

**ПРО УМОВИ АСИМПТОТИЧНОЇ СТІЙКОСТІ В МОДЕЛЯХ
РОСТУ ПАТОЛОГІЧНИХ УТВОРЕНЬ НА ОСНОВІ
ДИНАМІКИ РІХАРДА**

В.П. МАРЦЕНЮК, О.А. БАГРІЙ-ЗАЯЦЬ

Розглянуто модель розвитку загального патологічного утворення на основі динаміки Ріхарда. Побудовано математичну модель росту патологічного утворення з урахуванням імунної відповіді. Перше рівняння описує зміну кількості клітин патологічного утворення в організмі людини. Друге рівняння описує ріст плазматичних клітин. Третє рівняння описує зміну кількості антитіл, які реагують із рецептором клітин патологічного утворення. Четверте рівняння описує ступінь пошкодження органу. Побудовано конструктивні умови асимптотичної стійкості для моделі розвитку загального патологічного утворення на основі динаміки Ріхарда. Досліджено умови локальної асимптотичної стійкості стаціонарного стану, що відповідає відсутності захворювання. Отримано достатні умови асимптотичної стійкості рівноважного стану моделі розвитку патологічного утворення в термінах коефіцієнтів характеристичного рівняння. Проведено чисельний аналіз розробленої моделі, а отримані математичні результати проаналізовано для конкретних параметрів моделі розвитку патологічного утворення.

ВСТУП

Останнім часом збільшується увага дослідників до проблеми розвитку патологічних утворень у людському організмі. Актуальною є розробка адекватних математичних моделей росту клітинних популяцій. Оскільки патологічні процеси переважно описуються нелінійними диференціальними рівняннями, які не мають аналітичних розв'язків, то доводиться шукати методи, відмінні від аналітичного інтегрування диференціальних рівнянь. Поряд із використанням чисельних методів розв'язування диференціальних рівнянь часто можна виявити важливі якісні властивості розв'язків нелінійних рівнянь, не розв'язуючи їх явно. До таких якісних властивостей належить стійкість розв'язків рівнянь.

У роботах [1, 2] досліджено стійкість моделей на основі динаміки Гомперца, що застосовувалися для дослідження процесів росту пухлин. Зокрема в [2] розглянуто питання стійкості в моделі протипухлинного імунітету з урахуванням порушення функціонування органа-мішені за допомогою метода вироджених функціоналів Ляпунова. У той же час не досліджено умови стійкості, коли ріст популяцій патологічних клітин підлягає більш загальній динаміці Ріхарда [3].

Мета роботи — побудова конструктивних умов асимптотичної стійкості в моделях росту патологічних утворень у людському організмі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розглядається модель розвитку патологічного утворення на основі динаміки Ріхарда. У моделі враховуються наступні визначальні для перебігу процесу чинники:

- Концентрація клітин патологічного утворення $L(t)$.
- Концентрація антитіл $F(t)$. Під антитілами розуміють субстрати імунної системи, що нейтралізують рецептори клітин патологічного утворення.
- Концентрація плазматичних клітин $C(t)$. Це популяція носіїв і виробників антитіл.
- Відносна характеристика росту патологічного утворення $m(t)$.

За відсутності жодного лікуючого впливу маємо таку систему диференціальних рівнянь:

$$\frac{dL(t)}{dt} = \alpha_L L(t) \left[1 - \left(\frac{L(t)}{\theta_L} \right)^n \right] - \gamma_L F(t) L(t), \quad (1)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m) \alpha L(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_C (C(t) - C_0), \quad (2)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = b_f C(t) - (\mu_f + \eta \gamma_L L(t)) F(t), \quad (3)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma L(t) - \mu_m m(t). \quad (4)$$

Тут $L(t)$ — кількість клітин патологічного утворення; $C(t)$ — концентрація плазматичних клітин; $F(t)$ — концентрація специфічних антитіл; $m(t)$ — ступінь ушкодженості органа; γ_L — коефіцієнт, що визначає ймовірність нейтралізації (руйнування) клітини патологічного утворення антитілом; b_f — швидкість виробництва антитіл однією плазматичною клітиною; α_L — коефіцієнт, що зумовлює ймовірність зустрічі антиген-антитіло; μ_C — коефіцієнт, обернений до часу життя плазматичних клітин; μ_f — коефіцієнт, обернено пропорційний до часу розпаду антитіл; μ_m — коефіцієнт, що враховує швидкість відновлення пошкодженого органу; η — число специфічних антитіл, що потрібно для нейтралізації одного антигена; σ — коефіцієнт, що визначає швидкість загибелі клітин за рахунок пошкоджуючої дії антигенів; $\xi(m)$ — неперервна незростаюча функція ($0 \leq \xi(m) \leq 1$), що характеризує порушення нормального функціонування імунної системи через значне пошкодження органа-мішені; α — коефіцієнт, що зумовлює ймовірність зустрічі антиген-антитіло; τ — фаза запізнення (час, за який здійснюється формування каскаду плазматичних клітин).

