 0]; \mathbb{R}^{n+p})$ astfel încât, dacă $\sup \{ \|\delta(t)\|_2 \mid t \in [- \tau, 0] \} < \rho$, atunci*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} z_i(t) = 0, i = 1, \dots, n \text{ și a finite } \lim_{t \rightarrow \infty} y_i(t) = \tilde{y}_i \text{ exists, } 1 \leq i \leq p,$$

with $|\tilde{y}_i| < \epsilon$ if $\|\delta\|_\infty < \rho(\epsilon)$.

Formulara Modelului

În continuare, se aplică teorema pentru un model biologic original pentru evoluția celulară a Malariei sub tratament, luând în considerare și acțiunea sistemului imunitar. Malaria este o boală infecțioasă răspândită prin intermediul înțepăturii de țânțar și este frecvent întâlnită în regiunile tropicale. Parazitul intră în fluxul sangvin și infectează eritrocitele. Modelul nostru extinde modelele introduse în [11] și [39], incluzând procesul de eritropoieză, evoluția paraziților, acțiunea sistemului imunitar și efectul tratamentului. Modelul studiat se focusează doar pe evoluția merozoizilor din Malaria, deoarece numărul lor depășește considerabil numărul gametocitilor și influența acestora este responsabilă pentru efectele devastatoare ale bolii. Studii recente ([28]) arată că *Plasmodium falciparum* acționează atât asupra eritrocitelor tinere, cât și asupra celor mature. Următoarele ecuații descriu evoluția bolii provocată de *Plasmodium falciparum* (sub tratament cu Artemisinin).

$$\begin{aligned}\dot{z}_1 = & -\frac{\gamma_0}{1+z_3^\alpha} z_1 - (\eta_1 + \eta_2) k(z_3) z_1 - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(z_1, z_3) z_1 + \\ & + 2z_4(1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(z_{1\tau_1}, z_{3\tau_1}) z_{1\tau_1} + \eta_1 z_4 k(z_{3\tau_1}) z_{1\tau_1}\end{aligned}$$

$$\dot{z}_2 = -\gamma_2 z_2 + \tilde{A} k(z_{3\tau_2}) z_{1\tau_2} - p z_2 z_6$$

$$\dot{z}_3 = -k z_3 + \frac{a_1}{1+z_2^\tau}$$

$$\dot{z}_4 = z_4 \left(-\frac{\gamma_0}{1+z_3^\alpha} + \frac{\gamma_0}{1+z_{3\tau_1}^\alpha} \right)$$

$$\dot{z}_5 = p z_2 z_6 - \gamma_3 z_5 - p z_{2\tau_3} z_{6\tau_3} S$$

$$\dot{z}_6 = (1 - c) \beta p z_{2\tau_3} z_{6\tau_3} S - p z_2 z_6 l_1(z_{12}) - \mu_M z_6 - b_1 z_6 z_{12}$$

$$\dot{z}_7 = d_1 - c_2 z_7 - b_2 z_7 l_2(z_6)$$

$$\dot{z}_8 = -c_3 z_8 + b_2 z_7 l_2(z_6)$$

$$\dot{z}_9 = d_2 - c_4 z_9 - b_3 z_8 z_9$$

$$\begin{aligned}\dot{z}_{10} = & -c_5 z_{10} - e_1 \zeta(z_{10}) z_{10} l_2(z_6) + 2e^{-c_5 \tau_4} e_1 \zeta(z_{10\tau_4}) z_{10\tau_4} l_2(z_{6\tau_4}) + \\ & + 2^{m_1} b_{41} z_{8\tau_6} z_{9\tau_6} l_2(z_{6\tau_6})\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\dot{z}_{11} = & -c_6 z_{11} - e_2 z_{10} z_{11} \zeta(z_{10}) + 2e^{-c_6 \tau_5} e_2 z_{10\tau_5} z_{11\tau_5} \zeta(z_{10\tau_5}) + \\ & + 2^{m_2} b_{42} z_{8\tau_7} z_{9\tau_7} l_2(z_{6\tau_7})\end{aligned}$$

$$\dot{z}_{12} = -c_7 z_{12} z_6 + e_3 z_{11} \frac{z_6}{a_4 + z_6}$$

Pentru detalii legate de model, a se consulta [8] și [11].

