Математика

УДК 517.968.7

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

Левченко (Хворост) О. Ю.[1], *Цалюк З. Б.*[2]

MATHEMATICAL MODEL OF IMMUNE REACTION

Levchenko (Khvorost) O. Yu., Tsalyuk Z. B.

The work describes the mathematical model of an infectious disease, which is presented as a system of integral-differential equations with corresponding initial conditions. Existence of a solution of the model, its uniqueness and non-negativity are studied, as well as the stability of stationary solutions.

Keywords: mathematical model, infectious disease, integral-differential equation, stationary solution, exponential stability

Исходные принципы математического моделирования инфекционных заболеваний были сформулированы академиком Г.И. Марчуком при построении базовой модели инфекционного заболевания в 1975 году [1]. В модели на основе системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом рассматривается динамика популяций вирусов, зрелых плазматических клеток, антител и характеристики степени поражения органа-мишени. В этой модели предполагается, что производить антитела могут только зрелые плазматические клетки. Однако согласно работам [2–4] незрелые плазматические клетки, которые затем развиваются в окончательно дифференцированные зрелые плазматические клетки, уже производят антитела. Кроме того, стоит отметить, что патогенные (способные поражать орган-мишень) антигены, попавшие в организм, начинают отравлять его продуктами своей жизнедеятельности и распада (токсинами). В базовой модели не учитывается тот факт, что после нейтрализации антигена антителами токсины данного антигена могут оставаться в организме ещё некоторое время (промежуток времени τ_m), оказывая патогенное действие.

Учет всех этих факторов приводит к следующей системе интегро-дифференциальных уравнений

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F(t))\, V(t), \quad t, \geqslant 0,$$

$$\frac{dC}{dt} = \int\limits_{t-\tau}^{t} \alpha g\,(t-s)\,\xi\,(m\,(t))\,V(s)F(s)ds - \mu_c\,(C(t) - C^*)\,, \quad t \geqslant 0,$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho C(t) - (\mu_f + \eta\gamma V(t))\,F(t), \quad t \geqslant 0,$$

$$\frac{dm}{dt} = (1 - m\,(t)) \int\limits_{t-\tau_m}^{t} f(t-s)V(s)ds - \mu_m m\,(t)\,, \quad t \geqslant 0, \quad (1)$$

где $V\,(t)$ — количество размножающихся патогенных антигенов в организме в единице объема в момент времени t; $F\,(t)$ — количество антител в единице объема в момент времени t («дети» плазматических клеток и рецепторы В-лимфоцитов); $C\,(t)$ — количество антителообразующих клеток в единице объема в момент времени t (незрелые

[1] Левченко Ольга Юрьевна, преподаватель кафедры дифференциальных и интегральных уравнений Кубанского государственного университета; e-mail: hary70@mail.ru

[2] Цалюк Зиновий Борисович, доктор физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой дифференциальных и интегральных уравнений Кубанского государственного университета; e-mail: du@math.kubsu.ru

и зрелые плазматические клетки, а также B-лимфоциты); $m\,(t)$ — доля пораженных клеток органа-мишени в момент времени t $(0 \leqslant m < 1)$; τ — время, в течение которого осуществляется формирование каскада плазматических клеток; $g\,(s)$, $f\,(s)$, $\xi\,(m)$ являются известными неотрицательными финитными функциями, кроме того, $\xi\,(m)$ является дифференцируемой. Все параметры модели предполагаются положительными величинами.

К системе уравнений (1) присоединим начальные данные на отрезке $[-\max(\tau;\tau_m)\,;0]$:

$$\begin{gathered} V(t) = \phi_1(t); \quad \mathrm{C}(t) = \phi_2(t); \\ F(t) = \phi_3(t); \quad m(t) = \phi_4(t), \end{gathered} \tag{2}$$

где $\phi_1(t) \geqslant 0$, $\phi_2(t) \geqslant C^* > 0$, $\phi_3(t) \geqslant F^* > 0$, $0 \leqslant \phi_4(t) < 1$ — известные непрерывные функции, C^* и F^* — ненулевые уровни антителообразующих клеток и антител в здоровом организме, соответственно.

