

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СЛОЖНЫХ УПРАВЛЯЕМЫХ СИСТЕМ

УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07

В.П. Марценюк, А.С. Сверстюк, И.Е. Андрущак

ПОДХОД К ИССЛЕДОВАНИЮ ГЛОБАЛЬНОЙ АСИМПТОТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ РЕШЕТЧАТЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИММУНОСЕНСОРОВ

Ключевые слова: биосенсор, иммуносенсор, решетчатые дифференциальные уравнения, дифференциальные уравнения с запаздыванием, глобальная асимптотическая устойчивость, функционал Ляпунова.

Введение

Разработка современных технологий, отвечающих требованиям Индустрии 4.0, неотъемлемо связана с созданием эффективных детектирующих устройств. При этом в приложениях, связанных с исследованием биологических и медицинских явлений, широко используются биосенсоры. Особое место занимают иммуносенсоры, позволяющие определять биологические процессы с использованием сложных иммунных реакций. Особенности строения, а также классификации иммуносенсоров представлены в работах [1–6].

При проектировании иммуносенсоров важен выбор параметров, обеспечивающих стабильную работу устройства, что обосновывается адекватной математической моделью. В работе [5] предложена модель двухмерной матрицы иммунопикселей как системы решетчатых дифференциальных уравнений. При этом предложен метод построения достаточных условий локальной асимптотической устойчивости положительного (эндемического) решения модели. В [7] исследуется качественное поведение модели при изменении параметров. Показано, что при увеличении времени иммунного ответа, представленного в дифференциальных уравнениях как запаздывание во времени, происходит переход от стремления к устойчивому постоянному состоянию к предельному циклу и дальше через удвоение периода к детерминированному хаосу.

Возможность такого сложного поведения модели указывает на необходимость получения условий для параметров модели, обеспечивающих более стабильное поведение решений модели, которыми являются, в частности, условия глобальной асимптотической устойчивости [8–10].

Цель работы — получение условий глобальной асимптотической устойчивости эндемического состояния модели иммуносенсора с использованием метода функционалов Ляпунова. При этом условия существования такого состояния будут сформулированы с использованием базовых чисел репродукции, полученных методом матрицы следующего поколения.

© В.П. МАРЦЕНЮК, А.С. СВЕРСТЮК, И.Е. АНДРУЩАК, 2019

1. Решетчатая модель взаимодействия антиген–антитело для двухмерного массива иммунопикселей

Пусть $V_{i,j}(t)$ — концентрация популяций антигенов, $F_{i,j}(t)$ — концентрация популяций антител в иммунопикселе (i, j) ; $i, j = \overline{1, N}$.

Модель использует биологические предположения, описанные в работе [5], что приводит к системе $2 \times N^2$ решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием во времени. В работе [5] приведено полное математическое описание уравнений модели относительно фазовых координат $(V_{i,j}(t), F_{i,j}(t))$.

На их основе рассмотрим очень простую конструкцию модели антиген–антитело с запаздыванием для двухмерного массива иммунопикселей, которая основывается на хорошо известной модели Марчука [11–13] и использует пространственный оператор \hat{S} , предложенный в [14].

Согласно [5] математическое описание уравнений модели относительно фазовых координат $(V_{i,j}(t), F_{i,j}(t))$ имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t - \tau) - \delta_0 V_{i,j}(t - \tau)) V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\}, \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j}(t)) F_{i,j}(t). \end{aligned} \quad (1)$$

Модель (1) задана начальными функциями

$$\begin{aligned} V_{i,j}(t) &= V_{i,j}^0(t) \geq 0, \quad F_{i,j}(t) = F_{i,j}^0(t) \geq 0, \quad t \in [-\tau, 0), \\ V_{i,j}(0), \quad F_{i,j}(0) &> 0. \end{aligned} \quad (2)$$

Каждая популяция поддается влиянию антигенов, произведенных в четырех соседних иммунопикселях: два по каждому направлению, разделенные равными расстояниями Δ .

Используется граничное условие $V_{i,j} = 0$ для ребер массива $i, j = 0, N + 1$.

Результаты численного моделирования [7] показали, что качественное поведение системы определяется, главным образом, временем иммунного ответа τ (или временем запаздывания), скоростью диффузии $D\Delta^{-2}$ и постоянной дисбаланса n .

2. Персистентность решения

Изучение глобальной асимптотической устойчивости в моделях популяционной динамики, как правило, начинается с исследования персистентности системы.

Используем обобщение определения персистентности из работы [15] для решетчатых дифференциальных уравнений.

Определение. Система (1) называется равномерно персистентной, если для всех $i, j = \overline{1, N}$, существуют компактные области $D_{i,j} \subset \text{int } R^2$, такие, что каждое решение $(V_{i,j}(t), F_{i,j}(t))$, $i, j = \overline{1, N}$, (1) с начальными условиями (2) входит в область $D_{i,j}$ и остается в ней.

