УДК 519.876.2:611.018.4

В.П. МАРЦЕНЮК, И.С. ГВОЗДЕЦКАЯ

О СУЩЕСТВОВАНИИ И УСТОЙЧИВОСТИ ПЕРИОДИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ ПРИ ОТСУТСТВИИ ИММУНИТЕТА В ИМПУЛЬСНОЙ МОДЕЛИ НА ОСНОВЕ ДИНАМИКИ ГОМПЕРЦА

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

ПОСТРОЕНИЕ ИМПУЛЬСНОЙ МОДЕЛИ

В упрощенной модели противоопухолевого иммунитета, предложенной в работе [1], использованы динамика Гомперца для роста популяции пролиферирующих клеток и модель иммунной системы Г.И. Марчука [2]. 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. В работе [3] получены условия, которые гарантируют локальное существование и непрерывность решения таких систем.

Цель настоящей статьи — доказать существование периодического решения при отсутствии иммунитета, в котором плазматические клетки и антитела отсутствуют, и получить условия его глобальной асимптотической устойчивости.

В данной работе рассматривается следующая модель:

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

Заданы начальные условия системы (1):

$$(\phi_1(s), \phi_2(s), \phi_3(s), \phi_4(s)) \in C_+ = C([-\tau, 0], R_+^4),$$
$$\phi_i(0) > 0, \quad i = \overline{1,3}. \tag{2}$$

Система (1) рассматривается в биологически значимой области $D = \{(L, C, F, m) | L, C, F, m \geq 0\}$.

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

ПЕРИОДИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ ПРИ ОТСУТСТВИИ ИММУНИТЕТА

Рассмотрим вопрос о существовании периодического решения при отсутствии иммунитета, когда плазматические клетки и антитела отсутствуют в системе, т.е.

$$C(t) = F(t) = 0, \ t \geq 0.$$

При таких условиях будем наблюдать рост опухолевых клеток на временном промежутке $nT \le t \le (n+1)T$. Будут исследованы некоторые основные свойства подсистемы (1):

$$\frac{dL(t)}{dt} = \alpha_L L(t)\ln\frac{\theta_L}{L(t)},\ t \ne nT,\ n \in N\ ,$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma L(t) - \mu_m m(t)\,, \tag{3}$$

$$\left.\begin{aligned}\Delta L(t) &= -pL(t),\\ \Delta m(t) &= -pm(t)\end{aligned}\right\}\ t = nT,\ n \in N\ .$$

В системе (3) положим $\ln L(t) = \bar{v}(t)$ и получим линейное неоднородное импульсное уравнение

$$\frac{d\bar{v}(t)}{dt} = -\alpha_L \bar{v}(t) + \alpha_L \ln\theta_L,\ \ t \ne nT,\ \ n \in N,$$

$$\Delta\bar{v}(t) = \ln(1-p)\,,\ \ t = nT,\ \ n \in N. \tag{4}$$

Решая первое уравнение системы (4), в промежутке между импульсами имеем

$$\bar{v}(t) = \ln\theta_L + (\bar{v}((n-1)T^+) - \ln\theta_L)e^{-\alpha_L(t-(n-1)T)},\ \ (n-1)T < t \le nT. \tag{5}$$

Из второго уравнения системы (4), используя дискретную динамическую систему, определенную стробоскопическим отображением, получаем

$$\bar{v}(nT^+) = \bar{v}(nT) + \ln(1-p) = \ln\theta_L + (\bar{v}((n-1)T^+) - \ln\theta_L)e^{-\alpha_L T} + \ln(1-p) =:$$

$$=: g(\bar{v}((n-1)T^+))\,, \tag{6}$$

где $g(\bar{v}) = \ln\theta_L + (\bar{v} - \ln\theta_L)e^{-\alpha_L T} + \ln(1-p)$.

Решим уравнение $\bar{v} = g(\bar{v})$ для получения состояния равновесия разностной системы:

$$\bar{v} = \ln\theta_L + \ln(1-p) - (\ln\theta_L)e^{-\alpha_L T} + \bar{v}e^{-\alpha_L T}.$$

Отсюда $\bar{v}(1 - e^{-\alpha_L T}) = \ln\theta_L(1 - e^{-\alpha_L T}) + \ln(1-p)$. Значит,

$$\bar{v} = \ln\theta_L + \frac{\ln(1-p)}{1 - e^{-\alpha_L T}} =: \bar{v}_0^*$$

— состояние равновесия разностной системы (6).

Следовательно, учитывая (5), система (4) имеет единственное T-периодическое решение

$$\bar{v}^*(t) = \ln\theta_L + (\bar{v}_0^* - \ln\theta_L)e^{-\alpha_L(t-(n-1)T)},\ \ (n-1)T < t \le nT. \tag{7}$$

Поскольку $L_0^* = e^{\bar{v}_0^*}$, то $L^*(t) = e^{\bar{v}^*(t)}$— единственное положительное T-периодическое решение (3).

