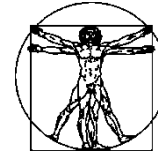


DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2019.4.08
 УДК 531/534:[57+61]



**Российский
Журнал
Биомеханики**
 www.biomech.ru

ДИСТРИБУТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ В СТАБИЛИЗАЦИИ МОДЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А. Домошницкий, М. Бершадская, И. Волынская

Ариэльский университет, Ариэль, Израиль, e-mail: adom@ariel.ac.il, marinita.ber@gmail.com, irinav@ariel.ac.il

Аннотация. В статье рассмотрена модель инфекционных заболеваний, построенная Г.И. Марчуком в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений. В эту модель добавлен дистрибутивный контроль по обратной связи с целью достижения устойчивости в окрестностях стационарного решения. Такой контроль может срабатывать и в некоторых случаях, когда не представляется возможным задействовать другие известные методы. Используя идею сведения интегродифференциальных систем к системам обыкновенных дифференциальных уравнений, авторы изучили экспоненциальную устойчивость интересующего нас стационарного решения этой системы.

Ключевые слова: модель инфекционных болезней, дистрибутивное управление, интегродифференциальные уравнения, экспоненциальная устойчивость.

ВВЕДЕНИЕ

Стабилизация систем дистрибутивным управлением с обратной связью является одной из важных проблем в приложениях, хотя этому было посвящено сравнительно небольшое количество работ (см., например, [2]). Математические модели содержащие дистрибутивное управление с обратной связью, обычно представляют собой интегродифференциальные системы следующего вида:

$$x'(t) + A(t)x(t) + \int_0^t B(t)C(s)x(s)ds = f(t), x(t) \in R^n, t \in [0, \infty). \quad (1)$$

Попробуем объяснить, откуда возникли трудности в изучении этих систем. Традиционный подход к анализу их устойчивости состоит в изучении асимптотических свойств той части системы, которая представлена в виде обыкновенных дифференциальных уравнений, т.е.

$$x'(t) + A(t)x(t) = f(t), x(t) \in R^n, t \in [0, \infty). \quad (2)$$

Добившись экспоненциальной устойчивости (2), а также оценив стремление к нулю решения $x(t)$, начинают анализировать устойчивость (1). В рамках этого подхода были получены следующие результаты: если система (2) экспоненциально устойчива и имеет соответствующий «запас» устойчивости, а норма интегрального члена

$\left\| \int_0^t B(t)C(s)ds \right\|$ достаточно мала, то система (1) экспоненциально устойчива.

Применительно к стабилизации с дистрибутивным управлением этот подход оказался бесполезен, поскольку интересен именно случай, когда система (2) неустойчива, и добавление управления в интегральной форме (т.е. $\int_0^t B(t)C(s)x(s)ds$) привело бы нас к устойчивости системы (1). Понятно, что при стабилизации с помощью дистрибутивного управления с обратной связью интегральный член должен, наоборот, быть достаточно большим и «забыть» собой неустойчивость системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Мы предлагаем здесь простой метод анализа, основанный на сведении интегродифференциальных систем к системам обыкновенных дифференциальных уравнений. Идея такого подхода была впервые сформулирована в [4], а затем развита в [1].

В данной статье рассматривается модель для анализа процессов, возникающих при лечении инфекционных заболеваний. Мы сконцентрируем наше внимание на анализе математической модели инфекционных заболеваний, предложенной Г.И. Марчуком [6]. Отметим, что модель отражает основные закономерности функционирования иммунной системы при инфекционных заболеваниях. Эта модель также изучена в недавней работе [12]. Похожая модель рассмотрена в [7, 8], где она использована при анализе противоопухолевого иммунитета. Добавление управления в модель, упомянутую в работе [6], предложено в [3, 10, 11], где объясняется возможность и эффективность появления этого управления. Мы предлагаем дистрибутивный контроль с обратной связью в виде интегрального члена. Наша задача изучить экспоненциальную устойчивость стационарного режима этой системы. С медицинской точки зрения наши результаты можно интерпретировать следующим образом: поддерживая иммунную систему, мы трансформируем состояние организма при инфекционном заболевании в некое стабильное состояние «здорового» организма, и только после достижения этого стабильного состояния мы прекращаем использование соответствующего лекарства, позволяющего удерживать концентрацию антител на более высоком уровне, чем в обычном здоровом организме.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Рассмотрим модель инфекционных заболеваний, предложенную Г.И. Марчуком в [6]:

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = \beta V(t) - \gamma F(t)V(t), \\ \frac{dC}{dt} = \xi(m)\alpha F(t)V(t) - \mu_c(C(t) - C^*), \\ \frac{dF}{dt} = \rho C(t) - \eta\gamma F(t)V(t) - \mu_f F(t), \\ \frac{dm}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t) \end{cases} \quad (3)$$