Лемма. Пусть $(V_{i,j}(t), F_{i,j}(t))$, $i, j = \overline{1, N}$, — решение (1) с начальными условиями (2). Если выполняется условие

$$\beta \eta \gamma - \mu_f \delta_0 > 0, \quad (3)$$

то выполняются условия

$$\begin{aligned} 0 < V_{i,j}(t) &\leq M_v, \\ 0 < F_{i,j}(t) &\leq M_f \end{aligned} \quad (4)$$

для некоторых достаточно больших значений t . Здесь

$$\begin{aligned} M_v &= \frac{\beta}{\delta_v} e^{\beta\tau}, \\ M_f &= \frac{1}{\delta_f} (\eta\gamma M_v - \mu_f). \end{aligned} \quad (5)$$

Доказательство. Сначала докажем, что существует некоторый большой момент времени T_1 , что $\hat{S}\{V_{i,j}(t)\} \leq 0$, $i, j = \overline{1, N}$, $t > T_1$.

Предположим противное, т.е. существуют $i^*, j^* \in \overline{1, N}$, что $\hat{S}\{V_{i,j}(t)\} > 0$, при $t > T_1$, что является противоречием принципа баланса.

Поскольку решения системы (1), (2) являются положительными, имеем

$$\frac{dV_{i,j}(t)}{dt} \leq (\beta - \delta_v V_{i,j}(t - \tau)) V_{i,j}(t). \quad (6)$$

Далее применим основные шаги доказательства леммы [10], которые использованы в решетчатом случае (без пространственного оператора).

Замечание 1. Как следует из леммы, условие равномерной персистентности системы (1) следует из неравенства (3).

3. Задача устойчивости в иммуносенсорах

3.1. Постоянные состояния. Постоянные состояния модели (1) находятся на пересечении нульклин $dV_{i,j}(t)/dt = 0$ и $dF_{i,j}(t)/dt = 0$, $i, j = \overline{1, N}$. Различают такие типы постоянных состояний [5]:

- тривиальное постоянное состояние;
- постоянные состояния, свободные от антител;
- идентичное эндемическое состояние для всех пикселей;
- неидентичные эндемические состояния для пикселей.

3.2. Основные числа репродукции. В работе [15] описан метод матрицы следующего поколения, который позволяет получить основное число репродукции \mathfrak{R}_0 как усредненный показатель скорости воспроизводства популяции в модели. В [16] показано использование метода матрицы следующего поколения для системы с запаздыванием. Данный показатель часто используется как эффективный инструмент получения достаточных условий асимптотической устойчивости эндемических состояний в популяционных моделях. В данной работе метод используется в случае решетчатых моделей.

Для получения основных чисел репродукции определенной субстанции в пикселе (i, j) ($\mathfrak{R}_{0,v,i,j}$ — основное число для антигенов и $\mathfrak{R}_{0,f,i,j}$ — для антител) важно отличать новопроизведенные субстанции (антигены либо антитела) от всех других изменений в субстанциях. Введем следующие обозначения для фазовых координат решетчатой модели, а именно, обозначим $P(t) = (P_{i,j}(t))_{i,j=1}^N$, где $P_{i,j}(t) = (V_{i,j}(t), F_{i,j}(t))$, матрицу фазовых координат модели (на самом деле — матрицу, состоящую из пар фазовых координат).

Далее предлагается еще один порядок применения метода матрицы следующего поколения в случае рассмотрения определенной субстанции (ниже рассматриваются отдельно примеры для антигенов и антител; метод может быть обобщен на случай произвольного числа субстанций), обладающей состоянием равновесия $E_{i,j}^0$, характеризующимся отсутствием рассматриваемой субстанции.

Пусть оператор $A_{i,j}(P)$ — скорость производства рассматриваемой субстанции в пикселе (i, j) , оператор $T_{i,j}^+(P)$ — скорость переноса рассматриваемой субстанции в пиксел (i, j) любыми способами, оператор $T_{i,j}^-(P)$ — скорость переноса субстанции из пиксела (i, j) . В методе матрицы следующего поколения предполагается, что любая из этих функций, по крайней мере, дважды является дифференцируемой по каждой переменной.

Основные шаги применения метода матрицы следующего поколения для решетчатой модели (1) состоят в следующем.

Во-первых, модель (1) представляется в виде

$$\frac{dP_{i,j}(t)}{dt} = A_{i,j}(P) - T_{i,j}(P), \quad i, j = \overline{1, N}. \quad (7)$$

Здесь $T_{i,j} = T_{i,j}^- - T_{i,j}^+$.

Во-вторых, в точке $E^0 = (E_{i,j}^0)_{i,j=1}^N$ вычисляются якобианы $JA_{i,j}(E^0)$, $JT_{i,j}(E^0)$.

В-третьих, рассчитывается матрица следующего поколения $S_{i,j} = JA_{i,j}(E_{i,j}^0) \times [JT_{i,j}(E_{i,j}^0)]^{-1}$.

Окончательно основное число репродукции $\mathfrak{R}_{0,i,j}$ получается как спектральный радиус матрицы $S_{i,j}$, т.е. $\mathfrak{R}_{0,i,j} = \rho(S_{i,j})$.

Далее получим основные числа репродукции для обоих типов субстанции иммунопиксела. А именно, в случае антигенов у модели (1) существует единственное (причем тривиальное) постоянное состояние, являющееся свободным от антигенов, а именно: $E_{v,i,j}^0 = (0, 0)$.

