УДК 517.929

В.П. МАРЦЕНЮК, И.Е. АНДРУЩАК, Н.М. ГАНДЗЮК

ПОСТРОЕНИЕ ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ В КОМПАРТМЕНТНОЙ СИСТЕМЕ С РАСПРЕДЕЛЕННЫМИ ЗАПАЗДЫВАНИЯМИ: ПОДХОД НА ОСНОВЕ НЕРАВЕНСТВА ХЕЙЛА–ЛУНЕЛЛА

Ключевые слова: *компартментная система, запаздывание, устойчивость.*

ВВЕДЕНИЕ

Задачи популяционной динамики, фармакокинетики, математической эпидемиологии и другие задачи описываются компартментными системами с запаздыванием. Решение таких уравнений даже в линейном случае приводит к приближенным вычисляемым процедурам, что не дает возможности найти в явном виде решение следующих задач:

— определить момент времени, когда число инфицированных лиц меньше определенного уровня i^* (математическая эпидемиология);

— оценить время, когда в организме пациента останется не больше d^* единиц лекарственного препарата (фармакокинетика) и др.

Явные решения таких задач можно получить на основе оценок экспоненциального типа.

Построению экспоненциальных оценок для систем с запаздыванием посвящен ряд работ. Так, в [1] оценку для линейной системы получено, исходя из формулы Коши. В [2] с этой целью развивается подход функций Ляпунова с условиями типа Разумихина. В [3] оценка находится на основе решения разностного неравенства для функционала Ляпунова–Красовского. В [4] для функционала Ляпунова–Красовского построено дифференциально-разностное неравенство. Для компартментных систем перспективен подход, предложенный в [5], где разработан метод построения целого класса экспоненциальных оценок на основе неравенства Хейла–Лунелла.

Цель настоящей работы — описание применения подхода на основе неравенства Хейла–Лунелла [5] к построению экспоненциальной оценки решения компартментных систем с распределенными запаздываниями.

ПОСТРОЕНИЕ ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ

Неравенство Хейла–Лунелла. Пусть $u(t)$ и $\alpha(t)$ — действительнозначные непрерывные функции на $[a, b]$, $\beta(t) \ge 0$ — интегрированная на $[a, b]$ функция, такие, что

$$u(t) \le \alpha(t) + \int_a^t \beta(s)u(s)ds, \quad a \le t \le b.$$

Тогда $u(t) \le \alpha(t) + \int_a^t \alpha(s)\beta(s)e^{\int_s^t \beta(\theta)d\theta}, \quad a \le t \le b.$

Если, $\alpha(t)$ — неубывающая функция, то

$$u(t) \le \alpha(t)e^{\int_a^t \beta(\theta)d\theta}, \quad a \le t \le b.$$

Рассмотрим систему с несколькими запаздываниями, например неотрицательную систему

$$\frac{dx}{dt}=Ax(t)+\sum_{i=1}^{n_d}A_{di}x(t-\tau_i),\quad t>0,$$
$$x(t)=\varphi(t),\quad t\in[-\tau_{\max},0]. \tag{1}$$

Здесь $x(t)\in R^n$, $A\in R^{n\times n}$ — существенно неотрицательная матрица, $A_{di}\in R^{n\times n}$, $i=\overline{1,n_d}$, — неотрицательные матрицы, $\tau_{\max}=\max\{\tau_1,\tau_2,\ldots,\tau_{n_d}\}$, $\varphi(t)\geq 0$, $t\in[-\tau_{\max},0]$, — покомпонентно неотрицательная функция (используется понятие неотрицательности, предложенное в [6]). В указанной работе показано, что система (1) неотрицательна.

Рассмотрим функционал

$$V(x_t)=p^Tx(t)+\sum_{i=1}^{n_d}\int_{-\tau_i}^{0}p^TA_{di}x_t(s)\,ds, \tag{2}$$

где $p\gg 0$ — покомпонентно положительный вектор из R_+^n. Тогда

$$\frac{dV(x_t)}{dt(1)}=p^T\left(Ax(t)+\sum_{i=1}^{n_d}A_{di}x(t-\tau_i)\right)+$$
$$+\sum_{i=1}^{n_d}(p^TA_{di}x(t)-p^TA_{di}x(t-\tau_i))=p^T\left(A+\sum_{i=1}^{n_d}A_{di}\right)x(t). \tag{3}$$

Допустим, что существует вектор $r\gg 0$ такой, что

$$\left(A^T+\sum_{i=1}^{n_d}A_{di}^T\right)p+r=0\,. \tag{4}$$

Тогда, продолжая (3), имеем

$$\frac{dV(x_t)}{dt(1)}=-r^Tx(t)\,. \tag{5}$$

Допустим в дальнейшем, что $r\gg p$.