Перераховані параметри є додатні й специфічні, як для виду рецептора, так і для органа і для конкретного організму.

Припустимо, що $L(t), C(t), F(t), m(t) \in C^1[t_0, \infty)$. Задано неперервні початкові умови на $t \in [t_0 - \tau, t_0)$: $L(t) = L^0(t)$, $C(t) = C^0(t)$, $F(t) = F^0(t)$, $m(t) = m^0(t)$.

Позначимо через $\Omega = \{(L, C, F, m) \in R_+^4\}$ біологічно значущу область, яка є додатньо інваріантною для системи (5), оскільки векторне поле на границі Ω не виходить назовні Ω .

Знайдемо стани рівноваги системи:

$$\begin{cases} \alpha_L L \left[1 - \left(\frac{L}{\theta_L} \right)^n \right] - \gamma_L FL = 0, \\ \xi(m) \alpha LF - \mu_C (C - C_0) = 0, \\ b_f C - (\mu_f + \eta \gamma_L L) F = 0, \\ \sigma L - \mu_m m = 0. \end{cases} \quad (5)$$

Розв'язками (5) будуть $E_0 = \left(0, C_0, \frac{b_f C_0}{\mu_f}, 0 \right)$ та стаціонарні стани вигляду

$$E^* = (L^*, C^*, F^*, m^*), \text{ де } L^* = e^z, \quad C^* = \frac{(e^z \eta \gamma_L + \mu_F) \mu_C C_0}{-b_f \alpha e^z + \mu_F \mu_C + \eta \gamma_L e^z \mu_C},$$

$$F^* = \frac{b_f \mu_C C_0}{b_f \alpha e^z + \mu_f \mu_C}, \quad m^* = \frac{\sigma}{\mu_C} e^z. \text{ Тут } z \text{ — корінь даного рівняння}$$

$$zn - \ln \frac{-\alpha_L b_f \alpha e^z + \alpha_L \mu_f \mu_C + \alpha_L \eta \gamma_L e^z \mu_C - \gamma_L b_f \mu_C C_0}{\alpha_L (-b_f \alpha e^z + \mu_f \mu_C + \eta \gamma_L e^z \mu_C)} - n \ln \theta_L = 0.$$

Стаціонарний стан $E_0 = \left(0, C_0, \frac{b_f C_0}{\mu_f}, 0 \right)$ відповідає відсутності захворювання (патологічного утворення). Параметр C_0 відповідає за кількість

плазматичних клітин в організмі у нормі, а $\frac{b_f C_0}{\mu_f}$ — кількість антитіл, що є в нормі за відсутності патологічного утворення. При цьому патологічних клітин немає — тому орган неушкоджений.

Кількість стаціонарних станів вигляду $E^* = (L^*, C^*, F^*, m^*)$ залежить від значення параметра n . Біологічний зміст мають лише додатні значення розв'язків, які відповідають хронічному захворюванню різного ступеня важкості. Коли $n=0$ система (5) має єдиний стаціонарний розв'язок —

$$E_0 = \left(0, C_0, \frac{b_f C_0}{\mu_f}, 0 \right). \text{ Зауважимо, що у випадку } n=1 \text{ кількість стаціонарних станів визначається коренями рівняння другого ступеня:}$$

$$A(z) = a_1 z^2 + a_2 z + a_3,$$

де

$$a_1 = \alpha\theta_L\gamma_L b_f - \mu_C\eta\gamma_L^2\theta_L, \quad a_2 = \alpha_L\mu_f\mu_C - \alpha\theta_L\alpha_L b_f + \mu_C\eta\gamma_L\theta_L\alpha_L, \\ a_3 = -\mu_C C_0 b_f \alpha_L.$$

