

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕОРИИ УПРАВЛЕНИЯ

Кучма Алена Вячеславовна

Выпускная квалификационная работа бакалавра

**ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ  
МОДЕЛЕЙ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ В МЕДИЦИНЕ**

Направление 01.03.02

Прикладная математика и информатика

Научный руководитель:  
кандидат физ.-мат. наук, доцент  
Егоров Алексей Валерьевич

Санкт-Петербург  
2019

# Содержание

Введение . . . . .	3
Постановка задачи . . . . .	5
Обзор литературы . . . . .	6
Глава 1. Математические модели в медицине . . . . .	8
1.1. Модель инфекционного заболевания Марчука . . . . .	8
1.2. Математическая модель развития опухоли . . . . .	12
Глава 2. Исследование на устойчивость . . . . .	20
2.1. Устойчивость модели Марчука при различных параметрах	20
2.2. Устойчивость модели развития опухоли . . . . .	23
Выводы . . . . .	27
Заключение . . . . .	28
Список литературы . . . . .	29

# Введение

Многие биологические системы моделируются с помощью систем дифференциальных уравнений. Это могут быть модели развития популяций, распространения инфекционных заболеваний или развития опухолей. Математические модели позволяют анализировать устойчивость, прогнозировать развитие процесса или рост популяции.

На сегодняшний день при изучении окружающего нас мира и построении моделей поведения объектов для увеличения точности прогнозирования необходимо учитывать, что скорость изменения параметров биологических систем может зависеть не только от состояния системы в данный момент, но и в предыдущие. В таких случаях дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом заменяют обыкновенные дифференциальные уравнения (подробно о системах с запаздыванием можно прочесть в [8]). Во многих случаях исключение запаздывания из рассмотрения позволяет адекватно описывать реальные процессы, но иногда пренебрежение запаздыванием приводит к абсурдным или, по крайней мере, не эквивалентным реальности выводам.

Во многих моделях запаздывание вводится как характеристика малоизученных процессов, которая не учитывается на данном этапе построения модели. Это может быть, например, время транспорта молекул от места их синтеза к месту их включения в систему реакций; время формирования клеток определенного типа, участвующих в иммунной реакции.

В качестве примера модели без запаздывания можно привести популяционную модель Лотки-Вольтерра, описывающую систему «хищник-жертва». В ней рассматривается закрытый ареал, в котором обитают два вида — травоядные и плотоядные. Предполагается, что животные не эмигрируют и не иммигрируют, и что еды для травоядных животных имеется с избытком.

Система уравнений модели такова:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy, \\ \frac{dy}{dt} = -\gamma y + \delta xy, \end{cases}$$

где  $x$ ,  $y$  - численности жертвы и хищника соответственно, а  $\frac{dx}{dt}$ ,  $\frac{dy}{dt}$  - скорость

прироста популяции жертв и хищников соответственно, параметры  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$  положительны.

Пример еще одной модели без запаздывания – классическая SIR-модель распространения эпидемии. В данной модели популяция делится на три класса: восприимчивые  $S(t)$ , инфицированные  $I(t)$ , невосприимчивые  $R(t)$ :

- $S(t)$  используется для обозначения неинфицированных индивидуумов или предрасположенных к заболеванию
- $I(t)$  используется для обозначения инфицированных индивидуумов, способных распространить заболевание
- $R(t)$  используется для обозначения индивидуумов, которые были инфицированы и выбыли из класса инфицированных в результате выздоровления или смерти

SIR-модель без учета рождаемости и смертности может быть выражена следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta S(t)I(t)}{N}, \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta S(t)I(t)}{N} - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t), \end{cases}$$

где  $S(t) + I(t) + R(t) = N$ .

## Постановка задачи

В нашей работе мы рассматриваем две модели. Первая модель описывает развитие инфекционных заболеваний. Эта модель была предложена в книге Г.И. Марчука [1].

Вторую модель мы нашли в опубликованной в 2018 году в статье [2]. Эта статья написана группой авторов, среди которых есть как специалисты медицинского профиля, так и специалисты в области дифференциальных уравнений с запаздыванием. Эта модель описывает развитие опухоли в организме человека.

Наша задача состояла в том, чтобы, опираясь на недавние работы по исследованию устойчивости систем с запаздыванием, исследовать устойчивость/неустойчивость положения равновесия в этих моделях при различных значениях параметров. Исследование проводилось на основе систем линейного приближения в окрестности положений равновесия.

Важно отметить, что между исследуемыми моделями имеется существенное различие. Первая модель является системой запаздывающего типа, а вторая – нейтрального типа. Исследование на устойчивость таких систем имеет свои особенности, что было учтено нами при исследовании.

## Обзор литературы

Одной из работ, посвященных моделированию и исследованию иммунологических процессов при инфекционных заболеваниях, является книга . Динамика иммунного процесса в этой работе описана с помощью системы дифференциальных уравнений с запаздыванием. Модель допускает различные вариации, которые дают возможное объяснение важных особенностей функционирования иммунной системы, таких как формирование острых и хронических процессов заболевания.

В статье [2] исследована новая модель, отражающая динамику здоровых и мутировавших популяций клеток, влияющих на развитие опухоли, которая может быть применена для многих типов рака. Модель описывается нелинейной дифференциально-разностной системой. В статье анализируются условия существования некоторых устойчивых состояний, в том числе случай, когда с помощью химиотерапии пытаются уничтожить раковые клетки, при этом сохраняя здоровые и состояние спячки раковой опухоли (стадия прогрессирования рака, когда клетки прекращают делиться, но выживают в состоянии покоя, ожидая, когда соответствующие условия окружающей среды снова станут пригодными для деления).

В статьях [3,7] рассматриваются линейные системы с несколькими запаздываниями. Представлено необходимое и достаточное условие устойчивости, зависящее от матрицы Ляпунова для систем с запаздыванием. Этот результат обобщает известную теорему Ляпунова для линейных систем без запаздывания.

Необходимое и достаточное условие экспоненциальной устойчивости дифференциально-разностных систем нейтрального типа представлено в статье [4]. Ее главная особенность заключается в том, что критерий дается в терминах матрицы Ляпунова для систем с запаздыванием и для его проверки требуется конечное число математических операций.

В книге [5] подробно исследованы как системы с запаздыванием, так и системы нейтрального типа. Изучены такие вопросы, как существование и единственность матрицы Ляпунова, а также описаны эффективные численные методы для ее расчета.

Математические модели с запаздыванием, рассмотренные в книге [6], описывают поведение динамических систем в различных прикладных областях науки (в экологии, медицине, электродинамике, механике деформируемого твердого тела, технике и экономике). Приведены основные результаты теории функционально-дифференциальных уравнений. Используются методы качественного анализа при исследовании конкретных математических моделей с запаздыванием.

# Глава 1. Математические модели в медицине

## Модель инфекционного заболевания Марчука

Одним из основных способов защиты организма от инфекции является система иммунитета. Суть иммунной реакции на вторжение генетически чужеродного материала (антигена), в том числе и возбудителя болезни, состоит в производстве специфических объектов (антител), способных нейтрализовать или уничтожить антигены. Исходя из этого, будем рассматривать инфекционное заболевание как конфликт между популяцией возбудителей болезни и иммунной системы организма.

