УДК 519.876.2: 611.018.4

В.П. МАРЦЕНЮК, И.Е. АНДРУЩАК, И.С. ГВОЗДЕЦКАЯ

ПОСТРОЕНИЕ ОЦЕНОК РЕШЕНИЙ В МОДЕЛИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА С ИМПУЛЬСНЫМИ ВОЗМУЩЕНИЯМИ

Ключевые слова: *противоопухолевый иммунитет, импульсные дифференциальные уравнения, системы с запаздыванием.*

В работе [1] предложена упрощенная модель противоопухолевого иммунитета с учетом влияния поврежденного органа-мишени на иммунный ответ. В такой модели использовались динамика Гомперца для роста популяции пролиферирующих клеток (впервые такое применение обосновано в работе [2]) и модель иммунной системы Г.И. Марчука [3]. В то же время практические задачи, связанные с радиотерапевтическим и радиохирургическим (гамманож, кибернож) лечением, требуют анализа более сложного класса импульсных моделей [4].

Рассмотрим модель

$$\begin{gathered}\frac{dL(t)}{dt}=\alpha_L L(t)\ln\frac{\theta_L}{L(t)}-\gamma_L F(t)L(t),\\ \frac{dC(t)}{dt}=\xi(m)\alpha L(t-\tau)F(t-\tau)-\mu_C(C(t)-C_0),\\ \frac{dF(t)}{dt}=b_f C(t)-(\mu_f+\eta\gamma_L L(t))F(t),\\ \frac{dm(t)}{dt}=\sigma L(t)-\mu_m m(t),\\ \left.\begin{aligned} &L(t)=-pL(t)\ \ (0<p<1)\\ &\Delta C(t)=\Delta F(t)=0\\ &\Delta m(t)=-pm(t)\end{aligned}\right\}\ t\neq nT,\ \ n\in N.\end{gathered}\tag{1}$$

Заданы начальные условия системы (1)

$$(\varphi_1(s),\varphi_2(s),\varphi_3(s),\varphi_4(s))\in C_+=C([-\tau,0],R_+^4),\ \ \varphi_i(0)>0\ \ (i=\overline{1,3}).\tag{2}$$

Система (1) рассматривается в биологически значимой области

$$D=\{(L,C,F,m)\,|\,L,C,F,m\geq 0\}.$$

Значения переменных и коэффициентов модели описаны в работе [1].

Корректное построение моделей динамических систем в биологии и медицине связано с исследованием ограниченности решений, к тому же задачи качественного анализа динамических систем нуждаются в конструктивных оценках решений моделей.

Отметим, что импульсные дифференциальные уравнения в общем случае могут не иметь ни одного решения, даже когда соответствующие дифференциальные уравнения достаточно гладкие. В работе [5] получены условия, которые гарантируют локальное существование и непрерывность решения таких систем. Следовательно, представляет интерес анализ решений конкретных примеров импульсных моделей. Поэтому цель данной статьи — рассмотреть оценки решений системы (1), (2) в терминах параметров модели в явном виде.

Рассмотрим модель противоопухолевого иммунитета. Положим $R_+ = [0, \infty)$, $R_+^4 = \{x \in R^4 | x \geq 0\}$, $\Omega = \operatorname{int} R_+^4$. Обозначим $f = (f_1, f_2, f_3, f_4)^{\mathrm{T}}$ — отображение, определенное правыми частями уравнений системы (1). Пусть $V_0 = \{V : R_+ \times R_+^4 \to R_+$ непрерывные на $t \geq 0\}$. В настоящей статье также используется обозначение $g(t^+)$ для записи правостороннего предела функции $g(\cdot)$ в точке t.

Определение 1 [6]. Пусть $V \in V_0$. Тогда для $(t, X) \in R_+ \times R_+^4$ верхняя правая производная для решений системы (1) определяется как

$$D^+ V(t, X) = \lim_{h \to 0^+} \sup \frac{1}{h} [V(t+h, X + hf(t, x)) - V(t, X)].$$

Определение 2 [7, с. 365]. Функция $V \in V_0$ называется ультимативно ограниченной, если существует постоянная $B > 0$ такая, что $\lim\limits_{t \to \infty} V(t) < B$.

