

УДК 535.242.65

В. П. Марценюк*, д-р техн. наук,
І. Є. Андрушак**, канд. техн. наук,
О. А. Багрій-Заяць*, асистент

*Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачовського, м. Тернопіль

**Луцький національний технічний університет, м. Луцьк

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

Метою даної роботи є побудова конструктивних умов асимптотичної стійкості в моделях росту патологічних утворень 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 квазіполінома.

Ключові слова: *асимптотична стійкість, динаміка Ріхарда, патологічний процес, критерій Рауса-Гурвіца.*

Вступ. Останнім часом збільшується увага дослідників до проблеми розвитку патологічних утворень в 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, доводиться шукати методи, відмінні від аналітичного інтегрування диференціальних рівнянь. Поряд з 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 при дослідженні процесів пухлинного росту. 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 досліджені умови стійкості, коли ріст популяцій патологічних клітин підлягає більш загальній динаміці Ріхарда.

Тому **метою даної роботи** є побудова конструктивних умов асимптотичної стійкості в моделях росту патологічних утворень в людському організмі.

Матеріали та методи дослідження. Розглядається модель розвитку патологічного утворення на основі динаміки Ріхарда. У моделі враховуються наступні визначальні для перебігу процесу чинники.

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

При відсутності жодного лікуючого впливу маємо таку систему диференціальних рівнянь:

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

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

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

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

де $L(t)$ — кількість клітин патологічного утворення, $C(t)$ — концентрація плазматичних клітин, $F(t)$ — концентрація специфічних антитіл, $m(t)$ — ступінь ушкодження 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 органа, 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.

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

При цьому $L(t), C(t), F(t), m(t) \in C^1[t_0, \infty)$.

Задано неперервні початкові умови на $t \in [t_0 - \tau, t_0)$:

$$L(t) = L^0(t), \quad C(t) = C^0(t), \quad F(t) = F^0(t), \quad m(t) = m^0(t).$$

Знайдемо стани рівноваги системи, які належать границі області Ω :

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

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

Знайдемо стани рівноваги системи (5). Розв'язками системи будуть

$$E_0 = \left(0, C_0, \frac{b_f C_0}{\mu_f}, 0 \right) \text{ та стаціонарні стани вигляду } E^* = (L^*, C^*, F^*, m^*),$$

де

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

$$F^* = \frac{b_f \mu_C C_0}{b_f \alpha e^z + \mu_f \mu_C}, \quad m^* = \frac{\sigma}{\mu_C} e^z,$$

де z — корінь рівняння

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

$$E_0 = \left(0, C_0, \frac{b_f C_0}{\mu_f}, 0 \right) \text{ — стаціонарний стан, що відповідає відсутності}$$

захворювання (патологічного утворення). Параметр C_0 відповідає за кі-

лькість плазматичних клітин в організмі у нормі, а $\frac{b_f C_0}{\mu_f}$ — кількість

антитіл, що є в нормі при відсутності патологічного утворення. При цьому патологічних клітин тут немає, що відповідає неушкодженості органа.

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 $n = 0$, то система (5) має єдиний стаціонарний розв'язок — $E_0 = (0, C_0, \frac{b_f C_0}{\mu_f}, 0)$. У випадку $n = 1$ кількість стаціонарних станів визначається коренями полінома другого степеня:

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

де

$$\begin{aligned} a_1 &= \alpha \theta_L \gamma_L b_f - \mu_C \eta \gamma_L^2 \theta_L, \\ a_2 &= \alpha_L \mu_f \mu_C - \alpha \theta_L \alpha_L b_f + \mu_C \eta \gamma_L \theta_L \alpha_L, \\ a_3 &= -\mu_C C_0 b_f \alpha_L. \end{aligned}$$

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

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

де

$$\begin{aligned} b_1 &= b_f \alpha \alpha_L - \alpha_L \eta \gamma_L \mu_C, \quad b_2 = \mu_f \alpha_L \mu_C, \quad b_3 = -b_f \alpha \alpha_L + \alpha_L \eta \gamma_L \theta_L^2 \mu_C, \\ b_4 &= -b_f \mu_C C_0 \gamma_L \theta_L^2 + \mu_f \alpha_L \theta_L^2 \mu_C. \end{aligned}$$

Вцілому 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:

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

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

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

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

Характеристичний поліном отриманої лінійної системи (6)—(9) є квазіполіномом (експоненціальним поліномом) 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