У випадку $n = 2$ кількість стаціонарних станів визначається коренями рівняння третього степеня:

$$B(z) = b_1 z^3 + b_2 z^2 + b_3 z + b_4,$$

де

$$b_1 = b_f \alpha \alpha_L - \alpha_L \eta \gamma_L \mu_C, \quad b_2 = \mu_f \alpha_L \mu_C, \\ b_3 = -b_f \alpha \alpha_L + \alpha_L \eta \gamma_L \theta_L^2 \mu_C, \quad b_4 = -b_f \mu_C C_0 \gamma_L \theta_L^2 + \mu_f \alpha_L \theta_L^2 \mu_C.$$

При довільному натуральному значенні параметра n система (5) має $n + 2$ розв'язки, проте їх потрібно аналізувати, оскільки вони можуть не мати біологічного змісту.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТІЙКОСТІ СТАНУ РІВНОВАГИ E^*

Здійснивши лінеаризацію системи в околі точки (L^*, C^*, F^*, m^*) , отримуємо лінійну систему зі сталими коефіцієнтами:

$$\frac{dx_1}{dt} = (\alpha_L - (n+1)\alpha_L \left(\frac{L^*}{\theta_L}\right)^n - \gamma_L F^*)x_1 - \gamma_L L^* x_2, \quad (6)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \xi(m^*)\alpha F^* x_1(t-\tau) + \xi(m^*)\alpha L^* x_3(t-\tau) - \mu_C x_2 + \alpha L^* F^* \frac{d\xi(m)}{dm} x_4, \quad (7)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = b_f x_2 - \mu_f x_3 - \eta \gamma_L L^* x_3 - \eta \gamma_L F^* x_1, \quad (8)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = \alpha x_1 - \mu_m x_4. \quad (9)$$

Характеристичне рівняння отриманої лінійної системи (6)–(9) є рівнянням четвертого ступеня:

$$\lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4 + b_1 \lambda^2 e^{-\lambda\tau} + b_2 \lambda e^{-\lambda\tau} + b_3 e^{-\lambda\tau} = 0, \quad (10)$$

де

$$a_1 = \mu_C + \mu_m + \mu_f + \eta \gamma_L^* - \alpha_L + (n+1)\alpha_L (L^*/\theta_L)^n + \gamma_L F^*, \\ a_2 = \mu_C \mu_f + \mu_C \mu_m + \mu_m \mu_f + \mu_C \eta \gamma_L^* + \mu_m \eta \gamma_L^* - \\ - \alpha_L \eta \gamma_L^* + (n+1)\alpha_L (L^*/\theta_L)^n \eta \gamma_L^* + \\ + \gamma_L F^* \eta \gamma_L^* - \alpha_L \mu_C - \alpha_L \mu_f - \alpha_L \mu_m + (n+1)\alpha_L (L^*/\theta_L)^n (\mu_C + \mu_f) + \\ + (n+1)(L^*/\theta_L)^n \mu_m + \mu_C \gamma_L F^* + \mu_f \gamma_L F^* + \mu_m \gamma_L F^* + \eta \gamma_L F^* L^*, \\ a_3 = \mu_C \mu_f \mu_m + \mu_C \mu_m \eta \gamma_L^* + (-\alpha_L + (n+1)\alpha_L (L^*/\theta_L)^n + \gamma_L F^*) (\mu_C \mu_f + \mu_C \eta \gamma_L^* +$$

$$\begin{aligned}
 & + \mu_m \mu_C + \mu_m \mu_f - \mu_m \eta \gamma L^* + (n+1) \alpha_L (L^* / \theta_L)^n \eta \gamma L^* + \eta \gamma \gamma_L F^* L^* (\mu_C + \mu_m), \\
 a_4 & = (\mu_C \mu_f \mu_m + \mu_C \mu_m \eta \gamma L^*) (-\alpha_L + (n+1) \alpha_L (L^* / \theta_L)^n + \gamma_L F^*) + \\
 & + \eta \gamma \gamma_L F^* L^* \mu_C \mu_m + \sigma b_f \gamma_L \alpha F^* L^* \frac{d\xi(m^*)}{dm}, \\
 b_1 & = -b_f \xi(m^*) \alpha L^*, \\
 b_2 & = b_f \xi(m^*) \alpha L^* (2\gamma_L F^* - \mu_m - \alpha_L + (n+1) \alpha_L (L^* / \theta_L)^n), \\
 b_3 & = b_f \xi(m^*) \alpha L^* (-\alpha_L + (n+1) \alpha_L (L^* / \theta_L)^n + 2\gamma_L F^*).
 \end{aligned}$$

При вивченні розміщення коренів рівняння буде використано наступний результат, доведений в роботі [4] із використанням теореми Руше [5].