Решение системы (1) является кусочно-непрерывной функцией. Непрерывность правых частей гарантирует существование и единственность решения системы (1) [4].

Лемма 1 [5]. Для системы импульсных дифференциальных неравенств

$$\begin{gathered} \frac{dm(t)}{dt} \leq p(t) m(t) + q(t), \ t \neq t_k, \ k = 1, 2, \ldots, \\ m(t_k^+) \leq d_k m(t_k) + b_k, \ t = t_k, \ t \geq t_0, \end{gathered} \tag{3}$$

где $p, q \in PC[R^+, R]$ и $d_k \geq 0$, b_k — константы, имеет место неравенство

$$\begin{gathered} m(t) \leq m(t_0) \prod_{t_0 < t_k < t} d_k \exp\left(\int_{t_0}^{t} p(s) ds \right) + \sum_{t_0 < t_k < t} \left(\prod_{t_k < t_j < t} d_j \exp\left(\int_{t_0}^{t} p(s) ds \right) \right) b_k + \\ + \int_{t_0}^{t} \prod_{s < t_k < t} d_k \exp\left(\int_{s}^{t} p(\omega) d\omega \right) q(s) ds, \ t \geq 0. \end{gathered} \tag{4}$$

Лемма 2. Существует постоянная $\theta_C = \dfrac{\alpha \alpha_L \theta_L}{\gamma_L \mu_L} (\theta_L e^{\mu_C / \alpha_L} - 1) + C_0 > 0$ такая, что $L(t) \leq \theta_L$ и $C(t) \leq \theta_C$ для любого решения системы (1) при достаточно большом значении t.

Доказательство. Обозначим

$$V_1(t) = \frac{\xi(m) \alpha}{\gamma_L} L(t) + C(t + \tau). \tag{5}$$

Тогда $V_1 \in V_0$, поскольку $\dfrac{dL(t)}{dt} \leq \alpha_L L(t) \ln \dfrac{\theta_L}{L(t)}$, $\left.\dfrac{dL}{dt}\right|_{L = \theta_L} = 0$. К тому же $L(nT^+) \leq L(nT)$. Отсюда $L(t) \leq \theta_L$ для достаточно больших значений t.

Вычислим верхнюю правую производную $V_1(t)$ для решения системы (1). Имеем

$$\begin{gathered} D^+ V_1(t) + \mu_C V_1(t) = \frac{1}{\gamma_L} \xi(m) \alpha \alpha_L L(t) \ln \frac{\theta_L}{L(t)} - \frac{1}{\gamma_L} \xi(m) \alpha \gamma_L F(t) L(t) + \\ + \xi(m) \alpha L(t) F(t) - \mu_C C(t + \tau) + \mu_C C_0 + \mu_C \frac{\xi(m) \alpha}{\gamma_L} L(t) + \mu_C C(t + \tau) = \end{gathered}$$

$$=\frac{1}{\gamma_L}\xi(m)\alpha L(t)\left\{\alpha_L \ln\frac{\theta_L}{L(t)}+\mu_C\right\}+\mu_C C_0 \le \frac{\alpha\alpha_L}{\gamma_L}L(t)\left\{\ln\frac{\theta_L}{L(t)}+\frac{\mu_C}{\alpha_L}\right\}+\mu_C C_0 =$$

$$=\frac{\alpha\alpha_L}{\gamma_L}L(t)\ln\frac{\theta_L e^{\mu_C/\alpha_L}}{L(t)}+\mu_C C_0 \le \frac{\alpha\alpha_L}{\gamma_L}L(t)\ln\theta_L e^{\mu_C/\alpha_L}+\mu_C C_0 \le$$

$$\le \frac{1}{\gamma_L}\alpha\alpha_L\theta_L \ln\theta_L e^{\mu_C/\alpha_L}+\mu_C C_0 \le$$

$$\le \frac{1}{\gamma_L}\alpha\alpha_L\theta_L \ln\theta_L(\theta_L e^{\mu_C/\alpha_L}-1)+\mu_C C_0 := M_1. \qquad (6)$$

