УДК 518.5

И. В. Бойков, Ю. Ф. Захарова, А. А. Дмитриева

УСТОЙЧИВОСТЬ РАЗВИВАЮЩИХСЯ СИСТЕМ

Аннотация. *Актуальность и цели*. В последнее время развивающиеся системы приобретают все большее значение в различных областях науки и техники. Важными примерами развивающихся систем являются различные отрасли экономики, отдельные предприятия, вычислительные центры и их сети, организм человека, клетки, системы организма, различные популяции. В связи с этим актуальным является исследование динамических процессов, происходящих в развивающихся системах, и в первую очередь исследование устойчивости и стабилизации самих систем. В статье на примере моделей взаимодействия загрязнения с окружающей средой и моделей иммунологии исследуется устойчивость развивающихся систем, описываемых уравнениями типа Лотки – Вольтерры. Описано применение терапий в базовой модели иммунологии. *Материал и методы*. Используется модификация первого метода Ляпунова, предназначенная для исследования устойчивости систем неавтономных дифференциальных уравнений. Для этого строится семейство линейных операторов и по знакам их логарифмических норм определяется устойчивость систем дифференциальных уравнений. *Результаты*. Получены критерии устойчивости и асимптотической устойчивости по Ляпунову неподвижных точек в модели взаимодействия загрязнения с окружающей средой. Дано качественное исследование ряда моделей иммунологии. Исследовано применение терапий в базовой модели иммунологии. *Выводы*. Предложенный в работе метод может быть использован при исследовании широкого класса развивающихся систем.

Ключевые слова: развивающиеся системы, динамический процесс, устойчивость, уравнения типа Лотки – Вольтерры, модели иммунологии.

I. V. Boykov, Yu. F. Zakharova, A. A. Dmitrieva

STABILITY OF EVOLUTIONARY SYSTEMS

Abstract. *Background*. Recently the evolutionary systems have gained growing significance in various fields of science and technology. A crucial example of the evolutionary systems are the various sectors of economy, separate enterprises, computing centers and networks thereof, human organism, cells, organism's systems, various populations. Thereby it is topical to research dynamic processes progressing in the evolutionary systems and, first of all, to research the stability of the system itself. In the article, by the example of models of interaction of the environment with pollution and the models of immunology, the authors research the stability of the evolutionary systems, described by Lotka Volterra equations. The article describes the application of therapy in the base model of immunology. *Materials and methods*. The researchers use the modification of Lyapunov first method, intended for research of stability of non-autonomous differential equation systems. For this purpose the authors build a family of linear operators and determine the stability of differential equation system by signs of operators' logarithmical norms. *Results*. The researchers obtained the criteria of stability and asymptotic stability according to Lyapunov of the fixed points in the model of interaction of the environment with pollution. The article adduces a qualitative research of a number of models of immunology. The authors investigated the application of therapy in the base model of immunology. *Conclusions*. The suggested method may be used in research of a wide class of evolutionary systems.

Key words: evolutionary systems, dynamic process, stability, Lotka Volterra equations, models of immunology.

Введение

Развивающиеся системы приобретают все большее значение в различных областях науки и техники [1]. Важными примерами развивающихся систем служат различные отрасли экономики; отдельные предприятия, вычислительные центры и их сети; научно-технический прогресс, организм человека в целом, клетки, системы организма, различные популяции (человека, животных, рыб и т.д.).

Основные свойства развивающихся систем формулируются следующим образом [1]:

1) должно быть наличие первоначальных ресурсов;

2) в развивающейся системе должна быть подсистема воспроизводства и совершенствования;

3) должен быть механизм взаимодействия с окружающей средой;

4) должны существовать механизмы, обеспечивающие условия кооперативного и конкурентного поведения;

5) должен существовать механизм, обеспечивающий гомеостаз.

Этим условиям удовлетворяют модели экономики (n-продуктовые модели экономики), модели иммунологии, модели загрязнения окружающей среды, модели распространения эпидемий, включая модели заражения вирусом компьютеров, модели военных действий и т.д.

Основным аппаратом, описывающим модели развивающихся систем, являются системы дифференциальных и интегральных уравнений. Отметим, что в последнее время появился новый класс моделей, таких как логико-дифференциальные, вероятностные, детерминировано-стохастические, а также модели, основанные на теории языков.

Особую роль в описании развивающихся систем играют модели Лотки – Вольтерры.

Первоначально эти модели были предложены А. Лоткой [2] и В. Вольтерры [3] для описания экологических процессов.

Исторически более ранняя (1925) модель Лотки имеет вид

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx^2(t) - cx(t)y(t),$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = ey(t) - f\frac{y^2(t)}{x(t)}. \quad (1)$$

Модель Вольтерры была опубликована в 1926 г. Она описывается следующей системой дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx^2(t) - cx(t)y(t),$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = -ey(t) + c_1x(t)y(t). \quad (2)$$

В обеих моделях $y(t)$ – плотность хищных рыб (хищников); $x(t)$ – плотность нехищных рыб (жертв); a, b, c, e, c_1, f – коэффициенты, не зависящие от времени.

Начиная с публикаций Лотки и Вольтерры математическая экология сформировалась как отдельное направление науки. Отметим, что модель Вольтерры имеет ряд преимуществ по сравнению с моделью Лотки. Эти преимущества описаны в книге Смита [4]. По-видимому, по этой причине математические модели экологии называют моделями Вольтерры.

