УДК 519.876:51-7:612.017

Колянова Т.В., к.ф.-м. н.

Модифікована математична модель, що описує взаємодію антигенів та антитіл в організмі людини

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,03680, м. Київ, пр-т. Глушкова 4д,
e-mail: tania.kolianova@gmail.com

T.V. Kolianova, PhD assistant

Modified mathematical model that describes the interaction antigens and antibodies in the human body

Taras Shevchenko National University of Kyiv, 03680, Kyiv, Glushkova st., 4d,
e-mail: tania.kolianova@gmail.com

Розглядається модифікована математична модель, що описує взаємодію антигенів та антитіл в організмі людини. Врахувавши інформацію про те, що параметр запізнення τ виражається в годинах і в порівнянні з добами та тижнями, коли відбувається динамічний процес захворювання та лікування, є малим параметром. Це дало підстави вважати параметр τ в системі інфекційного захворювання Г.І. Марчука малим параметром. Цей факт було використано для вибору метода дослідження вихідної системи. Запропонований метод був названий методом лінеаризації по параметру τ системи диференціальних рівнянь із запізненням.

Для запропонованої модифікованої системи інфекційного захворювання при мінімальних вимогах до гладкості шуканих розв'язків (такі вимоги полягають в припущенні існування обмежених перших похідних) було досліджено нетривіальний розв'язок та показано ідентичність результатів дослідження запропонованої модифікованої системи з системою рівнянь інфекційного захворювання Г.І. Марчука.

Ключові слова: система диференціальних рівнянь, запізнення, антиген, антитіло, стаціонарний розв'язок.

We consider a modified mathematical model that describes the interaction of antigens and antibodies in humans. Taking into account information that the delay parameter τ expressed in hours and compared to days or weeks when there is a dynamic process and treatment of disease, there is a small parameter. This gave reason to believe parameter τ in the system of infectious disease by G.I. Marchuk like small parameter. This fact was used to select the method of research output system. The proposed method was named method of linearization by the parameter $r\tau$ for differential equations with delay.

For the proposed modified system of infectious disease (describes by system of differential equations) with minimal requirements of smoothness desired solutions (such requirements is to assume the existence of bounded first derivatives) was investigated trivial solution and identity research results show the proposed modified system of equations infectious disease by G.I. Marchuk.

Key words: system of differential equations, delay, antigen, antibody, stationary solution.

Статтю представив д. т. н., с. н. с. Кудін В.І.

Нелінійна система звичайних диференціальних рівнянь, що описує модифіковану математичну модель захворювання [1] має вигляд (1), де $V(t)$ – концентрація патогенних антигенів, що розмножуються; $F(t)$ – концентрація антитіл (під антитілами розуміють субстрати імунної системи, що нейтралізують антигени); $C(t)$ – концентрація плазматичних клітин (популяція носіїв та продуцентів антитіл); $m(t)$ – відносна характеристика ураження органу; τ – малий параметр,

$$\frac{dV}{dt}=\left(\beta-\gamma F\right)V,$$
$$\frac{dF}{dt}=\rho C-\left(\mu_F+\eta\gamma V\right)F,$$
$$\frac{dC}{dt}=\xi(m)\alpha\left[VF+\tau V[F(\mu_F+\eta\gamma V-\beta+\gamma F)-\rho C]\right]-\qquad(1)$$
$$-\mu_C(C-C^*),$$
$$\frac{dm}{dt}=\sigma V-\mu_m m.$$

Початкові умови

$$V(t_0)=V_0,\ C(t_0)=C_0,$$
$$F(t_0)=F_0,\ m(t_0)=m_0.\qquad(2)$$

Проводимо дослідження на стійкість стаціонарної точки, що описує стан хронічної хвороби [1], ввівши наступну заміну змінних

$$V=V_2+\tilde{V},\ F=F_2+\tilde{F},$$
$$C=C_2+\tilde{C},\ m=m_2+\tilde{m},$$

де $\tilde{V}$, $\tilde{F}$, $\tilde{C}$, $\tilde{m}$ – нові збурені змінні.