Система (1) с начальными условиями (2) и представляет собой математическую модель, описывающую процесс протекания инфекционного заболевания.

Для задачи (1), (2) имеет место следующее утверждение.

Теорема 1. Система (1) с начальными условиями (2) имеет единственное решение при всех $t \geqslant 0$, причем оно неотрицательно.

Доказательство. Заметим, что систему (1) можно записать в виде

$$x'\,(t) = f\,(t, x\,(t)) + \int\limits_0^t G\,[t, s, x\,(t)\,, x\,(s)]ds, \tag{3}$$

где $x\,(t) = (V\,(t)\,, C\,(t)\,, F\,(t)\,, m\,(t))^T$ и $f\,(t, x)$, $G\,[t, s, x, y]$ известные функции своих аргументов.

Проинтегрировав уравнение (3), получим интегральное уравнение, решение которого существует в некоторой окрестности точки $t = 0$. Это решение является частью непродолжаемого решения.

Далее покажем, что решение неотрицательно всюду, где оно определено. Из первого уравнения системы (1) с учётом начального условия (2) получаем, что

$$V(t) = V\,(0)\,e^{\int\limits_0^t (\beta - \gamma F(s))ds} \geqslant 0, \quad t \geqslant 0.$$

Из последнего уравнения системы (1) имеем

$$\begin{gathered} m\,(t) = m\,(0)\,e^{-\int\limits_0^t \left[\mu_m + \int\limits_{s-\tau_m}^{s} f(s-\theta)V(\theta)d\theta\right]ds} + \\ + \int\limits_0^t e^{-\int\limits_s^t \left[\mu_m + \int\limits_{\omega-\tau_m}^{\omega} f(\omega-\theta)V(\theta)d\theta\right]d\omega} \times \\ \times \int\limits_{s-\tau_m}^{s} f\,(s-\theta)V\,(\theta)\,d\theta ds \geqslant 0, \quad t \geqslant 0. \end{gathered}$$

Покажем, что и $F\,(t) > 0$, $t \geqslant 0$. Так как $F\,(0) > 0$, то $F\,(t) > 0$ в некоторой окрестности точки $t = 0$. Если F не всюду положительна, то обозначим через t_1 — первую точку, в которой это неравенство нарушается. Тогда $F\,(t_1) = 0$ и $F'\,(t_1) \leqslant 0$. В силу третьего уравнения системы (1) $C\,(t_1) = \frac{1}{\rho}F'\,(t_1) \leqslant 0$.

Пусть t_2 — первая точка, в которой нарушается неравенство $C\,(t) > 0$. Так как $C\,(0) > 0$, то $t_2 \in (0;t_1)$ и $C\,(t_2) = 0$, $C'\,(t_2) \leqslant 0$. Но в силу второго уравнения системы (1)

$$\begin{gathered} C'\,(t_2) = \\ = \int\limits_{t_2-\tau}^{t_2} \alpha g\,(t_2 - s)\xi\,(m\,(t_2))\,V\,(s)\,F\,(s)\,ds + \\ + \mu_c \mathrm{C}^* > 0. \end{gathered}$$

Получили противоречие, следовательно, предположение неверно, то есть $F\,(t) > 0$, $t \geqslant 0$.

Наконец, из второго уравнения системы (1) с учётом начального условия (2) получаем, что

$$\begin{gathered} C\,(t) = (C\,(0) - C^*)\,e^{-\mu_c t} + \\ + e^{-\mu_c t}\int\limits_0^t e^{\mu_c s}\int\limits_{s-\tau}^{s} \alpha g\,(s-\theta)\,\xi\,(m\,(s)) \times \\ \times V\,(\theta)\,F\,(\theta)\,d\theta ds + C^* > 0, \quad t \geqslant 0. \end{gathered}$$

Если предположить, что непродолжаемое решение определено не при всех $t \geqslant 0$, то найдется такое T, что при $t \in [0;T)$ решение $x\,(t)$ задачи (1), (2) неограниченно.