Remark 2. *Datorită termenilor cu argument întârziat, dacă condiția inițială este pozitivă, atunci soluția inițială va fi pozitivă pe tot intervalul pe care aceasta există.*

Punctele de Echilibru

În urma calculelor, s-au aflat următoarele tipuri posibile de puncte de echilibru: $E_1 = (0, 0, \hat{z}_3, \hat{z}_4, 0, 0, \hat{z}_7, 0, \hat{z}_9, 0, 0, 0)$ este punctul staționar ce poate fi interpretat ca echilibrul reprezentând ultima etapa a bolii (i.e. etapa premergătoare morții pacientului). Punctul de echilibru $E_2 = (\tilde{z}_1, \tilde{z}_2, \tilde{z}_3, \tilde{z}_4, 0, 0, \tilde{z}_7, 0, \tilde{z}_9, 0, 0, 0)$ poate fi interpretat ca fiind echilibrul de sănătate și $E_3 = (z_1^*, z_2^*, z_3^*, z_4^*, z_5^*, z_6^*, z_7^*, z_8^*, z_9^*, z_{10}^*, z_{11}^*, z_{12}^*)$ echilibrul ce corespunde unei faze cronice a bolii.

Analiza Stabilității

Fie $A = [a_{i,j}]$ matricea în aproximare liniară în jurul lui E_1 corespunzând termenilor fără întârziere, $B = [b_{i,j}]$ matricea corespunzând termenilor cu întârzierea τ_1 , $C = [c_{i,j}]$ matricea corespunzând termenilor cu întârzierea τ_2 , $D = [d_{i,j}]$ matricea corespunzând termenilor cu întârzierea τ_3 , $E = [e_{i,j}]$ matricea corespunzând termenilor cu întârzierea τ_4 , $F = [f_{i,j}]$ matricea corespunzând termenilor cu întârzierea τ_5 , $G = [g_{i,j}]$ matricea corespunzând termenilor cu întârzierea τ_6 și $H = [h_{i,j}]$ matricea corespunzând termenilor cu întârzierea τ_7 .

Ecuția caracteristică corespunzând echilibrului E_1 are următoarea formă:

$$(\lambda - a_{11} - b_{11}e^{-\lambda\tau_1})(\lambda - a_{22})(\lambda - a_{33})(\lambda - a_{55})(\lambda - a_{66})(\lambda - a_{77})(\lambda - a_{88})$$

$$(\lambda - a_{99})(\lambda - a_{10,10})(\lambda - a_{11,11})\lambda^2 = 0.$$

$\lambda = 0$ este o rădăcină, deci ne aflăm în cazul critic pentru stabilitatea sistemului neliniar. Presupunând că ecuația transcendențială are doar rădăcini cu partea reală negativă, atunci cazul critic este complet descris în teorema (0.0.1). Deoarece partea liniară nu este nulă, teorema menționată nu este

direct aplicabilă, aşadar aducem sistemul la forma canonică pentru care se poate aplica această teoremă. Realizăm o translație în zero prin $p_i = z_i - \hat{z}_i$, for $i = 3, 4, 7, 9$.

Noul sistem devine

$$\dot{p} = \tilde{f}_i(p, p_{\tau_j}), i = \overline{1, 12}, j = \overline{1, 7} \quad (4)$$

În urma calculelor concluzionăm că Teorema (0.0.1) poate fi aplicată la studiul stabilității soluției nule a sistemului (4). Deoarece $a_{22} < 0, a_{33} < 0, a_{55} < 0, a_{66} < 0, a_{77} < 0, a_{88} < 0, a_{99} < 0, a_{10,10} < 0, a_{11,11} < 0$, stabilitatea depinde de studiul următorului termen transcendentă din ecuația caracteristică

$$\lambda - a_{11} - b_{11}e^{-\lambda\tau_1} = 0 \quad (5)$$

Stabilitatea ecuației (5) este complet investigată în [10] și [15].

Ecuația caracteristică corespunzătoare lui E_2 are următoarea formă:

$$\begin{aligned} d_1(\lambda)d_2(\lambda) &= 0 \\ d_1(\lambda) &= \lambda(\lambda - a_{22})(\lambda - a_{33})(\lambda - a_{11} - b_{11}e^{-\lambda\tau_1}) - \lambda a_{32}(\lambda - a_{11} - b_{11}e^{-\lambda\tau_1}) \\ &\quad c_{23}e^{-\lambda\tau_2} - \lambda a_{32}c_{21}e^{-\lambda\tau_2}(a_{13} + b_{13}e^{-\lambda\tau_1}) - a_{32}a_{14}c_{21}e^{-\lambda\tau_2}(a_{43} + b_{43}e^{-\lambda\tau_1}) \\ d_2(\lambda) &= (\lambda - a_{66} - d_{66}e^{-\lambda\tau_3})(\lambda - a_{55})(\lambda - a_{77})(\lambda - a_{88})(\lambda - a_{99}) \\ &\quad (\lambda - a_{10,10})(\lambda - a_{11,11})\lambda \end{aligned}$$

Deoarece $a_{43} = -b_{43}$ rezultă că $\lambda = 0$ este de asemenea o rădăcină a $d_1(\lambda) = 0$, deci, și aici, cazul critic al unei valori proprii nule duble necesită o abordare asemănătoare cazului lui E_1 .

Deoarece ecuația caracteristică corespunzătoare lui E_3 este complexă, sta-

bilitatea echilibrului E_3 va fi investigată utilizând metode numerice.

