

Matematyczny model odpowiedzi odpornościowej (I)

Tomasz TRABSZYS, Urszula FORYŚ, Jarosław BADOWSKI, Warszawa

Streszczenie. W artykule przedstawiony został model odpowiedzi odpornościowej organizmu w kontakcie z antygenem (bakterią), znany jako model Marczuka. W analizie matematycznej modelu skoncentrowano się na przypadku bardzo silnego układu odpornościowego, który charakteryzuje się szybką produkcją przeciwciał i natychmiastową reakcją na infekcję. Zakłada się także, że uszkodzenie organu narażonego na infekcję jest niewielkie i nie ma wpływu na zachodzące procesy. Wówczas model opisuje się za pomocą trzech równań różniczkowych zwyczajnych. Udowodniono, że przy dostatecznie dużym początkowym zagęszczeniu przeciwciał (powyżej pewnej wartości progowej) wszystkie rozwiązania układu zbiegają do stanu stacjonarnego, który odzwierciedla sytuację zdrowego organizmu. Jeśli początkowe zagęszczenie jest niższe od progę, to każde nietrywialne rozwiązanie albo zmierza do stanu stacjonarnego odzwierciedlającego chorobę przewlekłą, albo jest ograniczone i oscyluje wokół tego stanu.

Ze względu na znaczną objętość tekstu artykuł został podzielony na dwie części: część pierwsza poświęcona jest analizie modelu, część druga (*M-S-N* 42) koncentruje się na przypadku organizmu powracającego do zdrowia.

1. Wprowadzenie

Układ odpornościowy jest jednym z najbardziej skomplikowanych, a jednocześnie najważniejszych układów decydujących o prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. Poznajemy jego funkcjonowanie coraz lepiej, ale w dalszym ciągu nie można powiedzieć, że każdą reakcję odpornościową da się opisać z dowolną dokładnością. Matematyczne modelowanie tak skomplikowanej struktury może budzić wątpliwości. Najczęściej spodziewamy się, że modele precyzyjnie odzwierciedlające tego typu procesy powinny być odpowiednio rozbudowane. Należy jednak zdawać sobie sprawę z tego, że zbytnio rozbudowane modele rzadko można przeanalizować stosując znany formalizm matematyczny, a zatem nie można z nich wysnuć dostatecznie wiarygodnych wniosków. Przeprowadzenie symulacji numerycznych stanowi tylko sugestię dotyczącą zachowania rozwiązań, ale nie dowodzi takich zachowań. Trzeba także podkreślić, że proponowany model nie może być zbytnio uproszczony i powinien odzwierciedlać podstawowe cechy danego zjawiska.

W 1980 roku Guri I. Marchuk opublikował książkę

Właściwie G. I. Marchuk według polskiej transkrypcji rosyjskiego nazwiska, ale w artykule będziemy używać wersji spolszczonej.

o matematycznym modelowaniu odpowiedzi odpornościowej [19], gdzie wprowadził różne wersje swojego modelu, którego rolę w zastosowaniach matematyki w immunologii możemy porównać do roli modelu Lotki-Volterry w klasycznej ekologii matematycznej. Wyniki doświadczalne dla pewnych chorób okazały się bardzo podobne do teoretycznych wyników uzyskanych na podstawie modelu Marczuka. Prosty model odpowiedzi odpornościowej, o którym będzie mowa w tym artykule i który będziemy nazywać

modelem Marczuka, został zaproponowany nieco wcześniej, w 1975 roku w [18], ale dopiero publikacja [19] pozwoliła na zapoznanie się z nim nieco szerszemu kręgowi czytelników, w tym także polskim naukowcom. W późniejszych latach ukazały się także tłumaczenia tej książki na język angielski [20] i polski [21]. Marchuk przez wiele lat był przewodniczącym Akademii Nauk ZSSR, co nie uchroniło go przed zachorowaniem na żółtaczkę zakaźną. Długi pobyt w szpitalu urozmaicał sobie poznawaniem mechanizmów immunologicznych. W rezultacie doprowadziło to do powstania modelu reakcji odpornościowej i zaowocowało wieloma pracami naukowymi w tej dziedzinie (por. [23, 24] oraz [21, 22] i zawartą tam bibliografię).

Kilka lat później Marchuk przedstawił swój model i opowiedział jego historię w trakcie wykładu na Wydziale Matematyki, Informatyki i Mechaniki UW. Zarówno sam model, jak i możliwości jego zastosowania, zafascynowały jednego z pionierów polskiej biomatematyki, prof. Wiesława Szlenka (por. [6]).

Głównym celem tej pracy jest przedstawienie wyników zamieszczonych w nieopublikowanym artykule W. Szlenka [30]. Dotyczą one opisu dynamiki modelu Marczuka w szczególnym przypadku — gdy układ odpornościowy jest bardzo silny i reaguje na infekcję bez opóźnienia. Podkreślić należy, że ostatnie założenie ma sens z matematycznego punktu widzenia, natomiast w rzeczywistości opóźnienie reakcji odpornościowej w stosunku do pojawienia się antygeny w organizmie występuje zawsze, ale nie zawsze ma duży wpływ na dynamikę układu. Brak lub niewielkie opóźnienie możemy założyć w sytuacji antygeny rozpoznawanego przez organizm. Reakcja następuje w ciągu paru godzin i zwykle można jej opóźnienie w modelu zaniedbać. W porównaniu do kilku dni w przypadku nieznanego

antygeny, stanowi wartość istotnie niewielką. Wyniki pracy pozwalają na lepsze zrozumienie dynamiki modelu oraz analizę sytuacji, w których różni się on od rzeczywistości (wiadomo, że dla wielu infekcji bakteryjnych model Marczyka niezbyt dobrze odzwierciedla zachodzące zmiany — przykładem może być odra).

2. Prezentacja modelu Marczyka

W tym rozdziale zajmiemy się omówieniem konstrukcji prostego modelu odpowiedzi odpornościowej zaproponowanego przez G. I. Marczyka ([18]–[22], por. także [14]). Przedstawimy także podstawowe własności, udowodnione głównie przez L. N. Belykha w [3] i G. I. Marczyka w [18] - [22]. Dodajmy, że zespół Marczyka nie zajmował się badaniem globalnych własności układu. Prace nad taką analizą rozpoczął W. Szlenk (ale swoich rezultatów nie opublikował), a następnie były one kontynuowane przez U. Foryś (por. [5, 8], [10]–[13]). Model doczekał się także różnego typu uogólnień — oprócz rozbudowanych modeli infekcji wirusowej proponowanych przez Marczyka i jego zespół (por. [21, 22] i bibliografię tamże), także innych, nieco prostszych (por. np. [1, 2, 7, 9]).

2.1. Konstrukcja modelu

Reakcja odpornościowa następuje w organizmie w wyniku wniknięcia do niego obcego czynnika, który nazywamy antygenem. W przypadku prostego modelu Marczyka antygenem są bakterie, ponieważ np. wirusy wywołują znacznie bardziej skomplikowane reakcje, które wymagają bardziej skomplikowanego opisu matematycznego. Możemy także spotkać innego typu antygeny, jak np. trucizny, jady, szczepionki, które stanowią antygeny zewnętrzne, ale także antygeny wewnętrzne, które w sytuacji dobrego funkcjonowania układu odpornościowego nie powinny być traktowane jak antygen, ale upośledzenie działania tego układu prowadzi do wywołania reakcji odpornościowej w odpowiedzi na czynnik, który faktycznie antygenem nie jest. Z podobną sytuacją mamy do czynienia w przypadku alergii.