Будем считать, что основными действующими факторами инфекционного заболевания в момент времени  $t$  являются следующие величины:

- 1) концентрация патогенных размножающихся антигенов  $V(t)$ ;
- 2) концентрация антител  $F(t)$ . Под антителами понимаются субстраты иммунной системы, нейтрализующие антигены (иммуноглобулины, рецепторы клеток);
- 3) концентрация плазматических клеток  $C(t)$ . Это популяция носителей и продуцентов антител (иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулинопродуценты);
- 4) относительная характеристика пораженного организма  $m(t)$ .

Первое уравнение описывает изменение числа антигенов (вирусов) в организме:

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

где первое слагаемое в правой части уравнения описывает прирост вирусов;  $\beta$  — коэффициент размножения антигенов. Второе слагаемое описывает убывание антигенов за счет нейтрализации антителами;  $\gamma$  — коэффициент, связанный с вероятностью нейтрализации антигена антителами при встрече с ним.

Второе уравнение описывает рост плазматических клеток:

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha F(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_c(C(t) - C^*),$$

где первое слагаемое в правой части уравнения описывает генерацию плаз-



моклеток;  $\tau$  — время, в течение которого осуществляется формирование каскада плазматических клеток;  $\alpha$  — коэффициент, учитывающий вероятность встречи антиген – антитело, возбуждение каскадной реакции и скорость образования новых клеток. Второе слагаемое описывает уменьшение числа плазматических клеток за счет старения,  $\mu_c$  — коэффициент, равный обратной величине их времени жизни,  $C^*$  — постоянный уровень плазматических клеток в здоровом организме.

Третье уравнение описывает изменение числа антител:

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

где первое слагаемое в правой части уравнения описывает скорость генерации антител плазматическими клетками;  $\rho$  — скорость производства антител одной плазматической клеткой. Второе слагаемое описывает уменьшение антител за счет старения,  $\mu_f$  — коэффициент, обратно пропорциональный времени распада антител. Третье слагаемое описывает уменьшение антител за счет связи с антителами.

Построенные уравнения не учитывают ослабление жизнедеятельности организма в ходе заболевания, связанного с ослаблением органов, обеспечивающих поставку лимфоцитов, антител и т. д., необходимых для борьбы с размножающимися антигенами. Примем гипотезу, что производительность органов связана с размерами поражения органа – мишени. Пусть  $M$  — характеристика здорового органа (масса или площадь), а  $M'(t)$  — соответствующая характеристика здоровой части пораженного органа,  $m(t) = 1 - M'(t)/M(t)$  — характеристика (относительная) поражения органа – мишени. Для здорового органа она равна нулю, а для полностью пораженного — единице.

Четвертое уравнение:

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

Первый член характеризует степень поражения органа,  $\sigma$  — некоторая постоянная, своя для каждого заболевания. Уменьшение  $m(t)$  происходит за счет восстановления организма, которое описывает второе слагаемое. В данной модели фактор поражения жизненно важных органов можно

учесть во втором уравнении, заменяя коэффициент  $\alpha$  на  $\alpha\xi(m(t))$ .

Получили систему уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dV(t)}{dt} = \beta V(t) - \gamma F(t)V(t), \\ \frac{dC(t)}{dt} = \alpha F(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_c(C(t) - C^*), \\ \frac{dF(t)}{dt} = \rho C(t) - \mu_f F(t) - \eta\gamma V(t)F(t), \\ \frac{dm(t)}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t). \end{cases} \quad (1)$$

### Положение равновесия

Положение равновесия рассматриваемой модели  $V(t) = V_0, C(t) = C_0, F(t) = F_0, m(t) = m_0, t \in R^+$ , определяется системой алгебраических уравнений:

$$\begin{cases} (\beta - \gamma F_0)V_0 = 0, \\ \xi(m_0)\alpha F_0 V_0 - \mu_c(C_0 - C^*) = 0, \\ \rho C_0 - (\mu_f + \eta\gamma V_0)F_0 = 0, \\ \sigma V_0 - \mu_m m_0 = 0. \end{cases} \quad (2)$$

Система (2) в зависимости от начальных условий имеет различные решения. Одним из них является решение, описывающее состояние здорового организма:

$$V_0 = m_0 = 0, C_0 = C^*, F_0 = F^* = \frac{\rho C^*}{\mu_f}.$$

Для положения равновесия система линейного приближения для уравнения возмущенного движения имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{V}(t)}{dt} = (\beta - \gamma F^*)\bar{V}(t), \\ \frac{d\bar{C}(t)}{dt} = \alpha F^* \bar{V}(t - \tau) - \mu_c \bar{C}(t), \\ \frac{d\bar{F}(t)}{dt} = \rho \bar{C}(t) - \mu_f \bar{F}(t) - \eta\gamma \bar{V}(t)F^*, \\ \frac{d\bar{m}(t)}{dt} = \sigma \bar{V}(t) - \mu_m \bar{m}(t). \end{cases}$$

Условие ее асимптотической устойчивости  $\beta < \gamma F^*$  дает условие асимптотической устойчивости положения равновесия.

## Случай хронического заболевания

Переходим теперь к изучению стационарных решений, имитирующих хронический процесс заболевания. Он также описывается системой уравнений (1) при  $V_0 > 0$  и  $C_0 > 0$ . Система допускает такое решение:

$$\begin{aligned} V_0 &= \frac{\mu_C \mu_f (\beta - \gamma F^*)}{\beta (\alpha \rho - \mu_C \eta \gamma)}, \\ C_0 &= \frac{\alpha \mu_f - \mu_C \eta \gamma^2 C^*}{\gamma (\alpha \rho - \mu_C \eta \gamma)}, \\ F_0 &= \frac{\beta}{\gamma}, \\ m_0 &= \frac{\sigma V_0}{\mu_m}. \end{aligned}$$

Для рассматриваемого положения равновесия система линейного приближения для уравнения возмущенного движения имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{V}(t)}{dt} - \beta \bar{V}(t) + \gamma \bar{F}(t) V_0 + \gamma F_0 \bar{V}(t) = 0, \\ \frac{d\bar{C}(t)}{dt} + \mu_C \bar{C}(t) - \alpha (V_0 \bar{F}(t - \tau) + F_0 \bar{V}(t - \tau)) = 0, \\ \frac{d\bar{F}(t)}{dt} + (\mu_f + \eta \gamma V_0) \bar{F}(t) - \rho \bar{C}(t) + \eta \gamma F_0 \bar{V}(t) = 0, \\ \frac{d\bar{m}(t)}{dt} + \mu_m \bar{m}(t) - \sigma \bar{V}(t) = 0. \end{cases}$$

## Математическая модель развития опухоли

Стволовые клетки - это недифференцированные клетки, характеризующиеся своей способностью самообновляться и трансформироваться в специализированные клетки. Стволовая клетка, которая начинает процесс деления и успешно проходит процесс трансформации в конце клеточного цикла становится двумя дочерними клетками. Однако даже в быстрообновляющихся тканях (например, коже, костном мозге) клетки не всегда размножаются, а напротив, большая их часть находится в фазе покоя  $G_0$ . Иногда патологическая популяция клеток, которая изначально не относится к подгруппе стволовых клеток, приобретает способности самообновляться и размножаться, как стволовые клетки. Эти, похожие на стволовые, клетки зачастую неуправляемы и способны инициировать развитие и регенерацию рака, поэтому их назвали раковые стволовые клетки (РСК). Очень часто РСК характеризуются нездоровым поведением, таким как чрезмерное размножение и утрата способности к дифференцировке. Нельзя не заметить, что в некоторых случаях РСК не размножаются избыточно, однако даже в этом случае РСК отличимы благодаря специальным меткам на их поверхности. Существуют гипотезы, говорящие о том, что одна подгруппа клеток способна инициировать и регенерировать рак.