Вважаючи збурені змінні малими, лінеаризуємо систему рівнянь (1) в околі точки нетривіальної точки [ ]:

$$\frac{d\tilde{V}}{dt}=(\beta-\gamma F_2)\tilde{V}-\gamma V_2\tilde{F}=(\beta-\gamma\frac{\beta}{\gamma})\tilde{V}-\gamma V_2\tilde{F}=-\gamma V_2\tilde{F},$$

$$\frac{d\tilde{F}}{dt}=-\eta\gamma F_2\tilde{V}-(\mu_F+\eta\gamma V_2)\tilde{F}-\rho\tilde{C}=$$
$$=-\eta\gamma\frac{\beta}{\gamma}\tilde{V}-(\mu_F+\eta\gamma V_2)\tilde{F}-\rho\tilde{C}=$$
$$=-\eta\beta\tilde{V}-(\mu_F+\eta\gamma V_2)\tilde{F}-\rho\tilde{C},$$

$$\frac{d\tilde{C}}{dt}=(\alpha F_2+\tau\alpha\mu_F F_2+2\tau\alpha\eta\gamma V_2F_2-\tau\alpha\beta F_2+\tau\alpha\gamma F_2^2-$$
$$-\tau\alpha\rho C_2)\tilde{V}+(\alpha V_2+\tau\alpha\mu_F V_2+\tau\alpha\eta\gamma V_2^2-\tau\alpha\beta V_2+$$
$$+2\tau\alpha\gamma V_2F_2)\tilde{F}-(\tau\alpha\rho V_2+\mu_C)\tilde{C}=$$

$$=(\alpha\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\mu_F\frac{\beta}{\gamma}+2\tau\alpha\eta\gamma V_2\frac{\beta}{\gamma}-\tau\alpha\beta\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\gamma\frac{\beta^2}{\gamma^2}-$$
$$-\tau\alpha\rho C_2)\tilde{V}+(\alpha V_2+\tau\alpha\mu_F V_2+\tau\alpha\eta\gamma V_2^2-\tau\alpha\beta V_2+$$
$$+2\tau\alpha\gamma V_2\frac{\beta}{\gamma})\tilde{F}-(\tau\alpha\rho V_2+\mu_C)\tilde{C}=$$
$$=(\alpha\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\mu_F\frac{\beta}{\gamma}+2\tau\alpha\beta\eta V_2-\tau\alpha\frac{\beta^2}{\gamma}+\tau\alpha\frac{\beta^2}{\gamma}-\tau\alpha\rho C_2)\tilde{V}+$$
$$+(\alpha V_2+\tau\alpha\mu_F V_2+\tau\alpha\eta\gamma V_2^2-\tau\alpha\beta V_2+2\tau\alpha\beta V_2)\tilde{F}-$$
$$-(\tau\alpha\rho V_2+\mu_C)\tilde{C}=(\alpha\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\mu_F\frac{\beta}{\gamma}+2\tau\alpha\beta\eta V_2-\tau\alpha\rho C_2)\tilde{V}+$$
$$+(\alpha V_2+\tau\alpha\mu_F V_2+\tau\alpha\eta\gamma V_2^2+\tau\alpha\beta V_2)\tilde{F}-(\tau\alpha\rho V_2+\mu_C)\tilde{C},$$

Згадаємо, що $\mu_F+\eta\gamma V_2=\frac{\gamma\rho}{\beta}C_2$. Підставимо у формулу, представлену вище, та отримаємо

$$\frac{d\tilde{C}}{dt}=(\alpha\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\frac{\beta}{\gamma}(\mu_F+\eta\gamma V_2)+\tau\alpha\beta\eta V_2-\tau\alpha\rho C_2)\tilde{V}+$$
$$=(\alpha V_2+\tau\alpha V_2(\mu_F+\eta\gamma V_2)+\tau\alpha\beta V_2)\tilde{F}-(\tau\alpha\rho V_2+\mu_C)\tilde{C}=$$
$$+(\alpha\frac{\beta}{\gamma}+\cancel{\tau\alpha\frac{\beta}{\gamma}\frac{\gamma\rho}{\beta}C_2}+\tau\alpha\beta\eta V_2\cancel{-\tau\alpha\rho C_2})\tilde{V}+$$
$$+(\alpha V_2+\tau\alpha V_2\frac{\gamma\rho}{\beta}C_2+\tau\alpha\beta V_2)\tilde{F}-(\tau\alpha\rho V_2+\mu_C)\tilde{C}$$