Пусть $t \in [0;T)$. Тогда

$$\begin{gathered} 0 \leqslant V\,(t) = V(0)e^{\int\limits_0^t (\beta - \gamma F(s))ds} \leqslant \\ \leqslant V(0)e^{\beta t} \leqslant V(0)e^{\beta T}. \end{gathered}$$

Откуда $V' \leqslant \beta V \leqslant M$. Из этого неравенства и ограниченности V следует, что $\overline{\lim\limits_{t\to T}} V(t) = \underline{\lim\limits_{t\to T}} V(t)$, то есть существует $\lim\limits_{t\to T} V(t)$.

Из первого уравнения системы (1) имеем

$$\gamma F(t) V(t) = \beta V(t) - V'(t),$$

откуда получаем, что $F(t) V(t)$ ограниченна. Отсюда

$$C(t) = (C(0) - C^*) e^{-\mu_c t} + \\ + e^{-\mu_c t} \int\limits_0^t e^{\mu_c s} \int\limits_{s-\tau}^{s} \alpha g(s-\theta) \xi(m(s)) \times \\ \times V(\theta) F(\theta) d\theta ds + C^* \leqslant \bar{C}.$$

Это влечет за собой, что

$$F(t) = F(0) e^{-\int\limits_0^t \left(\mu_f + \eta\gamma V(s)\right) ds} + \\ + \int\limits_0^t e^{-\int\limits_s^t \left(\mu_f + \eta\gamma V(\theta)\right) d\theta} \rho C(s) ds \leqslant \bar{F}.$$

Таким образом, получили, что решение задачи (1), (2) ограниченно на $[0;T)$. Значит, непродолжаемое решение определено при $[0;\infty)$.

Теперь покажем единственность данного непродолжаемого решения $x(t)$ при $t \in [0;\infty)$. Возьмем произвольный отрезок $[0;t_1]$. На этом отрезке решение задачи Коши для уравнения (3) ограничено, например, некоторой константой C. В области $Q = \{(t,x), t \in [0;t_1], \|x\| \le C\}$ функция, определяющая правую часть системы (3), имеет ограниченные частные производные по компонентам решения $x(t)$. Применяя к данной функции теорему Лагранжа, получаем выполнение для нее условия Липшица по x. А это, в свою очередь, и влечет единственность решения задачи (1), (2) на отрезке $[0;t_1]$. В силу произвольности выбора отрезка $[0;t_1]$ задача (1), (2) имеет единственное непродолжаемое решение при $t \in [0;\infty)$. $\Box$

Следствие 1. При выполнении условий теоремы 1 справедливо неравенство $C(t) \geqslant C^*$ при $t \geqslant 0$.

Следствие 2. Если в условиях теоремы 1 $V(t) = \phi_1(t) > 0$ при $t \in [-\max(\tau, \tau_m); 0]$, то решение задачи (1), (2) положительно для всех $t > 0$.

Далее приступим к изучению стационарных решений системы (1) с малым поражением органа-мишени, то есть когда поражение органа не оказывает влияние на активность органов, обеспечивающих поставку иммунологического материала. По предположениям, сделанным при построении модели, это означает, что $\xi(m) = 1$. В этом случае система (1) допускает два стационарных решения.

1.

$$V_1 = 0, \quad \mathrm{C}_1 = \mathrm{C}^*, \\ F_1 = F^* = \frac{\rho C^*}{\mu_f}, \quad m_1 = 0. \tag{4}$$

Данное тривиальное стационарное решение описывает состояние здорового организма: вирусов в организме нет ($V_1 = 0$) и орган здоров ($m_1 = 0$).