Лема 1. Для експоненціального полінома

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

де $\tau_i \geq 0$ ($i = 1, 2, \dots, m$) та $p_j^{(i)}$ ($i = 0, 1, \dots, m-1$; $j = 1, 2, \dots, n$) 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, коли нуль з'являється на уявній осі або перетинає її.

Зрозуміло, що iw ($w > 0$) буде коренем рівняння (10) тоді й тільки тоді, коли:

$$\begin{aligned}
 w^4 - ia_1 w^3 - a_2 w^2 + ia_3 w + a_4 - b_1 w^2 (\cos w\tau - i \sin w\tau) + \\
 + ib_2 w (\cos w\tau - i \sin w\tau) + b_3 (\cos w\tau - i \sin w\tau) = 0.
 \end{aligned}$$

Розділяючи дійсну та уявну частини, маємо:

$$\begin{aligned}
 w^4 - a_2 w^2 + a_4 & = b_1 w^2 \cos w\tau - b_2 w \sin w\tau - b_3 \cos w\tau, \\
 a_1 w^3 + a_3 w & = -b_1 w^2 \sin w\tau - b_2 w \cos w\tau + b_3 \sin w\tau. \tag{11}
 \end{aligned}$$

Додаючи квадрати обох рівнянь (11), маємо:

$$\begin{aligned}
 w^8 + (a_1^2 - 2a_2)w^6 + (a_2^2 + 2a_4 + 2a_1 a_3)w^4 + (a_3^2 - 2a_2 a_4)w^2 + a_4^2 & = \\
 = b_1^2 w^4 + b_2^2 w^2 + b_3^2 - 2b_1 b_3 w^2,
 \end{aligned}$$

тобто

$$\begin{aligned}
 w^8 + (a_1^2 - 2a_2)w^6 + (a_2^2 + 2a_4 + 2a_1 a_3 - b_1^2)w^4 + \\
 + (a_3^2 - 2a_2 a_4 - b_2^2 + 2b_1 b_3)w^2 + (a_4^2 - b_3^2) & = 0. \tag{12}
 \end{aligned}$$

Покладемо $z = w^2$ та введемо позначення

$$p = a_1^2 - 2a_2, \quad q = a_2^2 + 2a_4 + 2a_1a_3 - b_1^2,$$

$$r = a_3^2 - 2a_2a_4 - b_2^2 + 2b_1b_3, \quad s = a_4^2 - b_3^2.$$

Тоді рівняння (12) набуває вигляду:

$$z^4 + pz^3 + qz^2 + rz + s = 0. \quad (13)$$

Твердження 1. Якщо $s < 0$, то рівняння (13) має принаймні один додатній розв'язок.

Доведення. Позначимо

$$h(z) = z^4 + pz^3 + qz^2 + rz + s. \quad (14)$$

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 $s \geq 0$, та рівняння (13) має додатні дійсні корені, то

$$\Delta = \xi^2 / 4 + \eta_3 / 27 \geq 0, \quad (15)$$

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

Доведення. Із (14) маємо

$$\frac{dh(z)}{dz} = 4z^3 + 3pz^2 + 2qz + r.$$

Покладемо

$$4z^3 + 3pz^2 + 2qz + r = 0. \quad (16)$$

Тоді три корені рівняння (16) (із врахуванням кратності) можуть бути знайдені за формулою Кардано [5]:

$$z_{1,2,3} = \sqrt[3]{-\xi/2 + \sqrt{\xi^2/4 + \eta^3/27}} + \sqrt[3]{-\xi/2 - \sqrt{\xi^2/4 + \eta^3/27}}. \quad (17)$$

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 (16) не має дійсних коренів. Отже, функція $h(z)$ є зростаючою. З умови $h(0) = s \geq 0$ випливає, що рівняння (13) не має додатних дійсних коренів. Отримали суперечність, що й доводить справедливість твердження

У випадку, коли $\Delta \geq 0$, серед коренів z_1, z_2, z_3 згідно з формулами 17 існує принаймні один, який є локальним мінімумом $h(z)$.

Позначимо:

$$z^* = \arg \min h(z_i), \quad i = \overline{1,3}.$$

Твердження 3. Якщо $s \geq 0$, то рівняння (13) має додатні корені тоді й тільки тоді, коли $z^* > 0$ та $h(z^*) \geq 0$.