Существование состояния остановки деления раковых клеток, называемое спячка, было установлено много лет назад. Наиболее вероятные объяснения спячки это:

1. Нехватка крови и питательных веществ, которая предотвращает развитие опухоли или задерживает ее клиническое проявление;
2. Надзор иммунной системы, благодаря которому в некоторых случаях удается остановить развитие опухоли.

Какова роль иммунной системы в борьбе с раком? Она определяется иммунологическим надзором. Неоднозначность иммунного надзора заключается в том, что часто иммунная система способствует развитию опухоли вместо того, чтобы бороться с ней. Процесс, заключающий в себе разнообразные воздействия иммунной системы на развитие опухоли, называется иммуноредактирование. Злокачественные опухоли не только подавляют иммунные клетки рядом с собой, но и перепрограммируют их, иммунные клетки начинают «обслуживать» рак. Перерождение клетки иммунитета

имеет несколько стадий, сначала она активно борется с онкологией, но потом, делаясь становится частью опухоли.

В медицинской сфере сейчас активно обсуждается идея превращения рака в хроническую болезнь. Вопрос в том, сможем ли мы перевести РСК из состояния активного размножения в состояние спячки. Так как лечение рака в основном состоит из введения предельно допустимой дозы медикаментов и не до конца уничтоженная опухоль зачастую вырастает снова даже более агрессивной, чем первоначальная, то возможность поддержания опухоли в состоянии покоя более интересна, чем попытки уничтожить ее.

Развитие актуального математического аппарата является необходимым инструментом, способствующим восприятию спячки опухоли как биологического механизма с конечной целью - применять данный метод в лечебных курсах. Однако задача перевода РСК в состояние покоя оказывается довольно сложной. Более того, одна из первых терапий, ориентированных на достижение состояния спячки, оказалась не особо эффективной. Она была основана на применении ангиогенных ингибиторов (вещества, замедляющие рост и создание новых кровеносных сосудов), которые перекрывали доступ крови к опухоли для поддержания ее в состоянии спячки. Однако на практике в некоторых случаях данный метод привел к распространению рака. Исходя из вышесказанного, можно отметить, что метод введения опухоли в состояние спячки дал больше вопросов, чем ответов в понимании процессов развития рака.

Остановимся на следующем вопросе: так как уничтожение опухоли может привести к возникновению более агрессивной опухоли, нужно выяснить стоит ли аналогичным способом подходить к достижению состояния спячки и использовать те же лекарства, что и для избавления от РСК? На сегодняшний день доминирующим способом лечения рака является уничтожение РСК.

Будем исследовать и анализировать динамику здоровых и нездоровых клеток. Рассмотрим модель, изображенную на рисунке 1:

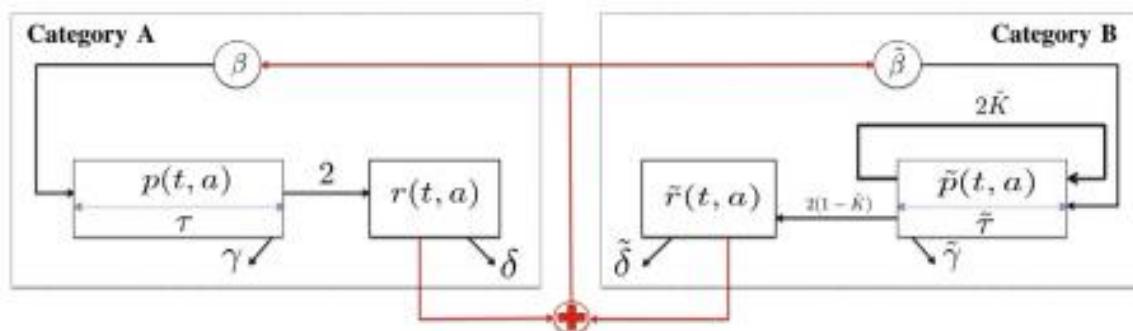


Рис. 1: Схематическое изображение модели

Здесь РСК характеризуются своей способностью чрезмерно размножаться, представленной параметром  $\tilde{K}$ . Заметим, что подгруппе нездоровых клеток, которая постоянно делится, соответствует  $2\tilde{K}$ , где  $0 < \tilde{K} < 1$ , что отличается от поведения здоровых стволовых клеток. Их дочерние клетки переходят в состояние покоя после фазы размножения. Здоровые покоящиеся стволовые клетки могут оставаться в фазе  $G_0$  до самой смерти, дифференцироваться или начать размножаться, пройдя через функцию повторного ввода  $\beta$ .

Через  $\delta$  (соответственно  $\tilde{\delta}$ ) обозначим число здоровых (соответственно нездоровых) покоящихся клеток, которые прошли дифференцировку или умерли естественной клеточной смертью. Покоящаяся клетка может начать клеточный цикл, перейдя в фазу размножения во время которой каждая стволовая клетка (соотв. РСК) может умереть от апоптоза (регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной). Количество таких клеток определяется параметром  $\gamma$  (соотв.  $\tilde{\gamma}$ ). Также покоящаяся клетка может завершить митоз (основной способ деления эукариотических клеток) и стать двумя дочерними клетками в конце репродуктивной фазы.

Изначально в статье через  $\tau$  обозначено среднее время, которое требуется здоровым клеткам для завершения митоза, а через  $\tilde{\tau}$  - среднее время, необходимое нездоровым клеткам, чтобы завершить митоз. Для упрощения анализа системы будем считать, что для завершения митоза и тем, и

другим клеткам в среднем требуется  $\tau$  дней.

Механизмы, регулирующие вступление в клеточный цикл - на клеточном уровне - зависят от регуляторных молекул, которые могут играть роль фактора роста (стимулируя вступление в фазу размножения покоящихся здоровых и нездоровых клеток) или роль ингибиторов митоза (митоз проходит нормально, если ингибиторы не объединяются с сенсорными клетками). В данной модели предполагается, что переход из состояния покоя в фазу размножения контролируется некоторыми функциями повторного ввода, а конкретно функцией  $\beta$  для здоровых клеток и функцией  $\tilde{\beta}$  для нездоровых. Т.к. здоровые и нездоровые клетки находятся в одной и той же среде, будем предполагать, что обе функции непрерывным образом зависят от общей плотности покоящихся здоровых клеток  $x(t) = \int_0^\infty r(t, a) da$  и от общей плотности покоящихся нездоровых клеток  $\tilde{x}(t) = \int_0^\infty \tilde{r}(t, a) da$ , где  $r(t, a)$  и  $\tilde{r}(t, a)$  - плотности покоящихся здоровых и нездоровых клеток соответственно, возраста  $a \geq 0$  за время  $t \geq 0$ . Данный подход отображает сосуществование здоровых и нездоровых клеток, т.к. предполагается, что вступление в фазу размножения здоровых (соотв. нездоровых) клеток зависит от общей плотности нездоровых (соотв. здоровых) клеток. Таким образом, выбор аргументов для функций  $\beta$  и  $\tilde{\beta}$  является чрезвычайно важным этапом, т.к. эти аргументы оценивают воздействие регулирующих механизмов на здоровые и нездоровые клетки.