2.

$$V_2 = \frac{\mu_c \mu_f [\beta - \gamma F^*]}{\beta[\alpha\rho K - \mu_c \eta\gamma]}, \\ C_2 = \frac{\alpha\beta\mu_f K - \eta\gamma^2 \mu_c C^*}{\gamma[\alpha\rho K - \mu_c\eta\gamma]}, \tag{5}$$

$$F_2 = \frac{\beta}{\gamma}, \quad m_2 = \frac{LV_2}{LV_2 + \mu_m},$$

где

$$K = \int\limits_0^\tau g(s) ds, \quad L = \int\limits_0^{\tau_m} f(s) ds.$$

Это решение можно интерпретировать как хроническую форму заболевания при условии $V_2 > 0$. Достаточным условием положительности этого решения является выполнение одного из следующих условий: $\alpha\rho K > \mu_c\eta\gamma$, $\beta > \gamma F^*$ или $\alpha\rho K < \mu_c\eta\gamma$, $\beta < \gamma F^*$.

Теорема 2. Если $\beta < \gamma F^*$, то стационарное решение (4) экспоненциально устойчиво.

Доказательство. Пусть $(V(t), C(t), F(t), m(t))^T$ — решение приведённой системы по стационарному решению (4). Тогда после замены

$$e^{\varepsilon t} (V(t), C(t), F(t), m(t))^T = \\ = \left(\tilde{V}(t), \tilde{C}(t), \tilde{F}(t), \tilde{m}(t)\right)^T$$

приведенная система будет иметь вид

$$\tilde{x}'(t) = A\tilde{x}(t) + \int_0^t K(t-s)\tilde{x}(s)\,ds + f(t,\tilde{x}(t)) + \int_0^t G[t,s,\tilde{x}(t),\tilde{x}(s)]ds, \quad (6)$$

где ε — малое положительное число,

$$\tilde{x}(t) = \left(\tilde{V}(t), \tilde{C}(t), \tilde{F}(t), \tilde{m}(t)\right)^T,$$

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_{22} & 0 & 0 \\ -\eta\gamma F^* & \rho & a_{33} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_{44} \end{pmatrix},$$

$$a_{11} = \beta - \gamma F^* + \varepsilon, \quad a_{22} - \mu_c + \varepsilon,$$

$$a_{33} = -\mu_f + \varepsilon, \quad a_{44} = -\mu_m + \varepsilon,$$

$$K(t) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha F^*\bar{g}(t)e^{\varepsilon t} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ f(t)e^{\varepsilon t} & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$x = (x_1, x_2, x_3, x_4)^T,$$

$$f(t,x) = \begin{pmatrix} -\gamma e^{-\varepsilon t}x_1x_3 \\ 0 \\ -\eta\gamma e^{-\varepsilon t}x_1x_3 \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$G[t,s,x,y] = \begin{pmatrix} 0 \\ \alpha\bar{g}(t-s)e^{\varepsilon(t-s)}e^{-\varepsilon s}y_1y_3 \\ 0 \\ -f(t-s)e^{-\varepsilon s}x_4y_1 \end{pmatrix}.$$

Корни характеристического уравнения $\det\left[zI - A - \widehat{K}(z)\right] = 0$ системы (6) имеют вид: $z_1 = \beta - \gamma F^* + \varepsilon < 0$, $z_2 = -\mu_c + \varepsilon < 0$, $z_3 = -\mu_f + \varepsilon < 0$, $z_4 = -\mu_m + \varepsilon < 0$.

Если сделать замену $m = 1 - e^{-u}$, то получим систему в стандартной форме, для которой можно показать, что нелинейные члены удовлетворяют условиям малости в теореме об устойчивости по первому приближению [5].

В силу этой теоремы тривиальное решение системы (6) устойчиво. Откуда непосредственно и следует экспоненциальная устойчивость стационарного решения (4). $\square$

Устойчивость стационарного решения (5) изучается подобно тому, как это делается для решения (4). Однако технически оно довольно громоздко и потому будет депонировано в ВИНИТИ.