При этом имеем операторы

$$A_{v,i,j}(P) = \begin{pmatrix} \beta V_{i,j}(t) \\ 0 \end{pmatrix}, \quad T_{v,i,j}(P) = \begin{pmatrix} (\gamma F_{i,j}(t - \tau) + \delta_v V_{i,j}(t - \tau)) V_{i,j}(t) - \hat{S} \{V_{i,j}(t)\} \\ (\mu_f - \eta \gamma V_{i,j}(t - \tau) + \delta_f F_{i,j}(t)) F_{i,j}(t) \end{pmatrix}.$$

Якобианы в точке $E_v^0 = (E_{v,i,j}^0)_{i,j=1}^N$:

$$JA_{v,i,j}(E_v^0) = \begin{pmatrix} \beta & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad JT_{v,i,j}(E_v^0) = \begin{pmatrix} 4D\Delta^{-2} & 0 \\ 0 & \mu_f \end{pmatrix}.$$

Таким образом, основное число репродукции антигенов пиксела (i, j) вычисляется как спектральный радиус матрицы следующего поколения, а именно:

$$\mathfrak{R}_{0,v,i,j} = \rho(JA_{v,i,j}(E_v^0)[JT_{v,i,j}(E_v^0)]^{-1}) = \frac{\beta\Delta^2}{4D}.$$

В случае антител у модели (1) существует единственное постоянное состояние, являющееся свободным от антител, а именно: $E_{f,i,j}^0 = \left(\frac{\beta}{\delta_v}, 0\right)$.

При этом имеем операторы

$$A_{f,i,j}(P) = \begin{pmatrix} 0 \\ \eta\gamma V_{i,j}(t-\tau) F_{i,j}(t) \end{pmatrix},$$

$$T_{i,j}(P) = \begin{pmatrix} (\gamma F_{i,j}(t-\tau) + \delta_v V_{i,j}(t-\tau) - \beta) V_{i,j}(t) - \hat{S}\{V_{i,j}(t)\} \\ (\mu_f + \delta_f F_{i,j}(t)) F_{i,j}(t) \end{pmatrix}.$$

Якобианы в точке $E_f^0 = (E_{f,i,j}^0)_{i,j=1}^N$:

$$JA_{i,j}(E_f^0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \frac{\eta\gamma\beta}{\delta_v} \end{pmatrix}, \quad J\Gamma_{f,i,j}(E_v^0) = \begin{pmatrix} \beta + 4D\Delta^{-2} & \frac{\gamma\beta}{\delta_v} \\ 0 & \mu_f \end{pmatrix}.$$

При этом

$$[J\Gamma_{f,i,j}(E_v^0)]^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\beta + 4D\Delta^{-2}} & -\frac{\gamma\beta}{\delta_v\mu_f(\beta + 4D\Delta^{-2})} \\ 0 & \frac{1}{\mu_f} \end{pmatrix}.$$

Таким образом, основное число репродукции антител пиксела (i, j) вычисляется как спектральный радиус матрицы следующего поколения, а именно:

$$\mathfrak{R}_{0,f,i,j} = \rho(JA_{f,i,j}(E_f^0)[J\Gamma_{f,i,j}(E_v^0)]^{-1}) = \frac{\eta\gamma\beta}{\delta_v\mu_f}.$$

Из общей теории популяционной динамики следуют такие результаты устойчивости.

Утверждение 1. Предположим, что параметры модели (1) таковы, что $\mathfrak{R}_{0,v,i,j} < 1$ ($\mathfrak{R}_{0,f,i,j} < 1$), $i, j = \overline{1, N}$. Тогда постоянное состояние равновесия E_v^0 (E_f^0) является локально асимптотически устойчивым.

Утверждение 2. Предположим, что параметры модели (1) таковы, что $\mathfrak{R}_{0,v,i,j} > 1$ ($\mathfrak{R}_{0,f,i,j} > 1$), $i, j = \overline{1, N}$. Тогда постоянное состояние равновесия E_v^0 (E_f^0) является неустойчивым. К тому же существует постоянное эндемическое состояние равновесия $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, $V_{i,j}^* > 0, F_{i,j}^* > 0$.

3.3. Глобальная асимптотическая устойчивость. Обсудим глобальную асимптотическую устойчивость эндемического состояния равновесия $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$.

Теорема. Предположим, что

- 1) выполняются условия утверждения 2;
- 2) имеют место неравенства

$$\alpha_1 := \max_{i,j=1,N} \left[-\delta_v V_{i,j}^* (1 - \delta_v M_v \tau) + \eta\gamma V_{i,j}^* + \frac{|\hat{S}\{V_{i,j}^*\}|}{V_{i,j}^*} (\delta_v M_v \tau + 1) \right] < 0,$$

$$\alpha_2 := \max_{i,j=1,N} [\gamma F_{i,j}^* (1 + \delta_v M_v \tau) - \delta_f F_{i,j}^*] < 0.$$

Тогда существует положительное состояние равновесия $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, системы (1), которое к тому же является глобально асимптотически устойчивым.

Доказательство. Существование эндемического состояния $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, системы (1) следует из утверждения 2.

