

КОМП'ЮТЕРНІ ЗАСОБИ, МЕРЕЖІ ТА СИСТЕМИ

Розглядається модель запального процесу інфекційної природи. У моделі враховуються наступні чинники: популяція антигенів, популяція антитілотвірних клітин, кількість антитіл, ступінь пошкодження органа. Досліджується стійкість розв'язків моделі імунного захисту.

© В.П. Марценюк, О.Я. Ковальчук, А.І. Куляс, 2003

УДК 519.71

В.П. МАРЦЕНЮК, О.Я. КОВАЛЬЧУК,
А.І. КУЛЯС

ПРО СТІЙКІСТЬ РОЗВ'ЯЗКІВ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ІМУННОГО ЗАХИСТУ

Вступ. Розглядається модель запального процесу інфекційної природи. У загальному вигляді математична модель імунітету описана в [1]. Вона універсальна і справедлива не тільки для запального процесу, але і для інфекційного зараження організму. У моделі враховуються наступні визначальні для перебігу процесу чинники:

- 1) популяція антигенів V , що розмножуються в організмі;
- 2) популяція антитілотвірних клітин (плазмоклітин) C ;
- 2) кількість антитіл (імуноглобулінів) F в організмі;
- 4) ступінь пошкодження органа m .

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_c(C - C_0), \\ \frac{dF}{dt} &= cC - (\mu_f + \gamma V)F, \\ \frac{dm}{dt} &= \rho V - m_m\end{aligned}\tag{1}$$

з початковими умовами при $t \in [-\tau, 0]$:

$$V(t) = V_0, F(t) = F_0, C(t) = C_0, m(t) = 0.$$

Тут β – коефіцієнт розмноження антигена; γ – коефіцієнт, що визначає ймовірність нейтралізації антигена антитілом; α – коефіцієнт, що зумовлює ймовірність нейтралізації антигена антитілом; μ_c – коефіцієнт, обернений до часу життя плазмоклітин; ρ – швид-

кість виробництва антитіл однією плазмоклітиною; μ_f – коефіцієнт, обернено пропорційний до часу розпаду антитіл; z – число антитіл, що вимагаються на нейтралізацію одного антигена; σ – коефіцієнт, що визначає швидкість загибелі клітин за рахунок пошкоджуючої дії антигена; μ_m – коефіцієнт, що враховує швидкість відновлення пошкодженого органу; τ – фаза запізнення (час, за який здійснюється формування каскаду плазмоклітин); $\xi(m)$ – неперервна незростаюча функція ($0 \leq \xi(m) \leq 1$), що характеризує порушення нормального функціонування імунної системи через значне пошкодження органа-мішені. Перераховані параметри додатні та є специфічними як для виду антигена, так і для органу і конкретного організму.

Вищепредставлена система диференціальних рівнянь має два стани рівноваги [2]. Один з них – тривіальний, інший позначимо (V^*, F^*, C^*, m^*) . Здійснивши лінеаризацію системи звичайних диференціальних рівнянь (ЗДР) в околі точки (V^*, F^*, C^*, m^*) , отримуємо лінійну систему ЗДР з постійними коефіцієнтами:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \beta x_1 - \gamma F^* x_1 - \gamma V^* x_3, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \xi(m^*) \alpha F^* x_1(t - \tau) + \xi(m^*) \alpha V^* x_3(t - \tau) - \mu_C x_2 + \alpha V^* F^* \frac{d\xi(m^*)}{dm} x_4, \\ \frac{dx_3}{dt} &= \rho x_2 - \mu_f x_3 - \eta \gamma V^* x_3 - \eta \gamma F^* x_1, \\ \frac{dx_4}{dt} &= \sigma x_1 - \mu_m x_4. \end{aligned}$$

Характеристичний поліном отриманої лінійної системи ЗДР є квазі-поліномом (експоненціальним поліномом) четвертого степеня:

$$\lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4 + b_1 \lambda^2 e^{-\lambda \tau} + b_2 \lambda e^{-\lambda \tau} + b_3 e^{-\lambda \tau} = 0, \quad (2)$$

