УДК 519.6, 577.27

Об одном обобщении базовой модели иммунологии

И. В. Бойков[1], Ю. Ф. Захарова[1], А. А. Дмитриева[1]

Пензенский государственный университет[1]

Аннотация. В данной работе предложены обобщения базовой модели иммунологии, в которых учитывается внутривидовая борьба антигенов за среду обитания. Исследована устойчивость по Ляпунову моделей. Построены вычислительные схемы и проведено численное моделирование различных биологических ситуаций.
Ключевые слова: обыкновенные дифференциальные уравнения с запаздываниями, математическая модель иммунологии, устойчивость.

1. Введение

В настоящее время наиболее общие закономерности функционирования иммунной системы представлены в базовой математической модели иммунологии, предложенной Г. И. Марчуком [1]. Эта модель описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздываниями

$$
\begin{gathered}
\frac{dV(t)}{dt} = (\beta - \gamma F(t))V(t), \\
\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m)\alpha V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_C(t)(C(t) - C^*), \\
\frac{dF(t)}{dt} = \rho C(t) - (\mu_f + \eta\gamma V(t))F(t), \qquad (1.1) \\
\frac{dm(t)}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t),
\end{gathered}
$$

где $V(t)$ – концентрация патогенных размножающихся антигенов, $F(t)$ - концентрация антител, $C(t)$ - концентрация плазматических клеток, $m(t)$ - относительная характеристика пораженного органа.

Коэффициенты системы положительны и отражают динамику развития иммунного ответа на инородное вмешательство.

Отличительные особенности модели Марчука заключаются в следующем: 1) в основу построения модели положена клонально-селекционная теория Бернетта; 2) введено уравнение, описывающее степень повреждения органа-мишени; 3) учитывается запаздывание в развитии иммунного ответа.

Многочисленные работы посвящены исследованию модели Марчука и биологическим интерпретациям её различных решений [1], [2], [3].

Имеется ряд модификаций модели Марчука. В частности, в работах авторов [4], [5], исследуются обобщённые модели (базовая, иммунного ответа на вирусное и бактериальное заболевания), параметры которых зависят от времени.

В данной работе предложены обобщения базовой модели иммунологии, в которых учитывается внутривидовая борьба антигенов за среду обитания. Исследована устойчивость по Ляпунову моделей. Построены вычислительные схемы и проведено численное моделирование различных биологических ситуаций.

2. Обобщения базовой модели иммунологии

Модель Лотки - Вольтерра (иначе модель «хищник-жертва») положена в основу описания различных процессов биологии, экологии, медицины, техники и ряда других наук.

Эта модель имеет вид

$$\frac{dN}{dt} = aN - bNP,$$
$$\frac{dP}{dt} = -dP + cNP, \qquad (2.1)$$

где N – популяция жертв, P – популяция хищников, a, b, c, d – положительные константы.

Решение системы (2.1) позволило установить несколько нетривиальных биологических закономерностей, в частности, принцип Вольтерра [6].

Недостатком системы (2.1) является её «грубость» в терминологии В. И. Арнольда [7].

Мягкая модификация модели «хищник-жертва» имеет вид

$$\frac{dN}{dt} = aN - bNP + \varepsilon f(P,N),$$
$$\frac{dP}{dt} = -dP + cNP + \varepsilon q(P,N), \quad 0 < \varepsilon \le 1, \qquad (2.2)$$

Здесь функции $f(P,N)$ и $q(P,N)$ описывают внутривидовую борьбу жертв и хищников соответственно.

Наличие этих дополнительных, малых по абсолютной величине, слагаемых позволяет наблюдать новые биологические эффекты.

Отметим что внутривидовая борьба может моделироваться не только малыми по абсолютной величине слагаемыми. В частности, в задачах морской экологии логистические возмущения могут быть достаточно велики, причём эти возмущения имеют экспериментальное подтверждение.

Переход в моделях типа Лотки - Вольтерра к мягким в смысле Арнольда моделям и учёт внутривидовой борьбы антигенов за среду обитания, приводит к следующему обобщению базовой модели иммунологии

$$\frac{dV(t)}{dt} = (\beta(t) - \gamma(t)F(t))V(t) + q_1(F(t),V(t)),$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m(t))\alpha(t)V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_C(t)(C(t)-C^*) + q_2(F(t),V(t)),$$
$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho(t)C(t) - (\mu_f(t) + \eta(t)\gamma(t)V(t))F(t) + q_3(F(t),V(t)), \qquad (2.3)$$
$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma(t)V(t) - \mu_m(t)m(t).$$

Естественно рассмотреть частный случай модели (2.3):

$$\frac{dV(t)}{dt} = (\beta(t) - \gamma(t)F(t))V(t) - \gamma_1(t)V^2(t),$$
$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m(t))\alpha(t)V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_C^1(t)(C(t)-C^*) - \mu_C^2(t)(C(t)-C^*)^2 \operatorname{sgn}(C(t)-C^*),$$
$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho(t)C(t) - (\mu_f(t) + \eta(t)\gamma(t)V(t))F(t), \qquad (2.4)$$
$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma(t)V(t) - \mu_m(t)m(t).$$

В первом уравнении вычитаемое - $\gamma_1(t)V^2(t)$ описывает внутривидовую борьбу антигенов за биологический материал для своего размножения.