Для доказательства глобальной асимптотической устойчивости сделаем замену переменных

$$x_{i,j}(t) = \log \left(\frac{V_{i,j}(t)}{V_{i,j}^*} \right), \quad \gamma_{i,j}(t) = \log \left(\frac{F_{i,j}(t)}{F_{i,j}^*} \right), \quad i, j = \overline{1, N}. \quad (8)$$

Отсюда

$$V_{i,j}(t) = V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)}, \quad F_{i,j}(t) = F_{i,j}^* e^{\gamma_{i,j}(t)}. \quad (9)$$

Подставляя (9) в (1), получим

$$V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)} \frac{dx_{i,j}(t)}{dt} = (\beta - \gamma F_{i,j}^* e^{\gamma_{i,j}(t-\tau)} - \delta_v V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t-\tau)}) V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)} + \hat{S}\{V_{i,j}(t)\}, \quad (10)$$

$$F_{i,j}^* e^{\gamma_{i,j}(t)} \frac{d\gamma_{i,j}(t)}{dt} = (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t-\tau)} - \delta_f F_{i,j}^* e^{\gamma_{i,j}(t)}) F_{i,j}^* e^{\gamma_{i,j}(t)},$$

что приводит к

$$\frac{dx_{i,j}(t)}{dt} = \beta - \gamma F_{i,j}^* e^{\gamma_{i,j}(t-\tau)} - \delta_v V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t-\tau)} + V_{i,j}^{-1}(t) \hat{S}\{V_{i,j}(t)\}, \quad (11)$$

$$\frac{d\gamma_{i,j}(t)}{dt} = -\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t-\tau)} - \delta_f F_{i,j}^* e^{\gamma_{i,j}(t)}.$$

Отсюда

$$\beta = \gamma F_{i,j}^* + \delta_v V_{i,j}^* - \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*}, \quad \mu_f = \eta \gamma V_{i,j}^* - \delta_f F_{i,j}^*. \quad (12)$$

Тогда

$$\frac{dx_{i,j}(t)}{dt} = -\gamma F_{i,j}^* [e^{\gamma_{i,j}(t-\tau)} - 1] - \delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t-\tau)} - 1] + V_{i,j}^{-1}(t) \hat{S}\{V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)}\} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*}, \quad (13)$$

$$\frac{d\gamma_{i,j}(t)}{dt} = -\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t-\tau)} - \delta_f F_{i,j}^* e^{\gamma_{i,j}(t)}.$$

$$\text{Получается, что } \hat{S}\{x_{i,j}(t)\} = V_{i,j}^{-1}(t) \hat{S}\{V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)}\} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*}.$$

Перепишем первое уравнение как

$$\begin{aligned} \frac{dx_{i,j}(t)}{dt} &= -\delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t)} - 1] - \gamma F_{i,j}^* [e^{\gamma_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t)} - e^{x_{i,j}(t-\tau)}] + \\ &+ \hat{S}\{x_{i,j}(t)\} = -\delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t)} - 1] - \gamma F_{i,j}^* [e^{\gamma_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \\ &+ \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t e^{x_{i,j}(s)} \frac{dx_{i,j}(s)}{ds} ds + \tilde{S}\{x_{i,j}(t)\} = -\delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t)} - 1] - \gamma F_{i,j}^* [e^{\gamma_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \\ &+ \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t e^{x_{i,j}(s)} \{-\gamma F_{i,j}^* [e^{\gamma_{i,j}(s-\tau)} - 1] - \delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1] + \tilde{S}\{x_{i,j}(s)\}\} ds + \tilde{S}\{x_{i,j}(t)\}. \quad (14) \end{aligned}$$

Для произвольного пиксела (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$, рассмотрим функционал Ляпунова $G_{i,j,1,1}(t) = |x_{i,j}(t)|$.

Тогда имеем правостороннюю производную вдоль (14).

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j,1,1}(t)}{dy(14)} &\leq -\delta_v V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \gamma F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \\ &+ \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t [\gamma F_{i,j}^* |e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1| + \delta_v V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| + |\tilde{S}\{x_{i,j}(s)\}|] ds + |\tilde{S}\{x_{i,j}(t)\}|. \end{aligned} \quad (15)$$

По лемме известно, что существует такое $T_0 \geq 0$, что $V(t) \leq M_v$ для $t \geq T_0$ и $t \geq T = T_0 + \tau$,

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j,1,1}(t)}{dy(14)} &\leq -\delta_v V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \gamma F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \\ &+ \delta_v M_v \left[\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds + \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds + \int_{t-\tau}^t |\tilde{S}\{x_{i,j}(s)\}| ds \right] + \\ &+ |\tilde{S}\{x_{i,j}(t)\}|. \end{aligned}$$

Примем, что

$$\begin{aligned} G_{i,j,1,2}(t) &= \delta_v M_v \left[\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds d\xi + \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds d\xi \right] + \\ &+ \delta_v M_v \tau \left[\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s)} - 1| ds + \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j}(s)} - 1| ds \right], \\ G_{i,j,1,3}(t) &= \gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s)} - 1| ds. \end{aligned}$$