Pojawienie się antygeny wywołuje ciąg skomplikowanych reakcji, które w efekcie doprowadzają do rozpoznania antygeny i uruchomienia produkcji przeciwciał swoistych (czyli takich, które są wyspecjalizowane w zwalczaniu danego typu antygeny) przez komórki plazmatyczne.

W rzeczywistości opisywane reakcje są znacznie bardziej skomplikowane. Opis przedstawiony w tym artykule pochodzi z prac Marczyka i stanowi skrótowe uzasadnienie równań modelu.

Mechanizmem uruchamiającym tę kaskadę jest powstanie tzw. kompleksu VT, czyli przyłączenie do antygeny przeciwciała prezentującego. Stąd w modelu zakłada się, że produkcja komórek plazmatycznych zależy od liczby połączeń antygen–przeciwciało, ale występuje opóźnienie między powstaniem takiego połączenia a powstaniem nowych komórek plazmatycznych, wyspecjalizowanych do produkcji swoistych przeciwciał.

Wprowadzimy następujące oznaczenia:

- $V(t)$ — zagęszczenie populacji bakterii (antygeny) w organizmie w chwili t ,
- $C(t)$ — zagęszczenie komórek plazmatycznych w chwili t ,
- $F(t)$ — stężenie przeciwciał w chwili t .

Zauważmy, że antygeny i komórki plazmatyczne stanowią w tym przypadku populacje komórkowe i dlatego mówimy o ich zagęszczeniu, natomiast przeciwciała są białkami.

Równanie opisujące dynamikę antygeny jest w modelu Marczyka takie samo, jak pierwsze równanie klasycznego modelu Lotki - Volerry (por. np. [25]). Zakłada się, że bakterie rozmnażają się za stałym współczynnikiem reprodukcji β i giną w wyniku reakcji odpornościowych, czyli wiązania z przeciwciałami, proporcjonalnie do liczby tych wiązań (ze współczynnikiem proporcjonalności γ , który odzwierciedla prawdopodobieństwo związania antygeny z przeciwciałem i siłę ich reakcji). Stąd

$$\dot{V}(t) = \beta V(t) - \gamma V(t)F(t).$$

Z kolei przeciwciała giną w wyniku wiązania z antygenem i w procesie naturalnej degradacji. Jak już wspominaliśmy, są one produkowane przez komórki plazmatyczne w stałym tempie ρ . Otrzymujemy więc równanie

$$\dot{F}(t) = \rho C(t) - \eta \gamma V(t)F(t) - \mu_F F(t),$$

gdzie η opisuje, jaka część związanych przeciwciał ginie w wyniku reakcji odpornościowych, a μ_F^{-1} odzwierciedla średni czas przetrwania przeciwciała.

Produkcja komórek plazmatycznych, uruchamiana przez powstanie kompleksów VT, rozpoczyna się z pewnym stałym opóźnieniem τ w stosunku do mechanizmu uruchamiającego. Prócz tego w organizmie utrzymuje się stały fizjologiczny poziom przeciwciał C^* , ponieważ założyliśmy, że organizm zna dany antygen. Wobec tego w przypadku braku antygeny, jeśli wystąpi odchylenie od poziomu fizjologicznego, to następuje samoczynne wyrównanie, co opisujemy za pomocą równania

$$\dot{C}(t) = \mu_C (C^* - C(t)),$$

gdzie μ_C^{-1} oznacza średnią długość życia komórki plazmatycznej. Wtedy $C(t) = C^* + (C_0 - C^*) \exp(-\mu_C t) \rightarrow C^*$ przy $t \rightarrow \infty$. Natomiast gdy antygen występuje w organizmie, powyższe równanie zastępujemy następującym

$$\dot{C}(t) = \alpha V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_C (C(t) - C^*),$$

przy czym α jest współczynnikiem immunogenności antygeny odzwierciedlającym siłę odpowiedzi odpornościowej na dany antygen.

W oryginalnym modelu występuje dodatkowa zmienna opisująca stopień uszkodzenia organu zaatakowanego przez antygen. Przypomnijmy, że Marczyk budował swój model z myślą o żółtacze i stopniu uszkodzenia wątroby w wyniku tej choroby. Jeśli M oznacza charakterystykę (masę lub powierzchnię) zdrowego organu, natomiast

$M(t)$ — zdrową część organu uszkodzonego w wyniku działania antygeny, to definiujemy

$$m(t) = \frac{M - M(t)}{M},$$

zatem zmienna $m \in [0, 1]$ opisuje stosunek części uszkodzonej do całości i $m = 0$ w przypadku organu zdrowego oraz $m = 1$ w przypadku organu całkowicie zniszczonego. Dynamikę $m(t)$ opisujemy za pomocą prostego równania liniowego

$$\dot{m}(t) = \sigma V(t) - \mu_m m(t) \text{ dla } m(t) \leq 1,$$

gdzie σ odzwierciedla zdolność antygeny do niszczenia zainfekowanego organu, natomiast μ_m^{-1} oznacza średni czas regeneracji tego organu.

Wielkość $m(t)$ wpływa na działanie układu odpornościowego w taki sposób, że zmniejsza jego zdolność do produkcji komórek plazmatycznych, zatem zamiast współczynnika immunogenności α rozpatrujemy w modelu czterowymiarowym współczynnik $\alpha\xi(m)$, gdzie $\xi(m)$ jest nierosnącą funkcją zmiennej m , $\xi(0) = 1$ i $\xi(1) = 0$.

Ostatecznie model Marczuka układu odpornościowego w przypadku infekcji bakteryjnej opisujemy układem czterech równań różniczkowych z opóźnieniem postaci

$$\begin{aligned} \dot{V}(t) &= (\beta - \gamma F(t))V(t), \\ \dot{C}(t) &= \alpha\xi(m(t))V(t - \tau)F(t - \tau) - \\ &\quad - \mu_C(C(t) - C^*), \\ \dot{F}(t) &= \varrho C(t) - (\mu_F + \eta\gamma V(t))F(t), \\ \dot{m}(t) &= \sigma V(t) - \mu_m m(t) \text{ dla } m(t) \leq 1. \end{aligned} \quad (1)$$

W większości przypadków istnieje pewna progowa wielkość m^* , do której m nie wpływa znacząco na reakcję odpornościową i można założyć, że $\xi(m) = 1$ dla $m < m^*$. Podstawową analizę stabilności w przypadku $m > m^*$ przeprowadził Belykh w [3] i jest ona podobna do analizy dla $m < m^*$, tylko bardziej skomplikowana obliczeniowo. Zarówno w tym artykule, jak i w innych pracach dotyczących globalnej analizy modelu Marczuka (por. [10]–[13]), zakłada się, że $m < m^*$ i przy tym założeniu model redukuje się do trzech równań różniczkowych z opóźnieniem. Ponadto zakładamy, że reakcja obronna organizmu jest natychmiastowa ($\tau = 0$). Po uwzględnieniu założeń układ (1) można sprowadzić do następującego układu równań różniczkowych zwyczajnych:

$$\begin{aligned} \dot{V} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \dot{C} &= \alpha VF - \mu_C(C - C^*), \\ \dot{F} &= \varrho C - (\mu_F + \eta\gamma V)F \end{aligned} \quad (2)$$

z warunkami początkowymi:

$$V(0) = V_0 > 0, \quad C(0) = C^* > 0, \quad F(0) = F^* = \frac{\varrho C^*}{\mu_F}.$$

Zauważmy, że przy $C = C^*$ i $V = 0$ z trzeciego równania układu (2) dostajemy F^* jako stan stacjonarny układu i jednocześnie poziom fizjologiczny przeciwciał. Ostatecznie $(0, C^*, F^*)$ jest stanem stacjonarnym układu odpowiadającym zdrowemu organizmowi, zatem

zdefiniowany warunek początkowy odpowiada zarażeniu zdrowego organizmu pewną dawką antygeny V_0 .