Аналогично, выражение $\mu_C^2(t)(C(t)-C^*)^2\operatorname{sgn}(C(t)-C^*)$ во втором уравнении моделирует ограниченность ресурсов организма при образовании плазматических клеток.

Для моделирования ограниченных возможностей организма можно ввести ещё одну модель

$$\frac{dV(t)}{dt} = \beta(t)V(t) - \gamma(t)\frac{F^2(t)}{K_1+F(t)}\cdot\frac{V^2(t)}{K_2+V(t)} - \gamma_1(t)V^2(t),$$
$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m(t))\alpha(t)\frac{V^2(t-\tau)}{K_2+V(t-\tau)}\cdot\frac{F^2(t-\tau)}{K_1+F(t-\tau)} -$$
$$- \mu_C^1(t)(C(t)-C^*) - \mu_C^2(t)(C(t)-C^*)^2\operatorname{sgn}(C(t)-C^*),$$
$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho(t)C(t) - \mu_f(t)F(t) + \eta(t)\gamma(t)\frac{F^2(t)}{K_1+F(t)}\cdot\frac{V^2(t)}{K_2+V(t)}, \qquad (2.5)$$
$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma(t)V(t) - \mu_m(t)m(t).$$

Здесь, следуя математическим моделям экологии, можно константы K_1 и K_2 связать со скоростью размножения антител и антигенов, соответственно.

Однако, представляется более естественным связать эти константы со средним значением плотности антител и антигенов, характерными для исследуемого заболевания.

В случае хронического заболевания в системах (2.4) и (2.5) следует учесть естественную гибель антигенов.

С учётом этой гибели модель (2.4) имеет вид.

$$\frac{dV(t)}{dt} = (\beta(t) - \gamma(t)F(t))V(t) - \gamma_1(t)V^2(t) - \mu_v V(t - \tau_v),$$
$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m(t))\alpha(t)V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_C^1(t)(C(t) - C^*) - \mu_C^2(t)(C(t) - C^*)^2 \operatorname{sgn}(C(t) - C^*),$$
$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho(t)C(t) - (\mu_f(t) + \eta(t)\gamma(t)V(t))F(t), \qquad (2.6)$$
$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma(t)V(t) - \mu_m(t)m(t).$$

Здесь τ_v - время жизни антигена V, $\mu_v > 0$. Представляет интерес исследование устойчивости решений систем уравнений (2.4) – (2.6) и исследование влияния параметров, характеризующих внутривидовую борьбу и процессы насыщения, на динамику иммунной системы, описываемую моделями (2.4) – (2.6).

3. Устойчивость базовых моделей иммунологии

Исследованию устойчивости математических моделей иммунологии посвящено большое число работ, подробная библиография которых приведена в монографиях [1], [2], [3]. Критерии устойчивости базовой модели иммунологии и математических моделей иммунного ответа на вирусные и бактериальные заболевания, параметры которых зависят от времени, построены в работах [4] и [5].

В этом разделе продолжены исследования, начатые в [4] и [5], и построены критерии устойчивости математических моделей (2.4), (2.5), (2.6).

3.1. Устойчивость математической модели (2.4)

В этом пункте исследуется устойчивость математической модели (2.4).

Вначале рассмотрим обобщение базовой модели с постоянными коэффициентами, в которую введены слагаемые, препятствующие неограниченному размножению вирусов и стабилизирующие число плазматических клеток:

$$\frac{dV(t)}{dt} = (\beta - \delta V - \gamma F)V,$$
$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m)\alpha V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_{1C}(C - C^*) - \mu_{2C}(C - C^*)^2 \operatorname{sgn}(C - C^*), \qquad (3.1)$$
$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho C - (\mu_f^0 + \eta\gamma V)F,$$
$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma V - \mu_m m.$$

Здесь δ, μ_{2c} - стабилизирующие параметры, δ, $\mu_{2c} \ge 0$.

Первая неподвижная точка очевидна:

$$V(0)=0, F(0)=\rho C^* / \mu_f^0, C(0)=C^*, m(0)=0. \qquad (3.2)$$

Исследуем, следуя работе [8], устойчивость неподвижной точки (3.2).