Calcul Numerice

Calculul numeric arată că punctele de echilibru analizate prezintă stabilitate parțială, adică stabilitate în raport doar cu unele variabile (vezi [13], [56]).

Deoarece $E_1(0, 0, 1.6667, 0.77452, 0, 10, 0, 66.6667, 0, 0, 0)$ reprezintă echilibrul de moarte, variații mici ale acestuia vor conduce la forme agravate ale bolii. Calculul numeric arată că E_1 prezintă stabilitate parțială în raport cu variabilele de stare z_5, z_8, z_{10} și z_{11} .

Din punct de vedere medical, acesta este rezultatul dorit, deoarece evoluția optimă a traiectoriilor variabilelor de stare este către o stare de sănătate, implicând în special dispariția merozoizilor și a eritrocitelor infectate și redresarea populației de eritrocite sănătoase. Din punct de vedere matematic, cele menționate mai sus, se traduc în următoarea evoluție a traiectoriilor ce pornesc dintr-o vecinătate a lui E_1 : o stare de stabilitate pentru variabilele z_5 (populația de celule roșii infectată) și z_6 (populația de merozoizi liberi) și o stare de instabilitate pentru variabilele z_1 și z_2 (populația de eritrocite sănătoase și precursori).

Se observă cu ușurință că echilibrul

$E_2(0.0012, 0.9412, 1.0075, 0.7268, 0, 10, 0, 66.6667, 0, 0, 0)$ prezintă stabilitate parțială în raport cu variabilele de stare z_1, z_8, z_{10} și z_{11} . Deoarece acest punct staționar reprezintă starea de sănătate, stabilitatea variabilelor z_1 și z_2 împreună cu stabilitatea variabilelor z_5 și z_6 reprezintă rezultatul scontat.

Analiza de față atestă faptul că dinamica populațiilor sistemului imunitar poate fi diferită de la populație la populație: populația de anticorpi poate rămâne crescută o perioadă lungă de timp, în timp ce alte componente ale sistemului imunitar vor dispărea. Aceasta este de asemenea o evoluție predictibilă

din perspectivă imunologică.

Capitolul 4. Modelul evoluției celulare în Chikungunya. În acest capitol, se introduce un nou model pentru evoluția febrei Chikungunya în organismul gazdă, luând în considerare acțiunea sistemului imunitar. Deoarece a fost demonstrat că CHIKVAs poate fi detectată în vivo în monocitele pacienților infectați acut, monocitele infectate și neinfectate sunt de asemenea considerate în model. Modelul conține 12 ecuații cu 10 întârzieri, următoarele ecuații descriind evoluția în timp a bolii sub tratament cu Ribavirin.

$$\begin{aligned}\dot{y}_1 = & -\gamma_1 y_1 - (\eta_1 + \eta_2) k(y_2 + y_5) y_1 - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(y_1) y_1 \\ & + 2e^{-\gamma_1 \tau_1} (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(y_{1\tau_1}) y_{1\tau_1} + \eta_1 e^{-\gamma_1 \tau_1} k(y_{2\tau_1} + y_{5\tau_1}) y_{1\tau_1}\end{aligned}$$

$$\dot{y}_2 = -\gamma_2 y_2 + A(2\eta_2 + \eta_1) k(y_{2\tau_2} + y_{5\tau_2}) y_{1\tau_2} - r_1 e^{-\gamma_2 \tau_3} P_1(y_{4\tau_3}) y_{2\tau_3} - p y_2$$

$$\dot{y}_3 = R - \left(\frac{C}{V}\right) y_3$$

$$\dot{y}_4 = k_t y_4 \left(1 - \left[\frac{\left(\frac{y_3}{V}\right)^h}{E + \left(\frac{y_3}{V}\right)^h}\right]\right) \left(1 - \frac{y_4}{p_m}\right) - k_d y_4 - r_1 P_1(y_4) y_2 - r_2 P_2(y_4) y_{12}$$

$$\dot{y}_5 = r_1 P_1(y_4) y_2 - \gamma_3 y_5 - k_1 \delta y_{11} y_5 - p y_5$$

$$\dot{y}_6 = d_1 - c_2 y_6 - b_2 y_6 l(y_4)$$

$$\dot{y}_7 = -c_3 y_7 + b_2 y_6 l(y_4)$$

$$\dot{y}_8 = d_2 - c_4 y_8 - b_3 y_7 y_8$$

$$\dot{y}_9 = -c_5 y_9 - e_1 \zeta(y_9) y_9 l(y_4) + 2e^{-c_5 \tau_4} e_1 \zeta(y_{9\tau_4}) y_{9\tau_4} l(y_{4\tau_4}) + 2^{m_1} b_{41} y_{7\tau_6} y_{8\tau_6} l(y_{4\tau_6})$$