Первоначально модели Вольтерры применялись к задачам экологии. Позднее спектр их применения значительно расширился. На основе моделей Вольтерры были построены модели взаимодействия загрязнения с окружающей средой, классовой борьбы, военных действий, иммунологии, модель распространения эпидемий, включая модель заражения вирусами компьютеров, модель взаимодействия когнитивных и эмоциональных мод мозга.

Модель Вольтерры, по определению Арнольда [5], является «жесткой». Добавление к правой части небольшого возмущения делает ее «мягкой»:

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy + \varepsilon f(x, y),$$

$$\frac{dy}{dt} = -dy + cxy + \varepsilon g(x, y). \tag{3}$$

Динамика возмущенной системы зависит от конкретного вида функций $f(x, y), g(x, y)$. Подробный анализ решений систем вида (3) и их экологические интерпретации даны в книге Базыкина [6].

1. Математическая модель взаимодействия загрязнения с окружающей средой

Математическая модель взаимодействия загрязнения с окружающей средой приводит к уравнениям, аналогичным (3).

Пусть P – концентрация загрязнения; E – плотность биомассы; $f(E, P)$ – функция, описывающая абсорбирование и переработку загрязнений окружающей средой; $d = g(E)$ – слагаемое, описывающее динамику окружающей среды в отсутствие загрязнения; $h(E, P)$ – функция, описывающая вредное влияние загрязнения на окружающую среду; a – мощность источника загрязнения за единицу времени; b – коэффициент линейного (мертвого) уничтожения загрязнения (естественная диссипация).

Тогда система уравнений, описывающих взаимодействие загрязнения с окружающей средой, имеет вид

$$\frac{dP}{dt} = a - bP - f(E, P), \quad \frac{dE}{dt} = g(E) - h(E, P). \tag{4}$$

Если положить

$$f(E, P) = cEP, \quad g(E) = rE\left(1 - \frac{E}{k}\right), \quad h(E, P) = dEP,$$

то система (4) принимает вид

$$\frac{dP}{dt} = a - bP - cEP,$$

$$\frac{dE}{dt} = r(E)\left(1 - \frac{E}{k}\right) - dEP. \quad (5)$$

Введя безразмерные переменные

$$P = \frac{bu}{d},\ E = \frac{bv}{c},\ \tau = bt,\ \alpha = \frac{ad}{b^2},\ u_0 = \frac{r}{b},\ p = \frac{r}{cE},$$

приходим к простейшей математической модели взаимодействия загрязнения с окружающей средой

$$\frac{du}{dt} = \alpha - u - uv,$$

$$\frac{dv}{dt} = v(u_0 - u) - pv^2. \quad (6)$$

Эта модель аналогична модели хищник-жертва. Здесь в качестве жертвы выступает загрязнение, а в качестве хищника – активная окружающая среда.

В работе [7] исследованы различные модели взаимодействия загрязнения и окружающей среды.

В качестве одного из конкретных примеров применения математической модели «загрязнение – окружающая среда» можно рассмотреть математическую модель очистки сточных вод. Эта модель описывается системой уравнений [7]:

$$\frac{dP}{dt} = a - bD(P) - cf(P,E),$$

$$\frac{dE}{dt} = -dE + eh(P,E),$$

где $P(t)$ – концентрация загрязнения воды; $E(t)$ – плотность биомассы активного ила; $D(P)$ – функция диссипации, характеризующая естественный распад загрязнения; $f(P,E)$ и $h(P,E)$ – трофические функции, характеризующие процесс очистки загрязнителя биологически чистым илом; $\alpha > 0$ – мощность источника загрязнения; $d > 0$ – постоянная, характеризующая скорость убывания активного ила в чистой воде; c и e – положительные константы.

Система уравнений (6) имеет три неподвижные точки [7]:

$$A_1 = (a,0),\ \ A_2 = \left(\frac{u_0 + p + Q}{2}, \frac{u_0 - p - Q}{2p}\right),\ \ A_3 = \left(\frac{u_0 + p - Q}{2}, \frac{u_0 - p + Q}{2p}\right),$$

где $Q = \sqrt{(u_0 + p)^2 - 4ap}$.

В книге [7] показано, что если $u_0 > a$, то A_1 – седло; в противном случае A_1 – устойчивый узел, а также отмечено, что более реалистическим является определение функции $f(E,p)$ формулой $f(E,p)=\dfrac{cEp}{A+p}$, где c и A – постоянные.

В этом случае безразмерная система имеет вид [7]:

$$\frac{du}{dt}=a-u-\frac{uv}{\lambda+u},\ \ \frac{dv}{dt}=v(u_0-u)-pv^2. \tag{7}$$

Здесь $\lambda>0$ описывает степень влияния природы на загрязнение.

Нетрудно видеть, что A_1 является неподвижной точкой для системы (7).

2. Математические модели иммунологии

В настоящее время активно исследуются различные математические модели иммунологии [8–10].

Остановимся на простейшей (базисной) модели Марчука [8], описываемой системой нелинейных дифференциальных уравнений:

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

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

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

$$\frac{dm}{dt}=\sigma V(t)-\mu_m m(t), \tag{8}$$

где $V(t)$ – концентрация патогенных размножающихся антигенов; $F(t)$ – концентрация антител; $C(t)$ – концентрация плазматических клеток; $m(t)$ – относительная характеристика пораженного органа.

Нетрудно видеть, что если положить концентрацию плазмоклеток C постоянной и не учитывать степень поражения органа-мишени m, то приходим к модели типа Вольтерры.

Из рассмотрения перечисленных моделей можно сделать вывод, что качественные и количественные результаты для моделей Лотки – Вольтерры могут быть интерпретированы для динамики различных технических и физических систем.