Доведення. Достатність твердження є очевидною. Під час доведення необхідності скористаємося доведенням від супротивного. Тобто, припустимо, що рівняння (13) має додатні корені, але при цьому або $z^* \leq 0$, або $z^* > 0$ та $h(z^*) < 0$.

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

Отже, в загальному випадку маємо:

Лема 2. Якщо $s < 0$, то рівняння (13) має принаймні один додатний корінь.

Якщо $s \geq 0$, то рівняння (13) має додатні корені тоді і тільки тоді, коли $z^* > 0$ та $h(z^*) \geq 0$. Якщо ж $s < 0$ та $\Delta < 0$, то рівняння (13) не має додатних коренів.

Припустимо, що рівняння (13) має додатні корені. Не обмежуючи загальності, припустимо, що воно має чотири додатні корені, які позначимо відповідно z_1, z_2, z_3, z_4 . Тоді рівняння (12) має чотири додатні корені:

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

Позначимо

$$\tau_k^{(j)} = \frac{1}{w_k} \left[\arcsin \frac{a_1 w_k^3 + a_3 w_k}{\sqrt{b_2^2 w_k^2 + (b_3 - b_1 w_k^2)^2}} - \varphi + 2(j-1)\pi \right], \quad k = 1, 2, 3, 4, \quad j = 0, 1, \dots$$

Тут φ є розв'язком таких рівнянь:

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

Тоді, як випливає з другого рівняння (11), $\pm i w_k$ є парами чисто уявних коренів рівняння (10) при $\tau = \tau_k^{(j)}$, $k = 1, 2, 3$, $j = 0, 1, \dots$. Зрозуміло, що

$$\lim_{j \rightarrow \infty} \tau_k^{(j)} = \infty, \quad k = 1, 2, 3.$$

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

Далі розглянемо гурвіціан

$$A = \begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 \\ a_3 + b_2 & a_2 + b_1 & a_1 & 1 \\ 0 & a_4 + b_3 & a_3 + b_2 & a_2 + b_1 \\ 0 & 0 & 0 & a_4 + b_3 \end{vmatrix}. \quad (18)$$

Теорема 1. Припустимо, що всі головні мінори гурвіціана (18) додатні. Якщо $s \geq 0$ та $\Delta < 0$, тоді всі корені рівняння (10) мають від'ємні дійсні частини при всіх $\tau \geq 0$. Якщо $s < 0$ або $s \geq 0$, $z^* > 0$ та $h(z^*) \leq 0$, тоді всі корені рівняння (10) мають від'ємні дійсні частини при $\tau \in [0, \tau_0)$.

Доведення. При $\tau = 0$ рівняння (10) набуває вигляду

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + (a_2 + b_1)\lambda^2 + (a_3 + b_2)\lambda + (a_4 + b_3) = 0. \quad (19)$$

За критерієм Рауса-Гурвіца всі корені рівняння (19) мають від'ємні дійсні частини тоді і тільки тоді, коли всі головні мінори гурвіціана (18) додатні.

Якщо $s \geq 0$ та $\Delta < 0$, то за лемою 2 рівняння (10) не має коренів із нульовою дійсною частиною для всіх $\tau \geq 0$. Коли $\tau < 0$ або $s \geq 0$, $z^* > 0$ та $h(z^*) \leq 0$, то за лемою 2 маємо, що коли $\tau \neq \tau_k^{(j)}$, $k=1,2,3$, $j \geq 1$, то рівняння (10) не має коренів із нульовою дійсною частиною й τ_0 є мінімальним значенням τ таким, що рівняння (10) має чисто уявні корені. Згідно з лемою 1 коренів із додатньою дійсною частиною рівняння (10) при цьому не має. Теорему доведено.

Доведений вище результат можна переформулювати в термінах коефіцієнтів моделі росту патологічного утворення, таким чином отримавши достатню умову стійкості.

Теорема 2. Припустимо, що коефіцієнти моделі росту патологічного утворення (5) задовольняють умови теореми 1.

Тоді, якщо $s \geq 0$ та $\Delta < 0$, то стан рівноваги (V^*, F^*, C^*, m^*) системи ЗДР (5) є абсолютно стійким (асимптотично стійким для всіх $\tau \geq 0$). Якщо $s < 0$ або $s \geq 0$, $z^* > 0$ та $h(z^*) \leq 0$, тоді стан рівноваги (V^*, F^*, C^*, m^*) системи ЗДР (5) є асимптотично стійким при $\tau \in [0, \tau_0)$.