$$\dot{y}_{10} = -c_6 y_{10} - e_2 y_9 y_{10} \zeta(y_9) + 2e^{-c_6 \tau_5} e_2 y_{9\tau_5} y_{10\tau_5} \zeta(y_{9\tau_5}) + 2^{m_2} b_{42} y_{7\tau_7} y_{8\tau_7} l(y_{4\tau_7})$$

$$\begin{aligned} \dot{y}_{11} = & -c_7 y_{11} - e_3 y_9 y_{11} \zeta(y_9) + 2e^{-c_7 \tau_8} e_3 y_{9\tau_8} y_{11\tau_8} \zeta(y_{9\tau_8}) + 2^{m_3} b_{43} y_{7\tau_9} y_{8\tau_9} l(y_{4\tau_9}) \\ & - e_4 \zeta_1(y_9) y_{11} - b_4 y_{11} l_1(y_4) + 2^n e_5 y_{11\tau_{10}} l_1(y_{4\tau_{10}}) \end{aligned}$$

$$\dot{y}_{12} = -c_8 y_{12} y_4 + e_6 y_{10} \frac{y_4}{a_5 + y_4}$$

Puncte de echilibru

Pentru modelul Chikungunya am găsit următoarele tipuri posibile de puncte de echilibru:

$$E_1 = (0, 0, \hat{y}_3, 0, 0, \hat{y}_6, 0, \hat{y}_8, 0, 0, 0, 0)$$

$$E_2 = (\hat{y}_1, \hat{y}_2, \hat{y}_3, 0, 0, \hat{y}_6, 0, \hat{y}_8, 0, 0, 0, 0)$$

$$E_3 = (0, 0, y_3^*, 0, y_5^*, y_6^*, y_7^*, y_8^*, y_9^*, y_{10}^*, y_{11}^*, 0)$$

La linearizarea sistemului, în studiul stabilității echilibrelor, intervin următoarele matrici:

$$\begin{aligned} A &= \frac{\partial f}{\partial y} = [a_{i,j}], B = \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_1}} = [b_{i,j}], C = \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_2}} = [c_{i,j}], D = \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_3}} = [d_{i,j}], \\ E &= \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_4}} = [e_{i,j}], F = \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_5}} = [f_{i,j}], G = \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_6}} = [g_{i,j}], H = \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_7}} = [h_{i,j}], \\ I &= \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_8}} = [i_{i,j}], J = \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_9}} = [j_{i,j}], K = \frac{\partial f}{\partial y_{\tau_{10}}} = [k_{i,j}] \end{aligned}$$

Analiza Stabilității Echilibrului E_1

Ecuția caracteristică corespunzătoare lui E_1 este:

$$(\lambda - a_{11} - b_{11}e^{-\lambda\tau_1})(\lambda - a_{22})(\lambda - a_{33})(\lambda - a_{44})(\lambda - a_{55})(\lambda - a_{66})(\lambda - a_{77}) \\ (\lambda - a_{88})(\lambda - a_{99})(\lambda - a_{10,10})(\lambda - a_{11,11})\lambda = 0$$

$\lambda = 0$ este o rădăcină, deci ne aflăm în cazul critic pentru stabilitatea unui sistem neliniar. Deoarece partea liniară nu este nulă, teorema menționată nu este direct aplicabilă, așadar aducem sistemul la forma canonică pentru care se poate aplica această teoremă. Realizăm o translație în zero prin $x_i = y_i - \hat{y}_i$. Noul sistem devine:

$$\dot{x} = \bar{f}_i(x, x_{\tau_j}), i = \overline{1, 12}, j = \overline{1, 10} \quad (6)$$

În urma calculelor, am concluzionat că teorema (0.0.1) se poate aplica pentru studiul stabilității soluției nule a sistemului (6). Deoarece $a_{22}, a_{33}, a_{44}, a_{55}, a_{66}, a_{77}, a_{88}, a_{99}, a_{10,10}, a_{11,11}$ sunt toate negative, stabilitatea depinde de studiul termenului transcendent din ecuația caracteristică. Acest termen are următoarea formă:

$$\lambda - a_{11} - b_{11}e^{-\lambda\tau_1} = 0 \quad (7)$$

Stabilitatea ecuației (7) este complet analizată în [10] și [15].