де

$$\begin{aligned} a_1 &= \gamma F^* + \eta V^* + \mu_f - \beta + \mu_m + \mu_C, \\ a_2 &= -\beta \mu_f + \mu_C \mu_m + \mu_C \mu_f - \beta \mu_m - \beta \mu_C + \gamma F^* \mu_m + \eta \gamma V^* \mu_m + \mu_C \eta \gamma V^* + \\ &+ \mu_f \mu_m - \beta \eta \gamma V^* + \gamma F^* \mu_f + \gamma F^* \mu_C, \\ a_3 &= \mu_C \mu_f \mu_m - \beta \mu_C \mu_f - \beta \mu_C \eta \gamma V^* - \beta \mu_f \mu_m - \beta \eta \gamma V^* \mu_m - \beta \mu_C \mu_m + \\ &+ \mu_C \eta \gamma V^* \mu_m + \gamma F^* \mu_C \mu_m + \gamma F^* \mu_C \mu_f + \gamma F^* \mu_f \mu_m, \\ a_4 &= \sigma \rho \gamma (V^*)^2 \frac{d\xi(m^*)}{dm} \alpha F^* - \beta \mu_C \mu_f \mu_m - \beta \mu_C \eta \gamma V^* \mu_m + \gamma F^* \mu_C \mu_f \mu_m, \\ b_1 &= -\rho \xi(m^*) \alpha V^*, b_2 = \beta \rho \xi(m^*) \alpha V^* - \rho \mu_m \xi(m^*) \alpha V^*, b_3 = \beta \rho \mu_m \xi(m^*) \alpha V^*. \end{aligned}$$

Дослідження стійкості розв’язків моделі імунного захисту

При вивченні розміщення коренів рівняння на основі експоненціального полінома (2) буде використано наступний результат, доведений в [3] з використанням теореми Руше [4].

Лема 1. Для експоненціального полінома

$$P(\lambda, e^{-\lambda\tau_1}, \dots, e^{-\lambda\tau_m}) = \lambda^n + p_1^{(0)}\lambda^{n-1} + \dots + p_{n-1}^{(0)}\lambda + p_n^{(0)} + [p_1^{(1)}\lambda^{n-1} + \dots + p_{n-1}^{(1)}\lambda + p_n^{(1)}]e^{-\lambda\tau_1} + \dots + [p_1^{(m-1)}\lambda^{n-1} + \dots + p_{n-1}^{(m-1)}\lambda + p_n^{(m-1)}]e^{-\lambda\tau_m},$$

де $\tau_i \geq 0 (i=1,2,\dots,m)$ і $p_j^{(i)} (i=0,1,\dots,m-1; j=1,2,\dots,n)$ є константами, при зміні $(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_m)$ сума порядків нулів $P(\lambda, e^{-\lambda\tau_1}, \dots, e^{-\lambda\tau_m})$ у відкритій правій напівплощині може змінюватися лише коли нуль з’являється на уявній осі, або перетинає уявну вісь.

Зрозуміло, що $iw (w > 0)$ буде коренем рівняння (2) тоді й тільки тоді, коли:

$$w^4 - ia_1w^3 - a_2w^2 + ia_3w + a_4 - b_1w^2(\cos w\tau - i \sin w\tau) + ib_2w(\cos w\tau - i \sin w\tau) + b_3(\cos w\tau - i \sin w\tau) = 0.$$

Розділяючи дійсну й уявну частини, маємо:

$$\begin{aligned} w^4 - a_2w^2 + a_4 &= b_1w^2 \cos w\tau - b_2w \sin w\tau - b_3 \cos w\tau, \\ a_1w^3 + a_3w &= -b_1w^2 \sin w\tau - b_2w \cos w\tau + b_3 \sin w\tau \end{aligned} \tag{3}$$

Додаючи квадрати обох рівнянь (3), маємо:

$$\begin{aligned} w^8 + (a^2_1 - 2a_2)w^6 + (a^2_2 + 2a_4 + 2a_1a_3)w^4 + (a^2_3 - 2a_2a_4)w^2 + a^2_4 &= \\ = b^2_1w^4 + b^2_2w^2 + b^2_3 - 2b_1b_3w^2, \text{ тобто} & \\ w^8 + (a^2_1 - 2a_2)w^6 + (a^2_2 + 2a_4 + 2a_1a_3 - b^2_1)w^4 + & \\ + (a^2_3 - 2a_2a_4 - b^2_2 + 2b_1b_3)w^2 + (a^2_4 - b^2_3) &= 0. \end{aligned} \tag{4}$$

Покладемо $z = w^2$ і введемо позначення

$$\begin{aligned} p &= a^2_1 - 2a_2, \quad q = a^2_2 + 2a_4 + 2a_1a_3 - b^2_1, \\ r &= a^2_3 - 2a_2a_4 - b^2_2 + 2b_1b_3, \quad s = a^2_4 - b^2_3. \end{aligned}$$

Тоді рівняння (4) набуває вигляду:

$$z^4 + pz^3 + qz^2 + rz + s = 0. \tag{5}$$

Твердження 1. Якщо $s < 0$, то рівняння (5) має принаймні один додатний розв’язок.