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

ЧИСЕЛЬНИЙ ЕКСПЕРИМЕНТ

Проведемо дослідження стійкості стану E_0 на конкретному прикладі. Зауважимо, що дослідження стану E_0 визначається значенням C_0 . Розглянемо два випадки.

1. **Випадок** $C_0 = 0$. В такому разі $E_0 = (0, 0, 0, 0)^T$ й дослідження зводиться до вивчення коренів характеристичного рівняння четвертого порядку:

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0, \quad (20)$$

де

$$a_1 = \mu_C + \mu_m + \mu_f - \alpha_L, \quad a_2 = \mu_C\mu_f + \mu_C\mu_m + \mu_m\mu_f - \alpha_L\mu_C - \alpha_L\mu_f - \alpha_L\mu_m,$$

$$a_3 = \mu_C\mu_f\mu_m - \alpha_L(\mu_C\mu_f + \mu_m\mu_C + \mu_m\mu_f), \quad a_4 = -\mu_C\mu_f\mu_m\alpha_L.$$

Тоді корені рівняння (20) такі:

$$\lambda_1 = -\mu_m, \quad \lambda_2 = -\mu_f, \quad \lambda_3 = -\mu_C, \quad \lambda_4 = \alpha_L.$$

Враховуючи додатність параметрів системи, бачимо, що завжди існує одне власне значення $\lambda_4 = \alpha_L > 0$, яке вказує на нестійкість стану E_0 . Зауважимо, що нестійкість стану E_0 у випадку $C_0 = 0$ вказує на невідворотній ріст патологічного утворення незважаючи на протидію імунної системи.

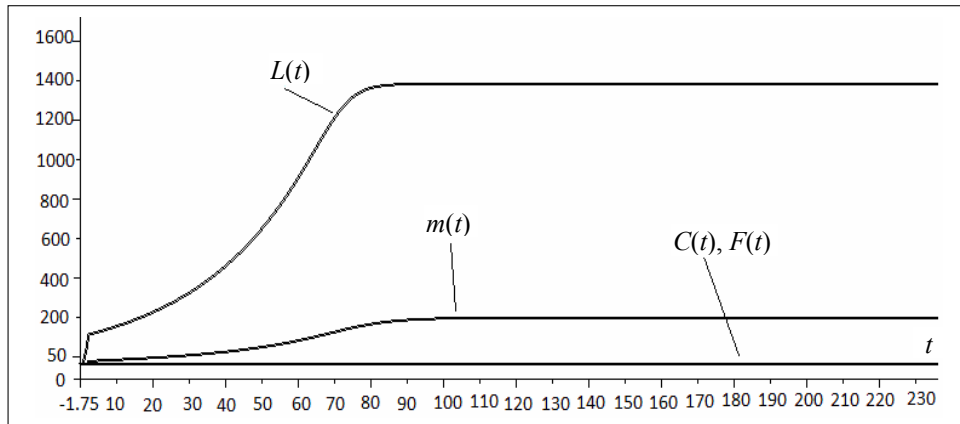


Рис. 1. Чисельне моделювання системи (1)–(4) у випадку $C_0 = 0$

На рис. 1 показано розв’язки системи (1)–(4) для значень параметрів:

$$\alpha_L = 0,00396; \quad \theta_L = 14; \quad \gamma_L = 0,008; \quad \alpha = 1; \quad \mu_C = 0,5; \quad \mu_f = 0,17;$$

$$\eta = 10; \quad \mu_m = 0,12; \quad b_f = 1; \quad \sigma = 10; \quad n = 8; \quad \xi(m) = 1; \quad C_0 = 0.$$

Якщо в організмі людини в нормі немає специфічних антитіл до даного виду патологічних клітин ($C_0 = 0$), то патологічне утворення зростає, а кількість патологічних клітин збільшується до певної межі насичення.