Analiza Stabilității Echilibrului E_2

Ecuția caracteristică corespunzătoare lui E_2 este:

$$\lambda(\lambda - \bar{a}_{33})(\lambda - \bar{a}_{44})(\lambda - \bar{a}_{55})(\lambda - \bar{a}_{66})(\lambda - \bar{a}_{77})(\lambda - \bar{a}_{88})(\lambda - \bar{a}_{99})(\lambda - \bar{a}_{10,10})(\lambda - \bar{a}_{11,11}) \\ [(\lambda - \bar{a}_{11} - \bar{b}_{11}e^{-\lambda\tau_1})(\lambda - \bar{a}_{22} - \bar{c}_{22}e^{-\lambda\tau_2}) - \bar{c}_{21}e^{-\lambda\tau_2}(\bar{a}_{12} + \bar{b}_{12}e^{-\lambda\tau_1})] = 0$$

Deoarece $\lambda = 0$ este de asemenea o rădăcină, cazul critic al unei valori proprii

nule trebuie discutat precum în cazul lui E_1 . Deoarece $\bar{a}_{33}, \bar{a}_{44}, \bar{a}_{55}, \bar{a}_{66}, \bar{a}_{77}, \bar{a}_{88}, \bar{a}_{99}, \bar{a}_{10,10}, \bar{a}_{11,11}$ sunt toate negative, stabilitatea depinde de studiul termenilor trascendentali din ecuația caracteristică:

$$(\lambda - \bar{a}_{11} - \bar{b}_{11}e^{-\lambda\tau_1})(\lambda - \bar{a}_{22} - \bar{c}_{22}e^{-\lambda\tau_2}) - \bar{c}_{21}e^{-\lambda\tau_2}(\bar{a}_{12} + \bar{b}_{12}e^{-\lambda\tau_1}) = 0 \quad (8)$$

Studiul ecuației (8) urmează abordarea teoremei (1) din [16].

Analiza Stabilității Echilibrului E_3

Ecuația caracteristică corespunzătoare echilibrului E_3 este:

$$(\lambda - \tilde{a}_{22})(\lambda - \tilde{a}_{33})(\lambda - \tilde{a}_{44})(\lambda - \tilde{a}_{55})(\lambda - \tilde{a}_{66})(\lambda - \tilde{a}_{77})(\lambda - \tilde{a}_{88})(\lambda - \tilde{a}_{99}) \\ (\lambda - \tilde{a}_{11} - \tilde{b}_{11}e^{-\lambda\tau_1})(\lambda - \tilde{a}_{10,10} - \tilde{f}_{10,10}e^{-\lambda\tau_5})(\lambda - \tilde{a}_{11,11} - \tilde{i}_{11,11}e^{-\lambda\tau_8})\lambda = 0$$

Stabilitatea depinde de studiul următorilor termeni trascendentali din ecuația caracteristică

$$\lambda - \tilde{a}_{11} - \tilde{b}_{11}e^{-\lambda\tau_1} = 0$$

$$\lambda - \tilde{a}_{10,10} - \tilde{f}_{10,10}e^{-\lambda\tau_5} = 0$$

$$\lambda - \tilde{a}_{11,11} - \tilde{i}_{11,11}e^{-\lambda\tau_8} = 0$$

Stabilitatea ecuației de mai sus este complet analizată în [10] și [15].

Capitolul 5. Modelul Epidemiologic pentru Coinfecția Chikungunya-Dengue. În acest capitol am introdus un nou model epidemiologic pentru coinfecția dintre febra Dengue și Chikungunya cu 2 întârzieri. O varietate de modele epidemiologice a fost dezvoltată pentru o mai bună înțelegere a infecțiilor Chikungunya[22] și Dengue [47], precum și pentru înțelegerea coinfecției dintre febra Dengue și Chikungunya [43],[48]. Modelul ce descrie coinfecția Dengue-Chikungunya este descris mai jos:

$$\dot{s}_1 = a_1 - b_1e^{-c_1\tau_1}(s_8 + s_{10})s_1 - b_2e^{-c_1\tau_1}(s_9 + s_{10})s_1 - c_1s_1$$

$$\dot{s}_2 = b_1 e^{-c_1 \tau_1} s_{8_{\tau_1}} s_1 - (c_1 + d_1 + e_1) s_2$$

$$\dot{s}_3 = b_2 e^{-c_1 \tau_1} s_{9_{\tau_1}} s_1 - (c_1 + d_2 + e_2) s_3$$

$$\dot{s}_4 = (b_1 + b_2) e^{-c_1 \tau_1} s_{10_{\tau_1}} s_1 - (c_1 + d_1 + d_2 + e_3) s_4$$

$$\dot{s}_5 = d_1 (s_2 + s_4) - c_1 s_5$$

$$\dot{s}_6 = d_2 (s_3 + s_4) - c_1 s_6$$

$$\dot{s}_7 = a_2 - b_3 e^{-c_2 \tau_2} (s_2 + s_4) s_7 - b_4 e^{-c_2 \tau_2} (s_3 + s_4) s_7 - c_2 s_7$$