Учитывая неотрицательность $x(t)$, имеем

$$\frac{dV(x_t)}{dt(1)}\leq -p^Tx(t)=-p^Tx(t)-\sum_{i=1}^{n_d}\int_{-\tau_i}^{0}p^TA_{di}x_t(s)\,ds+\sum_{i=1}^{n_d}\int_{-\tau_i}^{0}p^TA_{di}x_t(s)\,ds=$$
$$=-V(x_t)+\sum_{i=1}^{n_d}\int_{-\tau_i}^{0}p^TA_{di}x_t(s)ds\leq -V(x_t)+p^T\int_{-\tau_{\max}}^{0}\sum_{i=1}^{n_d}A_{di}x_t(s)ds. \tag{6}$$

Умножив (6) на e^t, получим

$$\frac{d}{dt}[V(x_t)e^t]\leq p^Te^t\int_{-\tau_{\max}}^{0}\sum_{i=1}^{n_d}A_{di}x_t(s)ds\,. \tag{7}$$

Проинтегрировав (7) на промежутке $[0,t]$, запишем

$$V(x_t)\,e^t\leq V(x_0)+\int_0^t\int_{-\tau_{\max}}^{0}p^Te^{\theta}\sum_{i=1}^{n_d}A_{di}x_{\theta}(s)\,ds\,d\theta. \tag{8}$$

Изменив порядок интегрирования в последнем составляющем (8), будем иметь

$$I=\int_0^t\int_{-\tau_{\max}}^{0}p^Te^{\theta}\sum_{i=1}^{n_d}A_{di}x_{\theta}(s)\,ds\,d\theta=\int_0^t\int_{\theta-\tau_{\max}}^{\theta}p^Te^{\theta}\sum_{i=1}^{n_d}A_{di}x(s_1)\,ds_1d\theta=$$

$$= \int_{-\tau}^{t} \int_{s_1}^{s_1+\tau_{\max}} p^T e^{\theta} \sum_{i=1}^{n_d} A_{di} x(s_1) d\theta ds_1 =$$

$$= \int_{-\tau_{\max}}^{0} \int_{s_1}^{s_1+\tau_{\max}} p^T e^{\theta} \sum_{i=1}^{n_d} A_{di} x(s_1) d\theta ds_1 + \int_{0}^{t} \int_{s_1}^{s_1+\tau} p^T e^{\theta} \sum_{i=1}^{n_d} A_{di} x(s_1) d\theta ds_1 \le$$

$$\le p^T [e^{\tau_{\max}} - 1] \sum_{i=1}^{n_d} A_{di} \int_{-\tau_{\max}}^{0} x(s_1)\, ds_1 + p^T [e^{\tau_{\max}} - 1] \sum_{i=1}^{n_d} A_{di} \int_{0}^{t} e^{s_1} x(s_1)\, ds_1. \tag{9}$$

Совмещая неравенства (8) и (9), получаем

$$V(x_t) e^t \le V(x_0) + p^T [e^{\tau_{\max}} - 1] \sum_{i=1}^{n_d} A_{di} \int_{-\tau_{\max}}^{0} x(s_1)\, ds_1 +$$

$$+ p^T [e^{\tau_{\max}} - 1] \sum_{i=1}^{n_d} A_{di} \int_{0}^{t} e^{s_1} x(s_1)\, ds_1. \tag{10}$$

Из вида функционала (2) и предположения о неотрицательности системы (1) имеем

$$V(x_t) \ge p^T x(t). \tag{11}$$

Итак, из (10) следует, что

$$p^T x(t) e^t \le V(x_0) + p^T [e^{\tau_{\max}} - 1] \sum_{i=1}^{n_d} A_{di} \int_{-\tau_{\max}}^{0} x(s_1) ds_1 +$$

$$+ p^T [e^{\tau_{\max}} - 1] \sum_{i=1}^{n_d} A_{di} \int_{0}^{t} e^{s_1} x(s_1) ds_1. \tag{12}$$