со следующими начальными условиями:

$$V(0) = v_0, C(0) = C^*, F(0) = F^*, m(0) = 0. \quad (4)$$

Здесь β – коэффициент, характеризующий активность антигена; γ – коэффициент, связанный с вероятностью нейтрализации антигена антителами при встрече с ним; μ_f – коэффициент, обратно пропорциональный времени распада антител; μ_m – коэффициент, обратно пропорциональный времени восстановления органа; μ_c – коэффициент сокращения клеток плазмы вследствие старения (обратно пропорциональный времени жизни); σ – постоянная, соответствующая конкретному заболеванию; ρ – скорость выработки антител одной плазматической клеткой; $V(t)$ – скорость концентрации антигена; $C(t)$ – концентрация плазматических клеток; $F(t)$ – скорость концентрации антител; C^* и F^* – концентрация плазмы и антител соответственно; $m(t)$ – относительная характеристика поражения органа-мишени. Предполагается, что в течение определенного периода времени τ плазма восстанавливается в результате взаимодействия антигена и антитела с клетками.

В произведение $\xi(m)\alpha F(t)V(t)$ включены следующие множители: α – коэффициент стимуляции иммунной системы. Функция $\xi(m)$ учитывает разрушение нормального функционирования иммунной системы и задана следующим образом:

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < m^*, \\ \frac{1-m}{1-m^*}, & m^* \leq m \leq 1 \end{cases},$$

где m^* – максимальная доля клеток, уничтоженная антигенами, при которой нормальное функционирование иммунной системы еще возможно.

Таким образом, $\xi(m)$ – непрерывная функция, характеризующая здоровье органа, которая зависит от относительных характеристик организма m . Она не отрицательная и не возрастающая. Функцию $m(t)$ можно описать следующим образом:

$$m(t) = 1 - \frac{1-M(t)}{1-M^*(t)},$$

где $M(t)$ – характеристика здорового органа (масса или площадь), а $M^*(t)$ – соответствующая характеристика здоровой части пораженного органа.

Остановимся подробнее на каждом уравнении в модели (3). Первое уравнение $\frac{dV}{dt} = \beta V(t) - \gamma F(t)V(t)$ представляет собой блок вирусной динамики. Оно описывает изменение концентрации антигенов и включает в себя количество антигена в крови. Концентрация антигена уменьшается в результате взаимодействия с антителами. Иммунный процесс характеризуется антителами, концентрация которых описывается следующим уравнением: $\frac{dF}{dt} = \rho C(t) - \eta \gamma F(t)V(t) - \mu_f F(t)$. Значение $F(t)$ уменьшается в результате взаимодействия и взаимного разрушения с антигенами. Количество клеток антител также уменьшается в результате естественного разрушения. Однако плазма восстанавливает антитела, следовательно, состояние плазмы играет важную роль в иммунном процессе. Поэтому изменение концентрации в плазменной ячейке входит в несколько уравнений системы дифференциальных уравнений.

Принимая во внимание уровень плазмы в здоровом теле и его естественное старение, элемент $\mu_c(C(t) - C^*)$ включен во второе уравнение системы (3).

Второе и третье уравнения представляют блок динамики гуморального иммунного ответа.

Относительно последнего уравнения $\frac{dm}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t)$ системы (3) можно отметить следующее. Значение m увеличивается со скоростью концентрации антигена $V(t)$. Максимальное значение m равно 1 в случае 100% повреждения органа и равно 0 для полностью здорового органа. Коэффициент μ_m описывает скорость генерации целевого органа.

В работе [10] предложена базовая математическая модель, учитывающая дискретный контроль иммунного ответа. Функция $u = u(t)$, характеризующая скорость введения донорских антител, добавлена в правую часть третьего уравнения.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА И АНАЛИЗ ЛИНЕАРИЗОВАННОЙ МОДЕЛИ В ОКРЕСТНОСТИ СТАЦИОНАРНОГО РЕШЕНИЯ

Мы изучаем линеаризованную модель в окрестности стационарного решения. Модифицируя предыдущие модели, мы предлагаем управление в виде

$$u(t) = -b \int_0^t (F(s) - F^* - \varepsilon) e^{-k(t-s)} ds. \quad (5)$$

Добавив это управление в третье уравнение, получим следующую систему:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = \beta V(t) - \gamma F(t)V(t), \\ \frac{dC}{dt} = \xi(m)\alpha F(t)V(t) - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} = \rho C(t) - \eta\gamma F(t)V(t) - \mu_f F(t) + u(t), \\ \frac{dm}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t), \end{array} \right. \quad (6)$$

где $u(t)$ определяется формулой (5).