Построим решение системы (3) $m(t)$, которое соответствует $L^*(t)$:

$$m(t) = m((n-1)T^+)e^{-\mu_m(t-(n-1)T)} + \int_{(n-1)T}^{t} \sigma e^{-\mu_m(t-s)} L^*(s)ds,\quad (n-1)T < t \le nT. \tag{8}$$

Перепишем импульсное равенство для $m(t)$ из (3) при $t = nT, n \in N$, в виде

$$m(nT^+) - m(nT) = -pm(nT)\,,\ \ n \in N. \tag{9}$$

Отсюда

$$m(nT^{+})=(1-p)m(nT),\ n\in N\ .$$

Учитывая представление (8), имеем

$$m(nT^{+})=(1-p)m((n-1)T^{+})e^{-\mu_m T}+(1-p)\sigma\int\limits_{(n-1)T}^{nT}e^{-\mu_m(nT-s)}L^{*}(s)ds=:$$

$$=:h(m((n-1)T^{+}))\,,$$

где $h(m)=(1-p)e^{-\mu_m T}m+\sigma(1-p)\int\limits_{(n-1)T}^{nT}e^{-\mu_m(nT-s)}L^{*}(s)ds$.

Решим уравнение $m=h(m)$ для получения состояния равновесия разностной системы

$$m=(1-p)e^{-\mu_m T}m+\sigma(1-p)\int\limits_{(n-1)T}^{nT}e^{-\mu_m(nT-s)}L^{*}(s)ds.$$

Отсюда

$$m(1-(1-p)e^{-\mu_m T})=\sigma(1-p)\int\limits_{(n-1)T}^{nT}e^{-\mu_m(nT-s)}L^{*}(s)ds.$$

Значит,

$$m=\frac{\sigma(1-p)}{1-(1-p)e^{-\mu_m T}}\int\limits_{(n-1)T}^{nT}e^{-\mu_m(nT-s)}L^{*}(s)ds=\frac{\sigma(1-p)}{1-(1-p)e^{-\mu_m T}}I(n)\,. \qquad (10)$$

Для вычисления определенного интеграла $I(n)$ в (10) сделаем замену переменных $s=w+(n-1)T$. Тогда, учитывая T-периодичность функции $L^{*}(s)$, имеем

$$I(n)=\int\limits_{0}^{T}e^{-\mu_m w}L^{*}(w+(n-1)T)dw=\int\limits_{0}^{T}e^{-\mu_m w}L^{*}(w)dw=:I^{*}-\text{const}.$$

Следовательно, $m_0^{*}=\dfrac{\sigma(1-p)}{1-(1-p)e^{-\mu_m T}}I^{*}$ — состояние равновесия разностной системы (9).

Таким образом, учитывая (8) и T-периодичность $L^{*}(s)$, система (3) имеет единственное положительное T-периодическое решение

$$m^{*}(t)=m_0^{*}e^{-\mu_m(t-(n-1)T)}+\sigma\int\limits_{(n-1)T}^{t}e^{-\mu_m(t-s)}L^{*}(s)ds\,,\ (n-1)T<t\le nT\ .$$

Покажем, что $(L^{*}(t),\,m^{*}(t))$ — глобально асимптотически устойчивое решение (3). Согласно теореме из [4, с. 54] любое решение (3) является ультимативно ограниченным сверху. Значит, достаточно доказать, что

$$\lim_{t\to\infty}|\bar{v}(t)-\bar{v}^{*}(t)|=0 \qquad (11)$$

и

$$\lim_{t\to\infty}|m(t)-m^{*}(t)|=0. \qquad (12)$$

Действительно, для любого решения $\bar{v}(t) = \ln L(t)$ при $(n-1)T < t \le nT$ имеем

$$\bar{v}(t) - \bar{v}^*(t) = (\bar{v}((n-1)T^+ - \bar{v}_0^*)e^{-\alpha_L(t-(n-1)T)}\ . \tag{13}$$

С учетом $\bar{v}_0^* = \bar{v}^*((n-1)T^+) = \bar{v}^*((n-2)T^+) = \bar{v}^*((n-3)T^+) = \ldots = \bar{v}^*(0)$ формула (13) примет вид

$$\bar{v}(t) - \bar{v}^*(t) = (\bar{v}(n-1)T^+) - \bar{v}^*((n-1)T^+))e^{-\alpha_L(t-(n-1)T)} =$$

$$= (\bar{v}((n-2)T^+) - \bar{v}^*((n-2)T^+))e^{-\alpha_L T} e^{-\alpha_L(t-(n-1)T)} =$$

$$= (\bar{v}((n-3)T^+) - \bar{v}^*((n-3)T^+))e^{-\alpha_L T} e^{-\alpha_L T} e^{-\alpha_L(t-(n-1)T)} = \ldots$$

$$\ldots = (\bar{v}(0) - \bar{v}_0^*)e^{-\alpha_L(n-1)T} e^{-\alpha_L(t-(n-1)T)} = (\bar{v}(0) - \bar{v}_0^*)e^{-\alpha_L t} \xrightarrow[t\to\infty]{} 0\,.$$

Предельное соотношение (12) доказывается аналогично соотношению (11). Значит, получен следующий результат.