Функции  $\beta$  и  $\tilde{\beta}$  представляют собой физиологический ингибиторный гормональный отклик гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Чувствительность популяции нездоровых клеток к этому отклику может сильно различаться. Как же функции  $\beta$  и  $\tilde{\beta}$  зависят от  $x$  и  $\tilde{x}$ ? Между  $x$  и  $\tilde{x}$  существуют различия, они проявляются в основном из-за мутаций патологических клеток и реакции иммунной системы. Изменения, появляющиеся в поведении мутировавших клеток, могут повлиять на развитие рака и повлечь истощение и смерть. Например, из-за эпигенетических мутаций нездоровые клетки могут стать менее чувствительны к регуляторным молекулам, чем здоровые клетки. С другой стороны, здоровые клетки нечувствительны к действиям иммунной системы и менее чувствительны к медикаментам, т.к. они заточены на борьбу с нездоровыми клетками. Т.о. здоровые и нездоровые клетки могут реагировать по-разному на одни и

те же внешние воздействия, что отражается на доминировании той или иной подгруппы клеток (здоровых или нездоровых). Чтобы учесть все возможные ситуации, будем предполагать, что функция  $\beta$  зависит от суммы  $x + \tilde{x}$ , а функция  $\tilde{\beta}$  от взвешенной комбинации  $x + \tilde{\alpha}\tilde{x}$ , где  $\tilde{\alpha}$  - некоторая положительная константа. Рассмотрим следующие ситуации:

1)  $0 \leq \tilde{\alpha} \leq 1$ : в данном случае мутировавшие клетки менее чувствительны к регулирующей системе, включая иммунную систему, в связи с генетическим/эпигенетическими мутациями. Данный случай соответствует ситуации, когда лечения не происходит, клетки избегают атаки иммунной системы, что приводит к разрастанию РСК.

2)  $\tilde{\alpha} > 1$ : этот случай описывает среду, в которой нездоровые клетки больше подвержены действию регуляторных молекул, чем здоровые клетки. В данной ситуации репродукция нездоровых клеток может быть локально взята под контроль иммунной системой. Адаптивный иммунитет может привести к подавлению опухоли в некоторых редких случаях или к поддержанию рака в состоянии спячки на протяжении длительного времени.

## Исходная система

По аналогии с  $x$  и  $\tilde{x}$ , через  $y$  и  $\tilde{y}$  соответственно обозначим общие плотности размножающихся здоровых и нездоровых клеток:  $y(t) = \int_0^\tau p(t, a) da$  и  $\tilde{y} = \int_0^\tau \tilde{p}(t, a) da$ . Рассмотрим систему уравнений, описывающую популяции клеток:

$$\begin{cases} \partial_t \tilde{r}(t, a) + \partial_a \tilde{r}(t, a) = -[\tilde{\delta} + \tilde{\beta}(x, \tilde{x}, \tilde{\alpha}, t)]\tilde{r}(t, a), a > 0, \\ \partial_t \tilde{p}(t, a) + \partial_a \tilde{p}(t, a) = -\gamma \tilde{p}(t, a), 0 < a < \tau \\ \partial_t r(t, a) + \partial_a r(t, a) = -[\delta + \beta(x, \tilde{x}, t)]r(t, a), a > 0, \\ \partial_t p(t, a) + \partial_a p(t, a) = -\gamma p(t, a), 0 < a < \tau \end{cases} \quad (3)$$

В данной системе присутствуют только параметры, отражающие смерть клеток ( $\delta, \tilde{\delta}, \gamma, \tilde{\gamma}$ ) и функции повторного ввода  $\beta$  и  $\tilde{\beta}$ . Рождение новых клеток, которое является обновлением условий при  $a = 0$  для покоящихся и размножающихся клеток, отражено в следующих граничных условиях:



$$\begin{cases} \tilde{r}(t, 0) = 2(1 - \tilde{K})\tilde{p}(t, \tau), \\ \tilde{p}(t, 0) = \tilde{\beta}(x, \tilde{x}, \tilde{\alpha}, t)\tilde{x}(t) + 2\tilde{K}\tilde{p}(t, \tau) \triangleq \tilde{u}(t), \\ r(t, 0) = 2p(t, \tau), \\ p(t, 0) = \beta(x, \tilde{x}, t)x(t), \end{cases}$$

где  $\tilde{u}(t)$  - плотность новых размножающихся нездоровых клеток при  $t > 0$ . Интегрируя первое равенство системы (2) по  $a$  от 0 до  $+\infty$ , мы приходим к тому, что поведение  $\tilde{x}$  в продолжительном времени определяется через  $\dot{\tilde{x}}(t) = -\tilde{\delta} + \tilde{\beta}(x, \tilde{x}, \tilde{\alpha}, t)\tilde{x}(t) + 2(1 - \tilde{K})e^{-\tilde{\gamma}\tau}\tilde{u}(t - \tau)$ . Аналогично, интегрируя второе равенство системы (2) по  $a$  от 0 до  $\tau$ , получаем  $\dot{\tilde{y}}(t) = -\tilde{\gamma}\tilde{y}(t) + \beta(x, \tilde{x}, \tilde{\alpha}, t)\tilde{x}(t) - (1 - 2\tilde{K})e^{-\tilde{\gamma}\tau}\tilde{u}(t - \tau)$ . Прodelывая всё то же самое для уравнений, описывающих динамику здоровых клеток, приходим к следующей системе:

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}(t) = -[\tilde{\delta} + \tilde{\beta}(x, \tilde{x}, \tilde{\alpha}, t)]\tilde{x}(t) + 2(1 - \tilde{K})e^{-\tilde{\gamma}\tau}\tilde{u}(t - \tau), \\ \dot{\tilde{y}}(t) = -\tilde{\gamma}\tilde{y}(t) + \beta(x, \tilde{x}, \tilde{\alpha}, t)\tilde{x}(t) - (1 - 2\tilde{K})e^{-\tilde{\gamma}\tau}\tilde{u}(t - \tau), \\ \tilde{u}(t) = \beta(x, \tilde{x}, \tilde{\alpha}, t)\tilde{x}(t) + 2\tilde{K}e^{-\tilde{\gamma}\tau}\tilde{u}(t - \tau), \\ \dot{x}(t) = -[\delta + \beta(x, \tilde{x}, t)]x(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(x, \tilde{x}, t - \tau)x(t - \tau), \\ \dot{y}(t) = -\gamma y(t) + \beta(x, \tilde{x}, t)x(t) - e^{-\gamma\tau}\beta(x, \tilde{x}, t - \tau)x(t - \tau). \end{cases}$$

Заметим, что динамика  $x, \tilde{x}$  и  $\tilde{u}$  не зависит от  $y$  и  $\tilde{y}$ , поэтому будем рассматривать систему:

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}(t) = -[\tilde{\delta} + \tilde{\beta}(x, \tilde{x}, \tilde{\alpha}, t)]\tilde{x}(t) + 2(1 - \tilde{K})e^{-\tilde{\gamma}\tau}\tilde{u}(t - \tau), \\ \tilde{u}(t) = \beta(x, \tilde{x}, \tilde{\alpha}, t)\tilde{x}(t) + 2\tilde{K}e^{-\tilde{\gamma}\tau}\tilde{u}(t - \tau), \\ \dot{x}(t) = -[\delta + \beta(x, \tilde{x}, t)]x(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(x, \tilde{x}, t - \tau)x(t - \tau). \end{cases} \quad (4)$$

Пусть точка  $(\tilde{x}_e, \tilde{u}_e, x_e)$  - устойчивое состояние системы (3). Произведем замену координат:  $\tilde{X}(t) = \tilde{x} - \tilde{x}_e$ ,  $\tilde{U} = \tilde{u} - \tilde{u}_e$  и  $X = x - x_e$ . В следствии этого система (3) преобразуется в следующую систему:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{\tilde{X}}(t) = -[\tilde{\delta} + \tilde{\beta}(X(t)) + \tilde{\alpha}\tilde{X}(t) + x_e + \tilde{\alpha}\tilde{x}_e](\tilde{X}(t) + \tilde{x}_e) \\ \quad + 2(1 - \tilde{K})e^{-\tilde{\gamma}\tau}(\tilde{U}(t - \tau) + \tilde{u}_e), \\ \tilde{U}(t) + \tilde{u}_e = \tilde{\beta}(X(t)) + \tilde{\alpha}\tilde{X}(t) + x_e + \tilde{\alpha}\tilde{x}_e(\tilde{X}(t) + \tilde{x}_e) \\ \quad + 2\tilde{K}e^{-\tilde{\gamma}\tau}(\tilde{U}(t - \tau) + \tilde{u}_e), \\ \dot{X}(t) = -[\delta + \beta(X(t) + \tilde{X}(t) + x_e + \tilde{x}_e)](X(t) + x_e) \\ \quad + 2e^{-\gamma\tau}\beta(X(t - \tau) + \tilde{X}(t - \tau) + x_e + \tilde{x}_e)(X(t - \tau) + x_e). \end{array} \right.$$

Чтобы упростить анализ системы, перепишем ее в более удобной форме:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{\tilde{X}}(t) = -a_1\tilde{X}(t) + a_2X(t) + a_3\tilde{U}(t - \tau) + F(X(t), \tilde{X}(t)), \\ \tilde{U}(t) = a_4\tilde{X}(t) + a_2X(t) + a_5\tilde{U}(t - \tau) - F(X(t), \tilde{X}(t)), \\ \dot{X}(t) = -a_6X(t) - a_7X(t) + a_8X(t - \tau) + a_9\tilde{X}(t - \tau) + G(X_l, \tilde{X}_l), \end{array} \right. \quad (5)$$

где

$$F(X(t), \tilde{X}(t)) = -\tilde{\theta}[\tilde{\alpha}\tilde{X}^2(t) + X(t)\tilde{X}(t)] - \tilde{R}(X(t) + \tilde{\alpha}\tilde{X}(t))(\tilde{X}(t) + \tilde{x}_e),$$

$$\begin{aligned} G(X_l, \tilde{X}_l) = & -\theta[X^2(t - \tau) + X(t)\tilde{X}(t)] - R(X(t) + \tilde{X}(t))(X(t) + x_e) + \\ & + 2e^{-\gamma\tau}\theta[X^2(t - \tau) + X(t - \tau)\tilde{X}(t - \tau)] + 2e^{-\gamma\tau}R(X(t - \tau) + \\ & + \tilde{X}(t - \tau))(X(t - \tau) + x_e), \end{aligned}$$

$$\theta = \beta'(e), \quad R(\zeta) = \int_e^{e+\zeta} (\zeta + e - l)\beta^{(2)}(l)dl, \quad \zeta = X + \tilde{X}, \quad e = x_e + \tilde{x}_e,$$

$$\tilde{\theta} = \tilde{\beta}'(\tilde{e}), \quad \tilde{R}(\tilde{\zeta}) = \int_{\tilde{e}}^{\tilde{e}+\tilde{\zeta}} (\tilde{\zeta} + \tilde{e} - l)\tilde{\beta}^{(2)}(l)dl, \quad \tilde{\zeta} = X + \tilde{\alpha}\tilde{X}, \quad \tilde{e} = x_e + \tilde{\alpha}\tilde{x}_e.$$

Параметры  $a_i$  определены следующим образом:

$$\begin{cases} a_1 = \tilde{\delta} + \tilde{\beta}(x_e + \tilde{\alpha}\tilde{x}_e) + \tilde{\alpha}\tilde{\theta}\tilde{x}_e, & a_2 = \tilde{\theta}\tilde{x}_e, & a_3 = 2(1 - \tilde{K})e^{-\tilde{\gamma}\tau}, \\ a_4 = \tilde{\beta}(x_e + \tilde{\alpha}\tilde{x}_e) + \tilde{\alpha}\tilde{\theta}\tilde{x}_e, & a_5 = 2\tilde{K}e^{-\tilde{\gamma}\tau}, & a_6 = \delta + \beta(x_e + \tilde{x}_e) + \theta x_e, \\ a_7 = \theta x_e, & a_8 = 2e^{-\gamma\tau}[\beta(x_e + \tilde{x}_e) + \theta x_e], & a_9 = 2e^{-\gamma\tau}\theta x_e. \end{cases}$$

### Дифференциально-разностная система нейтрального типа

Опустим нелинейную часть системы (4) и рассмотрим получившуюся линейную систему:

$$\begin{cases} \dot{\tilde{X}}(t) = -a_1\tilde{X}(t) + a_2X(t) + a_3\tilde{U}(t - \tau), \\ \tilde{U}(t) = a_4\tilde{X}(t) + a_2X(t) + a_5\tilde{U}(t - \tau) \\ \dot{X}(t) = -a_6X(t) - a_7X(t) + a_8X(t - \tau) + a_9\tilde{X}(t - \tau). \end{cases}$$

Введем в систему дополнительную динамику, сохраняя свойство устойчивости/неустойчивости. А конкретно, дифференцируем второе уравнение и вычитаем из него это же уравнение, умноженное на отрицательное число  $G$ . Таким образом к спектру системы добавится собственное число  $\lambda = G$ , так как  $G < 0$ , то устойчивость не изменится. Получим систему нейтрального типа:

$$\frac{d}{dt}[x(t) - Dx(t - \tau)] = A_0x(t) + A_1x(t - \tau),$$

где

$$D = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_5 \end{pmatrix}$$

$$A_0 = \begin{pmatrix} -a_6 & -a_7 & 0 \\ -a_2 & -a_1 & 0 \\ a_2 - a_2a_6 - a_2a_4 & a_4 - a_2a_7 - a_1a_4 & -1 \end{pmatrix}$$

$$A_1 = \begin{pmatrix} a_8 & a_9 & 0 \\ 0 & 0 & a_3 \\ a_2a_8 & a_2a_9 & a_3a_4 + a_5 \end{pmatrix}$$

## Глава 2. Исследование на устойчивость

### Устойчивость модели Марчука при различных параметрах

Будем рассматривать систему с запаздыванием вида:

$$\frac{dx(t)}{dt} = A_0x(t) + A_1x(t-h), t \geq 0, \quad (6)$$

где  $A_0, A_1$  — вещественные матрицы размерности  $n \times n$ , а  $h$  — положительное запаздывание.