2.2. Podstawowe własności układu (1)

Zanim przejdziemy do globalnej analizy układu (2) przedstawimy podstawowe własności układu wyjściowego (1), por. [3] i [19]–[21] oraz [14].

Układ (1) jest układem równań z opóźnionym argumentem, zatem jako warunek początkowy należy zadać funkcję określoną na odcinku $[-\tau, 0]$ o wartościach w $(\mathbb{R}^+)^3 \times [0, 1]$ (o współrzędnych $V(t)$, $C(t)$, $F(t)$, $m(t)$). Ponieważ tylko współrzędne $V(t)$ i $F(t)$ występują z opóźnionym argumentem, więc możemy się ograniczyć do określenia ich wartości na przedziale $[-\tau, 0]$, natomiast dla C i m zadać tylko wartości C_0 i m_0 , ale należy pamiętać, że z formalnego punktu widzenia potrzebne są wszystkie cztery funkcje.

Istnienie, jednoznaczność i nieujemność rozwiązań dla nieujemnego warunku początkowego możemy wykazać stosując tzw. metodę kroków (por. np. [16]). Metoda ta opiera się na zasadzie indukcji matematycznej i pozwala zastosować znane techniki dotyczące równań różniczkowych zwyczajnych. Zauważmy, że jeśli zadamy funkcje początkowe $V^0(s)$, $F^0(s) : [-\tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}^+$, to dla $t \in [0, \tau]$ układ (1) sprowadza się do niejednorodnego układu rzr postaci

$$\begin{aligned} \dot{V}(t) &= (\beta - \gamma F(t))V(t), \\ \dot{C}(t) &= \alpha\xi(m(t))G_0(t) - \mu_C(C(t) - C^*), \\ \dot{F}(t) &= \varrho C(t) - (\mu_F + \eta\gamma V(t))F(t), \\ \dot{m}(t) &= \sigma V(t) - \mu_m m(t) \text{ dla } m(t) \leq 1. \end{aligned} \quad (3)$$

gdzie $G_0(t) = V^0(t - \tau)F^0(t - \tau)$ jest znaną funkcją, gdyż dla $t \in [0, \tau]$ argument $t - \tau \in [-\tau, 0]$. Ponieważ funkcje opisujące współrzędne prawej strony układu (3) są wielomianami kwadratowym względem V , C , F , m , zatem są klasy C^1 (faktycznie C^∞), co oznacza, że spełniają założenia twierdzeń o lokalnym istnieniu i jednoznaczności rozwiązań równań różniczkowych zwyczajnych, por. np. [26]. Istnieje zatem odcinek $[0, \bar{t}) \subset [0, \tau]$, na którym mamy jednoznaczne rozwiązanie układu.

Pokażemy teraz, że istniejące rozwiązanie jest nieujemne. Zauważmy, że pierwsze równanie układu (3) możemy zapisać w równoważnej postaci całkowej

$$\begin{aligned} \frac{\dot{V}}{V} &= \beta - \gamma F \Rightarrow \ln \left| \frac{V}{V_0} \right| = \int_0^t (\beta - \gamma F(s)) ds \Rightarrow \\ &\Rightarrow V(t) = V_0 \exp \left(\beta t - \int_0^t \gamma F(s) ds \right) \end{aligned}$$

z czego wynika, że współrzędna $V(t)$ jest nieujemna dla $V_0 \geq 0$, co więcej, $V(t) > 0$ dla $V_0 > 0$. Zatem z matematycznego punktu widzenia wyzdrowienie może wystąpić tylko asymptotycznie, natomiast w praktyce zągęszczenie antygeny niższe od czułości urządzeń

pomiarowych jest niewykrywalne i takie zagęszczenia uznajemy za równoważne wyzdrowieniu.

Przy założeniu $\xi(m) = 1$ drugie równanie układu (3) jest równaniem liniowym niejednorodnym, które możemy rozwiązać stosując metodę uzmienniania stałej (por. np. [26]). Otrzymujemy

$$C(t) = C^* + (C_0 - C^*) \exp(-\mu_C t) + \int_0^t G_0(s) \exp(-\mu_C(t-s)) ds,$$

przy czym przy założeniu nieujemności warunku początkowego $G(s) \geq 0$ oraz ze względu na nierówność

$$C^* + (C_0 - C^*) \exp(-\mu_C t) = C^*(1 - \exp(-\mu_C t)) + C_0 \exp(-\mu_C t) > 0$$

dla $t > 0$, dostajemy $C(t) > 0$ dla $t \in [0, \tau]$. Zauważmy też, że w tym przypadku współrzędna C jest zdefiniowana za pomocą powyższego wzoru na całym przedziale $[0, \tau]$. W ogólnym przypadku, gdy $\xi(m) < 1$, możemy oszacować wartość pochodnej \dot{C} z dołu przez $-\mu_C C(t)$ i wywnioskować, że rozwiązanie spełnia następującą nierówność

$$\dot{C} \geq -\mu_C C \Rightarrow C(t) \geq C_0 \exp(-\mu_C t).$$

Zatem $C(t) \geq 0$ dla $C_0 \geq 0$. Zauważmy także, że jeśli $C_0 = C^*$, to z powyższych nierówności wynika, że $C(t) > C^*$ dla dowolnego $t > 0$. Dokładnie w taki sam sposób pokazujemy nieujemność $m(t)$.

Jeśli wiemy już, że $C(t) \geq 0$ dla $t \in [0, \bar{t}]$, to podobnie możemy oszacować pochodną \dot{F} i znaleźć oszacowanie

$$F(t) \geq F_0 \exp\left(-\int_0^t (\eta\gamma V(s) + \mu_F) ds\right)$$

z czego ponownie wynika, że $F(t) \geq 0$ dla $F_0 \geq 0$.

Pokażemy teraz, że z nieujemności rozwiązań wynika ich istnienie na całym przedziale $[0, \tau]$. W tym celu oszacujemy nasze rozwiązania z góry. Dla pierwszej zmiennej mamy

$$\dot{V} \leq \beta V \Rightarrow V(t) \leq V_0 \exp(\beta t),$$

zatem wzrost $V(t)$ jest co najwyżej wykładniczy, czyli $V(t)$ jest ograniczona na każdym przedziale ograniczonym.

Z kolei dla zmiennej $C(t)$ zachodzi

$$\dot{C} \leq \alpha G_0 \Rightarrow C(t) \leq C_0 + \alpha \int_0^t G_0(s) ds,$$

czyli $C(t)$ jest również ograniczona na każdym podprzedziale odcinka $[0, \tau]$.

Z ograniczoności $C(t)$ i $V(t)$ łatwo wnioskujemy ograniczoność $F(t)$ i $m(t)$. Skoro funkcje te są ograniczone, zatem ograniczone są także ich pochodne (jako funkcje ciągłe na zbiorach zwartych), czyli rozwiązanie można przedłużyć biorąc jako nowy warunek początkowy granicę $\lim_{t \rightarrow \bar{t}^-} (V(t), C(t), F(t), m(t))$

(istnienie granicy łatwo wynika z ograniczoności pochodnej) oraz punkt \bar{t} i stosując twierdzenie o istnieniu rozwiązań. Wobec dowolności \bar{t} wnioskujemy, że rozwiązanie istnieje na całym odcinku $[0, \tau]$.

Stosując metodę kroków zakładamy teraz, że istnieje nieujemne rozwiązanie układu (1) na odcinku $[(n-1)\tau, n\tau]$ i powtarzając powyższe rozumowanie wykazujemy istnienie nieujemnego rozwiązania na kolejnym odcinku $[n\tau, (n+1)\tau]$. Na mocy zasady indukcji matematycznej jednoznacznie, nieujemne rozwiązanie układu (1) istnieje dla dowolnego $t \geq 0$.