$$\dot{s}_8 = b_3 e^{-c_2 \tau_2} s_{2_{\tau_2}} s_7 - c_2 s_8$$

$$\dot{s}_9 = b_4 e^{-c_2 \tau_2} s_{3_{\tau_2}} s_7 - c_2 s_9$$

$$\dot{s}_{10} = (b_3 + b_4) e^{-c_2 \tau_2} s_{4_{\tau_2}} s_7 - c_2 s_{10}$$

Puncte de Echilibru

Modelul are un echilibru de sănătate netrivial $E_1 = (\hat{s}_1, 0, 0, 0, 0, 0, \hat{s}_7, 0, 0, 0)$, echilibrul $E_2 = (\tilde{s}_1, \tilde{s}_2, 0, 0, \tilde{s}_5, 0, \hat{s}_7, \tilde{s}_8, 0, 0)$ poate fi interpretat ca ”punctul de echilibru endemic CHIKV” și echilibrul $E_3 = (\bar{s}_1, 0, \bar{s}_3, 0, 0, \bar{s}_6, \bar{s}_7, 0, \bar{s}_9, 0)$ poate fi interpretat precum ”punctul de echilibru endemic DENV”.

Analiza Stabilității

La linearizarea sistemului, în studiul stabilității echilibrelor, intervin următoarele matrici

$$A = \frac{\partial f}{\partial s} = [a_{i,j}], B = \frac{\partial f}{\partial s_{\tau_1}} = [b_{i,j}], C = \frac{\partial f}{\partial s_{\tau_2}} = [c_{i,j}]$$

Pentru cazul particular al punctului de echilibru E_1 , ecuația caracteristică va fi:

$$\begin{aligned}
& (\lambda - a_{11})(\lambda - a_{55})(\lambda - a_{66})(\lambda - a_{77})[(\lambda - a_{44})(\lambda - a_{10,10}) - b_{4,10}e^{-\lambda\tau_3}c_{10,4}] \\
& [(\lambda - a_{33})(\lambda - a_{99}) - b_{39}e^{-\lambda\tau_3}c_{93}][(\lambda - a_{22})(\lambda - a_{88}) - b_{28}e^{-\lambda\tau_3}c_{82}] = 0
\end{aligned} \tag{9}$$

unde $\tau_3 = \tau_1 + \tau_2$.

Soluția reală a ecuației (9) are $a_{11}, a_{55}, a_{66}, a_{77} < 0$. Așadar, analiza stabilității ecuației caracteristice pentru E_1 depinde de stabilitatea următoarelor ecuații:

$$(\lambda - a_{44})(\lambda - a_{10,10}) - c_{10,4}b_{4,10}e^{-\lambda\tau_3} = 0 \tag{10}$$

$$(\lambda - a_{33})(\lambda - a_{99}) - b_{39}c_{93}e^{-\lambda\tau_3} = 0 \tag{11}$$

$$(\lambda - a_{22})(\lambda - a_{88}) - b_{28}e^{-\lambda\tau_3} = 0 \tag{12}$$

Analiza stabilității pentru ecuațiile (10), (11) și (12) urmează abordarea teoremei (1) din [16].

Deoarece ecuațiile caracteristice pentru E_2 și E_3 sunt complexe, stabilitatea echilibrelor E_2 și E_3 va fi investigată utilizând proceduri numerice.

Bibliography

- [1] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan, *Modelling Hematopoiesis Mediated by Growth Factors With Applications to Periodic Hematological Diseases*, Bull. Math. Biol. (2006), 68, no.8, 2321-2351.
- [2] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan, *Periodic oscillations in leukopoiesis models with two delays*, J. Theor. Biol.,(2006), 242, 288-299.
- [3] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan, *A mathematical study of the hematopoiesis process with application to chronic myelogenous leukemia*, SIAM J. Appl. Math., (2005), 65(4), 1328–1352.
- [4] M. Adimy, Y. Bourfia, M. L. Hbid, C. Marquet, *Age-structured model of hematopoiesis dynamics with growth factor-dependent coefficients*, Electr. J. of Diff. Eq., vol. 2016 (2016), no. 140, pp. 1-20.
- [5] K. Amin, I. Badralexi, A. Halanay, R. Mghames, *A stability theorem for equilibria of delay differential equations in a critical case with application to a model of cell evolution*, Math. Model. Nat. Phenom. 16 (2021) 36.
- [6] K. Amin, A. Halanay, I. Radulescu, M. Ungureanu, *A Model for Cell Evolution in Malaria Under Treatment Considering The Action of the Immune System*, submitted.