Система (5) называется экспоненциально устойчивой, если существуют  $\gamma \geq 1$  и  $\sigma > 0$  такие, что любое решение  $x(t, \phi)$  системы удовлетворяет следующему неравенству:

$$\|x(t, \phi)\| \leq \gamma e^{-\sigma t} \|\phi\|_h, t \geq 0,$$

Основным инструментом решения поставленной задачи является применение матрицы Ляпунова. Приведем ее определение.

Матрицей Ляпунова для системы (5) называют непрерывную функциональную матрицу, удовлетворяющую следующим свойствам:

1) Динамическое:

$$\frac{d}{dt}U(\tau) = U(\tau)A_0 + U(t-\tau)A_1, \tau \geq 0;$$

2) Симметрическое:

$$U(-\tau) = U^T(\tau), \tau \geq 0;$$

3) Алгебраическое:

$$U(0)A_0 + U(-\tau)A_1 + A_0^T U(0) + A_1^T U(\tau) = -W$$

**Теорема 1** Матрица Ляпунова для системы с запаздыванием (5) существует и единственна тогда и только тогда, когда выполняется условие Ляпунова, т.е. не существует собственных  $s_1$  и  $s_2$  системы таких, что  $s_1 + s_2 = 0$ .

**Теорема 2** Система (5) экспоненциально устойчива тогда и только тогда, когда условие Ляпунова выполняется для всех натуральных  $r \geq 2$ :

$$[U(\frac{j-i}{r-1}H)]_{i,j=1}^r > 0.$$

Для рассматриваемой системы:

$$A_0 = \begin{pmatrix} \beta - \gamma F_0 & 0 & -\gamma V_0 & 0 \\ 0 & -\mu_C & 0 & 0 \\ -\eta\gamma F_0 & \rho & -(\mu_f + \eta\gamma V_0) & 0 \\ \sigma & 0 & 0 & -\mu_m \end{pmatrix}$$

$$A_1 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha F_0 & 0 & \alpha V_0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Зафиксируем все параметры, за исключением  $\beta$  и  $\mu_C$ :

$$\alpha = 3.7 \cdot 10^{-11}, \gamma = 8.5 \cdot 10^{-14}, \rho = 7000, \eta = 20, \mu_f = 0.05$$

$$\mu_f = 0.05, \sigma = 10^{-8}, \mu_m = 0.4, V_0 = 1000, \beta \in [0; 0.33], \mu_C \in [0; 1]$$

При  $r = 4$  получаем область устойчивости, изображённую на рисунке 2.

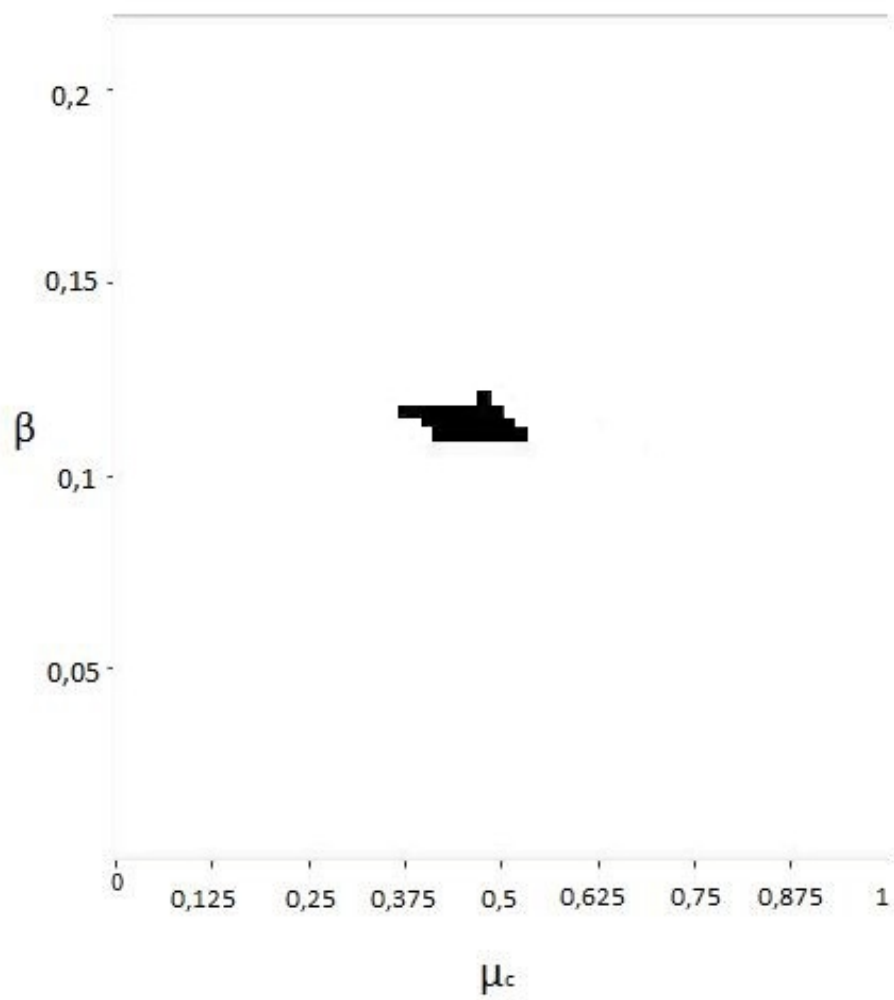


Рис. 2: Область устойчивости для системы (6) при  $r=4$

## Устойчивость модели развития опухоли

Рассмотрим систему дифференциально-разностных уравнений нейтрального типа:

$$\frac{d}{dt}[x(t) - Dx(t-h)] = A_0x(t) + A_1x(t-h), t \geq 0, \quad (7)$$

где  $h > 0$  и  $A_0, A_1$  и  $D$  — вещественные матрицы размерности  $n \times n$ .

Пусть  $\phi: [-h, 0] \rightarrow R^n$  — начальная функция, принадлежащая пространству кусочно — непрерывных вектор — функций  $PC([-h, 0], R^n)$ , заданных на отрезке  $[-h, 0]$ .

Так как система стационарна, предположим что  $t_0 = 0$  и  $x(\theta) = \phi(\theta), \theta \in [-h, 0]$ .

Основным инструментом решения поставленной задачи является применение матрицы Ляпунова. Приведем ее определение.

Будем говорить, что  $U(\tau)$  — матрица Ляпунова для системы (1), если она удовлетворяет следующим свойствам:

1) Динамическое свойство:

$$\frac{d}{dt}[U(\tau) - U(\tau-h)D] = U(\tau)A_0 + U(\tau-h)A_1, \tau > 0;$$

2) Свойство симметрии:

$$U(-\tau) = U^T(\tau);$$

3) Алгебраическое свойство:

$$A_0^T U(0) + U(0)A_0 - A_0^T U(-h)D - D^T U(h)A_0 + A_1^T U(h) + U(-h)A_1 - A_1^T U(0)D - D^T U(0)A_1 = -W.$$

Система (1) называется экспоненциально устойчивой, если существуют константы  $\sigma > 0$  и  $\gamma \geq 1$  такие, что решение системы удовлетворяет следующему неравенству

$$\|x(t, \phi)\| \leq \gamma e^{-\sigma t} \|\phi\|_h, t \geq 0,$$

где  $\|\phi\|_h = \sup_{\theta \in [-h, 0]} \|\phi(\theta)\|$ .