Тогда имеем $t \geq T$

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j,1}(t)}{dt(14)} &= \frac{d(G_{i,j,1,1}(t) + G_{i,j,1,2}(t) + G_{i,j,1,3}(t))}{dt(14)} \leq \\ &\leq -\delta_v V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \gamma F_{i,j}^* |e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1| + \\ &+ \delta_v M_v [\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds + \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds + \int_{t-\tau}^t |\tilde{S}\{x_{i,j}(s)\}| ds + \\ &+ |\tilde{S}\{x_{i,j}(t)\}| + \delta_v M_v \left[-\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds + \delta_v V_{i,j}^* \tau |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| \right] + \\ &+ \delta_v M_v \tau [\gamma F_{i,j}^* (|e^{y_{i,j}(t)} - 1| - |e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1|) + \delta_v V_{i,j}^* (|e^{x_{i,j}(t)} - 1| - |e^{x_{i,j}(t-\tau)} - 1|)] + \\ &+ \gamma F_{i,j}^* [|e^{y_{i,j}(t)} - 1| - |e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1|] = -\delta_v V_{i,j}^* (1 - \delta_v M_v \tau) |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \\ &+ \gamma F_{i,j}^* (1 + \delta_v M_v \tau) |e^{y_{i,j}(t)} - 1| + \delta_v M_v \int_{t-\tau}^t |\tilde{S}\{x_{i,j}(s)\}| ds + |\tilde{S}\{x_{i,j}(t)\}|. \end{aligned}$$

Перепишем второе уравнение (13) как

$$\frac{dy_{i,j}(t)}{dt} = \eta \gamma V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t-\tau)} - 1] - \delta_f F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t)} - 1]. \quad (16)$$

Для произвольного пиксела (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$, рассмотрим функционал Ляпунова $G_{i,j,2}(t) = |y_{i,j}(t)| + \eta\gamma V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j}(s)} - 1| ds$.

Тогда имеем правостороннюю производную вдоль (16)

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j,2}(t)}{dt(16)} &\leq \eta\gamma V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t-\tau)} - 1| - \delta_f F_{i,j}^* |e^{y_{i,j}(t)} - 1| + \eta\gamma V_{i,j}^* [|e^{x_{i,j}(t)} - 1| - |e^{x_{i,j}(t-\tau)} - 1|] = \\ &= \eta\gamma V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t)} - 1| - \delta_f F_{i,j}^* |e^{y_{i,j}(t)} - 1|. \end{aligned} \quad (17)$$

Рассматривая для произвольного пиксела (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$, функционал Ляпунова $G_{i,j}(t) = G_{i,j,1}(t) + G_{i,j,2}(t)$, имеем для правосторонней производной вдоль (16)

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j}(t)}{dt(16)} &\leq [-\delta_v V_{i,j}^* (1 - \delta_v M_v \tau) + \eta\gamma V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \\ &+ [\gamma F_{i,j}^* (1 + \delta_v M_v \tau) - \delta_f F_{i,j}^*] |e^{y_{i,j}(t)} - 1| + \delta_v M_v \int_{t-\tau}^t |\tilde{S}\{x_{i,j}(s)\}| ds + |\tilde{S}\{x_{i,j}(t)\}|]. \end{aligned} \quad (18)$$

Рассмотрим

$$\begin{aligned} \tilde{S}\{x_{i,j}(t)\} &= \frac{\hat{S}\{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}(t)} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} = \left[\frac{\hat{S}\{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}(t)} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}^*} \right] + \left[\frac{\hat{S}\{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}^*} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} \right] = \\ &= \frac{\hat{S}\{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}(t)} (1 - e^{x_{i,j}(t)}) + \left[\frac{\hat{S}\{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}^*} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} \right]. \end{aligned}$$

Поскольку $V_{i,j}^*$ — постоянное состояние, для любого произвольного малого $\varepsilon > 0$ существует некоторый момент времени $T_1(\varepsilon)$, что

$$\tilde{S}\{x_{i,j}(t)\} \leq \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} (1 - e^{x_{i,j}(t)}) + \varepsilon. \quad (19)$$

Далее рассмотрим $t \geq \max\{T_0, T_1(\varepsilon)\}$, устраним ε в (19) без потери общности и получим

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j}(t)}{dt(16)} &\leq \left[-\delta_v V_{i,j}^* (1 - \delta_v M_v \tau) + \eta\gamma V_{i,j}^* + \frac{|\hat{S}\{V_{i,j}^*\}|}{V_{i,j}^*} (\delta_v M_v \tau + 1) \right] |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \\ &+ [\gamma F_{i,j}^* (1 + \delta_v M_v \tau) - \delta_f F_{i,j}^*] |e^{y_{i,j}(t)} - 1|. \end{aligned}$$

Окончательно рассмотрим $G(t) = \sum_{i,j=1}^N G_{i,j}(t)$. Вычислим производную $G(t)$

вдоль решений (16). Получаем

$$\frac{dG(t)}{dt(16)} \leq \alpha_1 \sum_{i,j=1}^N |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \alpha_2 \sum_{i,j=1}^N |e^{y_{i,j}(t)} - 1| \leq 0.$$

Следствие. Предположим, что условия теоремы имеют место, тогда эндемическое состояние равновесия $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, системы (1) является глобально асимптотически устойчивым при $\tau < \min\{\tau_1, \tau_2\}$, где

$$\tau_1 := \min_{i,j=1,N} \left\{ \frac{\delta_v V_{i,j}^* - \eta \gamma V_{i,j}^* - \frac{|\hat{S}\{V_{i,j}^*\}|}{V_{i,j}^*}}{\delta_v^2 V_{i,j}^* M_v + \frac{|\hat{S}\{V_{i,j}^*\}|}{V_{i,j}^*} \delta_v M_v} \right\}, \quad \tau_2 := \min_{i,j=1,N} \left\{ \frac{\delta_f - \gamma}{\gamma \delta_v M_v} \right\}.$$

Замечание 2. Условия глобальной асимптотической устойчивости положительного состояния равновесия $\varepsilon_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, системы (1) зависят от скорости диффузии D , расстояния между пикселями Δ и постоянной дисбаланса n .