Теорема 1. Система (3) имеет единственное положительное периодическое решение $(L^*(t), m^*(t))$, которое является также глобально асимптотически устойчивым. Значит, система (1) при отсутствии иммунитета имеет периодическое решение $(L^*(t), 0, 0, m^*(t))$ при $t \in [nT, (n+1)T]$, $n \in N$.

ПЕРИОДИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ ПРИ ОТСУТСТВИИ ИММУНИТЕТА КАК ГЛОБАЛЬНЫЙ АТТРАКТОР

Лемма 1 [5]. Рассмотрим уравнение с запаздыванием

$$\dot{x}(t) = ax(t-\tau) - bx(t)\,,$$

где a, b, τ — положительные постоянные и $x(t) > 0$ при $-\tau \le t \le 0$. Тогда если $a > b$, то $\lim\limits_{t\to\infty} x(t) = +\infty$; если $a < b$, то $\lim\limits_{t\to\infty} x(t) = 0$.

Обозначим $(L(t), C(t), F(t), m(t))$ произвольное решение системы (1) с начальными условиями (2).

Далее с целью упрощения выкладок будем рассматривать случай отсутствия влияния поврежденности органа на иммунный ответ, т.е. $\xi(m) \equiv 1$, при этом $C_0 = 1$.

В результате линейной комбинации второго и третьего уравнений системы (1) получаем

$$\frac{dC(t)}{dt} + \frac{\alpha}{\eta\gamma_L}\frac{dF(t-\tau)}{dt} = \frac{\alpha b_f}{\eta\gamma_L}C(t-\tau) - \frac{\alpha\mu_f}{\eta\gamma_L}F(t-\tau) - \mu_C C(t)\,.$$

Отсюда имеем

$$\frac{d}{dt}\left(C(t) + \frac{\alpha}{\eta\gamma_L}F(t-\tau)\right) = \frac{\alpha b_f}{\eta\gamma_L}\left(C(t-\tau) + \frac{\alpha}{\eta\gamma_L}F(t-2\tau)\right) -$$

$$-\mu_f\left(C(t) + \frac{\alpha}{\eta\gamma_L}F(t-\tau)\right) - \mu_C\left(C(t) + \frac{\alpha}{\eta\gamma_L}F(t-\tau)\right) + \tag{14}$$

$$+\mu_f C(t) + \mu_C\,\frac{\alpha}{\eta\gamma_L}F(t-\tau) - \frac{\xi^2(m)\alpha^2}{\eta^2\gamma_L^2}b_f F(t-2\tau)\,.$$

Введем обозначение: $V_3(t) = C(t) + \frac{\alpha}{\eta\gamma_L} F(t-\tau) \in V_0$ [4, с. 51]. Тогда из (14) получим

$$\frac{dV_3(t)}{dt} \le \frac{\alpha b_f}{\eta\gamma_L} V_3(t-\tau) - (\mu_f + \mu_C) V_3(t) + \max\{\mu_f, \mu_C\} V_3(t).$$

Значит, $\frac{dV_3(t)}{dt} \le \frac{\alpha b_f}{\eta\gamma_L} V_3(t-\tau) - (\mu_f + \mu_C - \max\{\mu_f, \mu_C\}) V_3(t)$.

Рассмотрим следующее уравнение:

$$\frac{dz(t)}{dt} = \frac{\alpha b_f}{\eta\gamma_L} z(t-\tau) - (\mu_f + \mu_C - \max\{\mu_f, \mu_C\})\, z(t).$$

Если $\left(\frac{\alpha b_f}{\eta\gamma_L} - \mu_f - \mu_C + \max\{\mu_f, \mu_C\}\right) < 0$, то согласно лемме 1 $\lim\limits_{t\to\infty} z(t) = 0$.

Поскольку $V_3(s) = z(s) = \left(\phi_2(s) + \frac{\alpha}{\eta\gamma_L}\phi_3(s-\tau)\right) > 0$ при $s \in [-\tau, 0]$, то согласно теореме сравнения для дифференциальных уравнений и положительности решений [6] имеем, что $C(t) \to 0, F(t) \to 0$ при $t \to \infty$.