Выберем вектор $p \gg 0$ как собственный вектор матрицы $\sum_{i=1}^{n_d} A_{di}^T$, который отвечает определенному собственному значению $\lambda\left(\sum_{i=1}^{n_d} A_{di}^T\right)$. Тогда

$$p^T x(t)\, e^t \le K + [e^{\tau_{\max}} - 1] \lambda \left(\sum_{i=1}^{n_d} A_{di}^T\right) \int_{0}^{t} p^T x(s_1)\, e^{s_1} ds_1, \tag{13}$$

где $K = V(x_0) + p^T [e^{\tau_{\max}} - 1] \lambda \left(\sum_{i=1}^{n_d} A_{di}^T\right) \int_{-\tau_{\max}}^{0} x(s_1) ds_1.$

Применяя к (13) неравенство Хейла–Лунелла, где

$$u(t) = p^T x(t)\, e^t, \quad \alpha(t) = K, \quad \beta(s) = [e^{\tau} - 1] \lambda \left(\sum_{i=1}^{n_d} A_{di}^T\right), \quad a = 0, \tag{14}$$

получаем $p^T x(t)\, e^t \le K e^{[e^{\tau_{\max}} - 1] \lambda \left(\sum_{i=1}^{n_d} A_{di}^T\right) t}, \quad t \ge 0,$ т.е.

$$p^T x(t) \le K e^{([e^{\tau_{\max}} - 1] \lambda \left(\sum_{i=1}^{n_d} A_{di}^T - 1\right) t}, \quad t \ge 0. \tag{15}$$

Итак, имеем следующий результат.

Теорема. Предположим, что неотрицательная система (1) такова, что существует вектор $p \gg 0$ — собственный вектор матрицы $\sum_{i=1}^{n_d} A_{di}^T$, для которого существует вектор $r \gg p$ — решение уравнения (4).

Тогда для произвольного решения (1) $x(t)$ имеет место неравенство (15).

Следствие. Если система (1) удовлетворяет условию теоремы и выполняется неравенство $[e^{\tau_{\max}} - 1]\lambda\left(\sum_{i=1}^{n_d} A_{di}^T\right) < 1$, то она экспоненциально асимптотически устойчива.

Проиллюстрируем метод на основе примера из фармакокинетики.

Пример. Модель общей анестезии. Рассматривается трехкомпартментная модель:

$$\begin{aligned} &x_1'(t) = -(a_{11} + a_{21} + a_{31})x_1(t) + a_{12}x_2(t-\tau_1) + a_{13}x_3(t-\tau_2), \\ &x_2'(t) = -a_{12}x_2(t) + a_{21}x_1(t-\tau_1), \\ &x_3'(t) = -a_{13}x_3(t) + a_{31}x_1(t-\tau_2), \qquad t \ge 0, \\ &x(t) = \varphi(t), \quad t \in [-\tau_{\max}, 0]. \end{aligned} \tag{16}$$

Здесь $x_1(t), x_2(t), x_3(t)$ — массы в граммах анестетического препарата пропофол в центральном компартменте и компартментах 2 и 3 соответственно, $\tau_1 > 0$ — время транспортировки препарата между центральным компартментом и периферическим компартментом 2 (мышечной тканью), $\tau_2 > 0$ — время транспортировки препарата между центральным компартментом и периферическим компартментом 3 (жировой тканью), $\tau_{\max} = \max\{\tau_1, \tau_2\}$, $a_{ij} > 0$, $i \ne j$, $i, j = \overline{1,3}$, — постоянные в мин$^{-1}$ перенесения препарата между компартментами, $a_{11} > 0$ — скоростная постоянная в мин$^{-1}$ метаболизма и элиминации препарата из центрального компартмента. Схема модели приведена на рис. 1.

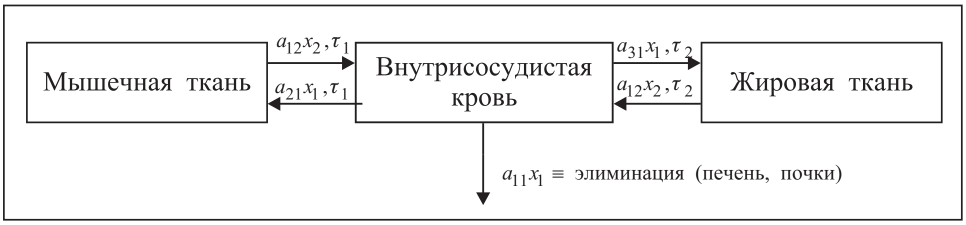

Рис. 1

Система (16) может быть представлена в виде (1) с вектором состояния $x = (x_1, x_2, x_3)^T$, где