2.3. Stany stacjonarne

Kolejny krok w analizie układu równań różniczkowych stanowi znalezienie stanów stacjonarnych i zbadanie ich stabilności. W tym celu przyrównujemy do zera prawą stronę układu i rozwiązujemy następujący układ równań algebraicznych:

$$(4) \quad \begin{aligned} 0 &= (\beta - \gamma \bar{F}) \bar{V}, \\ 0 &= \alpha \xi(\bar{m}) \bar{V} \bar{F} - \mu_C (\bar{C} - C^*), \\ 0 &= \varrho \bar{C} - (\mu_F + \eta \gamma \bar{V}) \bar{F}, \\ 0 &= \sigma \bar{V} - \mu_m \bar{m}. \end{aligned}$$

Oczywiście aby rozwiązać układ (4), musimy znać konkretną postać funkcji ξ . Przypomnijmy jednak, że dla $m < m^*$ założyliśmy, że $\xi(m) = 1$ i poszukamy stanów stacjonarnych spełniających tę zależność. Dodatkowo przy $m < m^*$ ostatnie równanie nie wpływa na pozostałe, zatem badanie możemy ograniczyć do układu trzech równań, a następnie sprawdzić zachowanie ostatniej zmiennej.

Jak już wcześniej zauważyliśmy, układ (4) ma rozwiązanie opisujące stan zdrowia, czyli $V = 0$, $C = C^*$, $F = F^*$ i oczywiście $m = 0$. Rozwiązanie to (a właściwie jego pierwsze trzy współrzędne) oznaczmy X_1 .

Jeśli $V \neq 0$, to z pierwszego równania układu (4) wynika, że $\bar{F} = \frac{\beta}{\gamma}$. Wstawiając tę zależność do drugiego i trzeciego równania możemy obliczyć pozostałe współrzędne tego punktu stacjonarnego:

$$\bar{V} = \frac{\mu_C (\mu_F \beta - \gamma \varrho C^*)}{\beta (\alpha \varrho - \eta \gamma \mu_C)}, \quad \bar{C} = \frac{\alpha \mu_F \beta - \eta \gamma^2 \mu_C C^*}{\gamma (\alpha \varrho - \eta \gamma \mu_C)}.$$

Stan stacjonarny $X_2 = (\bar{V}, \bar{F}, \bar{C})$ odzwierciedla chorobę przewlekłą, oczywiście pod warunkiem, że wszystkie jego współrzędne są dodatnie. Współrzędne \bar{V} i \bar{C} możemy przepisać w nieco innej postaci

$$\bar{V} = \frac{\mu_C \mu_F (\beta - \gamma F^*)}{\beta (\alpha \varrho - \eta \gamma \mu_C)}, \quad \bar{C} = \frac{\mu_F (\alpha \beta \varrho - \eta \gamma^2 \mu_C F^*)}{\varrho (\alpha \varrho - \eta \gamma \mu_C)},$$

z czego wynika, że $\bar{V} > 0$ jeśli spełniony jest jeden z dwóch warunków

- A. $\beta > \gamma F^*$ i $\alpha \varrho > \eta \gamma \mu_C$ albo
- B. $\beta < \gamma F^*$ i $\alpha \varrho < \eta \gamma \mu_C$.

Zauważmy dalej, że przy warunku A mamy:

$$(5) \quad \alpha\beta\varrho - \eta\gamma^2\mu_C F^* > \gamma F^*(\alpha\varrho - \eta\gamma\mu_C) > 0,$$

zatem $\bar{C} > 0$, przy warunku B nierówność (5) zmienia znak, ale znak zmienia także mianownik \bar{C} , zatem także $\bar{C} > 0$. Widzimy zatem, że warunki A, B są warunkami koniecznymi i dostatecznymi istnienia dodatniego stanu stacjonarnego. Zauważmy także, że w tym przypadku $\bar{m} = \frac{\sigma}{\mu_m}\bar{V} > 0$ oraz $\bar{V} < \frac{\mu_m}{\sigma}m^*$. Ostatnia nierówność oznacza, że wartość stacjonarna \bar{V} nie może być zbyt duża w rozważanym przypadku. W [3] mówi się o lekkiej chorobie przewlekłej, natomiast gdy $m > m^*$ — o ciężkiej.

Badając lokalną stabilność rozwiązań stacjonarnych układów z opóźnionym argumentem postępujemy podobnie, jak w przypadku bez opóźnienia. Zaczynamy od zamiany zmiennych prowadzącej to tego, że stan stacjonarny przesuwa się do punktu $(0, 0, 0)$. Niech $(\tilde{V}, \tilde{C}, \tilde{F})$ oznacza stan stacjonarny. Zdefiniujmy nowe zmienne: $v = V - \tilde{V}$, $c = C - \tilde{C}$, $f = F - \tilde{F}$. Wtedy:

$$(6) \quad \begin{aligned} \dot{v}(t) &= (\beta - \gamma\tilde{F} - \gamma f(t))v(t) - \gamma\tilde{V}f(t), \\ \dot{c}(t) &= \alpha(\tilde{V}f(t - \tau) + \tilde{F}v(t - \tau) + \\ &\quad + v(t - \tau)f(t - \tau)) - \mu_C c(t), \\ \dot{f}(t) &= \varrho c(t) - \mu_F f(t) - \\ &\quad - \eta\gamma(\tilde{F}v(t) + \tilde{V}f(t) + v(t)f(t)). \end{aligned}$$

Następnie linearyzujemy układ (6) wokół punktu $(0, 0, 0)$ zakładając, że $|v(t)| < \varepsilon$, $|c(t)| < \varepsilon$, $|f(t)| < \varepsilon$ dla $t > 0$ i wtedy składniki wyższego rzędu, czyli w naszym przypadku $v(t)f(t)$ i $v(t - \tau)f(t - \tau)$ szacują się przez ε^2 , co możemy pominać. Po zlinearyzowaniu układ (6) przyjmuje postać

$$(7) \quad \begin{aligned} \dot{v}(t) &= (\beta - \gamma\tilde{F})v(t) - \gamma\tilde{V}f(t), \\ \dot{c}(t) &= \alpha(\tilde{V}f(t - \tau) + \tilde{F}v(t - \tau)) - \mu_C c(t), \\ \dot{f}(t) &= \varrho c(t) - \mu_F f(t) - \eta\gamma(\tilde{F}v(t) + \tilde{V}f(t)). \end{aligned}$$

W kolejnym kroku poszukujemy nietrywialnych wykładniczych rozwiązań układu (7), czyli $(v(t), c(t), f(t)) = (v_0, c_0, f_0) \exp(\lambda t)$, $\lambda \neq 0$. Z układu (7) otrzymujemy następujące zależności

$$(8) \quad \begin{aligned} 0 &= (-\lambda + \beta - \gamma\tilde{F})v_0 - \gamma\tilde{V}f_0, \\ 0 &= \alpha\tilde{F}v_0 \exp(-\lambda\tau) + \alpha\tilde{V}f_0 \exp(-\lambda\tau) - (\mu_C + \lambda)c_0, \\ 0 &= -\eta\gamma\tilde{F}v_0 + \varrho c_0 - (\eta\gamma\tilde{V} + \mu_F + \lambda)f_0. \end{aligned}$$

Układ (8) ma nietrywialne rozwiązania, jeśli

$$(9) \quad \det \begin{pmatrix} \beta - \gamma\tilde{F} - \lambda & 0 & -\gamma\tilde{V} \\ \alpha\tilde{F} \exp(-\lambda\tau) & -\mu_C - \lambda & \alpha\tilde{V} \exp(-\lambda\tau) \\ -\eta\gamma\tilde{F} & \varrho & -\eta\gamma\tilde{V} - \mu_F - \lambda \end{pmatrix} = 0.$$

Twierdzenie o linearyzacji gwarantuje, że jeśli wartości własne, czyli rozwiązania równania (8) mają części rzeczywiste ujemne, to rozwiązanie $(0, 0, 0)$ układu (6) jest asymptotycznie stabilne, natomiast jeśli istnieje wartość własna o części rzeczywistej dodatniej, to rozwiązanie jest niestabilne.