- [7] J. A. Ayukekbong, *Dengue virus in nigeria: Current status and future perspective*, British Journal of Virology, 1 (2014), 106-111.
- [8] S. Balea, A. Halanay, M. Neamtu, *A feedback model for leukemia including cell competition and the action of the immune system*, AIP Conference Proceedings, vol. 1637 (2014), No. 1, pp. 1316-1324, American Institute of Physics.
- [9] I. Badralexi, S. Balea, A. Halanay, D. Jordan, R. Radulescu, *A complex model of cell evolution in leukemia including competition and the action of the immune system*, Ann. Acad. Rom. Sci. Ser. Math. Appl. Vol. 12, No. 1-2/ (2020).
- [10] R. Bellman, K. L. Cooke, *Differential-Difference Equations*, Academic Press New York, (1963).
- [11] P. Birget, M. Greischar, S. Reece, N. Mideo, *Altered life history strategies protect malaria parasites against drugs*, Evolutionary Applications (2017), pp 1-14.
- [12] D. Cecilia, *Current status of dengue și chikungunya in India*, WHO South-East Asia Journal of Public Health, 3 (2014), 22-26.
- [13] V. Chellaboina, W.M. Haddad, *A unification between partial stability and stability theory for time-varying systems*, IEEE Control Systems Magazine (2002), 22(6), 66-75.
- [14] C. Colijn, M. C. Mackey, *A Mathematical Model for Hematopoiesis: I. Periodic Chronic Myelogenous Leukemia*, J. Theor. Biol. (2005), 237, pp. 117-132.

- [15] K. Cooke, Z. Grossman, *Discrete Delay, Distribution Delay and Stability Switches*, J. Math. Anal. Appl. (1982), 592-627.
- [16] K. Cooke, P. Van den Driessche, *On Zeroes of Some Transcendental Equations*, Funkcialaj Ekvacioj, 29, (1986), 77-90.
- [17] M. Dubrulle, et al., *Chikungunya virus and Aedes mosquitoes: Saliva is infectious as soon as two days after oral infection*, PLOS ONE, (2009), 4(6): p. e5895.
- [18] L.E. El'sgol'ts and S.B. Norkin, *Introduction to the theory of differential equations with deviating arguments*, (in Russian). Nauka, Moscow (1971).
- [19] C. Favier, N. Degallier, M.G. Rosa-Freitas, J.P. Boulanger, J.R. Costa Lima, J.F. Luitgards-Moura, *Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil*, Trop.Med. Int. Health 11 (2006), pp. 332–340.
- [20] K. M. Gallegos, G. L. Drusano, D. Z. D'Argenio, *Chikungunya Virus: In vitro Response to Combination Therapy With Ribavirin and Interferon Alfa 2*, The journal of infectious disease, (2016), pp. 1192-1197.
- [21] V. K. Ganesan, B. Duan, St P. Reid, *Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism and Modeling*, MDPI, (2017).
- [22] P. Gerardin, V. Guernier, J. Perrau, A. Fianu, K. Le Roux, et al. (2008), *Estimating chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys: Two methods for two critical times of the epidemic*, BMC Infectious Diseases 8 p 99.

- [23] L. Goffart I, A. Nougairede, S. Cassadou, C. Prat, X. deLamballerie, *Chikungunya in the Americas*, Lancet. (2014).
- [24] Aristide Halanay , *Differential Equations. Stability, Oscillations, Time Lags*, Academic Press, New York (1966).
- [25] A. Halanay, D. Cşiea, I.R. Radulescu, *Existence and Stability of Limit Cycles in a Two Delays Model of Hematopoietis Including Asymmetric Division*, Math. Model. Nat. Phen. 9, (2014), no.1, 58-78.
- [26] S. M. Hale, V. Lunel, *Introduction to Functional Differential Equations*, Volume 99.Springer-Verlag, (1993).
- [27] Z. Her, B. Malleret, M. Chan, *Active Infection of Human Blood Monocytes by Chikungunya Virus Triggers an Innate Immune Response*. The journal of Immunology, (2020), 5903-5913.
- [28] DH. Kerlin, ML. Gatton, *Preferential Invasion by Plasmodium Merozoites and the Self-Regulation of Parasite Burden*, PLoS ONE 8(2): e57434. doi:10.1371/journal.pone.0057434 (2013).
- [29] WO. Kermack, AG. McKendrick, *Contributions to the mathematical theory of epidemics–I. 1927*, Bulletin of Mathematical Biology. 53 (1–2): 33–55, (1991).
- [30] V. L. Kharitonov, *Time Delay Systems: Lyapunov Functionals and Matrices*, Birkhäuser, Basel, (2013).
- [31] V. L. Kharitonov, A. P. Zhabko, *Lyapunov-Krasovskii approach to the robust stability analysis of time-delay systems*, Automatica 39 (2003), 15-20.