$$A = \begin{bmatrix} -(a_{11} + a_{21} + a_{31}) & 0 & 0 \\ 0 & -a_{12} & 0 \\ 0 & 0 & -a_{13} \end{bmatrix}, \quad A_{d1} = \begin{bmatrix} 0 & a_{12} & 0 \\ a_{21} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad A_{d2} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & a_{13} \\ 0 & 0 & 0 \\ a_{31} & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Матрица $A_{d1}^T + A_{d2}^T$ имеет вид

$$A_{d2} = \begin{bmatrix} 0 & a_{21} & a_{13} \\ a_{12} & 0 & 0 \\ a_{13} & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Ее характеристический полином $x(\lambda) = -\lambda^3 + (a_{12} \cdot a_{21} + a_{13} \cdot a_{31})\lambda$, корнями которого являются собственные значения:

$$\lambda_1 = 0, \ \lambda_{2,3} = \pm\sqrt{a_{12} \cdot a_{21} + a_{13} \cdot a_{31}}.$$

Собственные векторы, которые отвечают собственным значениям $\lambda_{2,3}$, имеют вид x_1, $x_2 = \frac{a_{12}}{\lambda_{2,3}} x_1$, $x_3 = \frac{a_{13}}{\lambda_{2,3}} x_1$.

Поскольку нас интересует только положительной собственный вектор $p \gg 0$, целесообразно рассматривать лишь собственное значение

$$\lambda_2 = \sqrt{a_{12} \cdot a_{21} + a_{13} \cdot a_{31}}$$

и то семейство собственных векторов, которое к нему относится:

$$p = \begin{pmatrix} k \\ \frac{a_{12}}{\lambda_2} k \\ \frac{a_{13}}{\lambda_2} k \end{pmatrix}, \tag{17}$$

где $k > 0$ — произвольная постоянная, которая должна удовлетворять неравенству

$$(A^T + A_{d1}^T + A_{d2}^T) p \gg -p, \tag{18}$$

т.е.

$$A_p^T + \lambda_2 p + p \ll \bar{0}, \tag{19}$$

где $\bar{0}$ — ноль-вектор.

Подставляя (17) в (19), имеем:

$$\begin{gathered} -(a_{11} + a_{21} + a_{31})k + \lambda_2 k + k < 0, \\ -\frac{a_{12}^2}{\lambda_2} k + a_{12} k + \frac{a_{12}}{\lambda_2} k < 0, \\ -\frac{a_{13}^2}{\lambda_2} k + a_{13} k + \frac{a_{13}}{\lambda_2} k < 0, \end{gathered} \tag{20}$$

т.е., сократив неравенства на $k > 0$, получим

$$\begin{aligned} &\lambda_2 + 1 - a_{11} - a_{21} - a_{31} < 0, \\ &a_{12}\lambda_2 + a_{12} - a_{12}^2 < 0, \\ &a_{13}\lambda_2 + a_{13} - a_{13}^2 < 0. \end{aligned} \tag{21}$$

Рассмотрим следующие значения параметров системы (16):

$$\begin{gathered} a_{11} = 1{,}6, \quad a_{12} = 1{,}901, \quad a_{21} = 0{,}207, \quad a_{13} = 1{,}98, \\ a_{31} = 0{,}090, \quad \tau_1 = 0{,}5 \text{ мин}^{-1}, \quad \tau_2 = 0{,}75 \text{ мин}^{-1} \end{gathered} \tag{22}$$

и начальные условия:

$$x_1(t) = \begin{cases} 40, & t = 0 \\ 0, & t \in [-\tau_{\max}, 0), \end{cases} \quad x_2(t) = x_3(t) \equiv 0, \quad t \in [-\tau_{\max}, 0]. \tag{23}$$

Примем $\lambda_2 = 0{,}756$. В этом случае все неравенства (21) выполняются. Поэтому для нахождения экспоненциальной оценки применим теорему с собственным вектором $p = (1 \quad 2{,}514 \quad 2{,}619)^T$. Оценка (15) будет иметь вид $p^T x(t) \le 40 e^{-0{,}155t}$, $t \ge 0$.

На рис. 2 представлено решение системы (16) при значениях параметров (22) и начальных условиях (23) (кривые *1*, *2*, *3* соответствуют $x_1(t), x_2(t)$, $x_3(t)$. Его экспоненциальная оценка представлена на рис. 3.