Przejdziemy teraz do zbadania wartości własnych dla poszczególnych stanów stacjonarnych. Zaczniemy od X_1 . Wtedy macierz układu jest dolnietrójkątna i równanie (8) przyjmuje postać

$$(\beta - \gamma\tilde{F} - \lambda)(\mu_C + \lambda)(\eta\gamma\tilde{V} + \mu_F + \lambda) = 0.$$

Zatem wartości własne są równe: $\lambda_1 = \beta - \gamma F^*$, $\lambda_2 = -\mu_C$, $\lambda_3 = -(\eta\gamma\tilde{V} + \mu_F)$, zatem są rzeczywiste i wszystkie są ujemne pod warunkiem $\beta < \gamma F^*$. Widzimy więc, że warunkiem dostatecznym asymptotycznej stabilności rozwiązania X_1 jest spełnienie nierówności $\beta < \gamma F^*$, co oznacza niewielką reproduktywność antygeny β w stosunku do poziomu fizjologicznego przeciwciała F^* . Natomiast jeśli $\beta > \gamma F^*$, to X_1 jest niestabilne.

Badając stabilność rozwiązania X_2 otrzymujemy (por. np. [14] albo [21]) następujące równanie charakterystyczne

$$W(\lambda) = \lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda - d + (f - g\lambda) \exp(-\lambda\tau),$$

gdzie

$$(10) \quad \begin{aligned} a &= \mu_C + \mu_F + \eta\gamma\tilde{V}, \quad b = \mu_C(\mu_F + \eta\gamma\tilde{V}) - \eta\beta\gamma\tilde{V} \\ d &= \eta\gamma\mu_C\beta\tilde{V}, \quad g = \alpha\varrho\tilde{V}, \quad f = \beta g. \end{aligned}$$

Funkcję $W(\lambda)$ nazywamy pseudowielomianem charakterystycznym i od jej własności zależy znak części rzeczywistych wartości własnych.

W przypadku rzr funkcja charakterystyczna jest wielomianem stopnia równego wymiarowi układu. W przypadku równań z opóźnieniem dyskretnym (czyli ze stałym opóźnieniem, ewentualnie skończoną liczbą stałych opóźnień) funkcja ta staje się kombinacją liniową wielomianów i funkcji wykładniczych, co nazywamy pseudowielomianem.

Niestety dla $\tau > 0$ pseudowielomian ma nieskończenie wiele pierwiastków, co utrudnia jego analizę (przypomnijmy, że dla wielomianów możemy skorzystać np. z kryt. Routha–Hurwitza, por. np. [15]). Skorzystamy z metody zaproponowanej w [3] i wykorzystamy kryterium Michajłowa (ponownie jak w przypadku modelu Marczuka proponujemy spolszczoną pisownię nazwiska Mikhailov). Poniżej przedstawimy jedną z prostszych wersji tego kryterium w zastosowaniu do układów z pojedynczym opóźnieniem dyskretnym.

Lemat 1. *Niech pseudowielomian charakterystyczny ma postać*

$$W(\lambda) = P(\lambda) + Q(\lambda) \exp(\lambda\tau).$$

Jeśli $\deg P(\lambda) > \deg Q(\lambda)$ i $P(\lambda)$ nie ma wartości własnych na osi urojonej, to wszystkie pierwiastki pseudowielomianu $W(\lambda)$ leżą w lewej półpłaszczyźnie zespolonej, jeśli przyrost argumentu wektora $W(i\omega)$ przy ω rosnącym od 0 do $+\infty$ wynosi $\frac{\pi}{2} \deg P$.

W przypadku analizowanym w tej pracy, jeśli rozwiązanie jest stabilne dla $\tau = 0$, to z ciągłej zależności od parametrów (opóźnienie w pewnych przypadkach może być traktowane jak parametr, od którego dynamika zależy w sposób ciągły, ale nie zawsze — o czym należy pamiętać, por. np. [4]) wynika, że albo rozwiązanie jest stabilne dla wszystkich $\tau > 0$, albo istnieje krytyczna wartość parametru τ_c , dla której może nastąpić destabilizacja.

Zarówno kryterium Michajłowa, jak i analiza przedstawiona w [13] pokazują, że w tym przypadku istnieje dokładnie jedna wartość krytyczna $\tau_c > 0$ (oczywiście w przypadku stabilności dla $\tau = 0$), przy której może nastąpić zmiana stabilności. Dla $\tau = 0$ możemy zbadać stabilność punktu X_2 za pomocą kryterium Routha - Hurwitza. Otrzymujemy stąd warunek konieczny stabilności dla $\tau > 0$ w postaci

$$0 < f - d < a(b - g).$$

Z nierówności $f - d > 0$ wynika, że $\alpha\varrho > \eta\gamma\mu_C$, zatem stabilność stanu X_2 przy $\tau \geq 0$ jest możliwa tylko w przypadku spełnienia warunku A. Natomiast wcześniej sprawdziliśmy, że w przypadku B, gdy $\beta < \gamma F^*$, mamy lokalną stabilność punktu X_1 .

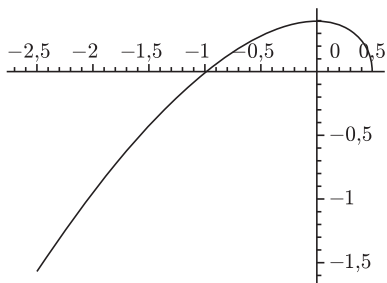
W [3], na podstawie kryterium Michajłowa, zostało udowodnione następujące twierdzenie dotyczące stabilności rozwiązania X_2 (twierdzenie to można również znaleźć w [20, 21])

Twierdzenie 1. *Załóżmy że $\mu_C\tau \leq 1$ oraz*

$$(11) \quad 0 < \frac{f - d}{a - g\tau} < b - g - f\tau.$$

Wtedy stan stacjonarny $X_2 = (\bar{V}, \bar{C}, \bar{F})$ jest lokalnie asymptotycznie stabilny.

Twierdzenie 1 zadaje warunki wystarczające stabilności rozwiązania X_2 przy ustalonych parametrach. Warunki te powodują, że hodograf Michajłowa ma kształt przedstawiony na rys. 1. Można jednak te warunki nieco osłabić.



Rys. 1. Hodograf Michajłowa dla parametrów: $a = f = 1$, $d = g = \tau = 0.5$, $b = 2$.

Twierdzenie 2. *Załóżmy, że $a - g\tau > \frac{f\tau^2}{2}$ oraz spełnione są założenia (11) poprzedniego Twierdzenia. Wtedy stan stacjonarny $X_2 = (\bar{V}, \bar{C}, \bar{F})$ jest lokalnie asymptotycznie stabilny.*

Można pokazać, że jeśli $\mu_C\tau < 1$, to $a - g\tau > \frac{f\tau^2}{2}$, zatem jeśli spełnione są nierówności (11), to z Twierdzenia 2 wynika stabilność rozwiązania X_2 . Zatem przy $\mu_C\tau < 1$ Twierdzenie 1 jest prostym wnioskiem z Twierdzenia 2. Oczywiście przy $\mu_C\tau > 1$ założenia Twierdzenia 2 także mogą być spełnione i wtedy rozwiązanie X_2 jest stabilne, co więcej — hodograf Michajłowa może mieć taką samą postać jak na rys. 1. Zatem założenia Twierdzenia 1 nie są warunkami koniecznymi ani stabilności rozwiązania X_2 , ani też odpowiedniego kształtu hodografu Michajłowa, stanowią tylko warunki dostateczne.