Основные недостатки рассмотренных систем:

1) их параметры не зависят от времени;

2) в моделях отсутствуют операторы внешнего управления.

В данной работе исследуется устойчивость развивающихся систем с параметрами, зависящими от времени.

3. Устойчивость решений математических моделей «загрязнение – окружающая среда»

В этом разделе на примере математических моделей «загрязнение – окружающая среда» исследуется устойчивость развивающихся систем.

Исследуется устойчивость математической модели «загрязнение – окружающая среда» с параметрами, зависящими от времени.

Для определенности ограничимся рассмотрением модели, описываемой системой уравнений (7). При этом будем считать, что некоторые параметры этой модели зависят от времени. В результате приходим к системе дифференциальных уравнений:

$$\frac{du(t)}{dt} = a - u(t) - \frac{u(t)v(t)}{\lambda(t) + u(t)}.$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = v(t)(u_0(t) - u(t)) - p(t)v^2(t). \quad (9)$$

Здесь параметр $\lambda(t)$ описывает степень влияния природы на загрязнение: чем больше его величина, тем меньше степень поглощения загрязнения живой природой; коэффициент $p(t)$ описывает взаимную конкуренцию различных видов живой природы.

В системе уравнений (9) параметр a можно трактовать как обобщенную мощность источника загрязнения; $u_0(t)$ – как предельно допустимую концентрацию для данной системы (если начиная с некоторого времени $t \geq t_0$ $u_0(t) < u(t)$, то $dv(t)/dt < 0$ и природа вымирает).

Будем исследовать устойчивость решения системы (9) относительно неподвижной точки $(a, 0)$.

Исследование будем проводить в пространстве R_2 векторов $x = (x_1, x_2)$ с нормой $\|x\| = \max(|x_1|, |x_2|)$.

Через $B(0, r)$ обозначим шар радиуса r с центром в начале координат пространства R_2; через $S(0, r)$ обозначена сфера $\|x\| = r, x \in R_2$.

Через $\Lambda(A)$ обозначим логарифмическую норму оператора A: $\Lambda(A) = \lim\limits_{h \downarrow 0} \frac{\|I + hA\| - 1}{h}$, где I – тождественный оператор.

Сделаем замену переменных $u(t) = a + u_1(t), v(t) = v_1(t)$. В результате приходим к системе уравнений

$$\frac{du_1(t)}{dt} = -u_1(t) - \frac{(u_1(t) + a)v_1(t)}{\lambda(t) + a + u_1(t)},$$

$$\frac{dv_1(t)}{dt} = v_1(t)(u_0(t) - a - u_1(t)) - p(t)v_1^2(t). \quad (10)$$

Зафиксируем произвольное значение $T > 0$. Пусть $\|x(t)\| \neq 0$, $x(t) = (u_1(t), v_1(t)$.

Представим систему уравнений (10) в следующем виде:

$$\frac{du_1(t)}{dt} = -u_1(t) - \frac{(u_1(T) + a)}{\lambda(T) + a + u_1(T)} v_1(t) +$$

$$+\left(\frac{u_1(T)+a}{\lambda(T)+a+u_1(T)}-\frac{u_1(t)+a}{\lambda_1(t)+a+u_1(t)}\right)v_1(t),$$

$$\frac{dv_1(t)}{dt}=(u_0(T)-a-u_1(T))v_1(t)-p(T)v_1(T)v_1(t)+$$

$$+(u_0(t)-u_1(t))-(u_0(T)-u_1(T))v_1(t)-(p(t)v_1(t)-p(T)v_1(T))v_1(t). \qquad (11)$$

Представим систему (11) в виде операторного уравнения

$$\frac{dx(t)}{dt}=A(T)x(t)+F(t), \qquad (12)$$

где

$$x(t)=(u_1(t),v_1(t))\,;\ A(T)=\{a_{ij}(T)\},\ a_{11}(T)=-1,\ a_{12}(T)=-\frac{u_1(T)+a}{\lambda(T)+u_1(T)+a},$$

$$a_{21}(T)=0,\ \ A_{22}(T)=u_0(T)-a-u_1(T)-p(T)v_1(T);\ \ F(t)=(f_1(t),f_2(t)),$$

причем вид функций $f_i(t),\ i=1,2,$ очевиден.

Уравнение (12) имеет решение

$$x(t)=e^{A(T)(t-T)}x(T)+\int_T^t e^{A(T)(t-s)}F(s)ds. \qquad (13)$$

Нетрудно видеть, что для любого как угодно малого $\varepsilon(\varepsilon>0)$ существует промежуток времени $[T,T+\Delta T(\varepsilon)]$, в течение которого $\|F(t)\|\le\varepsilon\|x(t)\|$.

Учитывая это замечание и переходя в (13) к нормам, получаем неравенство

$$\|x(t)\|\le e^{\Lambda(A(T))(t-T)}\|x(T)\|+\varepsilon\int_T^t e^{\Lambda(A(T))(t-s)}\|x(s)\|ds, \qquad (14)$$

справедливое при $T\le t\le T+\Delta(T(\varepsilon))$.

Введем функцию $\varphi(t)=e^{-\Lambda(A(T))t}\|x(t)\|$ и представим неравенство (14) в виде

$$\varphi(t)\le\varphi(T)+\varepsilon\int_T^t\varphi(s)ds. \qquad (15)$$

Применяя к (15) неравенство Гронуолла – Беллмана и возвращаясь к нормам, имеем

$$\|x(t)\|\le e^{(\Lambda(A(T)+\varepsilon)(t-T)}\|x(T)\|.$$

Таким образом, если при всех $t\ge0$ справедливо $\Lambda(A(t))<0$, то решение системы (10) устойчиво. Повторяя рассуждения, приведенные в [11, 12], можно показать, что если при всех $t \geq 0$ выполняется неравенство $\Lambda(A(t)) < -\chi, \chi > 0,$ то решение системы (10) асимптотически устойчиво.