4. Численное моделирование массива 4×4 пикселей

В работе [7] модель (1) рассматривалась при $N = 4$ и значениях параметров $\beta = 2 \text{ min}^{-1}$, $\gamma = 2 \frac{mL}{\text{min} \cdot \mu g}$, $\mu_f = 1 \text{ min}^{-1}$, $\eta = 0,8/\gamma$, $\delta_v = 0,5 \frac{mL}{\text{min} \cdot \mu g}$, $\delta_f = 0,5 \frac{mL}{\text{min} \cdot \mu g}$, $D = 0,2 \frac{nm^2}{\text{min}}$, $\Delta = 0,3nm$. Такой набор параметров обеспечивал

выполнение достаточных условий локальной асимптотической устойчивости. Численно показано влияние значения запаздывания во времени, а также индекса дисбаланса n на качественное поведение модели, которое изменяется от устойчивого фокуса через бифуркацию Хопфа к предельному циклу и далее через удвоение периода к детерминированному хаосу (рис. 1–3, на которых представлены бифуркационные диаграммы относительно изменения параметра τ для разных значений n ; сплошные линии для определенных значений τ указывают на предельные циклы, области «рассеянных» значений требуют дополнительного исследования на детерминированный хаос).

Локальная бифуркационная диаграмма позволяет визуализировать все типы динамики, сформированные с помощью модели иммуносенсора. Диаграммы на рис. 1–3 построены следующим образом: для каждого значения параметра τ , которые изменяются с шагом $0,01 \text{ min}$, динамика иммуносенсора смоделирована для 1500 генераций в течение 150 min . Первые 1450 генераций отбрасываются, поскольку численности популяций, локализованных в пикселях иммуносенсора, могут еще не достичь асимптотического уровня. Остальные 50 генераций численностей популяций изображаются в соответствии со значениями параметра τ .

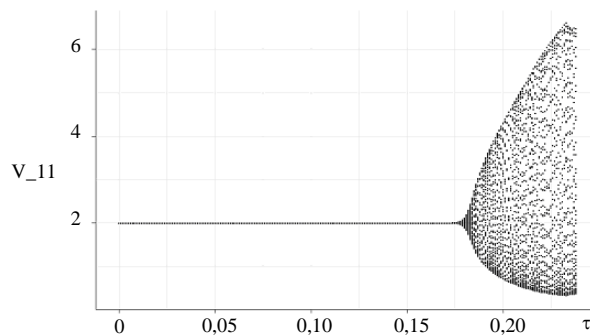


Рис. 1

Локальная бифуркационная диаграмма динамической системы (1) проанализирована для различных значений $n \in (0, 1]$. Можем видеть осцилляции, а дальше хаотическое поведение, которое начинается для меньших значений τ при мень-

ших значениях n (сравним рис. 1 и 2 при $n = 0,8$). Далее, увеличивая значение n , можем наблюдать асимптотически устойчивые решения для широкого диапазона τ (сравним рис. 2 и 3 при $n = 1$).

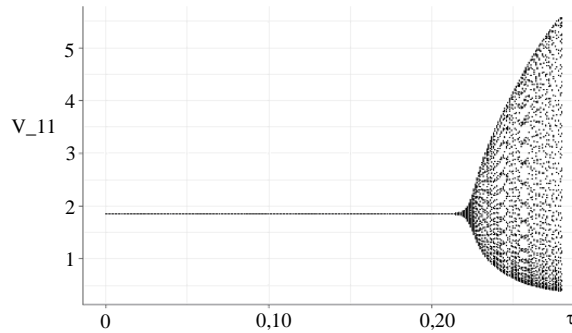


Рис. 2

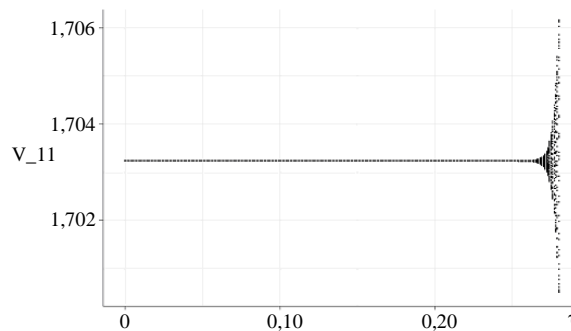


Рис. 3

Как показывают численные исследования, приведенный выше набор параметров удовлетворяет условиям локальной асимптотической устойчивости, в то же время можно получить достаточно сложное качественное поведение модели (например, с помощью изменения запаздывания). Однако он не удовлетворяет условиям теоремы. А именно: в этом случае имеем $\alpha_1 = 3,033213 > 0$, $\alpha_2 = 1,721034 > 0$.