Следовательно,

$$\begin{aligned} &D^+V_1(t)\le -\mu_C V_1(t)+M_1,\ t\ne nT,\ n\in N,\\ &V_1(t^+)\le V_1(t),\ t=nT,\ n\in N. \end{aligned} \qquad (7)$$

В соответствии с леммой 1 для $t\in[nT,(n+1)T]$ имеем

$$V_1(t)\le V_1(0^+)\exp(-\mu_C t)+\int_0^t \exp(-\mu_C(t-s))M_1 ds=$$

$$=V_1(0^+)\exp(-\mu_C t)+M_1\exp(-\mu_C t)\int_0^t \exp(\mu_C s)\,ds=$$

$$=V_1(0^+)\exp(-\mu_C t)+\frac{M_1}{\mu_C}-\frac{M_1}{\mu_C}\exp(-\mu_C t)=$$

$$=\left(V_1(0^+)-\frac{\alpha\alpha_L\theta_L}{\gamma_L\mu_C}(\theta_L e^{\mu_C/\alpha_L}-1)-C_0\right)\exp(-\mu_C t)+\frac{\alpha\alpha_L\theta_L}{\gamma_L\mu_C}(\theta_L e^{\mu_C/\alpha_L}-1)+C_0.$$

Отсюда

$$\lim_{t\to\infty}V_1(t)\le\frac{\alpha a_L\theta_L}{\gamma_L\mu_C}(\theta_L e^{\mu_C/\alpha_L}-1)+C_0. \qquad (8)$$

Итак, $V_1(t)$ — ультимативно ограниченная функция. В соответствии с определением $V_1(t)$ существует постоянная $\theta_C=\frac{\alpha a_L\theta_L}{\gamma_L\mu_C}(\theta_L e^{\mu_C/\alpha_L}-1)+C_0>0$ такая, что $L(t)\le\theta_L$ и $C(t)\le\theta_C$ для любого решения системы (1) при достаточно большом значении t.

Лемма 3. Существует постоянная $\theta_m=\frac{\sigma\theta_L}{\mu_m}>0$ такая, что $L(t)\le\theta_L$ и $m(t)\le\theta_m$ для любого решения системы (1) при достаточно большом значении t.

Доказательство. Имеем

$$\begin{aligned} &\frac{dm(t)}{dt}=-\mu_m m(t)+\sigma L(t)\le-\mu_m m(t)+\sigma\theta_L,\ t\ne nT,\ n\in N,\\ &m(t^+)\le m(t),\ t=nT,\ n\in N. \end{aligned} \qquad (9)$$

В соответствии с леммой 1 для $t\in[nT,(n+1)T]$ получаем

$$m(t)\le m(0^+)\exp(-\mu_m t)+\int_0^t \exp\left(\int_s^t(-\mu_m)d\omega\right)\sigma\theta_L ds=m(0^+)\exp(-\mu_m t)+$$

$$+\sigma\theta_L\int_0^t\exp(-\mu_m(t-s))ds=m(0^+)\exp(-\mu_m t)+\sigma\theta_L\exp(-\mu_m t)\frac{1}{\mu_m}\exp(\mu_m t)-1)=$$

$$= m(0^+)\exp(-\mu_m t) + \frac{\sigma\theta_L}{\mu_m} - \frac{\sigma\theta_L}{\mu_m}\exp(-\mu_m t) = \left(m(0^+) - \frac{\sigma\theta_L}{\mu_m} \right)\exp(-\mu_m t) + \frac{\sigma\theta_L}{\mu_m}.$$

Отсюда

$$\lim_{t\to\infty} m(t) \le \frac{\sigma\theta_L}{\mu_m}. \qquad (10)$$

Следовательно, имеется постоянная $\theta_m = \dfrac{\sigma\theta_L}{\mu_m}$ такая, что $L(t) \le \theta_L$ и $m(t) \le \theta_m$ для любого решения системы (1) при достаточно большом значении t.