Определим область притяжения неподвижной точки (0,0) системы (10). Из приведенных выше рассуждений следует, что если при $t \geq 0$ $-1 + \dfrac{\delta + a}{\lambda(t) + a} \leq -\chi,$ $u_0(t) - a \leq -\chi, \chi > 0,$ то траектория решения системы (10) при начальных условиях из шара $B(0, \delta)$ стремится к неподвижной точке.

Отсюда следует, что область притяжение неподвижной точки (0,0) оценивается неравенством

$$\min_t \frac{\lambda(t)(1-\chi) - a\chi}{\chi} \geq \delta.$$

Аналогичным образом исследуется устойчивость и неустойчивость неподвижных точек системы дифференциальных уравнений (6). Отметим, что при исследовании неустойчивости используются двухсторонние оценки, приведенные в [11, 12].

Рассмотрим еще одну модель развивающихся систем.

4. Математическое моделирование влияния терапии в простейшей модели иммунологии

Исследование устойчивости решений в простейшей модели иммунологии (см. систему (8)) в случае постоянных коэффициентов и численное моделирование иммунных процессов было проведено в [8, 13]. Там же была доказана неотрицательность решений базовой модели при неотрицательных начальных значениях.

В случае переменных коэффициентов устойчивость решений простейшей модели иммунологии и ряда ее обобщений исследована в [14–16].

При этом вопросы существования, единственности и неотрицательности решения базовой модели с переменными коэффициентами остались неисследованными.

Рассмотрим простейшую (базовую) модель иммунологии с переменными коэффициентами

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

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

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

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma(t)V(t) - \mu_m(t)m(t), \tag{16}$$

в которой переменные и параметры имеют тот же смысл, что и в модели (8). Напомним, что все параметры системы неотрицательны.

Докажем неотрицательность решения модели (16).

Теорема 1. Если при всех $t \ge 0$ существует решение системы (16) с неотрицательными коэффициентами и с неотрицательными начальными условиями $V(0), C(0), F(0), m(0),$ то оно неотрицательно при всех $t \ge 0.$

Доказательство. Из первого уравнения системы (16) следует, что

$$V(t) = V(0)\exp\left\{\int_0^t (\beta(\tau) - \gamma(\tau)F(\tau))d\tau\right\}.$$

Следовательно, $V(t) \ge 0.$

Последнее уравнение системы (16) имеет решение

$$m(t) = e^{-\int_0^t \mu_m(\tau)d\tau}\left(m(0) + \int_0^t \sigma(\tau)V(\tau)e^{-\int_0^\tau \mu_m(s)ds}d\tau\right).$$

Отсюда следует, что $m(t) \ge 0$ при $m(0) \ge 0.$

Пусть $0 \le t < \tau.$ Тогда второе уравнение системы имеет вид

$$\frac{dC(t)}{dt} + \mu_c(t)C(t) = \mu_c(t)C^*.$$

Его решением при $0 \le t < \tau$ является неотрицательная функция

$$C(t) = e^{-\int_0^t \mu_c(\tau)d\tau}\left(C(0) + \int_0^t \mu_c(\tau)C^* e^{-\int_0^\tau \mu_c(s)ds}d\tau\right).$$

Из непрерывности функции $C(t)$ следует, что $C(\tau) \ge 0$.

Нетрудно видеть, что функция $C(t)$ неотрицательна при $t \ge 0.$

Если функция $C(t)$ неотрицательна, то из третьего уравнения системы (16) следует, что $F(t) \ge 0$ при $t \ge 0.$

Вернемся теперь ко второму уравнению при $t \ge \tau.$ Так как при $0 \le t < \tau$ справедливо $F(t) \ge 0,$ $V(t) \ge 0,$ то в промежутке времени $\tau \le t \le 2\tau$ имеет место $C(t) \ge 0.$

Продолжая эти рассуждения в промежутках времени $k\tau \le t < (k+1)\tau,$ $k = 2,3,\dots,$ убеждаемся, что $C(t) \ge 0$ при $t \ge 0.$ Теорема доказана.

Докажем единственность решения системы уравнений (16) в предположении, что ее коэффициенты и начальные условия неотрицательны.

Теорема 2. При всех $t \ge 0$ решение системы уравнений (16) с положительными начальными значениями и с неотрицательными коэффициентами, удовлетворяющими условию Гельдера с показателем $\alpha,$ единственно.

Доказательство. В теореме 1 было доказано, что система уравнений (16) имеет неотрицательные решения, определенные при всех $t \ge 0.$ Нетрудно видеть, что правые части системы (16) непрерывны и ограничены при конечных значениях *t*. Следовательно, функции $V(t),$ $F(t),$ $C(t),$ $m(t)$

непрерывно дифференцируемы и их производные непрерывны и ограничены при конечных значениях *t*.

Пусть

$$x(t)=\{x_1(t),x_2(t),x_3(t),x_4(t)\}=\{V(t),F(t),C(t),m(t)\},$$

$$f(x)=\{f_1(x),f_2(x),f_3(x),f_4(x)\}\ -$$

вектор правых частей системы (16). Пусть $\|x\|=\max|x_i|$, $\|f(x)\|=\max|f_i|$.