Система (1) удовлетворяет условию Ляпунова тогда и только тогда, когда выполняются следующие условия:

1. У системы (1) нет собственного числа  $s_0$  такого, что  $-s_0$  также является собственным числом системы (1).

2. У матрицы  $D$  нет собственного числа  $\lambda_0$  такого, что  $\lambda_0^{-1}$  также является собственным числом матрицы  $D$ .

**Теорема 3** Система (1) экспоненциально устойчива тогда и только тогда, когда матрица  $D$  является матрицей Шура и условие Ляпунова выполняется для всех натуральных  $r \geq 2$

$$\{U(\frac{j-i}{r-1}H)\}_{i,j=1}^r > 0.$$

Если расписать последнее неравенство более подробно, получим:

$$\begin{pmatrix} U(0) & U(\frac{H}{r-1}) & U(\frac{2H}{r-1}) & \dots & U(H) \\ U^T(\frac{H}{r-1}) & U(0) & U(\frac{H}{r-1}) & \dots & U(\frac{(r-2)H}{r-1}) \\ U^T(\frac{2H}{r-1}) & U^T(\frac{H}{r-1}) & U(0) & \dots & U(\frac{(r-3)H}{r-1}) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ U^T(H) & U^T(\frac{(r-2)H}{r-1}) & U^T(\frac{(r-3)H}{r-1}) & \dots & U(0) \end{pmatrix} \quad (8)$$

Для рассматриваемой системы:

$$D = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.26812802 \end{pmatrix}$$

$$A_0 = \begin{pmatrix} -0.26402812 & 0.07201221 & 0 \\ 0.06780559 & -2.58279852 & 0 \\ 0.06230158 & -2.62409547 & -1 \end{pmatrix}$$

$$A_1 = \begin{pmatrix} 0.19186428 & -0.14388047 & 0 \\ 0 & 0 & 1.07251207 \\ -0.01300947 & 0.0097559 & 2.04291941 \end{pmatrix}$$

Зафиксируем все параметры, за исключением  $\tilde{\gamma}$  и  $\tilde{\delta}$ :

$$\tilde{K} = 0.2, \tilde{u}_e = 0.05938567, \tilde{x}_e = 0.02179864, \tilde{\beta}(m) = \frac{2.78}{1 + 3m^2},$$

$$\delta = 0.168, \gamma = 0.001, \tau = 1, \beta(m) = \frac{0.219}{1 + 4m^2}, x_e = 0.25354595$$



$$\tilde{\gamma} \in [0; 50], \tilde{\delta} \in [0; 50]$$

При  $r = 10$  получаем область устойчивости, изображённую на рисунке 3.

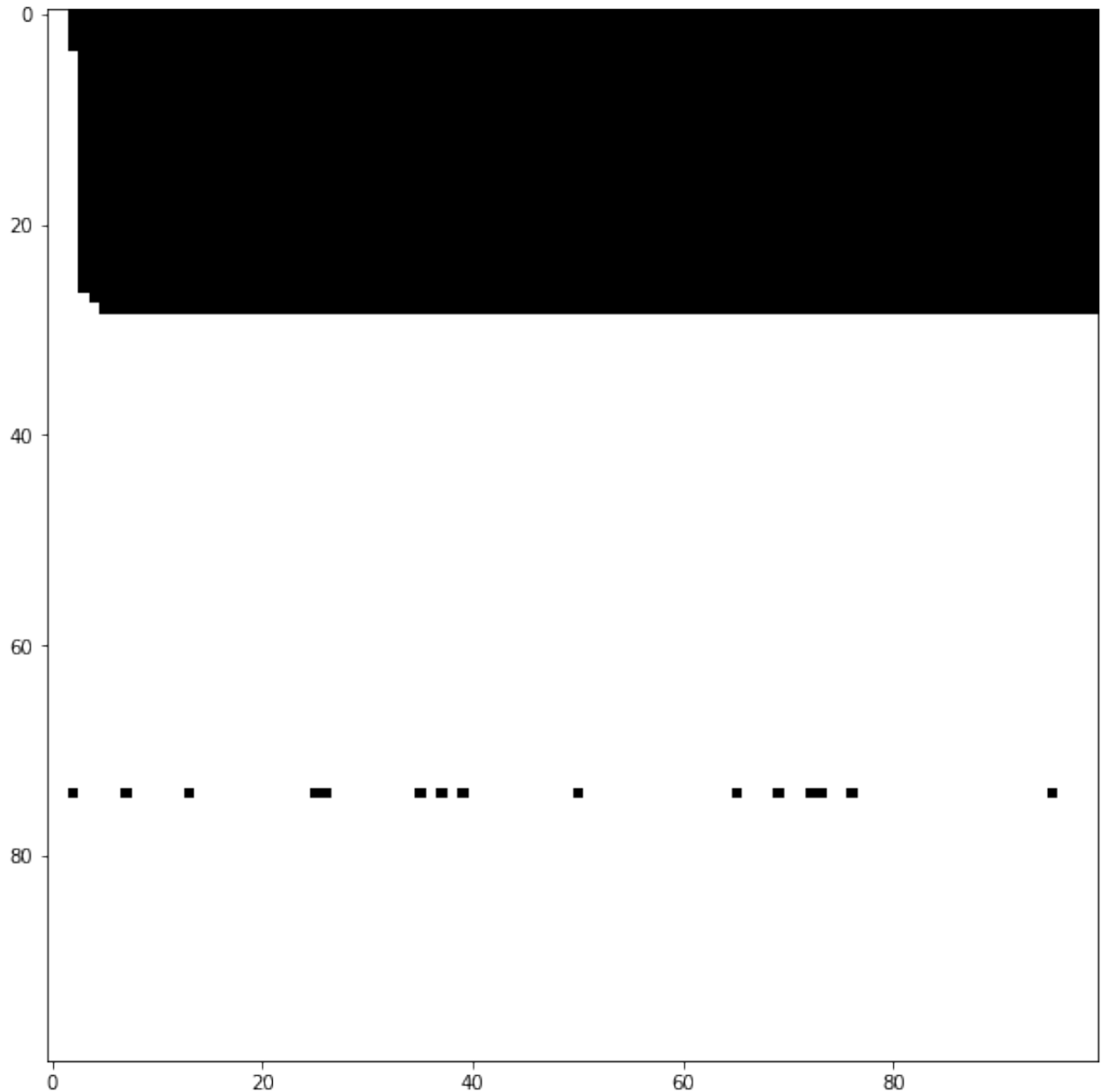


Рис. 3: Область устойчивости для системы (7) при  $r=10$

Зафиксируем все параметры, за исключением  $\tilde{K}$  и  $\delta$ :

$$\tilde{\gamma} = 0.4, \tilde{u}_e = 0.05938567, \tilde{x}_e = 0.02179864, \tilde{\beta}(m) = \frac{2.78}{1 + 3m^2},$$

$$\tilde{\delta} = 0.928, \gamma = 0.001, \tau = 1, \beta(m) = \frac{0.219}{1 + 4m^2}, x_e = 0.25354595$$

$$\tilde{K} \in [0; 1], \delta \in [0; 5]$$

При  $r = 7$  получаем область устойчивости, изображённую на рисунке 4.