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_C + \mu_m + \mu_f + \eta\gamma L^* - \alpha_L + (n+1)\alpha_L(L^* / \theta_L)^n + \gamma_L F^*, \\ a_2 &= \mu_C\mu_f + \mu_C\mu_m + \mu_m\mu_f + \mu_C\eta\gamma L^* + \mu_m\eta\gamma L^* - \\ &\quad - \alpha_L\eta\gamma L^* + (n+1)\alpha_L(L^* / \theta_L)^n \eta\gamma L^* + \\ &\quad + \gamma_L F^* \eta\gamma L^* - \alpha_L\mu_C - \alpha_L\mu_f - \alpha_L\mu_m + (n+1)\alpha_L(L^* / \theta_L)^n (\mu_C + \mu_f) + \\ &\quad + (n+1)(L^* / \theta_L)^n \mu_m + \mu_C\gamma_L F^* + \mu_f\gamma_L F^* + \mu_m\gamma_L F^* + \eta\gamma\gamma_L F^* L^*, \\ a_3 &= \mu_C\mu_f\mu_m + \mu_C\mu_m\eta\gamma L^* + (-\alpha_L + (n+1)\alpha_L(L^* / \theta_L)^n + \gamma_L F^*) \times \\ &\quad \times (\mu_C\mu_f + \mu_C\eta\gamma L^* + \mu_m\mu_C + \mu_m\mu_f - \mu_m\eta\gamma L^*) + \\ &\quad + (n+1)\alpha_L(L^* / \theta_L)^n \eta\gamma L^* + \eta\gamma\gamma_L F^* L^* (\mu_C + \mu_m), \\ a_4 &= (\mu_C\mu_f\mu_m + \mu_C\mu_m\eta\gamma L^*) (-\alpha_L + (n+1)\alpha_L(L^* / \theta_L)^n + \gamma_L F^*) + \\ &\quad + \eta\gamma\gamma_L F^* L^* \mu_C\mu_m + \sigma b_f\gamma_L\alpha F^* L^* \frac{d\xi(m^*)}{dm}, \\ b_1 &= -b_f\xi(m^*)\alpha L^*, \\ b_2 &= b_f\xi(m^*)\alpha L^* (2\gamma_L F^* - \mu_m - \alpha_L + (n+1)\alpha_L(L^* / \theta_L)^n), \\ b_3 &= b_f\xi(m^*)\alpha L^* (-\alpha_L + (n+1)\alpha_L(L^* / \theta_L)^n + 2\gamma_L F^*). \end{aligned}$$

При вивченні розміщення коренів рівняння на основі експоненціального полінома (10) буде використано наступний результат, доведений в роботі [3] з використанням теореми Руше [4].

Лема 1. Для експоненціального полінома

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

де $\tau_i \geq 0 (i=1, 2, \dots, m)$ і $p_j^{(i)} (i=0, 1, \dots, m-1; j=1, 2, \dots, n)$ 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 $i\omega (w > 0)$ буде коренем рівняння (10) тоді і тільки тоді, коли:

$$w^4 - ia_1w^3 - a_2w^2 + ia_3w + a_4 - b_1w^2(\cos w\tau - i \sin w\tau) + ib_2w(\cos w\tau - i \sin w\tau) + b_3(\cos w\tau - i \sin w\tau) = 0.$$

Розділяючи дійсну і уявну частини, маємо:

$$\begin{aligned} w^4 - a_2w^2 + a_4 &= b_1w^2 \cos w\tau - b_2w \sin w\tau - b_3 \cos w\tau, \\ a_1w^3 + a_3w &= -b_1w^2 \sin w\tau - b_2w \cos w\tau + b_3 \sin w\tau. \end{aligned} \quad (11)$$

Додаючи квадрати обох рівнянь (11), маємо:

$$\begin{aligned} w^8 + (a_1^2 - 2a_2)w^6 + (a_2^2 + 2a_4 + 2a_1a_3)w^4 + \\ + (a_3^2 - 2a_2a_4)w^2 + a_4^2 &= b_1^2w^4 + b_2^2w^2 + b_3^2 - 2b_1b_3w^2, \end{aligned}$$