Вначале рассмотрим промежуток времени $0\le t\le\tau$. Из непрерывной дифференцируемости функций $\{V(t),F(t),C(t),m(t)\}$ и непрерывности по Гельдеру коэффициентов системы (16) следует, что существует промежуток времени $[0,T_1]$, в течение которого

$$\|f(x)\|\le K_1\|x\|$$

и

$$\|f(x_1-f(x_2)\|\le K_2\|x_1-x_2\|, \tag{17}$$

где K_1, K_2 – постоянные, зависящие от T_1. Из теоремы Коши о существовании и единственности решения следует, что существует промежуток времени $[0,T_1^*]$, $T_1^*\le T_1$, в течение которого решение системы (16) при начальном условии $(V(0),F(0),C(0),m(0))$ единственно. Взяв значения $(V(T_1^*),F(T_1^*),$ $C(T_1^*),m(T_1^*))$ за начальные и повторяя приведенные выше рассуждения, убеждаемся, что существует промежуток времени $[T_1^*,T_2^*]$, в течение которого решение системы (16) при начальных значениях $(V(0),F(0),$ $C(0),m(0))$ единственно. Продолжая этот процесс, получаем последовательность T_k^* , $k=3,4,...,$ такую, что в промежутках времени $[T_k^*,T_{k+1}^*]$ решение системы (16) при начальных условиях $(V(0),F(0),C(0),m(0))$ единственно. Здесь возможны два случая:

1) существует момент времени T_n^* такой, что $T_n^*\ge\tau$;

2) последовательность T_k^*, $k=1,2,...,$ сходится к $T^*<\tau$.

В первом случае очевидна единственность решения системы (16) при начальных условиях $(V(0),F(0),C(0),m(0))$ в сегменте $[0;\tau]$. Теперь, взяв за начальные значения $(V(\tau),F(\tau),C(\tau),m(\tau))$, проделываем аналогичные выкладки в сегменте $[\tau,2\tau]$.

Рассмотрим второй случай. Здесь очевидна единственность решения в интервале $[0,T^*)$. Из непрерывности решения системы уравнений (16) на сегменте $[0,\tau]$ следует его единственность на этом сегменте. Взяв $(V(T^*),F(T^*),C(T^*),m(T^*))$ в качестве начального приближения и повторяя приведенные выше рассуждения, убеждаемся в том, что существует промежуток времени $[T^*, T^{**}]$, в течение которого решение единственно. Аналогично доказывается единственность решения на интервалах $[T_1^{**}, T_2^{**}],...,[T_k^{**}, T_{k+1}^{**}]$. Предположим теперь, что существует значение $T_*, T^{**} \le T_* < \tau$, при котором решение теряет единственность. Из условий, аналогичных неравенствам (17), следует, что решение системы (16) с начальным значением $(V(T_*), F(T_*), C(T_*), m(T_*))$ единственно в некотором промежутке времени $[T_*, T_* + \Delta T_*]$. Таким образом, получено противоречие из которого следует, что решение системы (16) с начальными значениями $(V(0), F(0), C(0), m(0))$ единственно в сегменте $[0, \tau]$. Аналогичным образом по индукции доказывается единственность решения системы (16) в сегментах $[k\tau, (k+1)\tau]$, $k = 1, 2...$

Теорема доказана.

Остановимся теперь на следующем обобщении простейшей модели иммунологии

$$\frac{dV(t)}{dt} = (\beta(t) - \gamma(t)F(t))V(t) - \delta(t)V^2(t),$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m)\alpha(t)V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_{1c}(t)(C(t) - C^*) - \mu_{2c}(t)(C(t) - C^*)^2,$$

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

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma(t)V(t) - \mu_m(t)m(t), \tag{18}$$

устойчивость которой исследована в [16].

Введем в модель (18) следующие изменения.

Положим $\mu_f(t) \equiv 0$. Это предложение естественно, так как логистическое слагаемое введено во второе уравнение системы (18), а концентрации антител зависят от концентрации плазматических клеток, и конкуренции между собой антитела не имеют. Кроме того, внесем изменение во второе слагаемое, положив вместо слагаемого $-\mu_{2c}(t)(C(t) - C^*)^2$ слагаемое $-\mu_{3c}(t)(C(t) - C^*)^3$ или слагаемое $-\mu_{2c}(t)\dfrac{1 + \operatorname{sgn}(C(t) - C^*)}{2}(C(t) - C^*)^2.$

Эти слагаемые более точно отражают стабилизирующую роль логистического слагаемого.

Таким образом, будем рассматривать систему уравнений

$$\frac{dV(t)}{dt} = (\beta(t) - \gamma(t)F(t))V(t) - \delta(t)V^2(t),$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m)\alpha(t)V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_{1c}(t)(C(t) - C^*) -$$

$$-\mu_{2c}(t)(C(t)-C^*)^2\left(\frac{1+\operatorname{sgn}(C(t)-C^*)}{2}\right),$$

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

$$\frac{dm(t)}{dt}=\sigma(t)V(t)-\mu_m(t)m(t). \qquad (19)$$

Теорема 3. Пусть начальные значения $V(0),F(0),C(0),m(0)$ неотрицательны. Тогда решение системы уравнений (19) неотрицательно.

Доказательство. Рассмотрим первое уравнение системы (19). Это уравнение Бернулли и его решение имеет вид

$$V(t)=e^{-\int_0^t(\beta(\tau)-\gamma(\tau))d\tau}\left(V(0)+\int_0^t\delta(\tau)e^{-\int_0^\tau(\beta(s)-\gamma(s)F(s))ds}d\tau\right)^{-1}.$$

Отсюда следует, что $V(t)\geq 0$ при $t\geq 0$.