- [32] N. Khodzhaeva, A. Baranova, A. Tokmalaev, *The Immunological Plasmodium falciparum Malaria Characteristics of Children in Tajikistan Republic*, Hindawi Journal of Tropical Medicine, Volume 2019, Article ID 5147252 (2019).
- [33] P. Kim, P. Lee, D. Levy, *Emergent Group Dynamics Governed by Regulatory Cells Produce a Robust Primary T Cell Response*, Bull. Math. Biol.,72: (2010).
- [34] P. Kim, P. Lee, D. Levy, *A theory of immunodominance and adaptive regulation*, Bull.Math. Biol., (2010).
- [35] P. Kim, P. Lee, D. Levy, *Structured mathematical models to investigate the interactions between Plasmodium falciparum malaria parasites and host immune response*, Mathematical Biosciences (2019), 310, 65-75.
- [36] M. Lakshmanan, DV. Senthilkumar, *Dynamics of nonlinear time-delay systems*, Springer, (2011).
- [37] Y. Li, J. Zhang, Q. Wu, *Adaptive Sliding Mode Neural Network Control for Nonlinear Systems*, A volume in Emerging Methodologies and Applications in Modelling, Book (2019).
- [38] H. Lodish, J. Flygare and S. Chou, *From stem cell to erythroblast: regulation of red cell production at multiple levels by multiple hormones*, IUBMB life 2010, 62(7), pp.492-496
- [39] B. Ma, C. Li, J. Warner, *Structured mathematical models to investigate the interactions between Plasmodium falciparum malaria parasites and host immune response*, Mathematical Biosciences, (2019), 310, 65-75.

- [40] I. G. Malkin, *Theory of stability of motion (in Russian)*, Nauka, Moscow, English translation: Atomic Energy Comm. Translation AEC-TR-3352, (1966).
- [41] J. Mishra, R. Agarwal, A. Atangana, *Mathematical Modeling and Soft Computing in Epidemiology*, (2020).
- [42] G. Molineux, M. Foote, S. Elliott, *Erythropoiesis and Erythropoietins*, Second Edition Birkhauser (2009).
- [43] S. Musa, N. Hussaini, Shi Zhao și Daihai, *Dynamical analysis of chikungunya and dengue co-infection model*, Discrete și Continuous Dynamical Systems Series B volume 25, number 5, may (2020).
- [44] L. Philip, G. Birget, A. Megan, S. E. Reece, N. Mideo, *Altered life history strategies protect malaria parasites against drugs*, Evolutionary Applications (2017), pp 1-14.
- [45] E. Pliego, J. Velazquez-Castro, A. Fraguera Collar, *Seasonality on the life cycle of *Aedes aegypti* mosquito and its statistical relation with dengue outbreaks*, Applied Mathematical Modelling, 50 (2017), 484-496.
- [46] I.R. Rădulescu, D. Căndea, A. Halanay, *A study on stability și medical implications for a complex delay model for CML with cell competition and treatment*, Journal of Theoretical Biology, (2014), 363, 30-40, DOI information: 10.1016/j.jtbi.2014.08.009.
- [47] B. G. Sampath, Ma. Wanbiao, *Global stability of a delayed mosquito-transmitted disease model with stage structure*, Electronic Journal of Differential Equations, Vol. 2015 (2015), No. 10, pp. 1-19.

- [48] T. Saswat, A. Kumar, S. Kumar, P. Mamidi, S. Muduli, N. K. Debata, *High rates of co-infection of dengue and Chikungunya virus in Odisha și Maharashtra, India during 2013*, Infectious, Genetics and Evolution, 35 (2015), 134-141.
- [49] M.A. Selemani, L.S. Luboobi, și Y. Nkansah-Gyekye, *Modelling of the in-human host and in mosquito dynamics of parasite*, Journal of Mathematical and Computational Science (2017), 7(3), pp.430-455.
- [50] A. Seuret, F. Gouaisbaut, L. Baudouin, *Overview of Lyapunov methods for time-delay systems*, [Research Report] Rapport LAAS n°16308, LAAS-CNRS. (2016).
- [51] I.Tanabe, E. Tanabe, E. Santos, W. Martins, I. Araújo, *Cellular și Molecular Immune Response to Chikungunya Virus Infection*, Frontiers in cellular and infection microbiology, v.8, (2018).
- [52] C. Tomasetti, D. Levi, *Role of symmetric și asymmetric division of stem cells in developing drug resistance*, PNAS, Vol. 17 (2010), No. 39, 16766–16771.
- [53] J. Tumwiine, S. Luckhaus, J.Y.T. Mugisha și L.S. Luboobi, *An age-structured mathematical model for the within host dynamics of malaria și the immune system*, Journal of Mathematical Modelling și Algorithms (2008), 7(1), pp.79-97.
- [54] J. Vşiekerckhove, G. Courtois, S. Coulon, J.A Ribeil, și O. Hermine, *Regulation of erythropoiesis. In Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis*, European school of haematology, Club du globule rouge et du fer. Genoa, Italy: Forum Service Editore (2009).

- [55] DW. Vaughn, S. Green, S. Kalayanarooj, *Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses*, J. Infect. Dis. (1997); 176:322.
- [56] V.I. Vorotnikov, *Partial stability and control*, Springer Science and Business Media (2012).
- [57] D. Zhao, A. Thornton, R. DiPaolo, E. Shevach, *Activated CD4+CD25+ T cells selectively kill B lymphocytes*, Blood (2006), 107(10):3925-32.