Доведення. Позначимо

$$h(z) = z^4 + pz^3 + qz^2 + rz + s. \tag{6}$$

Зрозуміло, що $h(0) = s < 0$, а $\lim_{z \rightarrow \infty} h(z) = \infty$. Звідси випливає, що існує $z_0 \in (0, \infty)$, при якому $h(z_0) = 0$, що й потрібно було показати.

Твердження 2. Якщо $s \geq 0$ і рівняння (5) має додатні дійсні корені, то

$$\Delta = \xi^2 / 4 + \eta^3 / 27 \geq 0, \quad (7)$$

де $\xi = 18p^3 / 432 - pq / 8 + r / 4$, $\eta = -3p^2 / 16 + q / 2$.

Доведення. Із рівняння (6) маємо $\frac{dh(z)}{dz} = 4z^3 + 3pz^2 + 2qz + r$. Покладемо

$$4z^3 + 3pz^2 + 2qz + r = 0. \quad (8)$$

Тоді три корені рівняння (8) (з урахуванням кратності) можуть бути знайдені за формулою Кардано [5]:

$$z_{1,2,3} = \sqrt[3]{-\xi/2 + \sqrt{\xi^2/4 + \eta^3/27}} + \sqrt[3]{-\xi/2 - \sqrt{\xi^2/4 + \eta^3/27}}. \quad (9)$$

Причому, беручи послідовно по одному з трьох значень кубічного кореня $\alpha = \sqrt[3]{-\xi/2 + \sqrt{\xi^2/4 + \eta^3/27}}$, потрібно з трьох можливих значень кореня $\beta = \sqrt[3]{-\xi/2 - \sqrt{\xi^2/4 + \eta^3/27}}$ вибрати те, для якого $\alpha\beta = -\eta/3$.

Якщо $\Delta \leq 0$, то (8) не має дійсних коренів. Отже, функція $h(z)$ є зростаючою. З умови $h(0) = s \geq 0$ випливає, що рівняння (5) не має додатних дійсних коренів. Отримали суперечність що й доводить справедливність твердження.

У випадку, коли $\Delta \geq 0$, серед коренів z_1, z_2, z_3 згідно формул (9) існує принаймні один, який є локальним мінімумом $h(z)$.

Позначимо: $z^* = \arg \min h(z_i)$, $i = 1, 3$.

Твердження 3. Якщо $s \geq 0$, тоді рівняння (5) має додатні корені тоді й тільки тоді, коли $z^* > 0$ і $h(z^*) \leq 0$.

Доведення. Достатність твердження є очевидною. При доведенні необхідності скористаємося доведенням від супротивного. Тобто припустимо, що рівняння (5) має додатні корені, але при цьому або $z^* \leq 0$ або $z^* > 0$ і $h(z^*) \geq 0$.

Якщо $z^* \leq 0$, то оскільки $h(z)$ є зростаючою при $z \geq z^*$ і $h(0) = s \geq 0$, то звідси випливає, що $h(z)$ не має додатних дійсних коренів. Якщо $z^* > 0$ і $h(z^*) \geq 0$, то $h(z)$ не має додатних дійсних коренів в силу означення z^* .

Отже, в загальному випадку маємо:

Лема 2. Якщо $s < 0$, то рівняння (5) має принаймні один додатній корінь.

Якщо $s \geq 0$, то рівняння (5) має додатні корені тоді й тільки тоді, коли $z^* > 0$ і $h(z^*) \leq 0$. Якщо ж $s \geq 0$ і $\Delta < 0$, то рівняння (5) не має додатних коренів.