Отже,

$$\frac{d\tilde{C}}{dt}=(\alpha\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\beta\eta V_2)\tilde{V}+(\alpha V_2+\tau\alpha V_2\frac{\gamma\rho}{\beta}C_2+\tau\alpha\beta V_2)\tilde{F}-$$
$$-(\tau\alpha\rho V_2+\mu_C)\tilde{C},$$

$$\frac{d\tilde{m}}{dt}=\sigma\tilde{V}-\mu_m\tilde{m}.$$

Отримаємо систему лінеаризованих диференціальних рівнянь в нових змінних-збуреннях [2, 4]:

$$\frac{d\tilde{V}}{dt} = -\gamma V_2 \tilde{F},$$
$$\frac{d\tilde{F}}{dt} = -\eta\beta\tilde{V} - \frac{\gamma}{\beta}\rho C_2 \tilde{F} + \rho\tilde{C}$$
$$\frac{d\tilde{C}}{dt} = (\alpha\frac{\beta}{\gamma} + \tau\alpha\beta\eta V_2)\tilde{V} + \qquad (3)$$
$$+(\alpha V_2 + \tau\alpha V_2 \frac{\gamma\rho}{\beta} C_2 + \tau\alpha\beta V_2)\tilde{F} - (\tau\alpha\rho V_2 + \mu_C)\tilde{C},$$
$$\frac{d\tilde{m}}{dt} = \sigma\tilde{V} - \mu_m \tilde{m}.$$

Запишемо матрицю коефіцієнтів при лінійних членах відносно малих збурень $\tilde{V}$, $\tilde{F}$, $\tilde{C}$ та $\tilde{m}$:

$$A_2 = \begin{pmatrix} 0 & -\gamma V_2 & 0 & 0 \\ -\eta\beta & -\frac{\gamma}{\beta}\rho C_2 & \rho & 0 \\ \alpha\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\beta\eta V_2 & \alpha V_2+\tau\alpha V_2\frac{\gamma\rho}{\beta}C_2+\tau\alpha\beta V_2 & -(\mu_C+\tau\alpha\rho V_2) & 0 \\ \sigma & 0 & 0 & -\mu_m \end{pmatrix}$$

Характеристичне рівняння для системи рівнянь (3) матиме вигляд:

$$\begin{vmatrix} -\lambda & -\gamma V_2 & 0 & 0 \\ -\eta\beta & -\frac{\gamma}{\beta}\rho C_2-\lambda & \rho & 0 \\ \alpha\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\beta\eta V_2 & \alpha V_2+\tau\alpha V_2\frac{\gamma\rho}{\beta}C_2+\tau\alpha\beta V_2 & -(\mu_C+\tau\alpha\rho V_2)-\lambda & 0 \\ \sigma & 0 & 0 & -\mu_m-\lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Отже,

$$(-\mu_m-\lambda)\times$$
$$\times\begin{vmatrix} -\lambda & -\gamma V_2 & 0 \\ -\eta\beta & -\frac{\gamma}{\beta}\rho C_2-\lambda & \rho \\ \alpha\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\eta\beta V_2 & \alpha V_2+\tau\alpha V_2\frac{\gamma\rho}{\beta}C_2+\tau\alpha\beta V_2 & -(\mu_C+\tau\alpha\rho V_2)-\lambda \end{vmatrix} = 0,$$

Звідси маємо, що перший корінь
$$\lambda_1 = -\mu_m.$$

Дослідимо допоміжне рівняння

$$Z(\lambda) = \begin{vmatrix} -\lambda & -\gamma V_2 & 0 \\ -\eta\beta & -\frac{\gamma}{\beta}\rho C_2-\lambda & \rho \\ \alpha\frac{\beta}{\gamma}+\tau\alpha\eta\beta V_2 & \alpha V_2+\tau\alpha V_2\frac{\gamma\rho}{\beta}C_2+\tau\alpha\beta V_2 & -(\mu_C+\tau\alpha\rho V_2)-\lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Маємо

$$Z(\lambda) = -\lambda^3 - \lambda^2(\mu_F + \eta\gamma V_2 + \mu_C + \tau\alpha\rho V_2) -$$
$$-\lambda(\mu_F\mu_C + \eta\gamma V_2\mu_C - \rho\alpha V_2 - \tau\alpha\beta\rho V_2 - \eta\gamma\beta V_2) -$$
$$-\alpha\beta\rho V_2 + \mu_C\eta\gamma\beta V_2 = 0.$$