Чтобы получить более стабильную модель, указанный выше набор параметров изменен следующим образом: $\gamma = 0,4 \frac{mL}{\min \cdot \mu g}$, $\eta = 0,6 / \gamma$, $\delta_0 = 0,9 \frac{mL}{\min \cdot \mu g}$,

$D = 0,04 \frac{nm^2}{\min}$. Заметим, что данный набор параметров также удовлетворяет условиям из работы [5] о локальной асимптотической устойчивости. Целью является исследование глобальной асимптотической устойчивости системы в этом случае. Результаты численного моделирования показаны на рис. 4.

На основании метода матрицы следующего поколения получаем базовые числа репродукции $\mathfrak{R}_{0,v} = 1,125 > 1$, $\mathfrak{R}_{0,f} = 1,333 > 1$, что в соответствии с утверждениями 1 и 2 указывает, что эндемические состояния без антигенов либо антител являются неустойчивыми и существует эндемическое состояние равновесия $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = 1, \bar{N}$ (табл. 1 и 2).

Таблица 1

$V_{i,j}^*$	1	2	3	4
1	2,1316259	2,3622543	2,3812002	2,1312402
2	2,1540181	2,1780921	2,1776329	2,1317026
3	2,1497533	2,1556303	2,1535700	2,1266021
4	2,1038840	2,1265166	2,1260621	2,1011252

Таблица 2

$F_{i,j}^*$	1	2	3	4
1	0,5579511	0,8347051	0,8574403	0,5574883
2	0,5848217	0,6137105	0,6131595	0,5580432
3	0,5797040	0,5867563	0,5842839	0,5519225
4	0,5246608	0,5518199	0,5512746	0,5213502

Применяя теорему, имеем $\alpha_1 = -0,0834433 < 0$, $\alpha_2 = -0,05579316 < 0$, что вместе со значениями базовых чисел репродукции указывает на выполнение условий теоремы, откуда следует глобальная асимптотическая устойчивость эндемического состояния системы. На глобальную асимптотическую устойчивость эндемического состояния указывают также результаты численного моделирования системы, полученные с изменением начальных условий при $\tau = 0,05$ (рис. 5). Более того, из следствия теоремы получена оценка времени запаздывания $\tau < 0,06511302$, обеспечивающая глобальную асимптотическую устойчивость.

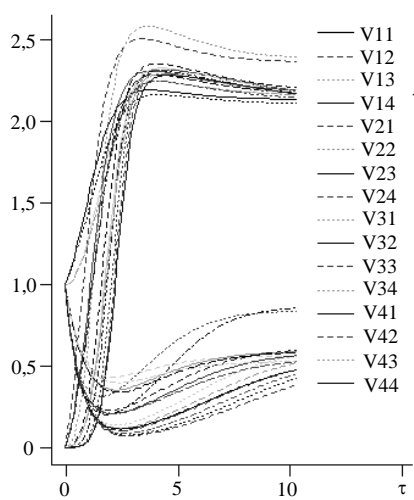


Рис. 4

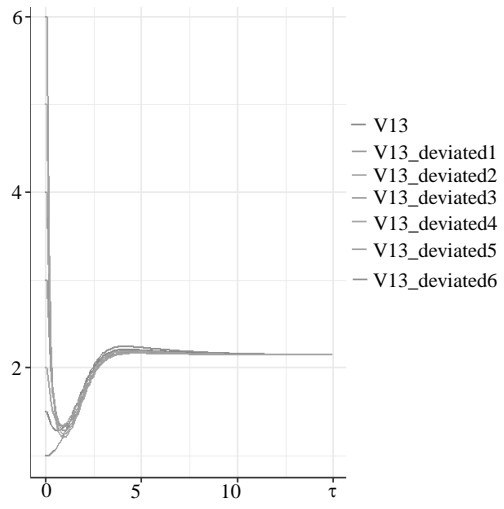


Рис. 5

Заключение

В работе рассматривается модель иммуносенсора на основе системы решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием. Главным результатом являются условия глобальной асимптотической устойчивости эндемического состояния. Применяется метод функционалов Ляпунова. При этом используется общий подход к построению функционалов Ляпунова для получения условий глобальной асимптотической устойчивости моделей типа хищник-жертва, который также применялся для решетчатых дифференциальных уравнений.

Исследование опирается на использование базовых чисел репродукции, указывающих на существование эндемического состояния. Предлагается подход применения метода матрицы следующего поколения к решетчатым моделям, позволяющий вычислять базовые числа репродукции определенной субстанции в определенном пикселе.

Теоретические выводы подкрепляются результатами численного моделирования, указывающими на качественные изменения динамики пикселей и всего иммуносенсора при изменении параметров модели.

В последующих работах целесообразно провести исследования численных характеристик нелинейной динамики предложенной модели иммуносенсора, а именно — экспонента Ляпунова, корреляционной размерности, энтропии.

В.П. Марценюк, А.С. Сверстюк, І.Є. Андрущак

ПІДХІД ДО ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛОБАЛЬНОЇ АСИМПТОТИЧНОЇ СТІЙКОСТІ РЕШІТЧАСТИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОСЕНСОРІВ

Розглянуто модель імуносенсора, що основана на системі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. Головним результатом роботи є умови глобальної асимптотичної стійкості ендемічного стану. Використано метод функціоналів Ляпунова, що поєднує загальний підхід до побудови функціоналів Ляпунова для моделей хижак–жертва за допомогою решітчастих диференціальних рівнянь. Обчислення базових чисел репродукції ґрунтується на методі матриці наступного покоління. Наведено оцінку часу запізнення, що забезпечує глобальну асимптотичну стійкість.

