УДК 517.968.7

UDC 517.968.7

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

MATHEMATICAL MODELING OF ANTIBACTERIAL IMMUNE REACTION

Левченко Ольга Юрьевна
Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия

Levchenko Olga Yurievna
Kuban State University, Krasnodar, Russia

В работе описывается математическая модель противобактериального иммунного ответа, представленная в виде системы интегро-дифференциальных уравнений. Изучаются глобальные признаки адекватности модели реальному процессу

The work describes the mathematical model of an antibacterial immune reaction, which is presented as a system of integral-differential equations. The global characteristics of the adequacy of the model to the real process are studied

Ключевые слова: МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ, ИММУНИТЕТ, ИНТЕГРО-ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ, СТАЦИОНАРНОЕ РЕШЕНИЕ, УСТОЙЧИВОСТЬ

Keywords: MATHEMATICAL MODEL, IMMUNITY, INTEGRAL-DIFFERENTIAL EQUATIONS, STATIONARY SOLUTION, STABILITY

Работа по математическому моделированию в иммунологии и медицине была начата в 1974 году академиком Г.И. Марчуком в тесном сотрудничестве с академиками Р.В. Белых и Н.И. Нисевич. Ими была построена и исследована базовая модель инфекционного заболевания [1], представляющая собой систему из четырех дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом

$$\begin{cases} V'(t) = \left(b - gF(t)\right)V(t), \quad t \geq 0 \\ C'(t) = aNx\left(m(t)\right)V(t-t)F(t-t) - m_c\left(C(t) - C^*\right), \quad t \geq 0 \\ F'(t) = rC(t) - \left(m_f + hgV(t)\right)F(t), \quad t \geq 0 \\ m'(t) = sV(t) - m_m m(t), \quad t \geq 0 \end{cases}, \qquad (1)$$

где $V(t)$ - концентрация антигенов, $C(t)$ - концентрация плазматических клеток (к данной популяции относятся не только плазматические клетки, но и В-лимфоциты), $F(t)$ - концентрация антител (рецепторы В-лимфоцитов и иммуноглобулины), $m(t)$ - доля пораженных клеток органа-мишени $(0 \leq m(t) \leq 1)$, t - время образования клона плазматических клеток, $x(m)$ - функция, учитывающая снижение эффективности иммунного ответа при поражении; она непрерывная, невозрастающая и $0 \leq x(m) \leq 1$, $0 \leq m \leq 1$.

Все параметры модели предполагаются постоянными и положительными величинами.

В базовой модели предполагается, что производить антитела могут только зрелые плазматические клетки. Однако согласно работе академика А.А. Ярилина [2] незрелые плазматические клетки, которые затем развиваются в окончательно дифференцированные зрелые плазматические клетки, уже производят антитела. Кроме того, известно, что, попадая в организм, большинство бактерий повреждают клетки и ткани продуктами их метаболизма (токсинами и ферментами) [3]. В базовой модели не учитывается тот факт, что после нейтрализации бактерии антителами её продукты метаболизма остаются в организме ещё некоторое время (промежуток времени t_m), оказывая патогенное действие. И, наконец, в данной модели через $C(t)$ обозначено количество плазматических клеток и B-лимфоцитов. Однако во втором уравнении системы (1) описан прирост только плазматических клеток, но не B-лимфоцитов. Поэтому, дабы быть аккуратными в построении модели, при этом, не увеличивая сильно количество переменных, в дальнейшем будем отдельно рассматривать популяцию плазматических клеток и популяцию B-лимфоцитов.

Учет всех этих факторов приводит к следующей системе интегро-дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} \dfrac{dV}{dt} = \left(b - gF(t) - d_b B(t)\right)V(t), \quad t \ge 0 \\ \dfrac{dC}{dt} = \int\limits_{t-t}^{t-t_c} aNx\left(m(t)\right)V(s)B(s)ds - m_c\left(C(t) - C^*\right), \quad t \ge 0 \\ \dfrac{dF}{dt} = rC(t) - \left(m_f + hgV(t)\right)F(t), \quad t \ge 0 \\ \dfrac{dm}{dt} = \left(1 - m(t)\right) \int\limits_{t-t_m}^{t} f(t-s)V(s)ds - m_m m(t), \quad t \ge 0 \\ \dfrac{dB}{dt} = b_b r_b x\left(m(t)\right)B(t-t_b)V(t-t_b) - b_b B(t)V(t) - m_b\left(B(t) - B^*\right), \quad t \ge 0 \end{cases} \quad , (2)$$