Теорема 3. Если при начальном условии $V(t) = \phi_1(t) > 0$, $C(t) = C^*$, $F(t) = F^*$, $m(t) = 0$, $t \in [-\max(\tau;\tau_m);0]$, и $\beta < \gamma F^*$ выполняется условие

$$0 < \phi_1(t) \leqslant V(0) \leqslant V^* = \frac{\mu_f(\gamma F^* - \beta)}{\beta\eta\gamma},$$

то $V(t)$ убывает при $t \geqslant 0$, причем $V(t) \to 0$ при $t \to \infty$.

Доказательство. Заметим, что $V'(0) = (\beta - \gamma F^*)V(0) < 0$ по условию теоремы. Следовательно, $V(t)$ убывает в некоторой окрестности точки $t = 0$.

Если $V(t)$ не всюду убывает, то обозначим через $t = \bar{t} > 0$ - первую точку, в которой нарушается убывание функции $V(t)$. Тогда $V'(t) \leqslant 0$ при $t < \bar{t}$ и $V'(\bar{t}) = 0$.

Заметим, что в силу следствия 2 из теоремы 1 $V(t) > 0$ при $t \geqslant 0$.

Так как $V'(t) \leqslant 0$ и $V(t) > 0$ при $t < \bar{t}$, то $F(t) \geqslant \frac{\beta}{\gamma}$ при $t < \bar{t}$, а так как $V'(\bar{t}) = 0$ и $V(\bar{t}) > 0$, то $F(\bar{t}) = \frac{\beta}{\gamma}$. А это в свою очередь означает, что $F'(\bar{t}) \leqslant 0$. С другой стороны, рассматривая третье уравнение системы (1) и используя следствие 1 из теоремы 1, неравенство $V(\bar{t}) < V(0)$ и условие $V(0) \leqslant V^*$, получаем

$$F'(\bar{t}) = \rho C(\bar{t}) - \mu_f F(\bar{t}) - \eta\gamma V(\bar{t})F(\bar{t}) > \rho \mathrm{C}^* - \mu_f\frac{\beta}{\gamma} - \eta\gamma V^*\frac{\beta}{\gamma} = \rho \mathrm{C}^* - \frac{\mu_f\beta}{\gamma} - \mu_f F^* + \frac{\mu_f\beta}{\gamma} = 0.$$

Таким образом, предположение о существовании точки $t = \bar{t} > 0$, в которой нарушается убывание функции $V(t)$, неверно, следовательно, функция $V(t)$ убывает при $t \geqslant 0$. А это означает, что $\beta - \gamma F(t) \leqslant 0$ при $t \geqslant 0$. Из чего следует, что $V(t) = V(0)\,e^{\int_0^t(\beta-\gamma F(s))ds} \to 0$ при $t \to \infty$. $\square$

Замечание 1. При выполнении условий теоремы 3 в силу теоремы 2 решение $\{V, C, F, m\}$ при $t \to \infty$ стремится к стационарному решению (4).

Замечание 2. Теорема 3 даёт оценку малости $\varphi_1(t)$ при $t \in [-\max(\tau;\tau_m);0]$, при которой решение модели находится в области притяжения стационарного решения (4). Величина $V^* > 0$ называется иммунологическим барьером организма относительно данного типа антигенов. Условие теоремы 2 $\beta < \gamma F^*$ гарантирует существование иммунологического барьера. Говорят, что иммунологический барьер антигенами не пройден, если $\varphi_1(t) \leqslant V^*$, $t \in [-\max(\tau; \tau_m); 0]$, и пройден – в противном случае.

Литература

1. *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. 304 с.
2. *Ярилин А. А.* Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 606 с.
3. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология. М.: Мир, 2000. 593 с.
4. *Носсел Г.* Антитела и иммунитет. М.: Медицина, 1973. 176 с.
5. *Хворост О. Ю., Цалюк З. Б.* Об устойчивости и неустойчивости квазилинейных систем интегро-дифференциальных уравнений // Известия ВУЗов. Математика. 2007. Т. 546. № 11. С. 79–82.

Ключевые слова: математическая модель, инфекционное заболевание, интегро-дифференциальное уравнение, стационарное решение, экспоненциальная устойчивость

Статья поступила 10 февраля 2008 г.
Кубанский государственный университет, г. Краснодар