Далее докажем, что $L(t) \to L^*(t)$ при $t \to \infty$. Не ограничивая общности можем предположить, что $0 < F(t) \le \varepsilon$ при всех $t \ge 0$. Из первого уравнения системы (1) получим

$$\frac{dL(t)}{dt} \ge \alpha_L L(t) \ln \frac{\theta_L}{L(t)} - \gamma_L L(t)\varepsilon = \alpha_L L(t) \ln \frac{\theta_L}{L(t) e^{\gamma_L L(t)\varepsilon}} \ge \alpha_L L(t) \ln \frac{\theta_L e^{-\gamma_L \theta_L \varepsilon}}{L(t)}.$$

Итак, имеем $\tilde{z}_1(t) \to L^*(t)$ при $\varepsilon \to 0$ и $t \to \infty$, где $\tilde{z}_1(t)$ — единственное положительное решение уравнения

$$\frac{dz_1(t)}{dt} = \alpha_L z_1(t) \ln \frac{\theta_L e^{-\gamma_L \theta_L \varepsilon}}{z_1(t)}, \quad t \ne nT, n \in N,$$

$$z_1(t^+) = (1-p) z_1(t), \quad t = nT, \quad n \in N,$$

$$z_1(0^+) = L(0^+).$$

Согласно (7) имеем

$$\tilde{z}_1(t) = \exp\left\{\ln(\theta_L e^{-\gamma_L \theta_L \varepsilon}) + \frac{\ln(1-p)}{1 - e^{-\alpha_L T}} e^{-\alpha_L (t - nT)}\right\}, \quad nT < t \le (n+1)T.$$

На основании теоремы сравнения для импульсных дифференциальных уравнений [6] для произвольного $\varepsilon_1 > 0$ имеем такое $T_1 > 0$, что при $t > T_1$

$$L(t) > \tilde{z}_1(t) - \varepsilon_1. \qquad (15)$$

Однако из первого уравнения системы (1) вытекает, что

$$\frac{dL(t)}{dt} \le \alpha_L L(t) \ln \frac{\theta_L}{L(t)}.$$

Рассмотрим следующую сравнительную систему:

$$\frac{dz_2(t)}{dt} = \alpha_L z_2(t) \ln \frac{\theta_L}{z_2(t)}, \ t \neq nT,$$
$$z_2(t^+) = (1-p) z_2(t), \ t = nT, \tag{16}$$
$$z_2(0^+) = L(0^+).$$

Решим систему (16):

$$\widetilde{z}_2(t) = \exp\left\{ \ln \theta_L + \frac{\ln(1-p)}{1-e^{-\alpha_L T}} e^{-\alpha_L (t-nT)} \right\}, \ nT < t \leq (n+1)T .$$

В результате получим

$$L(t) < \widetilde{z}_2(t) + \varepsilon_1 \ \text{ при } \ t \to \infty \ \text{ и } \ \widetilde{z}_2(t) = L^*(t) . \tag{17}$$

При $\varepsilon_1 \to 0$ из (15) и (17) следует, что $L^*(t) - \varepsilon_1 < L(t) < L^*(t) + \varepsilon_1$ для достаточно большого t. Отсюда $L(t) \to L^*(t)$ при $t \to \infty$.

Аналогично может быть показана сходимость $m(t) \to m^*(t)$ на основании четвертого уравнения системы (1).

Теорема 2. Рассмотрим систему (1) при $\xi(m) \equiv 1$ и $C_0 = 1$.

Предположим, что выполняется условие

$$\frac{\alpha b_f}{\eta \gamma_L} - \mu_f - \mu_C + \max\{\mu_f, \mu_C\} < 0 .$$

Тогда периодическое решение $(L^*(t), 0, 0, m^*(t))$ является глобальным аттрактором.

Таким образом, в статье рассмотрен вопрос о существовании периодического решения при отсутствии иммунитета, когда плазматические клетки и антитела отсутствуют в системе. Доказано, что система имеет единственное положительное периодическое решение, которое является также глобально асимптотически устойчивым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марценюк В.П. Построение и изучение устойчивости модели противоопухолевого иммунитета // Кибернетика и системный анализ. — 2004. — № 5. — С. 123–130.
2. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1980. — 264 с.
3. Lakshmikantham V., Bainov D.D., Simeonov P.S. Theory of impulsive differential equations / World Scientific Publishing Co., 1989. — 279 p.
4. Марценюк В.П., Андрущак И.Е., Гвоздецкая И.С. Построение оценок решений в модели противоопухолевого иммунитета с импульсными возмущениями // Кибернетика и системный анализ. — 2012. — № 2. — С. 50–54.
5. Kuang Y. Delay differential equations with applications in population dynamics. — New York: Academic Press, USA, 1987.
6. Freedman H.I., Agarwal M., Devi S. Analysis of stability and persistence in a ratio-dependent predator-prey resource model // International Journal of Biomathematics. — 2009. — **2**, N 1. — P. 107–118.

Поступила 28.11.2011