2. Випадок $C_0 > 0$. У такому разі $E_0 = \left(0, C_0, \frac{b_f C_0}{\mu_f}, 0 \right)$ й дослідження

зводиться до вивчення коренів характеристичного рівняння четвертого порядку:

$$\lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4 = 0, \quad (21)$$

де

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_C + \mu_m + \mu_f - \alpha_L + \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f}, \\ a_2 &= \mu_C \mu_f + \mu_C \mu_m + \mu_m \mu_f - \alpha_L \mu_C - \alpha_L \mu_f - \alpha_L \mu_m + \\ &+ \mu_C \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f} + \mu_f \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f} + \mu_m \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f}, \\ a_3 &= \mu_C \mu_f \mu_m + \left(-\alpha_L + \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f} \right) (\mu_C \mu_f + \mu_m \mu_C + \mu_m \mu_f), \end{aligned}$$

$$a_4 = \mu_C \mu_f \mu_m \left(-\alpha_L + \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f} \right).$$

Корені рівняння (21) такі:

$$\lambda_1 = -\mu_m, \lambda_2 = -\mu_f, \lambda_3 = -\mu_C, \lambda_4 = \frac{-\gamma_L b_f C_0 + \alpha_L \mu_f}{\mu_f}.$$

Бачимо, що власні значення $\lambda_i < 0, i=1,2,3,4$ у випадку $\gamma_L b_f C_0 > \alpha_L \mu_f$, що вказує на стійкість стану E_0 . Зауважимо, що стійкість стану E_0 у випадку $C_0 > 0$ вказує на протидію імунної системи росту патологічного утворення.

На рис. 2 показано розв'язки системи (1)–(4) для значень параметрів:

$$\alpha_L = 0,00396; \theta_L = 14; \gamma_L = 0,008; \alpha = 1; \mu_C = 0,5; \mu_f = 0,17;$$

$$\eta = 10; \mu_m = 0,12; b_f = 1; \sigma = 10; n = 8; \xi(m) = 1; C_0 = 1.$$

Покладемо $\tau = 0,1$. Маємо випадок, що відповідає стійкому розв'язку (рис. 2).

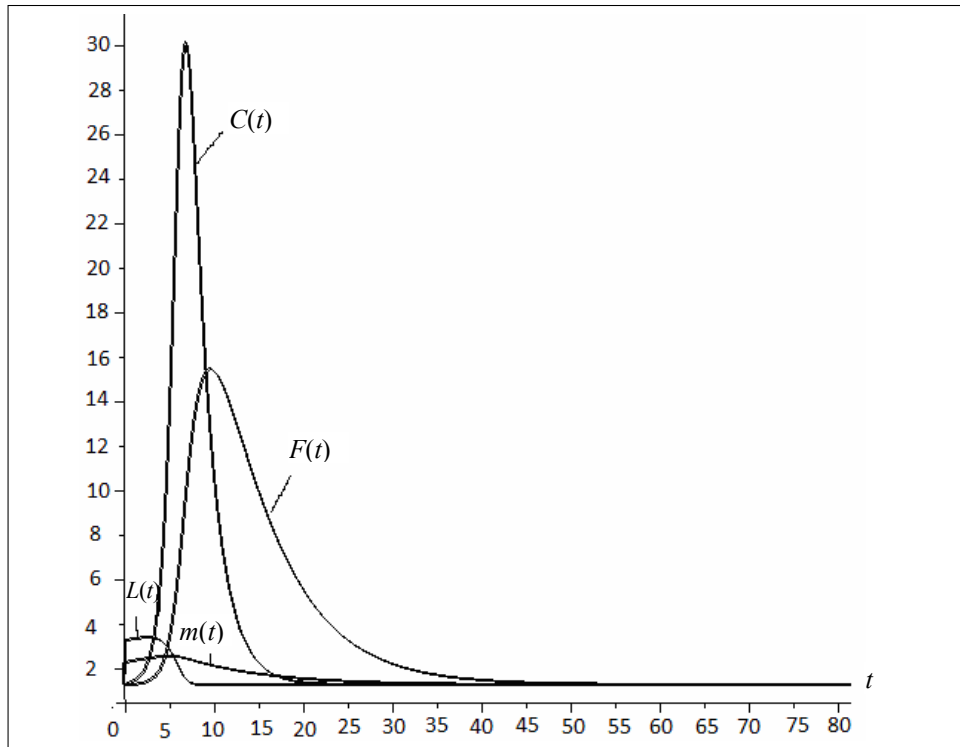


Рис. 2. Чисельне моделювання системи (1)–(4) у випадку $C_0 = 1$ та $\tau = 0,1$

У наступному прикладі покладемо $\tau = 2$ (рис. 3). Спостерігається періодичний розв'язок.