Пусть F^* – значение концентрации антител здорового тела. Случай $F^* > \frac{\beta}{\gamma}$ рассмотрел Г.И. Марчук в работе [6]. Мы пытаемся рассмотреть «худший» случай, когда $F^* < \frac{\beta}{\gamma}$. Ясно, что в этом случае система не может быть устойчивой в окрестности стационарной точки: $V = 0$, $C = C^*$, $F = F^*$, $m = 0$.

После добавления управления $u(t)$ в форме (5) и использования метода приведения систем интегродифференциальных уравнений к системам обыкновенных дифференциальных уравнений [1] мы получим следующую систему из пяти уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = \beta V(t) - \gamma F(t)V(t), \\ \frac{dC}{dt} = \xi(m)\alpha F(t)V(t) - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} = \rho C(t) - \eta\gamma F(t)V(t) - \mu_f F(t) + u(t), \\ \frac{dm}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t), \\ \frac{du}{dt} = -b(F(t) - F^* - \varepsilon) - ku(t). \end{array} \right. \quad (7)$$

Будем линеаризовать эту систему в окрестности стационарного решения:

$$V = 0, \quad C = C^*, \quad F = F^* + \varepsilon, \quad m = 0, \quad (8)$$

где значения C^* и F^* описывают здоровое тело. Обозначим $\xi_0 = \xi(0)$. С медицинской точки зрения добавление ε означает, что контроль стабилизации может быть достигнут в случае использования соответствующего лекарственного средства, позволяющего в течение длительного времени удерживать уровень концентрации антител на более высоком уровне, чем в нормальных условиях здорового организма.

В окрестности стационарного решения мы имеем следующее линейное приближение системы (7):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = (\beta - \gamma(F^* + \varepsilon))x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} = \xi_0\alpha(F^* + \varepsilon)x_1 - \mu_c x_2, \\ \frac{dx_3}{dt} = -\eta\gamma(F^* + \varepsilon)x_1 + \rho x_2 - \mu_f x_3 + x_5, \\ \frac{dx_4}{dt} = \sigma x_1 - \mu_m x_4, \\ \frac{dx_5}{dt} = -bx_3 - kx_5, \end{array} \right. \quad (9)$$

где обозначаем $x_1 = V$, $x_2 = C - C^*$, $x_3 = F - (F^* + \varepsilon)$, $x_4 = m$, $x_5 = u$.

Тогда решением первого уравнения является функция $x_1(t) = Ce^{\lambda t}$, где $\lambda = \beta - \gamma(F^* + \varepsilon)$, $C = v_0$ для начальных условий $V(0) = v_0$.

Первое уравнение системы (9) экспоненциально устойчиво, если и только если $\lambda < 0$. Тогда мы получим следующее условие для ε : $\varepsilon > \frac{\beta - \gamma F^*}{\gamma}$.

Для наших исследований устойчивости мы можем записать оставшуюся часть системы (9) в векторной форме:

$$x' = Ax, \quad (10)$$

где $x' = \begin{pmatrix} \frac{dx_2}{dt} \\ \frac{dx_3}{dt} \\ \frac{dx_4}{dt} \\ \frac{dx_5}{dt} \end{pmatrix}$, $A = \begin{pmatrix} -\mu_c & 0 & 0 & 0 \\ \rho & -\mu_f & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -\mu_m & 0 \\ 0 & -b & 0 & -k \end{pmatrix}$, $x = \begin{pmatrix} x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \end{pmatrix}$.

Характеристический полином этой системы имеет вид

$$P_4(\lambda) = \det(\lambda I - A) = \det \begin{pmatrix} \lambda + \mu_c & 0 & 0 & 0 \\ -\rho & \lambda + \mu_f & 0 & -1 \\ 0 & 0 & \lambda + \mu_m & 0 \\ 0 & b & 0 & \lambda + k \end{pmatrix},$$

$$P_4(\lambda) = \lambda^4 + (\mu_c + \mu_m + \mu_f + k)\lambda^3 + (\mu_c\mu_m + \mu_c\mu_f + \mu_m\mu_f + (\mu_c + \mu_m + \mu_f)k + b)\lambda^2 + (\mu_c\mu_m\mu_f + (\mu_c\mu_f + \mu_m\mu_f + \mu_c\mu_m)k + (\mu_c + \mu_m)b)\lambda + \mu_c\mu_m\mu_f k + \mu_c\mu_m b.$$

По критерию Рауса–Гурвица система четвертого порядка с характеристическим полиномом

$$P_4(\lambda) = b_0\lambda^4 + b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4 \tag{11}$$

экспоненциально устойчива тогда и только тогда, когда выполняются следующие условия:

$$\begin{cases} b_0 > 0, b_1 > 0, b_2 > 0, b_3 > 0, b_4 > 0, \\ b_1b_2 - b_0b_3 > 0, \\ b_1b_2b_3 - b_1^2b_4 - b_0b_3^2 > 0. \end{cases} \tag{12}$$