Рассмотрим четвертое уравнение системы (19). Его решением является функция

$$m(t)=e^{-\int_0^t\mu_m(\tau)d\tau}\left(m(0)+\int_0^t\sigma(\tau)V(\tau)e^{-\int_0^\tau\mu_m(s)dsd\tau}\right).$$

Очевидно, $m(t)\geq 0$ при $t\geq 0$.

Рассмотрим второе уравнение системы (19) при $0\leq t<\tau$:

$$\frac{dC(t)}{dt}=-\mu_{1c}(t)(C(t)-C^*)-\mu_{2c}(t)(C(t)-C^*)^2\left(\frac{1+\operatorname{sgn}(C(t)-C^*)}{2}\right).$$

Сделаем замену переменных $\bar{C}(t)=C(t)-C^*$. В результате приходим к уравнению

$$\frac{d\bar{C}(t)}{dt}+\mu_{1c}(t)\bar{C}(t)=-\mu_{2c}(t)\bar{C}^2(t)\frac{1+\operatorname{sgn}\bar{C}(t)}{2}. \qquad (20)$$

Исследуем решение уравнения (20) при начальном условии

$$\bar{C}(0)=C_0. \qquad (21)$$

Здесь нужно рассмотреть три случая: $C_0=0$, $C_0>0$, $C_0<0$.

В первом случае, очевидно, $\bar{C}(t)\equiv 0$.

Рассмотрим второй случай. В этом случае уравнение (20) имеет вид

$$\frac{d\bar{C}(t)}{dt}+\mu_{1c}(t)\bar{C}(t)=-\mu_{2c}(t)\bar{C}^2(t),$$

и его решением при начальном условии (21) является функция

$$C(t)=\left(e^{\int_0^t \mu_{1c}(\tau)d\tau}\left(C_0^{-1}+\int_0^t \mu_{2c}(\tau)e^{\int_0^\tau \mu_{1c}(s)ds}\right)\right)^{-1}.$$

Очевидно, эта функция неотрицательна.

Пусть $C_0<0.$ В этом случае уравнение (20) имеет вид

$$\frac{d\bar{C}(t)}{dt}+\mu_{1c}(t)\bar{C}(t)=0,$$

его решением при начальном условии (21) является функция

$$\bar{C}(t)=C_0 e^{-\int_0^t \mu_{1c}(\tau)d\tau}.$$

Следовательно,

$$C(t)=C^*+C_0 e^{-\int_0^t \mu_{1c}(\tau)d\tau},$$

отсюда следует, что $C_0=C(0)-C^*$ и

$$C(t)=C^*+(C(0)-C^*)e^{-\int_0^t \mu_{1c}(\tau)d\tau}.$$

Так как в данном случае $C(0)>0,$ а $C(0)-C^*<0,$ то $C(t)\geq C(0)$ и, следовательно, $C(t)\geq 0.$

Рассмотрим третье уравнение системы (19).

Его решением является функция

$$F(t)=-\exp\left\{-\int_0^t\left(\mu_f^0(\tau)+\eta(\tau)\gamma(\tau)V(\tau)\right)d\tau\right\}(F(0)+$$

$$+\int_0^t \rho(\tau)C(\tau)\exp\left\{-\int_0^\tau(\mu_f^0(s)+\eta(s)\gamma(s)V(s))ds\right\}d\tau),$$

следовательно, $F(t)\geq 0$ при $t\geq 0.$

Таким образом, доказано, что при $0\leq t<\tau$ решение системы (19) неотрицательно.

Рассмотрим теперь случай, когда $t\geq\tau.$ Здесь нужно рассмотреть только второе уравнение. Введем новые функции

$$\bar{C}(t) = C(t) - C^{*} \text{ и } g(t) = \xi(m)\alpha(t)V(t-\tau)F(t-\tau),$$

очевидно, $g(t) \ge 0$ при $\tau \le t \le 2\tau$. Рассмотрим уравнение

$$\frac{d\bar{C}(t)}{dt} = g(t) - \mu_{1c}(t)\bar{C}(t) - \mu_{2c}(t)\bar{C}^2(t)\frac{1+\operatorname{sgn}\bar{C}(t)}{2}.$$

Это уравнение Риккати и его решение в общем случае неизвестно. Поэтому проведем качественное исследование.

Рассмотрим три случая: $\bar{C}(\tau) \equiv 0$; $\bar{C}(\tau) > 0$; $\bar{C}(\tau) < 0$.

В первом случае

$$\frac{d\bar{C}(t)}{dt} = g(t) > 0$$

и, следовательно, $\bar{C}(t) > 0$ в некотором сегменте $[\tau, \tau + \Delta\tau]$.

Во втором случае

$$\frac{d\bar{C}(t)}{dt} = g(t) - \mu_{1c}(t)\bar{C}(t) - \mu_{2c}(t)\bar{C}^2(t)$$

и имеется три возможности:

1) $g(\tau) - \mu_{1c}(\tau)\bar{C}(\tau) - \mu_{2c}(\tau)\bar{C}^2(\tau) = 0,$

2) $g(\tau) - \mu_{1c}(\tau)\bar{C}(\tau) - \mu_{2c}(\tau)\bar{C}^2(\tau) > 0,$

3) $g(\tau) - \mu_{1c}(\tau)\bar{C}(\tau) - \mu_{2c}(\tau)\bar{C}^2(\tau) < 0.$

При первой возможности $\frac{d\bar{C}(t)}{dt}\Big|_{t=\tau} = 0$ и $\bar{C}(t) \equiv 0$ при $t \ge \tau$.