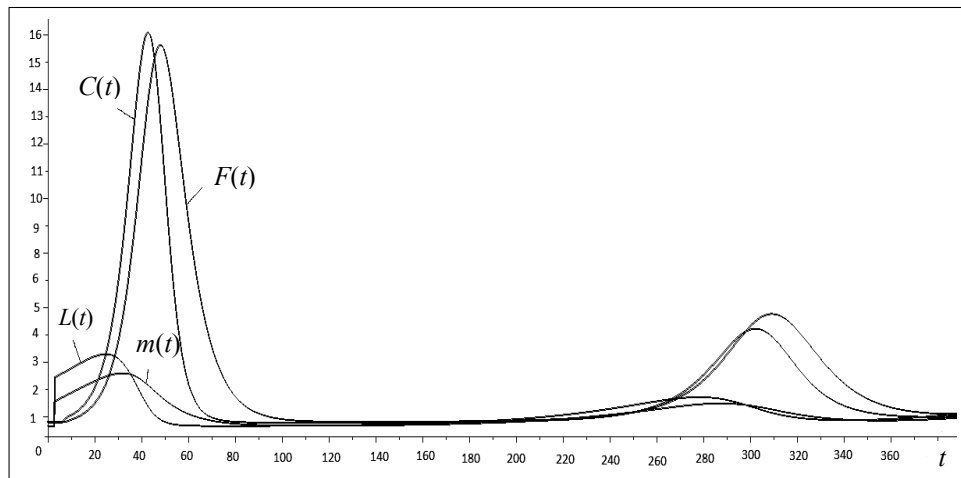


Рис. 3. Чисельне моделювання системи (1)–(4) у випадку $C_0 = 1$ та $\tau = 2$

Якщо в організмі людини в нормі є плазматичні клітини, що виробляють специфічні антитіла до даного виду патологічних клітин ($C_0 > 0$), то імунна система бореться зі ростом патологічного утворення.

Графічне представлення (рис. 2, 3) отриманого результату показує, що ріст патологічного утворення $L(t)$ зумовлює збільшення кількості антитіл $F(t)$ із деяким запізненням у часі. Організм бореться з захворюванням і переводить хворобу в хронічний стан.

За допомогою програмного пакету INTEGRA-POST було здійснене чисельне інтегрування системи (1)–(4) з використанням методу Адамса 4-го порядку (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 6027, 30.07.2002, Державний департамент інтелектуальної власності МОН України).

ВИСНОВКИ

Отже, в роботі вивчаються питання стійкості моделей розвитку патологічних утворень на основі динаміки Ріхарда. Вказано шляхи вивчення стійкості узагальненої моделі динаміки Ріхарда. Досліджено умови локальної асимптотичної стійкості стаціонарного стану, що відповідає відсутності патологічного утворення. Отримано достатні умови асимптотичної стійкості рівноважного стану моделі розвитку патологічного утворення в термінах коефіцієнтів характеристичного рівняння. Проведено чисельний аналіз розробленої моделі, а отримані математичні результати проаналізовано для конкретних параметрів моделі розвитку патологічного утворення. Показано, якщо в нормі в організмі людини немає специфічних антитіл до даного виду патологічних клітин, то патологічне утворення росте, а кількість патологічних клітин збільшується до певної межі насичення, а якщо в організмі людини в нормі є плазматичні клітини, що виробляють специфічні антитіла до даного виду патологічних клітин, то імунна система бореться з ростом патологічного утворення

ЛІТЕРАТУРА

1. *Марценюк В.П.* Построение и изучение устойчивости модели противоопухолевого иммунитета // Кибернетика и системный анализ. — 2004. — № 5. — С. 123–130.
2. *Марценюк В.П.* Об устойчивости в модели иммунной защиты с учетом нарушения функционирования органа–мишени: метод вырожденных функционалов Ляпунова // Кибернетика и системный анализ. — 2004. — № 1. — С. 153–164.
3. *Richards F.J.* A flexible growth function for empirical use// Journal of experimental botany. — 1959. — **10** (29). — P. 290–300.
4. *Sabatier J.-P., Guaydier-Souquieres Laroche D.* Bone Mineral Acquisition During Adolescence and Early Adulthood: A Study in 574 Healthy Female 10–24 Years of Age // Osteoporosis Int. — 1996. — **6**, № 2. — P. 141–148.
5. *Dieudonne J.* Foundation of Modern Analysis. — NY: Academic Press, 1960. — 407 с.
6. *Демидович Б.П.* Лекции по математической теории устойчивости. — М.: Наука, 1967. — 472 с.

Надійшла 23.01.2012