Ключові слова: біосенсор, імуносенсор, решітчасті диференціальні рівняння, диференціальні рівняння із запізненням, глобальна асимптотична стійкість, функціонал Ляпунова.

V.P. Martsenyuk, A.S. Sverstiuk, I.E. Andrushchak

APPROACH TO THE STUDY OF GLOBAL ASYMPTOTIC STABILITY OF LATTICE DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH DELAY FOR MODELING OF IMMUNOSENSORS

The model of immunosensor is considered, which is based on a system of lattice differential equations with delay. The main result of the work is the conditions for the global asymptotic stability of the endemic state. For this purpose we have used the method of Lyapunov functionals. It combines a general approach to the construction of Lyapunov functionals for predator-prey models, using lattice differential equations. Calculation of basic reproduction numbers is based on the method of next generation matrix. An estimate of time delay, which enables global asymptotic stability is presented.

Keywords: biosensor, immunosensor, lattice differential equations, differential equations with delay, global asymptotic stability, Lyapunov functional.

1. Mosinska L., Fabisiak K., Paprocki K., Kowalska M., Popielarski P., Szybowski M., Stasiak A. et al. Diamond as a transducer material for the production of biosensors. *Przemysl Chemiczny*. 2013. Vol. 92, N 6. P. 919–923.
2. Mehrotra P. Biosensors and their applications — a review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2016. Vol. 6, N 2. P. 153–159. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.12.002. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002>.
3. Kłos-Witkowska A. Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2015. Vol. 24. P. 19–25. doi: 10.15244/pjoes/28352. Available: <https://doi.org/10.15244/pjoes/28352>.
4. Martsenyuk V.P., Kłos-Witkowska A., Sverstyuk A.S. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks. *Medical informatics and engineering*. 2018. № 1(41). P. 13–19. DOI: <https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887>.
5. Марценюк В.П., Андрущак І.Є., Зинько П.Н., Сверстюк А.С. Об использовании решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием для моделирования иммуносенсора. *Международный научно-технический журнал «Проблемы управления и информатики»*. 2018. № 3. С. 37–45.
6. Moina C., Ybarra G. Fundamentals and applications of immunosensors. *Advances in immunoassay technology*. 2012. P. 65–80.

7. Martsenyuk V., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A. Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay. *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations*. 2018(27). P. 1–31. 2018. doi: 10.14232/ejqtde.2018.1.27. Available: http://www.math.u-szeged.hu/ejqtde/periodica.html?periodica=1¶mtipus_ertek=publication¶m_ertek=6354.
8. McCluskey C.C. Complete global stability for an SIR epidemic model with delay — distributed or discrete. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2010. Vol. 11, N 1. P. 55–59. doi: 10.1016/j.nonrwa.2008.10.014. Available: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2008.10.014>.
9. McCluskey C.C. Global stability for an SIR epidemic model with delay and nonlinear incidence. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2010. Vol. 11, N 4. P. 3106–3109, doi: 10.1016/j.nonrwa.2009.11.005. Available: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2009.11.005>.
10. He X.-z. Stability and delays in a predator-prey system. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 1996. Vol. 198, N 2. P. 355–370. doi: 10.1006/jmaa.1996.0087. Available: <https://doi.org/10.1006/jmaa.1996.0087>.
11. Foryś U. Marchuk’s model of immune system dynamics with application to tumour growth. *Journal of Theoretical Medicine*. 2002. Vol. 4, N 1. P. 85–93. doi: 10.1080/10273660290052151. eprint: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10273660290052151>. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10273660290052151>.
12. Nakonechny A., Marzeniuk V. Uncertainties in medical processes control. *Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems*. 2006. Vol. 581, P. 185–192. cited By 2. doi: 10.1007/3-540-35262-7_11. Available: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-53749093113&doi=10.1007%2f3-540-35262-7_11&partnerID=40&md5=03be7ef103cbbc1e94cacbb471daa03f.
13. Marzeniuk V. Taking into account delay in the problem of immune protection of organism. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2001. Vol. 2, N 4. P. 483–496. cited By 2. doi: 10.1016/S1468-1218(01)00005-0. Available: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0041331752&doi=10.1016%2fS1468-1218%2801%2900005-0&partnerID=40&md5=9943d225f352151e77407b48b18ab1a9>.
14. Prindle A., Samayoa P., Razinkov I., Danino T., Tsimring L.S., Hasty J. A sensing array of radially coupled genetic ‘biopixels’. *Nature*. 2011. Vol. 481, N 7379. P. 39–44. doi: 10.1038/nature10722. Available: <https://doi.org/10.1038/nature10722>.
15. Diekmann O., Heesterbeek J.A.P. *Mathematical epidemiology of infectious disease*. John Wiley & Son, 2000.
16. Zhan T., Meng X., Zhang T. Global analysis for a delayed SIV model with direct and environmental transmissions. *Journal of Applied Analysis and Computation*. 2016. 6(2), P. 479–491. doi: 10.11948/2016035. Available: http://jaac.ijournal.cn/ch/reader/create_pdf.aspx?file_no=JAAC-V6-2-616&year_id=2016&quarter_id=2&falq=1.

Получено 26.07.2018
После доработки 09.11.2018