При второй возможности $\frac{d\bar{C}(t)}{dt}\Big|_{t=\tau} > 0$ и, следовательно, $\bar{C}(t)$ возрастает в некотором сегменте $[\tau, \tau + \Delta_1\tau]$.

При третьей возможности $\frac{d\bar{C}(t)}{dt}\Big|_{t=\tau} < 0$ и, следовательно, $\bar{C}(t)$ убывает в некотором промежутке времени $t \in [\tau, \tau + \Delta_2\tau]$, оставаясь неотрицательной. При $\bar{C}(t) = 0$ переходим к первой возможности.

В третьем случае при $\bar{C}(\tau) < 0$ второе уравнение системы (20) имеет вид

$$\frac{d\bar{C}(t)}{dt} = g(t) - \mu_{1c}(t)\bar{C}(t)$$

и его решением является функция

$$\bar{C}(t) = \exp\left\{-\int_{\tau}^{t}\mu_{1c}(u)du\right\}\left(\bar{C}(\tau) + \int_{\tau}^{t} g(u)\exp\left\{-\int_{\tau}^{u}\mu_{1c}(s)ds\right\}du\right).$$

Нетрудно видеть, что функция $\bar{C}(t)$ возрастающая. Следовательно, существует промежуток времени $[\tau, \tau + \Delta_3\tau]$, в течение которого

$\bar{C}(\tau) \le \bar{C}(t) < 0$ и при увеличении t приходим к первому случаю. Таким образом, и в этом случае $C(t) \ge 0$.

Теорема доказана.

Представляет интерес исследование влияния различных терапий на протекание иммунных процессов.

Проведение терапий описывается системой дифференциальных уравнений

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

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

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

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t), \tag{22}$$

Здесь $f(h)-$ функция, описывающая терапию. В качестве функций терапии в [7] предлагается два варианта: монотонная терапия и немонотонная терапия.

Функция монотонной терапии удовлетворяет условиям $g(h) > 0,\ h > 0;$ $f(0) = 0;\ f'(h) > 0\ \ h > 0.$

Функция немонотонной терапии удовлетворяет условиям $f(h) > 0,$ $h > 0;\ f(0) = 0;\ f'(h) > 0;\ 0 < h < H;\ f'(H) = 0;\ f'(h) < 0,\ h > H.$

В качестве примеров монотонной терапии в [7] предлагаются функции $f(h) = h,\ f(h) = h/(k+h).$

В качестве примеров немонотонной терапии в [7] предлагаются функции

$$f(h) = h^{\alpha} e^{-\beta h},\ \ \alpha \ge 0,\ \ \beta > 0;$$

$$f(h) = \frac{h}{A + Bh + CH^2},\ \ A, C > 0,\ \ B^2 - 4AC < 0.$$

Поступление лекарства описывается следующим уравнением [7]:

$$\frac{dh}{dt} = -\alpha h + u(t),\ h(0) = 0,\ u(t) \ge 0,\ t \in [0, T],$$

где $u(t)-$ функция управления; $\alpha-$ коэффициент диссипации.

Было проведено численное моделирование системы уравнений (22) при различных терапиях. Показано, что при удачном подборе терапии возможно выздоравление даже в случае, когда модель без терапии предсказывает летальный исход. Проведено сравнение различных терапий по длительности и интенсивности лечения. При ряде начальных условий продемонстрировано наличие иммунной памяти у базовой модели.

Заключение

В настоящее время имеются математические модели различных заболеваний (вирусный гепатит, грипп А и т.д.) и известны границы изменения параметров моделей [8, 16]. Моделирование различных терапий позволяет прогнозировать эффективный метод лечения.

Список литературы

1. **Глушков, В. М.** Моделирование развивающихся систем / В. М. Глушков, В. В. Иванов, В. М. – М. : Наука, 1983. – 352 с.
2. **Базыкин, А. Д.** Математическая биофизика взаимодействующих популяций / А. Д. Базыкин. – М. : Наука, 1985. – 186 с.
3. **Lotka, A.** Elements of Physical Biology / A. Lotka. – Baltimore, 1925. – Reprinted by Dover in 1956 as Elements of Mathematical Biology.
4. **Вольтерра, В.** Математическая теория борьбы за существование / В. Вольтерра. – М. : Наука. ГИФМЛ, 1976. – 288 с.
5. **Смит, Дж. М.** Модели в экологии / Дж. М. Смит. – М. : Мир, 1976. – 182 с.
6. **Арнольд В. И.** «Жесткие» и «мягкие» модели / В. И. Арнольд. – М. : МЦНМО, 2000. – 33 с.
7. **Братусь, А. С.** Динамические системы и модели биологии / А. С. Братусь, А. С. Новожилов, А. П. Платонов. – М. : Физматлит, 2010. – 368 с.
8. **Марчук, Г. И.** Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты / Г. И. Марчук. – М. : Наука, 1991. – 304 с.
9. **Nowak, M. A.** Virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology / M. A. Nowak, R. M. May. – Oxford : Oxford University Press, 2000. – 237 p.
10. **Wodarz, D.** Killer Cell Dynamics Mathematical and Computational Approaches to Immunology / D. Wodarz // Springer Science + Business Media, LLC, 2007. – 220 p.
11. **Бойков, И. В.** Устойчивость решений дифференциальных уравнений / И. В. Бойков. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2008. – 244 с.
12. **Бойков, И. В.** Об одном критерии устойчивости решений систем нелинейных дифференциальных уравнений / И. В. Бойков // Дифференциальные уравнения. – 2006. – Т. 42, № 1. – С. 3–10.
13. **Бойков, И. В.** Устойчивость простейшей математической модели иммунологии / И. В. Бойков, Ю. Ф. Захарова, А. А. Дмитриева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки. – 2008. – № 4. – С. 32–46.
14. **Бойков, И. В.** Устойчивость моделей противовирусного и противобактериального иммунного ответа / И. В. Бойков, Ю. Ф. Захарова, А. А. Дмитриева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки. – 2008. – № 4. – С. 47–61.
15. **Бойков, И. В.** Устойчивость математических моделей противобактериального иммунного ответа / И. В. Бойков, Ю. Ф. Захарова, А. А. Дмитриева, О. А. Будникова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки. – 2011. – № 2 (18). – С. 15–27.
16. **Романюха, А. А.** Анализ данных и моделирование инфекционных заболеваний / А. А. Романюха, С. Г. Руднев, С. М. Зуев // Современные проблемы вычислительной математики и математического моделирования : в 2 т. Т. 2. Математическое моделирование / отв. ред. В. П. Дымников ; Ин-т вычисл. математики. – М. : Наука, 2005.– С. 352–403.