Для этого введём функции

$$x_1(t)=V(t),\ x_2(t)=C(t)-C^*,\ x_3(t)=F(t)-F(0),\ x_4(t)=m(t). \qquad (3.3)$$

Приведём систему уравнений (3.1) в промежутке времени $0 \le t \le \tau$ к следующему виду

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= (\beta-\gamma F(0))x_1(t)-\delta x_1^2(t)-\gamma x_3(t)x_1(t),\\
\frac{dx_2}{dt} &= -\mu_{1c}x_2(t)-\mu_{1c}x_2^2(t)\operatorname{sgn} x_2(t),\\
\frac{dx_3}{dt} &= -\eta\gamma F(0)x_1(t)-\eta\gamma x_1(t)x_3(t)-\mu_f x_3(t)+\rho x_2(t),\\
\frac{dx_4}{dt} &= \sigma x_1(t)-\mu_m x_4(t).
\end{aligned} \qquad (3.4)$$

Исследуем устойчивость тривиального решения системы уравнений (3.4) .

Пусть r_0 - достаточно малое положительное число.

Дадим системе (3.4) начальное возмущение

$$x(0), \|x(0)\| \le r_0. \qquad (3.5)$$

Докажем, что тривиальное решение системы уравнений (3.4) асимптотически устойчиво, если существует такое χ , что

$$\begin{aligned}
&\beta-\gamma F(0)+(\gamma+\delta)r_0 < -\chi < 0,\\
&-\mu_{1c}+\mu_{2c}r_o < -\chi < 0,\\
&-\mu_f^0+\rho+\eta\gamma(F(0)+\mathrm{r}_0) < -\chi < 0,\\
&\sigma-\mu_m < -\chi < 0.
\end{aligned} \qquad (3.6)$$

При этом траектория решения задачи Коши (3.4), (3.5) не покидает шар $B(0,r_o)$.

Доказательство проведём от противного. Предположим, что в момент времени T траектория решения задачи Коши (3.4), (3.5) покидает шар $B(0,r)$.

Представим систему уравнений (3.4) в следующем виде

$$\frac{dx_1(t)}{dt}=(\beta-\gamma F(0)-\delta x_1(T)-\gamma x_3(\mathrm{T}))x_1(t)-\delta(x_1(t)-x_1(T))x_1(t)-\gamma(x_3(t)-x_3(T))x_1(t),$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt}=-\mu_{1C}x_2(t)-\mu_{2C}x_3(T)\operatorname{sgn}x_2(T)x_2(t)-\mu_{2C}(x_2(t)\operatorname{sgn}x_2(t)-x_2(T)\operatorname{sgn}x_2x(T))x_2(t),$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt}=-\eta\gamma F(0)x_1(t)-\eta\gamma x_1(T)x_3(t)-\mu_f^0x_3(t)+\rho x_3(t)-\eta\gamma(x_1(t)-x_1(T))x_3(t),$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt}=\sigma x_1(t)-\mu_m x_4(t). \qquad (3.7)$$

Представим систему (3.7) в виде операторного уравнения

$$\frac{dx(t)}{dt}=A(T)x(t)+F(t), \qquad (3.8)$$

где $A(\mathrm{T})=\left\{a_{ij}(T)\right\},\ i,j=1,2,3,4$;

$a_{11}(T)=\beta-\gamma F(0)-\delta x_1(T)-\gamma x_3(T),\quad a_{12}(T)=a_{13}(T)=a_{14}(T)=0,$

$a_{21}(T)=0,\quad a_{22}(T)=-\mu_{1c}-\mu_{2c}x_2(T)\operatorname{sgn}x_2(T),\ a_{23}(T)=a_{24}(T)=0,$

$a_{31}(T)=-\eta\gamma F(0);\quad a_{32}(T)=\rho;\quad a_{33}(T)=-\eta\gamma x_1(T),\quad a_{34}(T)=0,$

$a_{41}(T)=\sigma,\ a_{42}(T)=a_{43}(T)=0,\ a_{44}(T)=-\mu_m$.

Структура вектор-функции $f\ (t,x(t))=f_1(t,x(t)),\ f_2(t,x(t)),\ f_3(t,x(t)),\ f_4(t,x(t))$ очевидна. Действительно,

$$f_1(t,x(t))=-\delta(x_1(t)-x_1(T))x_1(t)-\gamma(x_3(t)-x_3(T))x_1(t),$$

$$f_2(t,x(t))=-\mu_{2c}(x_2(t)\operatorname{sgn}x_2(t)-x_2(T)\operatorname{sgn}x_2(T))x_2(t),$$

$$f_3(t,x(t))=-\eta\gamma(x_1(t)-x_1(T))x_3(t),\ f_4(t,x(t))=0.$$

Так как функции $x_i(t)$ непрерывны, то для любого как угодно малого $\varepsilon(\varepsilon>0)$ существует такой промежуток времени $[T,T_1],T_1=T+\Delta T,$ в течение которого $\left|f_1(t,x(t))\right|<\varepsilon\left|x_1(\mathrm{t})\right|,\ \left|f_3(t,x(t))\right|<\varepsilon\left|x_3(\mathrm{t})\right|$.

Оценим $\left|f_2(t,x_2(t))\right|$.

Если значения $\operatorname{sgn}\mathrm{x}_2(\mathrm{t})$ и $\operatorname{sgn}x_2(\mathrm{T})$ совпадают, то $\left|f_2(t,x(t))\right|<\varepsilon\left|x_2(t)\right|$.