Przejdziemy teraz do przeanalizowania pewnego specjalnego przypadku, gdy $\alpha \rightarrow \infty$ (lub równoważnie $\alpha\varrho \rightarrow \infty$), czyli sytuacji organizmu bardzo odpornego.

Po przeprowadzeniu odpowiednich oszacowań i przejściu do granicy $\alpha\varrho \rightarrow \infty$ otrzymujemy

$$(12) \quad 0 < \beta - \gamma F^* < \left(\tau + \frac{1}{\mu_C + \mu_F} \right)^{-1}.$$

Zauważmy także, że dla $\tau = 0$ nierówność ta oznacza, że $\beta - \gamma F^* < \mu_C + \mu_F$, co wynika z kryterium Routha-Hurwitza.

3. Podstawowe własności układu (2)

Przejdziemy teraz do zasadniczej części naszej analizy przy $\tau = 0$. Zarówno w tym, jak i w następnych rozdziałach zajmiemy się badaniem przebiegu rozwiązań układu (2). Będziemy się opierać na nieopublikowanej pracy W. Szlenka [30].

W celu uproszczenia notacji wprowadzimy dodatkowe oznaczenia:

$$c = C - C^*, \quad \varphi = VF, \quad \bar{F} = \frac{\beta}{\gamma}.$$

Wtedy układ (2) przybiera postać:

$$(13) \quad \begin{aligned} (a) \quad \dot{V} &= (\beta - \gamma F)V = \beta V - \gamma\varphi, \\ (b) \quad \dot{c} &= \alpha\varphi - \mu_C c, \\ (c) \quad \dot{\bar{F}} &= \varrho c - \eta\gamma\varphi - \mu_F(\bar{F} - F^*). \end{aligned}$$

Układ (13) ma dwa stany stacjonarne: $X_0 = (0, 0, F^*)$ i $\bar{X} = (\bar{V}, \bar{c}, \bar{F})$ we współrzędnych (V, c, F) . Odpowiednie współrzędne rozwiązania chronicznego zapisujemy teraz w postaci:

$$(14) \quad \bar{V} = \frac{\mu_C\mu_F d}{K\bar{F}}, \quad \bar{c} = \frac{\alpha\mu_F d}{K}, \quad \bar{F} = \frac{\beta}{\gamma},$$

gdzie $d = \bar{F} - F^*$, $K = \alpha\varrho - \eta\gamma\mu_C$.

Warto zauważyć, że w [20], strona 52, wzór na \bar{c} jest niepoprawny.

W poprzednim rozdziale pokazaliśmy, że układ równań (1) nie wyprowadza rozwiązań poza zbiór $\{V \geq 0, c \geq 0, F \geq 0, m \geq 0\}$, tj. jeśli dla pewnego t_0 znajdzie się w tym zbiorze, to w nim pozostanie dla $t > t_0$ (por. także lemat 4). Zatem układ równań (13) również nie wyprowadza rozwiązań poza zbiór $\mathcal{O}^+ = \{V \geq 0, c \geq 0, F \geq 0\}$. Stan stacjonarny X_0 zawsze należy do \mathcal{O}^+ , a stan chroniczny $\bar{X} \in \mathcal{O}^+ \Leftrightarrow \frac{d}{K} \geq 0$.

Całkując równanie (13(a)) w przedziale $[t_0, t]$ dostajemy

$$(15) \quad V(t) = V(t_0)e^{\beta(t-t_0)}e^{-\gamma \int_{t_0}^t F(s) ds}.$$

Zakładając, że znamy $\varphi(s)$, rozwiązanie (13(b)) w tym samym przedziale zadane jest wzorem

$$(16) \quad c(t) = c(t_0)e^{-\mu_C(t-t_0)} + \alpha e^{-\mu_C t} \int_{t_0}^t e^{\mu_C s} \varphi(s) ds.$$

Dla $t_0 = 0$ mamy

$$(17) \quad c(t) = \alpha e^{-\mu_C t} \int_0^t e^{\mu_C s} \varphi(s) ds.$$

Pokażemy teraz, że funkcja $c(t)$ może być wyrażona za pomocą tylko funkcji $V(t)$. Zauważmy, że zależność (15) implikuje

$$(18) \quad \begin{aligned} \varphi(t) &= V(t_0) e^{\beta(t-t_0)} e^{-\gamma \int_{t_0}^t F(s) ds} F(s) \\ &= V(t_0) e^{\beta(t-t_0)} \left(-\frac{1}{\gamma} \right) \frac{d}{dt} \left[e^{-\gamma \int_{t_0}^t F(s) ds} \right]. \end{aligned}$$

Pomnożmy lewą i prawą stronę równania (18) przez $e^{\mu_C s}$ i scałkujemy w przedziale (t_0, t)

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t e^{\mu_C s} \varphi(s) ds &= \\ &= V(t_0) e^{-\beta t_0} \left(-\frac{1}{\gamma} \right) \int_{t_0}^t e^{(\mu_C + \beta)s} \frac{d}{ds} \left[e^{-\gamma \int_{t_0}^s F(\xi) d\xi} \right] ds. \end{aligned}$$

Całkując przez części otrzymujemy

$$\begin{aligned} V(t_0) e^{-\beta t_0} \left(-\frac{1}{\gamma} \right) \int_{t_0}^s e^{(\mu_C + \beta)s} \frac{d}{ds} \left[e^{-\gamma \int_{t_0}^s F(\xi) d\xi} \right] ds &= \\ = \left(-\frac{1}{\gamma} \right) \left[(e^{\mu_C s} V(s)) \Big|_{t_0}^t - (\mu_C + \beta) \int_{t_0}^t e^{\mu_C s} V(s) ds \right]. \end{aligned}$$

Stąd

$$\begin{aligned} c(t) &= c(t_0) e^{-\mu_C(t-t_0)} + \\ &+ \frac{\alpha}{\gamma} \left[(\mu_C + \beta) e^{-\mu_C t} \int_{t_0}^t e^{\mu_C s} V(s) ds - V(t) + V(t_0) e^{-\mu_C(t-t_0)} \right], \end{aligned}$$

a dla $t_0 = 0$ otrzymujemy

$$(19) \quad c(t) = \frac{\alpha}{\gamma} \left[(\mu_C + \beta) e^{-\mu_C t} \int_0^t e^{\mu_C s} V(s) ds - V(t) + V_0 e^{-\mu_C t} \right].$$

Równanie (13(c)) jest równaniem liniowym niejednorodnym ze względu na funkcję F , a odpowiadające mu równanie jednorodne ma postać $\dot{F}(t) = -\mu_F F$. Stosując metodę uzmienniania stałej otrzymujemy

$$F(t) = F^* + \rho e^{-\mu_F t} \int_0^t e^{\mu_F s} c(s) ds - \eta \gamma e^{-\mu_F t} \int_0^t e^{\mu_F s} \varphi(s) ds.$$

Przeprowadzając rachunki podobne do tych, które doprowadziły nas do wzoru (19), tylko zamieniając μ_C na μ_F , dostaniemy

$$\begin{aligned} F(t) &= F^* + \rho e^{-\mu_F t} \int_0^t e^{\mu_F s} c(s) ds + \\ &+ \eta e^{-\mu_F t} \left[e^{\mu_F t} V(t) - V_0 - (\mu_F + \beta) \int_0^t e^{\mu_F s} V(s) ds \right], \end{aligned}$$

a po przekształceniu

$$(20) \quad \begin{aligned} F(t) &= F^* + \eta (V(t) - V_0 e^{-\mu_F t}) + \\ &+ \rho e^{-\mu_F t} \int_0^t e^{\mu_F s} c(s) ds - \eta (\mu_F + \beta) e^{-\mu_F t} \int_0^t e^{\mu_F s} V(s) ds. \end{aligned}$$

W następnej części tego rozdziału w sposób formalny udowodnimy istnienie i jednoznaczność nieujemnych rozwiązań układu (13).