Лемма 4. Существует постоянная $\theta_F = \dfrac{M_2}{\mu_f} > 0$ такая, что $C(t) \le \theta_C$ и $F(t) \le \theta_F$ для любого решения системы (1) при достаточно большом значении t. Здесь постоянная M_2 может быть задана в явном виде.

Доказательство. Обозначим

$$V_2(t) = \frac{\eta\gamma_L}{\xi(m)\alpha} C(t+\tau) + F(t). \qquad (11)$$

Тогда $V_2 \in V_0$. В соответствии с леммой 2 $C(t) \le \theta_C$ для достаточно больших значений t.

Вычислим верхнюю правую производную $V_2(t)$ для решения системы (1). Имеем

$$D^+ V_2(t) + \mu_f V_2(t) = \frac{\eta\gamma_L}{\xi(m)\alpha}\xi(m)\alpha L(t)F(t) - \frac{\eta\gamma_L}{\xi(m)\alpha}\mu_C(C(t+\tau) - C_0) +$$

$$+ b_f C(t) - (\mu_f + \eta\gamma_L L(t))F(t) + \mu_f \frac{\eta\gamma_L}{\xi(m)\alpha} C(t+\tau) + \mu_f F(t) =$$

$$= -\frac{\eta\gamma_L}{\xi(m)\alpha}\mu_C(C(t+\tau) - C_0) + b_f C(t) + \mu_f \frac{\eta\gamma_L}{\xi(m)\alpha} C(t+\tau) =$$

$$= \frac{\eta\gamma_L}{\xi(m)\alpha} C(t+\tau)(\mu_f - \mu_C) + \frac{\eta\gamma_L}{\xi(m)\alpha}\mu_C C_0 + b_f C(t).$$

Затем рассмотрим три случая зависимости μ_f от μ_C и используем оценки $\xi(\sigma_m) \le \xi(m) \le 1$.

Случай 1. Предположим, что $\mu_f < \mu_C$. Тогда

$$D^+ V_2(t) + \mu_f V_2(t) \le \frac{\eta\gamma_L}{\alpha}\sigma_C(\mu_f - \mu_C) + \frac{\eta\gamma_L}{\xi(\sigma_m)\alpha}\mu_C C_0 + b_f \sigma_C =$$

$$= \sigma_C \left[\frac{\eta\gamma_L}{\alpha}(\mu_f - \mu_C) + b_f \right] + \frac{\eta\gamma_L}{\xi(\sigma_m)\alpha}\mu_C C_0 = M_{2,1}.$$

Случай 2. Если $\mu_f = \mu_C$, то

$$D^+ V_2(t) + \mu_f V_2(t) = \frac{\eta\gamma_L}{\xi(m)\alpha}\mu_C C_0 + b_f C(t) \le \frac{\eta\gamma_L}{\xi(\sigma_m)\alpha}\mu_C C_0 + b_f \sigma_C = M_{2,2}.$$

Случай 3. Предположим, что $\mu_f > \mu_C$. Тогда

$$D^+ V_2(t) + \mu_f V_2(t) \le \frac{\eta\gamma_L}{\xi(\sigma_m)\alpha}\sigma_C(\mu_f - \mu_C) + \frac{\eta\gamma_L}{\xi(\sigma_m)\alpha}\mu_C C_0 + b_f \sigma_C =$$

$$\sigma_C \left[\frac{\eta\gamma_L(\mu_f - \mu_C)}{\xi(\sigma_m)\alpha} + b_f \right] + \frac{\eta\gamma_L}{\xi(\sigma_m)\alpha}\mu_C C_0 = M_{2,3}.$$