Если значения $\operatorname{sgn}\mathrm{x}_2(\mathrm{t})$ и $\operatorname{sgn}x_2(\mathrm{T})$ различные, то существует точка $\xi,\xi\in[T,t]$, в которой $f(\xi)=0$.

Следовательно,

$$\left|x_2(t)\operatorname{sgn}x_2(t)-x_2(T)\operatorname{sgn}x_2(T)\right|=\left|x_2(t)\operatorname{sgn}x_2(t)-f(\xi)\operatorname{sgn}x_2(T)+f(\xi)\operatorname{sgn}x_2(T)-\right.$$
$$\left.-x_2(T)\operatorname{sgn}x_2(T)\right|<2\varepsilon.$$

Не ограничивая общности, можно считать, что $\left|f_2(t,x_2(t))\right|<\varepsilon\left|x_2(t)\right|$.

Следовательно $\| f(t,x(t))\| < \varepsilon \|x(t)\|.$

Решение задачи Коши (3.4), (3.5) при $t \ge T$ имеет вид

$$x(t) = e^{A(T)(t-T)}x(T) + \int_T^t e^{A(T)(t-s)} f(s,x(s))ds, \text{ где } \| f(s,x(s))\| < \varepsilon \|x(s)\|.$$

Повторяя рассуждения, проведенные в [8], приходим к противоречию.

Таким образом, траектория решения задачи Коши (3.4), (3.5) не покидает шар $B(0,r_0)$.

Продолжим исследование устойчивости стационарного решения системы уравнений (3.1) при $t > \tau$. Так как при $t > \tau$ в модели начинают сказываться запаздывания, то от системы уравнений (3.4) необходимо вернуться к системе уравнению (3.1) и, воспользовавшись заменой переменных (3,3), учесть запаздывания. В результате приходим к системе уравнений

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = (\beta - \gamma F(0) - \delta x_1(T) - \gamma x_3(\mathrm{T}))x_1(t) - \delta(x_1(t) - x_1(T))x_1(t) - \gamma(x_3(t) - x_3(T))x_1(t),$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \xi(m)\alpha x_1(t-\tau)x_3(t-\tau) + \xi(m)\alpha F(0)x_1(t-\tau) - \mu_{1C}x_2(t) - \mu_{2C}x_2^2(\mathrm{t})\operatorname{sgn} x_2(\mathrm{t}),$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = -\eta\gamma F(0)x_1(t) - \eta\gamma x_1(T)x_3(t) - \mu_f^0 x_3(t) + \rho x_3(t) - \eta\gamma(x_1(t) - x_1(T))x_3(t),$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \sigma x_1(t) - \mu_m x_4(t). \qquad (3.9)$$

Выше было отмечено, что при выполнении условий (3.6) система уравнений (3.4) асимптотически устойчива. Таким образом, существует шар $B(0,r_0)$, с центром в начале координат и с достаточно малым радиусом r_0 такой, что траектории, начавшиеся в этом шаре, стремятся к началу координат. Следовательно, при $t = \tau$ траектория системы уравнений (3.4).

и, следовательно, системы уравнений (3.9) находится в шаре $B(0,r_0)$.

Примем решение системы уравнений (3.4) при $t = \tau$ за начальное приближение для системы (3.9).

Покажем, что при выполнении условий

$$\beta - \gamma F(0) + \delta r_0 + \gamma r_0 < 0,$$

$$\xi(m)\alpha r_0 + \xi(m)\alpha F(0) + \mu_{2c}r_0 - \mu_{1c} < 0,$$

$$\eta\gamma F(0) + \rho + \eta\gamma r_0 - \mu_f^0 < 0,$$

$$\sigma - \mu_m < 0 \qquad (3.10)$$

траектория решения системы уравнений (3.9) при начальном условии $x(\tau)$ не покидает шар $B(0,r_0)$.

Замечание. Так как величину r_0 можно положить достаточно малой, то условия (3.10) эквивалентны следующим

$$\begin{gathered}\beta-\gamma F(0)<0,\\ \xi(m)\alpha F(0)-\mu_{1c}<0,\\ \eta\gamma F(0)+\rho-\mu_f^0<0,\\ \sigma-\mu_m<0.\end{gathered}\tag{3.11}$$

Предположим противное. Пусть в момент времени $T(T>\tau)$ траектория решения системы уравнений (3.9) при начальном условии $x(\tau)$ покидает шар $B(0,r_0)$, проходя через точку $(x_1(T),x_2(T),x_3(T),x_4(T))$. Для определенности положим, $|x_1(T)|=r_0$, $|x_i(T)|<r_0$, $i=2,3,4$. Из приводимого ниже доказательства следует, что это условие не влияет на общность результата.