тобто

$$\begin{aligned} w^8 + (a_1^2 - 2a_2)w^6 + (a_2^2 + 2a_4 + 2a_1a_3 - b_1^2)w^4 + \\ + (a_3^2 - 2a_2a_4 - b_2^2 + 2b_1b_3)w^2 + (a_4^2 - b_3^2) &= 0. \end{aligned} \quad (12)$$

Покладемо $z = w^2$ і введемо позначення

$$\begin{aligned} p &= a_1^2 - 2a_2, q = a_2^2 + 2a_4 + 2a_1a_3 - b_1^2, \\ r &= a_3^2 - 2a_2a_4 - b_2^2 + 2b_1b_3, s = a_4^2 - b_3^2. \end{aligned}$$

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 $s \geq 0$ і 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 $s \geq 0$, тоді рівняння (13) має додатні корені тоді і тільки тоді, коли $z^* > 0$ і $h(z^*) \geq 0$.

Доведення. Достатність твердження є очевидною. При доведенні необхідності скористаємося доведенням від супротивного. Тобто, припустимо, що рівняння (13) має додатні корені, але при цьому або $z^* \leq 0$ або $z^* > 0$ і $h(z^*) \geq 0$.

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

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

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

Позначимо

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

Тут φ є розв'язком:

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

Тоді, як впливає 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

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

Теорема 1. Припустимо, що всі головні мінори гурвіціана

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

додатні.

Якщо $s \geq 0$ і $\Delta < 0$, тоді всі корені рівняння (10) мають від'ємні дійсні частини при всіх $\tau \geq 0$. Якщо $s < 0$ або $s \geq 0$, $z^* > 0$ і $h(z^*) \leq 0$, 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 $s \geq 0$ і $\Delta < 0$, то за лемою 2 рівняння (10) не має коренів з нульовою дійсною частиною для всіх $\tau \geq 0$. Коли $\tau < 0$ або $s \geq 0$, $z^* > 0$ і $h(z^*) \leq 0$, 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 з нульовою дійсною частиною і

τ_0 є мінімальним значенням τ таким, що рівняння (10) має чисто уявні корені. Згідно з лемою 1 коренів з додатньою дійсною частиною рівняння (10) при цьому не має. **Теорема доведена.**

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 $s \geq 0$ і $\Delta < 0$, то стан рівноваги (V^*, F^*, C^*, m^*) системи ЗДР (5) є абсолютно стійким (асимптотично стійким для всіх $\tau \geq 0$). Якщо ж $s < 0$ або $s \geq 0$, $z^* > 0$ і $h(z^*) \leq 0$, 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 $E_0 = (0, 0, 0, 0)^T$ і дослідження зводиться до вивчення коренів характеристичного поліному — поліному четвертого порядку:

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

де

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_C + \mu_m + \mu_f - \alpha_L, \\ a_2 &= \mu_C \mu_f + \mu_C \mu_m + \mu_m \mu_f - \alpha_L \mu_C - \alpha_L \mu_f - \alpha_L \mu_m, \\ a_3 &= \mu_C \mu_f \mu_m - \alpha_L (\mu_C \mu_f + \mu_m \mu_C + \mu_m \mu_f), \\ a_4 &= -\mu_C \mu_f \mu_m \alpha_L. \end{aligned}$$

Його корені:

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

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.

На рисунку 1 показано розв'язки системи (1)—(4) для значень параметрів:

$\alpha_L = 0.00396$, $\theta_L = 14$, $\gamma_L = 0.008$, $\alpha = 10^4$, $\mu_C = 0.5$, $\mu_f = 0.17$,
 $\eta = 10$, $\mu_m = 0.12$, $b_f = 1$, $\sigma = 200$, $n = 1$, $\xi(m) = 1$, $C_0 = 0$.

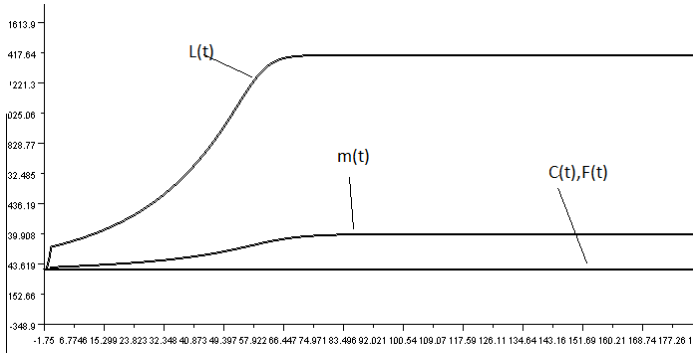


Рис. 1. Чисельний розв'язок системи (1)–(4) у випадку $C_0 = 0$

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

2. Випадок $C_0 > 0$. В такому разі $E_0 = \left(0, C_0, \frac{b_f C_0}{\mu_f}, 0\right)$ і дослідження зводиться до вивчення коренів характеристичного поліному четвертого порядку:

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

де

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_C + \mu_m + \mu_f - \alpha_L + \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f}, \\ a_2 &= \mu_C \mu_f + \mu_C \mu_m + \mu_m \mu_f - \alpha_L \mu_C - \alpha_L \mu_f - \alpha_L \mu_m + \\ &+ \mu_C \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f} + \mu_f \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f} + \mu_m \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f}, \\ a_3 &= \mu_C \mu_f \mu_m + \left(-\alpha_L + \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f}\right) (\mu_C \mu_f + \mu_m \mu_C + \mu_m \mu_f), \\ a_4 &= \mu_C \mu_f \mu_m \left(-\alpha_L + \gamma_L \frac{b_f C_0}{\mu_f}\right). \end{aligned}$$

Його корені:

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

Враховуючи додатність параметрів системи, бачимо, що всі власні значення $\lambda_i < 0, i=1,2,3,4$, які вказують 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 рисунку 2 показано розв'язки системи (1)—(4) для значень параметрів:

$$\alpha_L = 0.00396, \theta_L = 14, \gamma_L = 0.008, \alpha = 10^4, \mu_C = 0.5, \mu_f = 0.17, \\ \eta = 10, \mu_m = 0.12, b_f = 1, \sigma = 200, n = 1, \xi(m) = 1, C_0 = 1.$$

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 з ростом патологічного утворення.

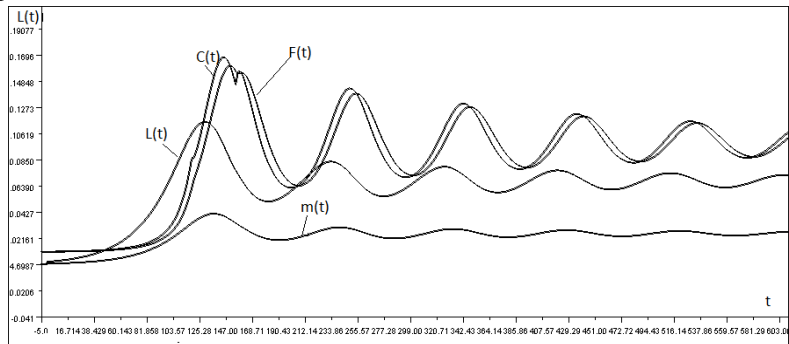


Рис. 2. Чисельний розв'язок системи (1)—(4) у випадку $C_0 > 0$

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

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 квазіполінома.

Список використаних джерел:

1. Марценюк В. П. Построение и изучение устойчивости модели противоопухолевого иммунитета / В. П. Марценюк // 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 / В. П. Марценюк // Кибернетика и системный анализ. — 2004. — № 1.
3. Sabatier J.-P. Bone Mineral Acquisition During Adolescence and Early Adulthood: A Study in 574 Healthy Female 10–24 Years of Age / J.-P. Sabatier, D. Guaydier-Souquieres Laroche // Osteoporosis Int. — 1996. — V. 6. — P. 141–148.
4. Dieudonne, J. Foundation of Modern Analysis / J. Dieudonne. — New York : Academic Press, 1960.
5. Воднев В. Т. Основные математические формулы : справочник / В. Т. Воднев и др. — Мн. : Выш.шк., 1988. — 269 с.
6. Демидович Б. П. Лекции по математической теории устойчивости / Б. П. Демидович. — М. : Наука, 1967. — 472 с.

The aim of this work is to build clear conditions of asymptotic stability for model of pathological formation growth based on the Richard dynamic. The conditions of local asymptotic stability of the stationary state corresponding to the absence of disease were investigated. Sufficient conditions for asymptotic stability of equilibrium models of pathological formation in terms of coefficients of the characteristic quazipolynomial were obtained.

Key words: *asymptotic stability, Richard dynamic, pathological process, Routh-Hurwitz criterion.*

Отримано: 21.02.2012