В нашем случае мы имеем следующие равенства:

$$\begin{aligned} b_0 &= 1, \\ b_1 &= \mu_c + \mu_m + \mu_f + k, \\ b_2 &= \mu_c\mu_m + \mu_c\mu_f + \mu_m\mu_f + (\mu_c + \mu_m + \mu_f)k + b, \\ b_3 &= \mu_c\mu_m\mu_f + (\mu_c\mu_f + \mu_m\mu_f + \mu_c\mu_m)k + (\mu_c + \mu_m)b, \\ b_4 &= \mu_c\mu_m\mu_f k + \mu_c\mu_m b. \end{aligned} \tag{13}$$

Все параметры в системе (9) положительны. Понятно, что если $b > 0$ и $k > 0$, тогда

$$b_1 > 0, b_2 > 0, b_3 > 0, b_4 > 0,$$

$$b_1b_2 - b_0b_3 = \mu_c^2\mu_f + \mu_c^2\mu_m + \mu_c^2k + \mu_c\mu_f^2 + 2\mu_c\mu_f\mu_m + 2\mu_c\mu_fk + \mu_c\mu_m^2 + 2\mu_c\mu_mk + \mu_ck^2 + \mu_f^2\mu_m + \mu_f^2k + \mu_f\mu_m^2 + 2\mu_f\mu_mk + \mu_fk^2 + \mu_m^2k + \mu_mk^2 + \mu_fb + bk > 0.$$

Используя *Maple*, получили, что $b_1b_2b_3 - b_1^2b_4 - b_0b_3^2 > 0$ также положительное.

Теорема

Пусть выполняются неравенства $\varepsilon\gamma > \beta - \gamma F^*$, $k > 0, b > 0$, тогда стационарное решение (8) системы (7) экспоненциально устойчиво.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agarwal R., Bohner M., Domoshnitsky A., Goltser Ya. Floquet theory and stability of nonlinear integro-differential equations // Acta Mathematica Hungarica. – 2005. – Vol. 109, № 4. – P. 305–330.
2. Bekiaris-Liberis N., Krstic M. Lyapunov stability of linear predictor feedback for distributed input delays // IEEE Trans. Aut. Contr. – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 655–660.
3. Chirkov M.V. Parameter Identification and control in mathematical models of the immune response. Ph.D Thesis. – Perm, 2014.
4. Domoshnitsky A. Exponential stability of convolution integro-differential equations // Functional Differential Equations. – 1998. – Vol. 5. – P. 297–307.
5. Goebel G., Munz U., Allgower F. Stabilization of linear systems with distributed input delay // American Control Conference. – 2010. – P. 5800–5805.
6. Marchuk G.I. Mathematical modelling of immune response in infection diseases. Mathematics and its applications. – Springer, 1997.
7. Mazenc F., Niculescu S.I., Bekaik M. Stabilization of time-varying nonlinear systems with distributed input delay by feedback of plant's state // IEEE Transactions on Automatic Control. – 2013. – Vol. 58, Iss. 1.
8. Rusakov S.V., Chirkov M.V. Mathematical model of influence of immuno-therapy on dynamics of immune response // Problems of Control. – 2012. – № 6. – P. 45–50.
9. Rusakov S.V., Chirkov M.V. Identification of parameters and control in mathematical models of immune response // Russian Journal of Biomechanics. – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 259–269.
10. Skvortsova M. Asymptotic properties of solutions in Marchuk's basic model of disease // Functional Differential Equations. – 2017. – Vol. 24, № 3–4. – P. 127–135.
11. Martsenyuk V.P., Andrushchak I.Ye., Gvozdetska I.S. Qualitative analysis of the antineoplastic immunity system on the basis of a decision tree // Cybernetics and Systems Analysis. – 2015. – Vol. 51. – P. 461–470.
12. Martsenyuk V.P. Construction and study of stability of an antitumor immunity model // Cybernetics and Systems Analysis. – 2004. – Vol. 40, № 5.

DISTRIBUTED CONTROL IN STABILIZATION OF A MODEL OF INFECTION DISEASES

A. Domoshnitsky, M. Bershadsky, I. Volinsky (Ariel, Israel)

In this paper, we consider a model of infection diseases built by G.I. Marchuk in the form of system of ordinary differential equations. A distributed feedback control is added to achieve a stabilization in the neighborhood of a suitable stationary solution in the case where other methods do not work. An idea of a reduction of integro-differential systems to ones of ordinary differential equations is proposed. We study the exponential stability of a stationary point of the integrodifferential system.

Key words: implants, dentistry, stress-strain state, modelling, finite element method, bioceramic.

Получено 21 июня 2019