В некотором промежутке времени $[T,T+\Delta T]$ систему уравнений (3.9) можно представить в следующем виде

$$\frac{dx_1(t)}{dt}=(\beta-\gamma F(0)-\delta x_1(T)-\gamma x_3(\mathrm{T}))x_1(t)+(\delta(x_1(T)-x_1(t))+\gamma(x_3(T)-x_3(t)))x_1(t),$$

$$\begin{aligned}\frac{dx_2(t)}{dt}&=\xi(m)\alpha\frac{x_1(T-\tau)x_3(T-\tau)}{x_1(T)}x_1(t)+\\ &+\xi(m)\alpha F(0)\frac{x_1(T-\tau)}{x_1(T)}x_1(t)-\mu_{1C}x_2(t)-\mu_{2C}x_2(T)x_2(t)\operatorname{sgn}x_2(T)+\\ &+\xi(m)\alpha\frac{x_1(t-\tau)x_3(t-\tau)-x_1(T-\tau)x_3(T-\tau)}{x_1(T)}x_1(t)+\\ &+\xi(m)\alpha x_1(t-\tau)x_3(t-\tau)\left(1-\frac{x_1(t)}{x_1(T)}\right)+\xi(m)\alpha F(0)\left(\frac{x_1(t-\tau)-x_1(T-\tau)}{x_1(T)}\right)x_1(t)+\\ &+\xi(m)\alpha F(0)x_1(t-\tau)\left(1-\frac{x_1(t)}{x_1(T)}\right)-\mu_{2C}(x_2(t)\operatorname{sgn}x_2(t)-x_2(T)\operatorname{sgn}x_2(T))x_2(t),\end{aligned}\tag{3.12}$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt}=-\eta\gamma F(0)x_1(t)-(\eta\gamma x_1(T)+\mu_f^0)x_3(t)+\rho x_2(t)-\eta\gamma(x_1(T)-x_1(t))x_3(t),$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt}=\sigma x_1(t)-\mu_m x_4(t).$$

Представим систему (3.12) в матричном виде

$$\frac{dx(t)}{dt}=B(t)x(t)+F(t),\tag{3.13}$$

где $B(T)=\{b_{ij}(T)\}$, $i,j=1,2,3,4,$

$b_{11}(T) = \beta - \gamma F(0) - \delta x_1(T) - \gamma x_3(T);\ b_{1i}(T) = 0, i = 2,3,4,$

$b_{21}(T) = \xi(m)\alpha \dfrac{x_1(T-\tau)x_3(T-\tau)}{x_1(T)} + \xi(m)\alpha F(0)\dfrac{x_1(T-\tau)(T-\tau)}{x_1(T)},$

$b_{22}(T) = -\mu_{1c} - \mu_{2c}x_2(T)\operatorname{sgn} x_2(T),\ b_{23}(T) = b_{24}(T) = 0;$

$b_{31}(T) = -\eta\gamma F(0),\ b_{32}(T) = \rho,\ b_{33}(T) = -(\mu_f^0 + \eta\gamma x_1(T)),\ b_{34}(T) = 0;$

$b_{41}(T) = \sigma,\ b_{42}(T) = b_{43}(T) = 0,\ b_{44}(T) = -\mu_m;$

$F(t) = (f_1(t),\dots,f_4(t))^T.$

Построение компонент вектора $F(t)$ очевидно.

Решение системы уравнений (3.13) при $t \geq T$ в операторной форме имеет вид

$$x(t) = e^{B(T)(t-T)}x(T) + \int_T^t e^{B(T)(t-s)}F(s)ds \qquad (3.14)$$

Нетрудно видеть, что при выполнении условий (3.10) логарифмическая норма матрицы $B(T)$ отрицательна. Из непрерывности функции F(t) следует, что существует такой промежуток времени $[T, T_1]$, $T_1 = T + \Delta T$, в течение которого $\|F(s)\| \leq \varepsilon\|x(s)\|$, причём ε настолько мало, что $\Lambda(B(T)) + \varepsilon < 0$. Теперь, повторяя рассуждения приведенные выше в разделе 2, получаем противоречие, из которого следует, что траектория решения системы уравнений (3.10) при начальном условии $x(\tau)$ в момент времени T не покидает шар $B(0, x_0)$. Устойчивость стационарного решения (3.2) системы уравнений (3.1) доказана.

Выполнение критериев (3.6), (3.10) означает следующее: в промежутке времени $0 \leq t \leq \tau$ колония антигенов уменьшается и её численность в момент времени τ достигает величины $V(\tau)$. Затем в промежуток времени $\tau \leq t \leq \infty$

колония антигенов не превосходит величины $V(\tau)$.

Таким образом, из критериев (3.6), (3.10) следует устойчивость, но не асимптотическая устойчивость неподвижной точки (3.2) системы уравнений (3.1). Это означает, что полного излечения не наступает и некоторая колония антигенов остаётся в организме. Кроме того, устойчивость исследована при малых возмущениях относительно неподвижной точки. В действительности заражения могут быть велики и следует исследовать устойчивость в целом.