Припустимо, що рівняння (5) має додатні корені. Не обмежуючи загальності, припустимо, що воно має чотири додатних корені, які позначимо відповідно z_1, z_2, z_3, z_4 . Тоді рівняння (4) має чотири додатних корені:

$$w_1 = \sqrt{z_1}, w_2 = \sqrt{z_2}, w_3 = \sqrt{z_3}, w_4 = \sqrt{z_4}.$$

$$\text{Позначимо } \tau_k^{(j)} = \frac{1}{w_k} \left[\arcsin \frac{a_1 w_k^3 + a_3 w_k}{\sqrt{b_2^2 w_k^2 + (b_3 - b_1 w_k^2)^2}} - \varphi + 2(j-1)\pi \right],$$

$k = 1, 2, 3, 4; j = 0, 1, \dots$. Тут $\varphi \in$ розв'язком:

$$\sin \varphi = \frac{-b_2 w_k}{\sqrt{b_2^2 w_k^2 + (b_3 - b_1 w_k^2)^2}}, \quad \cos \varphi = \frac{b_3 - b_1 w_k^2}{\sqrt{b_2^2 w_k^2 + (b_3 - b_1 w_k^2)^2}}.$$

Тоді, як випливає з другого рівняння (3), $\pm i w_k \in$ парами чисто уявних коренів рівняння (2) при $\varphi = \varphi_k^{(j)}, k = 1, 2, 3, j = 0, 1, \dots$. Видно, що $\lim_{j \rightarrow \infty} \tau_k^{(j)} = \infty, k = 1, 2, 3$.

Отже, позначимо $\tau_0 = \tau_{k_0}^{(j_0)} = \min_{1 \leq k \leq 3, j \geq 1} \{\tau_k^{(j)}\}, w_0 = w_{k_0}$.

Теорема 1. Припустимо, що всі головні мінори гурвіціана (11) додатні:

$$\begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 \\ a_3 + b_2 & a_2 + b_1 & a_1 & 1 \\ 0 & a_4 + b_3 & a_3 + b_2 & a_2 + b_1 \\ 0 & 0 & 0 & a_4 + b_3 \end{vmatrix}. \quad (11)$$

Якщо $s \geq 0$ і $\Delta < 0$, тоді всі корені рівняння (2) мають від'ємні дійсні частини при всіх $\tau \geq 0$. Якщо $s < 0$ або $s \geq 0, z^* > 0$ і $h(z^*) \leq 0$, тоді всі корені рівняння (2) мають від'ємні дійсні частини при $\tau \in [0, \tau_0)$.

Доведення. При $\tau = 0$ рівняння (2) набуває вигляду

$$\lambda^4 + a_1 \lambda^3 + (a_2 + b_1) \lambda^2 + (a_3 + b_2) \lambda + (a_4 + b_3) = 0. \quad (12)$$

За критерієм Гурвіца всі корені рівняння (12) мають від'ємні дійсні частини тоді й тільки тоді, коли всі головні мінори гурвіціана (11) додатні.

Якщо $s \geq 0$ і $\Delta < 0$, то за лемою 2 рівняння (2) не має коренів з нульовою дійсною частиною для всіх $\tau \geq 0$. Коли $\tau < 0$ або $s \geq 0, z^* > 0$ і $h(z^*) \leq 0$, то за

лемою 2 маємо, що коли $\tau \neq \tau_k^{(j)}, k=1,2,3, j \geq 1$, то рівняння (2) не має коренів з нульовою дійсною частиною і τ_0 є мінімальним значенням τ таким, що рівняння (2) має чисто уявні корені. Згідно леми 1 коренів з додатньою дійсною частиною рівняння (2) при цьому не має. Теорема доведена.

Вищеведений результат можна переформулювати в термінах коефіцієнтів моделі імунного захисту, таким чином отримавши достатню умову стійкості.

Теорема 2. Припустимо, що коефіцієнти моделі імунного захисту (1) задовольняють умову теореми 1.

Тоді якщо $s \geq 0$ і $\Delta < 0$, то стан рівноваги (V^*, F^*, C^*, m^*) системи ЗДР (1) є абсолютно стійким (асимптотично стійким для всіх $\tau \geq 0$). Якщо ж $s < 0$ або $s \geq 0, z^* > 0$ і $h(z^*) \leq 0$, тоді стан рівноваги (V^*, F^*, C^*, m^*) системи ЗДР (1) є асимптотично стійким при $\tau \in [0, \tau_0)$.

Доведення випливає з теореми 1 та теореми про стійкість за першим наближенням [6].

Приклади. За допомогою розробленої комп'ютерної програми здійснене кількісне дослідження запального процесу у випадку, коли:

$$\beta = 2, \gamma = 0.8, \alpha = 10^4, \mu_c = 0.5, \rho = 0.17, \mu_f = 0.17, \eta = 10, \mu_m = 0.12.$$

$$o(m) = \begin{cases} 1, & m \leq 0,1, \\ (1-m)/(10/9), & 0,1 \leq m \leq 0,1. \end{cases}$$

При $t \in [-\phi, 0]$ справедливі такі початкові умови

$$V(t) = \max(0, x + 10^{-6}), C(t) = 1, F(t) = 1, m(t) = 0.$$

Здійснене моделювання показує, що час повторної появи запального процесу і ступінь його активності залежать від коефіцієнту σ , що узгоджується з експериментальними даними.