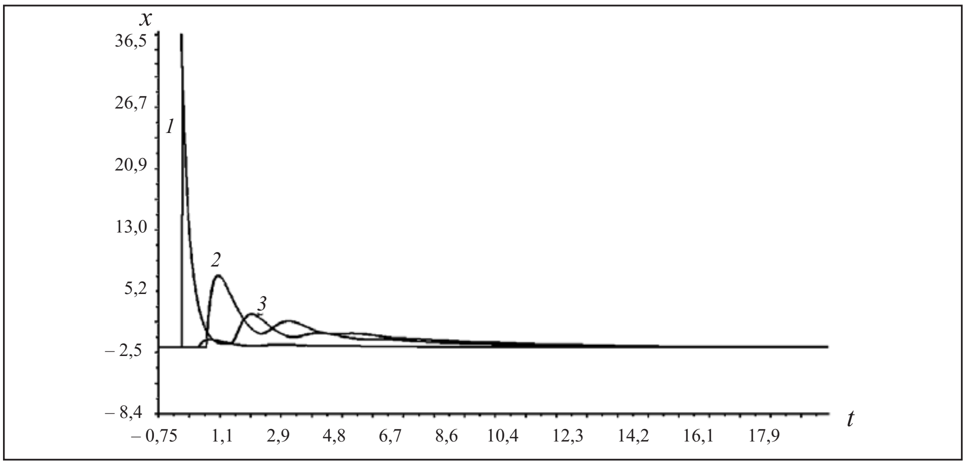

Рис. 2

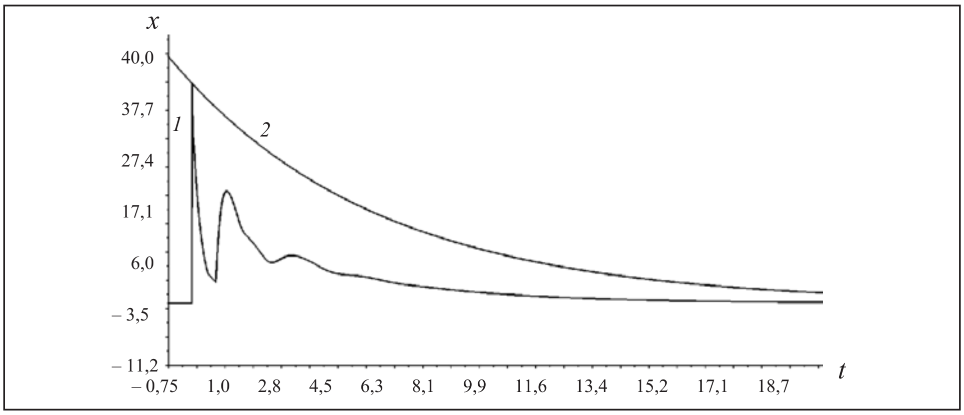

Рис. 3

Экспоненциальное оценивание выполняется для скалярного произведения $p^T x(t)$ для системы (16), где собственный вектор p имеет вид (17): *1* — скалярное произведение $p^T x(t)$, *2* — его экспоненциальная оценка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе описан метод построения экспоненциальной оценки решения линейной компартментной системы с запаздыванием. С этой целью использован линейный функционал Ляпунова–Красовского и неравенство Хейла–Лунелла. Результат проиллюстрирован фармакокинетической моделью из области анестезиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рожков В.И. Об оценке решения разностного уравнения // Тр. семинара по теории дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. — 1975. — Вып. 9. — С. 39–52.
2. Хусаинов Д.Я. Оценки решений линейных дифференциально-функциональных уравнений нейтрального типа // Укр. мат. журн. — 1991. — № 9. — С. 1123–1135.
3. Kertesz V. Stability evestigations and exponential estimations for functional differential equations of retarded type // Acta Mathematica Hungarica. — 1990. — **55**, N 3,4. — P. 365–378.
4. Хусаинов Д.Я., Марценюк В.П. Двухсторонние оценки решений линейных систем с запаздыванием // Докл. НАН Украины. — 1996. — № 8. — С. 8–13.
5. Wang T. Exponential stability and inequalities of solutions of abstract functional differential equations // J. Math. Analysis and Appl. — 2006. — **324**, N 2. — P. 982–991.
6. Haddad W.M., Chellaboina V. Stability theory for nonnegative and compartmental dynamical systems with time delay // Systems and Control Letters. — 2004. — **51**, N 5. — P. 335–361.

Поступила 21.05.2012
После доработки 25.10.2012