References

1. Glushkov V. M., Ivanov V. V. *Modelirovanie razvivayushchikhsya sistem* [Modeling of evolutionary systems]. Moscow: Nauka, 1983, 352 p.

2. Bazykin A. D. *Matematicheskaya biofizika vzaimodeystvuyushchikh populyatsiy* [Mathematical biophysics of interacting populations]. Moscow: Nauka, 1985, 186 p.
3. Lotka A. *Elements of Physical Biology*. Baltimore, 1925. Reprinted by Dover in 1956 as Elements of Mathematical Biology.
4. Vol'terra V. *Matematicheskaya teoriya bor'by za sushchestvovanie* [Mathematical theory of the struggly for existence]. Moscow: Nauka. GIFML, 1976, 288 p.
5. Smit Dzh. M. *Modeli v ekologii* [Models in ecology]. Moscow: Mir, 1976, 182 p.
6. Arnol'd V. I. *«Zhestkie» i «myagkie» modeli* [“Rigid” and “soft” models]. Moscow: MTsNMO, 2000, 33 p.
7. Bratus' A. S., Novozhilov A. S., Platonov A. P. *Dinamicheskie sistemy i modeli biologii* [Dynamic systems and models of biology]. Moscow: Fizmatlit, 2010, 368 p.
8. Marchuk G. I. *Matematicheskie modeli v immunologii. Vychislitel'nye metody i eksperimenty* [Mathematical models in immunology. Computing methods and experiments]. Moscow: Nauka, 1991, 304 p.
9. Nowak M. A., May R. M. *Virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford: Oxford University Press, 2000, 237 p.
10. Wodarz D. *Springer Science + Business Media, LLC*, 2007, 220 p.
11. Boykov I. V. *Ustoychivost' resheniy differentsial'nykh uravneniy* [Stability of differential equation solutions]. Penza: Izd-vo PGU, 2008, 244 p.
12. Boykov I. V. *Differentsial'nye uravneniya* [Differential equations]. 2006, vol. 42, no. 1, pp. 3–10.
13. Boykov I. B., Zakharova Yu. F., Dmitrieva A. A. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Fiziko-matematicheskie nauki* [University proceedings. Volga region. Physics and mathematics sciences]. 2008, no. 4, pp. 32–46.
14. Boykov I. B., Zakharova Yu. F., Dmitrieva A. A. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Fiziko- matematicheskie nauki* [University proceedings. Volga region. Physics and mathematics sciences]. 2008, no. 4, pp. 47–61.
15. Boykov I. V., Zakharova Yu. F., Dmitrieva A. A., Budnikova O. A. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Fiziko-matematicheskie nauki* [University proceedings. Volga region. Physics and mathematics sciences]. 2011, no. 2 (18), pp. 15–27.
16. Romanyukha A. A., Rudnev S. G., Zuev S. M. *Sovremennye problemy vychislitel'noy matematiki i matematicheskogo modelirovaniya: v 2 t. T. 2. Matematicheskoe modelirovanie* [Modern problems of calculus mathematics and mathematical modeling: in 2 volumes. Volume 2. Mathematical modeling]. In-t vychisl. matematiki. Moscow: Nauka, 2005, pp. 352–403.

Бойков Илья Владимирович
доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой высшей и прикладной математики, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: boikov@pnzgu.ru

Boykov Il'ya Vladimirovich
Doctor of physical and mathematical sciences, professor, head of sub-department of higher and applied mathematics, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Захарова Юлия Фридриховна
кандидат физико-математических наук, доцент, кафедра высшей и прикладной математики, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Zakharova Yuliya Fridrikhovna
Candidate of physical and mathematical sciences, associate professor, sub-department of higher and applied mathematics, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: math@pnzgu.ru

Дмитриева Алла Аркадьевна
старший преподаватель, кафедра высшей и прикладной математики, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Dmitrieva Alla Arkad'evna
Senior lecturer, sub-department of higher and applied mathematics, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: math@pnzgu.ru

УДК 518.5
Бойков, И. В.
Устойчивость развивающихся систем / И. В. Бойков, Ю. Ф. Захарова, А. А. Дмитриева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки. – 2013. – № 4 (28). – С. 101–118.