Lemat 2. *Istnieje jednoznaczne rozwiązanie $X(t) = (t; V(t), c(t), F(t))$ układu (13) z warunkiem początkowym $X_0 = (0; V_0, 0, F^*)$. Ponadto współrzędne tego rozwiązania są funkcjami analitycznymi.*

Dowód: Układ (13) możemy zapisać w postaci $\dot{X}(t) = G(V, c, F)$, gdzie $G = (g_1, g_2, g_3)$, a funkcje g_i są prawymi stronami odpowiednich równań układu (13). Do udowodnienia istnienia jednoznacznego rozwiązania wykorzystamy twierdzenie Picarda-Lindelöfa (por. np. [26]). Sprawdźmy, że spełnione są założenia tego twierdzenia.

Ustalmy dwie liczby $a, b > 0$ i rozważmy zbiór

$$T = [0, a] \times V, \quad \text{gdzie } V = \{X : \|X - X_0\| < b\} \subset \mathbb{R}^3.$$

Zauważmy, że funkcja $G(X)$ jest różniczkowalna w sposób ciągły jako funkcja zmiennych V, c, F , więc dla dostatecznie małych a i b istnieją stałe $M, N > 0$, takie że $\sup_T \|G\| \leq M$ oraz $\sup_T \|\dot{G}\| \leq N$.

Trzeba jeszcze pokazać, że funkcja $G(X)$ spełnia warunek Lipschitza względem X na zbiorze T . Skorzystamy teraz z twierdzenia o wartości średniej dla funkcji G (por. np. [28]). Niech $0 < \theta < 1$. Mamy

$$\begin{aligned} \|G(X_1) - G(X_2)\| &\leq \\ &\leq \|G'(X_1 + \theta(X_2 - X_1))\| \cdot \|X_2 - X_1\| \leq \\ &\leq N \|X_2 - X_1\|, \end{aligned}$$

czyli warunek Lipschitza jest spełniony ze stałą N . Zatem istnieje jednoznaczne rozwiązanie układu (13) z warunkiem początkowym $(0; V_0, 0, F^*)$ na przedziale $[0, \alpha]$, gdzie $\alpha = \min(a, \frac{b}{M}, \frac{1}{N})$.

Z postaci prawej strony układu (13) wynika, że współrzędne rozwiązania X są nieskończenie wiele razy różniczkowalne, czyli są analityczne. \square

Uwaga 1. *W twierdzeniu (2) możemy zamiast warunku początkowego X_0 wziąć dowolny inny punkt $(0; \tilde{V}, \tilde{c}, \tilde{F})$ i wtedy także będzie istniało jednoznaczne rozwiązanie układu (13).*

Udowodnimy teraz, że rozwiązania istnieją dla wszystkich $t > 0$.

Lemat 3. *Rozwiązanie $X(t)$ układu (13) z warunkiem początkowym $(0; V_0, 0, F^*)$ istnieje dla wszystkich $t > 0$.*

Dowód: Niech funkcja G będzie taka jak w lemacie (2). Niech $X(t)$ będzie wysyconym rozwiązaniem układu (13) określonym na odcinku $[0, b)$ z warunkiem początkowym X_0 . Zauważmy, że funkcja G jest określona na całej przestrzeni \mathbb{R}^3 , wystarczy zatem pokazać, że gdy $t \rightarrow b^-$, to nie zachodzi $X(t) \rightarrow \infty$. Ponieważ funkcje V, c, F są ciągłe, więc na każdym przedziale zwartym $D \subset (0, b)$ funkcje te są ograniczone. Z postaci układu równań (13) wnioskujemy, że funkcje $\dot{V}, \dot{c}, \dot{F}$ są także ograniczone. Zatem każda współrzędna X_i rozwiązania $X(t)$ jest na przedziale zwartym D ograniczona z góry przez pewną funkcję liniową $E_{X_i}(t)$, dla której zachodzi $\lim_{t \rightarrow b} E_{X_i}(t) < \infty$. W związku z tym $\lim_{t \rightarrow b} X_i \leq \lim_{t \rightarrow b} E_{X_i}(t) \neq +\infty$. Podobnie pokazujemy, że współrzędna X_i nie może spełniać $\lim_{t \rightarrow b} X_i = -\infty$. \square

Lemat 4. *Jeśli warunki początkowe należą do \mathcal{O}^+ , czyli zachodzi*

$$V_0 \geq 0, C^* \geq 0, F^* \geq 0,$$

to każde rozwiązanie spełnia dla $t > t_0$ warunki

$$(21) \quad V(t) \geq 0,$$

$$(22) \quad c(t) \geq 0,$$

$$(23) \quad F(t) \geq 0.$$

Dowód:

- Nieujemność $V(t)$ wynika bezpośrednio ze wzoru (15).
- Nieujemność $c(t)$ i $F(t)$ jest warunkowa, tzn. nierówność (22) jest prawdziwa, o ile $F(t)$ jest nieujemna, a nierówność (23) jest prawdziwa, o ile $c(t)$ jest nieujemna. Zatem trzeba rozważyć obie funkcje naraz. Zauważmy, że $c(0) = 0$ i $F(0) = F^* > 0$ oraz $V(0) = V_0 > 0$, dlatego zachodzi $\dot{c}(0) = \alpha F^* > V_0 > 0$. Zatem na pewnym odcinku $(0, \bar{t})$ rozwiązania są dodatnie. Załóżmy, że \bar{t} jest pierwszym punktem, w którym funkcje $c(t)$ oraz $F(t)$ przestają być dodatnie. Wtedy mamy trzy możliwości:
 1. $c(\bar{t}) = 0$ i $F(\bar{t}) > 0$. Wtedy $\dot{c}(\bar{t}) = \alpha F(\bar{t})V(\bar{t}) > 0$ i rozwiązanie ponownie staje się dodatnie.
 2. $c(\bar{t}) > 0$ i $F(\bar{t}) = 0$. Wtedy $\dot{F}(\bar{t}) = \rho c(\bar{t}) + \mu_F F^* > 0$ i rozwiązanie znów staje się dodatnie.
 3. $c(\bar{t}) = 0$ i $F(\bar{t}) = 0$. Wtedy $\dot{c}(\bar{t}) = 0$, ale $\dot{F}(\bar{t}) = \mu_F F^* > 0$, zatem $F(t)$ rośnie i wtedy w prawostronnym otoczeniu \bar{t} mamy także $\dot{c}(t) > 0$, zatem $c(t)$ również rośnie, czyli rozwiązanie znów staje się dodatnie. \square

W celu przeprowadzenia dalszej analizy potrzebujemy informacji na temat zachowania się wyrażenia

$$(24) \quad E(t) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{e^{-\mu_C t} \int_{\bar{t}}^t e^{\mu_C s} V(s) ds}{V(t)}$$

przy $V(t) \rightarrow +\infty$.