Исследуем асимптотическую устойчивость неподвижной точки (3.2) системы уравнений (3.1) при $t > \tau$ в предположении, что условия (3.6) при $0 < t < \tau$ выполнены. Для выполнения асимптотической устойчивости условия (3.10) должны быть усилены:

$$\begin{aligned} &\beta - \gamma F(0) + \delta r_0 + \gamma r_0 \leq -\chi < 0, \\ &\xi(m)\alpha r_0 + \xi(m)\alpha F(0) + \mu_{2c}r_0 - \mu_{1c} \leq -\chi < 0, \\ &\eta\gamma F(0) + \rho + \eta\gamma r_0 - \mu_f^0 \leq -\chi < 0, \\ &\sigma - \mu_m \leq -\chi < 0. \end{aligned} \qquad (3.15)$$

Введем обозначение $T_1 = \tau$. Выше было показано, что решение системы уравнений (3.4) при $T_0 \le t \le T_1$ не покидает шар $B(0, r_0)$.

Возьмём

$$x(T_1) \tag{3.16}$$

в качестве начального приближения и исследуем устойчивость траектории решения задачи Коши (3.12), (3.16).

Пусть $\|x(T_1)\| = r_1 \le r_0$. Предположим, что $|x_1(T_1)| = r_1$. (Это предположение не снижает общности утверждения).

Пусть $t \ge T_1$. Представим систему уравнений (3.12) в операторной форме (3.13).

Решение задачи Коши (3.13), (3.16) при $t \ge T_1$ можно представить в виде

$$x(t) = e^{B(T_1)(t-T_1)} x(T_1) + \int_{T_1}^{t} e^{B(T_1)(t-s)} f(s, x(s)) ds. \tag{3.17}$$

Из условий (3.6), (3.15) следует, что $\Lambda(B(T_1)) < -\chi$. Обозначим через ε положительное число такое, что $\Lambda(B(T_1)) + \varepsilon < 0$. Из непрерывности вектор - функции $f(s, x(s))$ следует, что существует промежуток времени $[T_1, T_2]$ такой, что при $s \in [T_1, T_2]$ $\| f(s, \mathrm{x}(s))\| \le \varepsilon \|x(s)\|$.

Переходя в неравенстве (3.17) к нормам, убеждаемся, что в промежутке времени $[T_1, T_2]$

$$\|x(t)\| \le e^{\Lambda(B(T_1))(t-T_1)} \|x(T_1)\| + \int_{T_1}^{t} e^{\Lambda(B(T_1))(t-s)} \|x(s)\| ds.$$

Отсюда имеем при $t \in [T_1, T_2]$

$$\|x(t)\| \le e^{\Lambda(B(T_1)+\varepsilon)(t-T_1)} \|x(T_1)\| \le e^{-(\chi/2)(t-T_1)} \|x(T_1)\|.$$

Взяв $x(T_2)$ за начальное приближение и повторяя предыдущие рассуждения, убеждаемся, что существует такой интервал $[T_2, T_3]$ в котором

$\|x(t)\| \le e^{-(\chi/2)(t-T_2)} \|x(T_2)\|$ и, следовательно $\|x(t)\| \le e^{-(\chi/2)(t-T_1)} \|x(T_1)\|$.

Дальнейшие рассуждения проводятся по аналогии с доказательством приведенном в [8].

Таким образом, справедливо следующее утверждение.

Теорема 3.1. Пусть r_0 - положительное число. Пусть существует такое положительно число χ, что выполняются условия (3.6), (3.15). Тогда тривиальное решение систем уравнений (3.4) и (3.12) асимптотически устойчиво.

Следствие. При выполнении условий (3.6) и (3.15) неподвижная точка системы уравнений (3.1) асимптотически устойчива.

Таким образом, показано, что при выполнении условий (3.6) и (3.15) первая неподвижная точка (3.2) системы уравнений (3.1) асимптотически устойчива.

Система (3.1) имеет и другие неподвижные точки. Однако, их выписать в явном виде через буквенные коэффициенты системы не удаётся. Поэтому исследование устойчивости нужно проводить для конкретных значений параметров системы. Исследование проводится по аналогии с описанным выше.

Отметим изменения, которые возникают при рассмотрении моделей с переменными параметрами. Рассмотрим следующую модель

$$\begin{aligned}
&\frac{dV(t)}{dt}=(\beta(t)-\delta(t)V(t)-\gamma(t)F(t))V(t),\\
&\frac{dC(t)}{dt}=\xi(m)\alpha(t)V(t-\tau)F(t-\tau)-\mu_{1C}(t)(C(t)-C^*)-\mu_{2C}(t)(C(t)-C^*)^2\operatorname{sgn}(C(t)-C^*),\\
&\frac{dF(t)}{dt}=\rho(t)C(t)-(\mu_f^0(t)+\eta(t)\gamma(t)V(t))F(t),\\
&\frac{dm(t)}{dt}=\sigma(t)V(t)-\mu_m(t)m(t).
\end{aligned} \tag{3.18}$$

Объединяя приведенное выше исследование модели (3.1) и методы работы [8], приходим к следующему утверждению.