Следовательно,

$$\begin{gathered} D^+ V_2(t) \le \mu_f V_2(t) + M_2, \ t \ne nT, \ n \in N, \\ V_2(t^+) \le V_2(t), \ t = nT, n \in N. \end{gathered} \qquad (12)$$

Здесь

$$M_2 = \begin{cases} M_{2,1}, \text{ если } \mu_f < \mu_C, \\ M_{2,2}, \text{ если } \mu_f = \mu_C, \\ M_{2,3}, \text{ если } \mu_f > \mu_C. \end{cases} \tag{13}$$

В соответствии с леммой 1 для $t \in [nT, (n+1)T]$ имеем

$$V_2(t) \le V_2(0^+) \exp(-\mu_f t) + \int_0^t \exp\left(\int_s^t (-\mu_f) d\omega\right) M_2 ds =$$

$$= V_2(0^+) \exp(-\mu_f t) + M_2 \int_0^t \exp(-\mu_f (t-s)) ds =$$

$$= V_2(0^+) \exp(-\mu_f t) + M_2 \exp(-\mu_f t) \frac{1}{\mu_f} [\exp(\mu_f t) - 1] =$$

$$= \left(V_2(0^+) - \frac{M_2}{\mu_f}\right) \exp(-\mu_f t) + \frac{M_2}{\mu_f}.$$

Отсюда

$$\lim_{t\to\infty} V_2(t) \le \frac{M_2}{\mu_f}. \tag{14}$$

Следовательно, $V_2(t)$ — ультимативно ограниченная функция. В соответствии с определением $V_2(t)$ существует постоянная $\theta_F = \dfrac{M_2}{\mu_f} > 0$ такая, что $C(t) \le \theta_C$ и $F(t) \le \theta_F$ для любого решения системы (1) при достаточно большом t.

Теорема. Существуют положительные постоянные $\theta_C, \theta_F, \theta_m$ такие, что $L(t) \le \theta_L$ и $C(t) \le \theta_C$, $F(t) \le \theta_F$, $m(t) \le \theta_m$ для любого решения системы (1) при достаточно большом значении *t*. При этом постоянные $\theta_C, \theta_F, \theta_m$ явно зависят от постоянной θ_L.

Доказательство следует из лемм 2–4.

Таким образом, в настоящей работе предложена модель противоопухолевого иммунитета с импульсными возмущениями в популяции пролиферирующих клеток. В отличие от моделей, которые рассматривались ранее, она приемлема для описания влияния лечения радиотерапией.

Для решений модели получены асимптотические оценки в явном виде. Такие оценки найдены в результате решения импульсных дифференциальных неравенств для функций типа Ляпунова. Они могут быть использованы при качественном исследовании систем и при построении оптимальных схем лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марценюк В.П. Построение и изучение устойчивости модели противоопухолевого иммунитета // Кибернетика и системный анализ. — 2004. — № 5. — С. 123–130.
2. Laird A.K. Dynamics of tumor growth // Br J. of Cancer. — 1964. — **18.** — P. 490–502.
3. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1980. — 264 с.
4. Haddad W.M., Chellaboina V.S., Nersesov S.G. Impulsive and hybrid dynamical systems: stability, dissipativity and control. — Princeton: Princeton University Press, 2008. — 504 p.
5. Lakshmikantham V., Bainov D.D., Simeonov P.S. Theory of impulsive differential equations. — Singapure: World Sci. Publ. Co., 1989. — 279 p.
6. Хейл Дж. Теория функционально-дифференциальные уравнения: Пер. с англ. С.Н. Шиманова / Под ред. А.Д. Мышкиса. — М.: Мир, 1984. — 421 с.
7. Kato J., Yoshizawa T. Remarks on global properties in limiting equations // Funkcialaj Ekvacioj. — 1981. — **24.** — P. 363–371.

Поступила 08.03.2011

После доработки 22.11.2011