Uwaga 2. *Jeżeli $0 \leq F_{\min} \leq F(t) \leq F_{\max} < \frac{\beta + \mu_C}{\gamma}$, to przedział $\left[\frac{1}{\mu_C + \beta - \gamma F_{\min}}, \frac{1}{\mu_C + \beta - \gamma F_{\max}} \right]$ stanowi zbiór punktów skupienia $E(t)$.*

Dowód: Zgodnie z regułą de l'Hospitala mamy

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} E(t) = \frac{\int_{\bar{t}}^t e^{\mu_C s} V(s) ds}{e^{\mu_C t} V(t)} \stackrel{H}{=} \lim_{n \rightarrow +\infty} \frac{1}{\mu_C + \beta - \gamma F},$$

o ile prawa strona istnieje. Używając rozumowania analogicznego do dowodu twierdzenia de l'Hospitala (por. np. [27]), otrzymujemy

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow +\infty} E(t) &\geq \frac{1}{\mu_C + \beta - \gamma F_{\min}}, \\ \lim_{n \rightarrow +\infty} E(t) &\leq \frac{1}{\mu_C + \beta - \gamma F_{\max}}. \end{aligned} \quad \square$$

W dalszej analizie będziemy stosowali jeszcze jeden bardzo ważny lemat.

Lemat 5. *Jeśli istnieje skończona granica $\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = \tilde{V} < +\infty$, to rozwiązanie układu (13) zmierza do punktu stacjonarnego X^0 lub \tilde{X} .*

Dowód: Najpierw pokażemy, że funkcja $c(t)$ zbiega do $\tilde{c} < \infty$. W tym celu skorzystamy ze wzoru (19) i reguły de l'Hospitala

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{(\mu_C + \beta) \int_0^t e^{\mu_C s} V(s) ds}{e^{\mu_C t}} &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{(\mu_C + \beta) e^{\mu_C t} V(t)}{\mu_C e^{\mu_C t}} = \\ &= \frac{(\mu_C + \beta)}{\mu_C} \tilde{V} = \tilde{c} < \infty. \end{aligned}$$

Stosując teraz regułą de l'Hospitala do

$$\rho e^{-\mu_F t} \int_0^t e^{\mu_F s} c(s) ds$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\rho \int_0^t e^{\mu_F s} c(s) ds}{e^{\mu_F t}} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\rho}{\mu_F} c(t) = \frac{\rho}{\mu_F} \tilde{c} < \infty.$$

Analogicznie dowodzimy, że

$\eta(\mu_F + \beta) e^{-\mu_F t} \int_0^t e^{\mu_F s} V(s) ds$ ma skończoną granicę, czyli korzystając ze wzoru (20) otrzymujemy, że istnieje granica $F(t)$ i $F(t) \rightarrow \tilde{F}$. Zatem rozwiązanie $(V(t), c(t), F(t))$ zbiega do punktu $(\tilde{V}, \tilde{c}, \tilde{F})$ przy $t \rightarrow +\infty$. Z postaci układu równań (13) wynika, że istnieją też granice funkcji $\dot{V}(t), \dot{c}(t), \dot{F}(t)$ i muszą być one równe 0. Stąd punkt $(\tilde{V}, \tilde{c}, \tilde{F})$ jest punktem stacjonarnym. \square

Literatura

- [1] I. Barradas, *Immunological barrier for infectious diseases*, preprint CINVESTAV Mexico, 1993.
- [2] F. Bofill, R. Quentalia, W. Szlenk, *The Marchuk's model in the case of vaccination. Qualitative behaviour and some applications*, preprint Technical University of Cataluna, Barcelona, 1995.
- [3] L. N. Belykh, *Analiza matematycznych modeli w immunologii*, Nauka, Moskwa 1988
- [4] M. Bodnar, On the differences and similarities of the first order delay and ordinary differential equations, *J. Math. Anal. Appl.* **300** (1), (2004), 172–188.
- [5] M. Bodnar, U. Foryś, Behaviour of solutions to Marchuk's model depending on a time delay, *Internat. J. Appl. Math. Comput. Sci.* **10** (1), (2000), 101–116.
- [6] U. Foryś, Professor Wiesław Szlenk, *Appl. Math. Warsaw* **27** (1), (2000), 1–20.

- [7] U. Foryś, Mathematical Model of an immune system with random time of reaction, *Appl. Math. Warsaw* **21** (4), (1993), 521–536.
- [8] U. Foryś, Global analysis of Marchuk’s model of an immune system in some special cases w *Proceedings of the I KKZMBM*, Kraków, 1995.
- [9] U. Foryś, Discrete mathematical model of the immune system w *Mathematical Population Dynamics*, vol. 2, Wuerz Publishing, 1995, 167–182.
- [10] U. Foryś, Global analysis of Marchuk’s model in case of strong immune system, *J. Biol. Sys.* **8** (4), (2000), 331–346.
- [11] U. Foryś, Global analysis of Marchuk’s model in a case of weak immune system, *Math. Comp. Modell.* **25** (1997), 97–106.
- [12] U. Foryś, Some remarks on the stability of chronic state in Marchuk’s model depending on tine delay, w *Proceedings of the VI KKZMBM*, Kraków, 2000.
- [13] U. Foryś, Hopf bifurcation in Marchuk’s model of immune reactions, *Math. Comp. Modell.* **34** (2001), 725–735.
- [14] U. Foryś, *Matematyka w biologii*, WNT, Warszawa, 2005.
- [15] W. Greblicki, *Podstawy automatyki*, PWR, 2006.
- [16] J. Hale, *Theory of functional-differential equations*, Springer Verlag, New York, 1977.
- [17] P. Hartman, *A lemma in the theory of structural stability of differential equations*, Proc. A.M.S. **11** (1960), 610–620.
- [18] G. I. Marchuk, *A simple mathematical model of virus disease*, preprint Nowosybirsk: Computing Center USSR Acad. of Sci., 1975.
- [19] G. I. Marchuk, *Matematicheskie modeli w immunologii*, Nauka, Moskwa, 1980 (w języku rosyjskim).
- [20] G. I. Marchuk, *Mathematical Models in Immunology*, Springer Verlag, New York, 1984 (tłumaczenie [19] z pewnymi poprawkami).
- [21] G. I. Marchuk, *Modele matematyczne w immunologii*, PWN, Warszawa 1989.
- [22] G. I. Marchuk, *Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases*, Kluwer Academic Publishers, 1997.
- [23] G. I. Marchuk, R. V. Petrov, A. A. Romanyukha, G. A. Bocharov, Mathematical model of an antiviral response. I. Data analysis, generalized picture construction, parameters evaluation for hepatitis B, *J. Math. Biol.* **151**, (1991), 1–40.
- [24] G. I. Marchuk, A. A. Romanyukha, G. A. Bocharov, Mathematical model of an antiviral response. II. Parameters identification for acute viral hepatitis B, *J. Math. Biol.* **151**, (1991), 41–70.
- [25] J. D. Murray, *Wprowadzenie do biomatematyki*, PWN, Warszawa, 2006.
- [26] A. Palczewski, *Równania różniczkowe zwyczajne*, WNT, Warszawa, 1999.
- [27] R. Rudnicki, *Wykłady z analizy matematycznej*, PWN, Warszawa, 2001.
- [28] R. Sikora, *Rachunek różniczkowy i całkowy. Funkcje wielu zmiennych.*, PWN, Warszawa, 1978.
- [29] W. Szlenk, *Wstęp do teorii gładkich układów dynamicznych*, PWN, Warszawa, 1982.
- [30] W. Szlenk, C. Vargas, *Some remarks on Marchuk’s mathematical model of immune system*, maszynopis.