Теорема 3.2. Пусть r_0 - положительное число. Пусть существует такое положительно число χ, что при $0\le t<\tau$ выполняются условия

$$\begin{aligned}
&\beta(t)-\gamma(t)F(0)+(\gamma(t)+\delta(t))r_0<-\chi<0,\\
&-\mu_{1c}(t)+\mu_{2c}(t)r_o<-\chi<0,\\
&-\mu_f^0(t)+\rho(t)+\eta(t)\gamma(t)(F(0)+\mathrm{r}_0)<-\chi<0,\\
&\sigma(t)-\mu_m(t)<-\chi<0,
\end{aligned} \tag{3.19}$$

а при $\tau\le t<\infty$ условия

$$\begin{aligned}
&\beta(t)-\gamma(t)F(0)+\delta(t)r_0+\gamma(t)r_0\le-\chi<0,\\
&\xi(m)\alpha(t)r_0+\xi(m)\alpha(t)F(0)+\mu_{2c}(t)r_0-\mu_{1c}(t)\le-\chi<0,\\
&\eta(t)\gamma(t)F(0)+\rho(t)+\eta(t)\gamma(t)r_0-\mu_f^0(t)\le-\chi<0,\\
&\sigma(t)-\mu_m(t)\le-\chi<0.
\end{aligned} \tag{3.20}$$

Тогда тривиальное решение системы уравнений (3.1) асимптотически устойчиво.

3.2. Устойчивость математической модели (2.5)

Обозначим через $(V(t), C(t), F(t), m(t))$ траекторию установившегося решения системы уравнений (2.5). Пусть в момент времени $t_0 = 0$ система получает возмущение V_0. Исследуем устойчивость установившегося решения $(V(t), C(t), F(t), m(t))$. Обозначим через (V(t),C(t),F(t),m(t)) вектор решения системы (2.5) при $t \geq 0$. Сделаем замену переменных

$$V(t) = V(t) + x_1(t),\ \mathrm{C(t)}{=}C(t) - C^* + x_2(t),\ \mathrm{F(t)}{=}F(t) + \mathrm{x}_3(t),\ \mathrm{m(t)}{=}m(t) + x_4(t).$$

В результате система уравнений (2.5) приводится к виду

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \beta(t) -$$

$$-\gamma(t)\frac{F^2(t)(2Vx_1(t)+x_1^2(t))+V^2(t)(2F(t)x_3(t))+((2V(t)x_1(t)+x_1^2(t))(2F(t)x_3(t)+x_3^2(t))}{(K_1+F(t))(K_2+V(t))} -$$

$$-\gamma(t)\frac{(F^2(t)+2F(t)x_3(t)+x_3^2(t))(V^2(t)+2V(t)x_1(t)+x_1^2(t))}{(K_1+F(t))(K_2+V(t))}\left(\sum_{k=1}^{\infty}(-1)^k\left(\frac{x_3(t)}{K_1+F(t)}\right)^k +\right.$$

$$+\sum_{k=1}^{\infty}(-1)^k\left(\frac{x_1(t)}{K_2+V(t)}\right)^k + \sum_{k=1}^{\infty}(-1)^k\left(\frac{x_3(t)}{K_1+F(t)}\right)^k\sum_{l=1}^{\infty}(-1)^l\left(\frac{x_1(t)}{K_2+V(t)}\right)^l\Bigg) -$$

$$-\gamma_1(t)V^2(t) - 2\gamma_1(t)V(t)x_1(t) - \gamma_1(t)x_1^2(t),$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \xi(m(t))\alpha(t) *$$

$$*\left(\frac{F^2(\mathrm{u})(2V(\mathrm{u})x_1(\mathrm{u})+x_1^2(\mathrm{u}))+V^2(\mathrm{u})(2F(\mathrm{u})x_3(\mathrm{u}))+((2V(\mathrm{u})x_1(\mathrm{u})+x_1^2(\mathrm{u}))(2F(\mathrm{u})x_3(\mathrm{u})+x_3^2(\mathrm{u}))}{(K_1+F(\mathrm{u}))(K_2+V(\mathrm{u}))} +\right.$$

$$+\frac{(F^2(\mathrm{u})+2F(\mathrm{u})x_3(\mathrm{u})+x_3^2(\mathrm{u}))(V^2(\mathrm{u})+2V(\mathrm{u})x_1(\mathrm{u})+x_1^2(\mathrm{u}))}{(K_1+F(\mathrm{u}))(K_2+V(\mathrm{u}))}\left(\sum_{k=1}^{\infty}(-1)^k\left(\frac{x_3(\mathrm{u})}{K_1+F(\mathrm{u})}\right)^k +\right.$$

$$\sum_{k=1}^{\infty}(-1)^k\left(\frac{x_1(\mathrm{u})}{K_2+V(\mathrm{u})}\right)^k + \sum_{k=1}^{\infty}(-1)^k\left(\frac{x_3(\mathrm{u})}{K_1+F(\mathrm{u})}\right)^k\sum_{l=1}^{\infty}(-1)^l\left(\frac{x_1(\mathrm{u})}{K_2+V(\mathrm{u})}\right)^l\Bigg)\Bigg) -$$