Покладемо $\tau = 0.1, \sigma = 10$. Маємо випадок, коли $\tau < \tau_0$ (рис.1), що відповідає стійкому розв'язку (V^*, F^*, C^*, m^*) .

Наступні приклади ілюструють випадки, коли $\tau \geq \tau_0$. Так наприклад, покладемо $\tau = 0.4, \sigma = 10$ (рис. 2), $\tau = 2, \sigma = 10$ (рис. 3). Спостерігається періодичний розв'язок, який переходить у нестійкий.

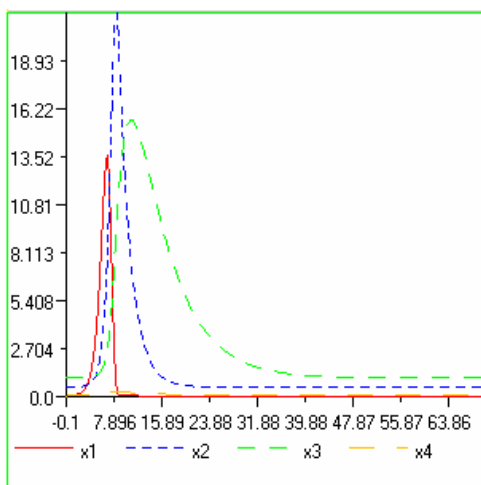


РИС. 1

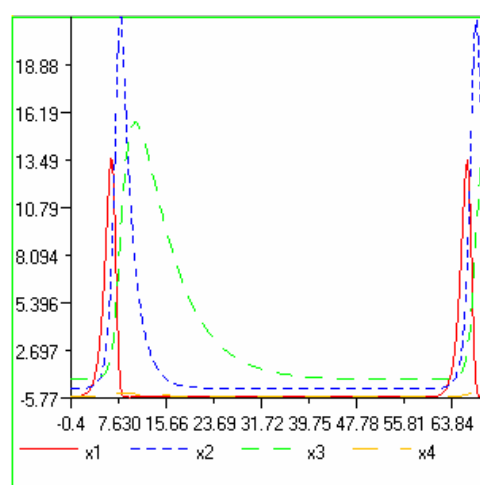


РИС. 2

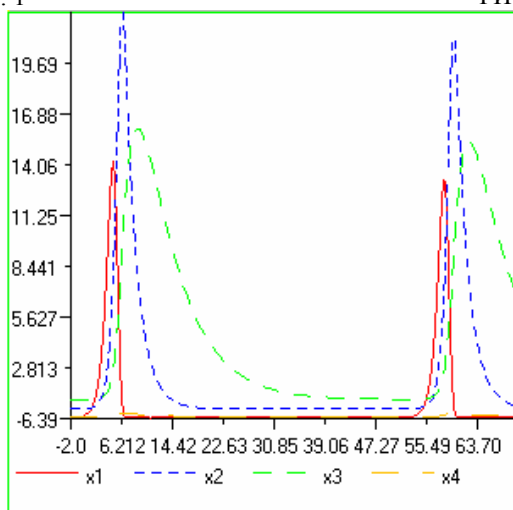


РИС. 3

1. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. – М.: Наука, 1980. – 264с.
2. Биологическая и медицинская кибернетика / О.А. Минцер, В.Н. Молотков, Б.Н. Угаров и др. Справочник. – К.: Наукова думка, 1989. – 375 с.
3. Ruan, S. & Wei, J. On the zeros of transcendental function with applications to stability of delay differential equations, preprint, 1999.
4. Dieudonne, J. Foundation of Modern Analysis, New York: Academic Press., 1960.
5. Воднев В.Т. Основные математические формулы: Справочник. – Мн.: Выш.шк., 1988. – 269 с.
6. Хейл Дж. Теория функционально-дифференциальных уравнений: Пер. с англ. – М.: Мир, 1984. – 421 с.
7. Marzeniuk V.P. Taking Into Account Delay in the Problem of Immune Protection of Organism, Nonlinear Analysis: Real World Applications, 2001, Vol 2/4 – P. 483 – 496.

Одержано 15. 06. 2003