Характеристичне рівняння $Z(\lambda)$ матиме вигляд:

$$\lambda^3 + \lambda^2(\frac{\gamma}{\beta}\rho C_2 + \mu_C + \tau\alpha\rho V_2) + \lambda(\frac{\gamma}{\beta}\rho\mu_C C_2 - \alpha\rho V_2 - \qquad (4)$$
$$-\tau\alpha\rho\beta V_2 - \eta\gamma\beta V_2) + (\alpha\rho\beta V_2 - \gamma\eta\beta\mu_C V_2) = 0.$$

Кубічний багаточлен Г.І. Марчука, що побудований на основі використання гармонійного аналізу для дослідження стаціонарного стану, що описує хронічне захворювання, має вигляд [3]:

$$Z_M(\lambda) = -\lambda^3 - a\lambda^2 - b\lambda + d + (g\lambda - f)e^{-\tau\lambda},$$

де
$$a = \mu_F + \eta\gamma V_2 + \mu_C,$$
$$b = \mu_C(\eta\gamma V_2 + \mu_F) - \eta\gamma\beta V_2,$$
$$d = \mu_C\eta\gamma\beta V_2,$$
$$g = \alpha\rho V_2,$$
$$f = \alpha\rho\beta V_2.$$

Якщо у $Z_M(\lambda)$ вважати час запізнення τ малим і при цьому скористатись лінійним наближенням $e^{-\tau\lambda} = 1 - \tau\lambda$, то в результаті отримаємо

$$Z_M(\lambda) = -\lambda^3 - a\lambda^2 - b\lambda + d + (g\lambda - f)(1 - \lambda\tau) =$$
$$= -\lambda^3 - a\lambda^2 - b\lambda + d + g\lambda - f - \tau g\lambda^2 + \lambda\tau f =$$
$$= -\lambda^3 - \lambda^2(a + \tau g) - \lambda(b - g - \tau f) + d - f.$$

Якщо порівняти між собою представлений лінеаризований кубічний багаточлен Г.І. Марчука $Z_M(\lambda)$ та побудований нами кубічний багаточлен $Z(\lambda)$, що представлений формулою (4), то побачимо, що вони збігаються. Це говорить по адекватність вибраного нами методу лінеаризації.

При цьому відмітимо, що у дослідженнях Г.І. Марчука вимагається нескінченна-диференційованість відповідних функцій в моделі інфекційного захворювання. В той же час в нашій модифікації задачі, враховуючи специфіку біологічних моделей, де забезпечується лише диференційованість першого порядку, подальша гладкість для функцій моделі не вимагається. Така біологічна специфіка, зокрема, не дозволяє використовувати навіть розклад до τ^2 включно. В цьому як раз і відмінність запропонованого нашого підходу лінеаризації функцій для дослідження стійкості стаціонарних точок математичної моделі інфекційного захворювання від досліджень Г.І. Марчука на основі гармонійного аналізу. Додатково треба відзначити, що в роботах Г.І. Марчука та його школи лінеаризований випадок зовсім не розглядається.

Список використаних джерел

1. Колянова Т.В. Про вплив запізнення в моделі Г.І. Марчука / Колянова Т.В., Ляшенко І.М. / XIX International Conference. Problems of Decision Making under Uncertainties (PDMU-2012). Abstracts, Mukachevo, Ukraine, April 23-27, 2012. C.153-157.
2. *Хайрер Э.* Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Нежесткие задачи / *Хайрер Э., Нёрсет С., Ваннер Г.* – Москва: Мир. – 1990.
3. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. – Изд.3-е, перераб. и. доп. / Марчук Г.И. – М.: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1991. – 304с.
4. *Понтрягин Л.С.* Обыкновенные дифференциальные уравнения / Л.С.Понтрягин. – Москва: Наука. – 1974. – 332 с.

References

1. *KOLIANOVA T.V., LYASHENKO I.M.* (2012) Pro vplyv zapiznennia v modeli G.I. Marchuka. XIX International Conference. Problems of Decision Making under Uncertainties (PDMU-2012). Abstracts, Mukachevo, Ukraine, April 23-27, C.153-157.
2. *KHAYRER E., NERSET P., VANNER G.* (1990) Reshenie obyknovennyh differencialnyh uravneniy. Nezhestkie zadachi. Moskva: Mir.

3. MARCHUK G.I. (1991) Matematicheskie modeli v immunologii. Vychislitelnye metidy I eksperimenty. – Izd.3-e, perrab. i dop. M.: Nauka. Gl. red. fiz.-mat. lit.

4. *PONTRYAGIN L.S.* (1974) Obyknovennye differencialnye uravneniya. Moskva: Nauka.

Надійшла до редколегії 11.09.15