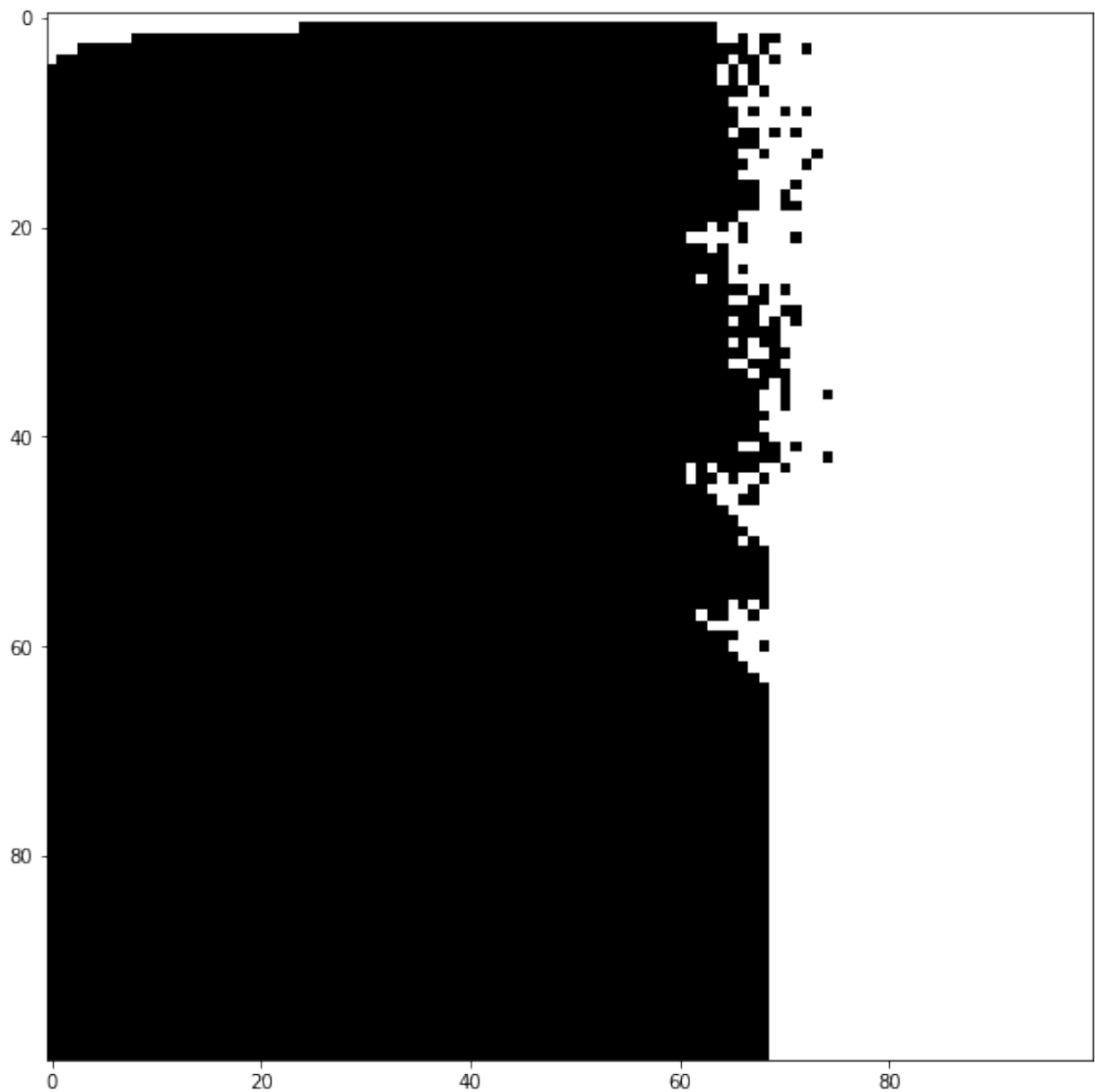


Рис. 4: Область устойчивости для системы (7) при  $r=7$

## Выводы

Для модели Марчука было исследовано состояние системы, соответствующее состоянию хронического заболевания, для модели развития рака мы сфокусировались на анализе состояния спячки.

Для первой и второй моделей с помощью программы, реализованной на языке Python 3 с использованием библиотек NumPy, SciPy, matplotlib и теорем об устойчивости в терминах матриц Ляпунова для систем с запаздыванием были найдены значения параметров, при которых положения равновесия систем устойчивы/неустойчивы.

Интересно заметить, что при малых значениях запаздывания вторая система неустойчива, т.е. запаздывание играет в ней стабилизирующую роль.

## Заключение

В данной работе были подробно рассмотрены две медицинские модели. Первая, моделирующая процесс развития инфекционного заболевания, описана системой дифференциальных уравнений с запаздыванием. Мы рассмотрели несколько решений данной системы - решение, соответствующее состоянию здорового организма, и решение, соответствующее случаю хронического заболевания. Вторая, моделирующая процесс развития раковой опухоли в организме человека, преобразована в дифференциально-разностную систему нейтрального типа. Мы исследовали положение системы, представляющее на данный момент большой интерес в медицинской сфере - состояние спячки опухоли.

Для обеих моделей были построены графики, отображающие области устойчивости/неустойчивости системы при различных значениях параметров.

## Список литературы

1. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии: вычислительные методы и эксперименты. - 3-е изд.— М.: Наука, 1991, 276 с.
2. Walid Djemaa, Catherine Bonnet, Frédéric Mazenc, Jean Clairambault, Emilia Fridmand, Pierre Hirsche, François Delhommeau. Control in dormancy or eradication of cancer stem cells: Mathematical modeling and stability issues // Journal of Theoretical Biology, 2018. Vol. 449, с. 103-123.
3. Egorov A. V. A new necessary and sufficient stability condition for linear time-delay systems // Труды конференции "19th IFAC Workshop on Time Delay Systems" Кейптаун, ЮАР, 2014. С. 11018–11023.
4. M.A. Gomez, A.V. Egorov, S. Mondié. A new stability criterion for neutral-type systems with one delay // Труды конференции "14th IFAC Workshop on Time Delay Systems" Будапешт, Венгрия, 2018. С. 177-182.
5. Kharitonov V. L. Time-delay systems. Lyapunov functionals and matrices. Basel: Birkhauser Press, 2013, 311 с.
6. Долгий Ю.Ф., Сурков П.Г. Математические модели динамических систем с запаздыванием. – Изд-во Уральского университета, 2012, 122с.
7. Egorov A. V., Cuvas C., Mondie S. Necessary and sufficient stability conditions for linear systems with pointwise and distributed delays // Automatica, 2017. Vol. 80, с. 218–224.
8. Беллман Р., Кук К. Дифференциально-разностные уравнения. М.: Мир, 1967, 548 с.