$$-\mu_C^1(t)x_2(t) - \mu_{2C}x_2(t)\,\mathrm{sgn}\,x_2(t),\ \mathrm{u{=}t{-}}\tau,$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \rho(t)(C^* + x_3(t)) - \mu_f(t)\,\mathrm{x}_3(t) +$$

$$+\eta(t)\gamma(t)\left(\frac{F^2(t)(2Vx_1(t)+x_1^2(t))+V^2(t)(2F(t)x_3(t))+((2V(t)x_1(t)+x_1^2(t))(2F(t)x_3(t)+x_3^2(t))}{(K_1+F(t))(K_2+V(t))} +\right.$$

$$+\gamma(t)\frac{(F^2(t)+2F(t)x_3(t)+x_3^2(t))(V^2(t)+2V(t)x_1(t)+x_1^2(t))}{(K_1+F(t))(K_2+V(t))}(\sum_{k=1}^{\infty}(-1)^k(\frac{x_3(t)}{K_1+F(t)})^k+$$

$$+\sum_{k=1}^{\infty}(-1)^k(\frac{x_1(t)}{K_2+V(t)})^k+\sum_{k=1}^{\infty}(-1)^k(\frac{x_3(t)}{K_1+F(t)})^k\sum_{l=1}^{\infty}(-1)^l(\frac{x_1(t)}{K_2+V(t)})^l),$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt}=\sigma(t)\,x_1(t)-\mu_m(t)\,x_4(t). \qquad (3.21)$$

Критерии устойчивости этой системы имеют очень сложный вид и в явном виде не выписываются из-за их громоздкости. Отметим, что для устойчивости системы (2.5) достаточно чтобы в разложении правой части системы (3.21) по степеням неизвестных $(x_1(t),x_2(t),x_3(t),x_4(t))$ при всех значениях $t, 0\le t<\infty$, сумма членов в первой степени была отрицательной. Для асимптотической устойчивости достаточно, чтобы эта сумма при всех значениях $t, 0\le t<\infty$, была меньше некоторого отрицательного числа.

Устойчивость системы (2.6) исследуется по аналогии с исследованием устойчивости систем (2.4) и (2.5).

Литература

1. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука. 1991. 304 с.
2. Белых Л. Н. Анализ математических моделей иммунологии. М.: Наука, 1988.
3. Романюха А. А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. М.: Бином. Лаборатория Знаний. 2011. 285 с.
4. Бойков И.В., Захарова Ю.Ф., Дмитриева А.А. Устойчивость простейшей математической модели иммунологии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки. Математика. 2008. № 4. С. 32 — 46.
5. Бойков И.В., Захарова Ю.Ф., Дмитриева А.А. Устойчивость моделей противовирусного и противобактериального иммунного ответа // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки. Математика. 2008. №4. С.47-57.
6. Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели биологии. М.: Физматлит. 2010. 400 с.
7. Арнольд В.И. «Жесткие» и «мягкие» математические модели. М.: Изд-во МЦММО. 2004. 32 с.
8. Бойков И.В. Устойчивость решений дифференциальных уравнений.- Пенза: Изд-во Пензенского государственного университета. 2008. 244 с.

MSC 34K20

On a generalization of the basic model of immunology

I.V. Boikov[1] , J.F. Zakharova[1] , A.A. Dmitrieva[1]

Penza State University[1]

Abstract: In this paper, we propose generalizations of the basic model of immunology, which take into account the intraspecies antigens struggle for the habitat. The Lyapunov stability of models is investigated. Computational schemes are constructed and numerical modeling of various biological situations is carried out.

Keywords: ordinary differential equations with delays, mathematical model of immunology, stability.

References

1. Marchuk G.I. Mathematical models in immunology. Computational methods and experiments. M .: Science. 1991. 304 p.
2. Belykh L.N. Analysis of mathematical models of immunology. Moscow: Nauka, 1988.
3. Romanyukha A. A. Mathematical models in immunology and epidemiology of infectious diseases. - M .: Bean. Laboratory of Knowledge. 2011. 285 p.
4. Boykov I.V., Zakharova Yu.F., Dmitrieva A.A. Stability of the simplest mathematical model of immunology // Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. The Volga region. Physics and mathematics. Mathematics. 2008. no. 4. pp. 32-46.
5. Boykov I.V., Zakharova Yu.F., Dmitrieva A.A. Stability of models of antiviral and antibacterial immune response // Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. The Volga region. Physics and mathematics. Mathematics. 2008. no. 4. pp. 47-57.
6. Bratus A.C., Novozhilov A.C., Platonov A.P. Dynamic systems and models of biology. Moscow: Fizmatlit. 2010. 400 p.
7. Arnold V.I. "Hard" and "soft" mathematical models. Moscow: Publishing house of MCCME. 2004. 32 pp.
8. Boikov I.V. Stability of solutions of differential equations. Penza: Penza State University. 2008. 244 p.