где $V(t)$ - количество патогенных бактерий в органе-мишени; $C(t)$ - количество антителообразующих клеток (зрелые и незрелые плазматические клетки); $F(t)$ - концентрация антител (иммуноглобулины), $m(t)$ - доля пораженных клеток органа-мишени $(0 \le m(t) \le 1)$; t_c - момент времени в каскадном процессе, длящемся промежуток времени t, в который появляются незрелые плазматические клетки; t_m - промежуток времени, в течение которого бактерия оказывает патогенное действие на орган-мишень после своей нейтрализации за счет продуктов метаболизма; $f(t)$ - известная неотрицательная финитная функция. Множитель $(1-m(t))$ в четвертом уравнении системы (2) оказывает лимитирующее действие на скорость поражения органа бактериями. Так, например, если разрушено 90% органа, то при равной концентрации бактерий скорость разрушения снижается в 10 раз.

К системе уравнений (2) присоединим начальные условия на отрезке $[-\max(t;t_m;t_b);0]$

$$V(t)=j_1(t),\ C(t)=j_2(t),\ F(t)=j_3(t),\ m(t)=j_4(t),\ B(t)=j_5(t), \tag{3}$$

где $j_1(t) \ge 0$, $j_2(t) \ge C^* > 0$, $j_3(t) \ge F^* > 0$, $0 \le j_4(t) < 1$, $j_5(t) \ge B^* > 0$ - известные непрерывные функции, C^*, F^* и B^* - ненулевые уровни антителообразующих клеток, антител и В-лимфоцитов в здоровом организме, соответственно.

Система (2) с начальными условиями (3) представляет собой математическую модель противобактериального иммунного ответа.

Для задачи (2), (3) имеет место следующее утверждение.

Теорема 1. Система (2) с начальными условиями (3) имеет единственное решение при всех $t \ge 0$, причем оно неотрицательно.

Доказательство. Заметим, что путем замены множителя aN во втором уравнении системы (2) на $aNq(s)$, где $q(s)=1$ при $t_c \le s \le t$ и $q(s)=0$ при $s > t$ и $t_c < s$, задачу (2), (3) можно записать в виде

$$x'(t) = f(t, x(t), x(t - t_b)) + \int_0^t G[t, s, x(t), x(s)]ds, \qquad (4)$$

$$x(t) = j(t),\ t \in [-t_b; 0], \qquad (5)$$

где $x(t) = (V(t), C(t), F(t), m(t), B(t))^T$ и $f(t, x, y)$, $G(t, s, x, z)$ известные вектор - функции своих аргументов. На отрезке $[0; h]$, где $h \le \min\{1, t_c, t_m, t_b\}$, задачу (4), (5) можно переписать в виде

$$x'(t) = \tilde{f}(t, x(t)) + \int_0^t G[t, s, x(t), x(s)]ds, \qquad (6)$$

$$x(0) = x_0, \qquad (7)$$

где $\tilde{f}(t, x)$, $G(t, s, x, z)$ непрерывные вектор - функции своих аргументов, причем $\tilde{f}(t, x(t)) = f(t, x(t), j(t - t_b))$.

Проинтегрировав уравнение (6), получим интегральное уравнение, решение которого существует на отрезке $[0; h]$. Это решение является частью непродолжаемого решения.

Далее покажем, что решение неотрицательно всюду, где оно определено. Из первого уравнения системы (2) с учетом начального условия (3) получаем, что

$$V(t) = V(0)e^{\int_0^t (b - gF(s) - d_b B(s))ds} \ge 0, \quad t \ge 0.$$

Из четвертого уравнения системы (2) имеем

$$m(t) = m(0)e^{-\int_0^t \left[m_m + \int_{s-t_m}^{s} f(s-q)V(q)dq \right] ds} +$$

$$+\int_0^t e^{-\int_s^t\left[m_m+\int_{w-t_m}^{w} f(w-q)V(q)dq\right]dw}\int_{s-t_m}^{s} f(s-q)V(q)dqds \ge 0,\quad t\ge 0.$$

Покажем, что и $B(t)>0$ при $t\ge 0$. Так как $B(0)>0$, то $B(t)>0$ в некоторой окрестности точки $t=0$. Если B не всюду положительна, то обозначим через $t_1>0$ - первую точку, в которой это неравенство нарушается. Тогда $B(t_1)=0$ и $B'(t_1)\le 0$. Однако, в силу последнего уравнения системы (2) имеем

$$B'(t_1)=b_b r_b x(m(t_1))B(t_1-t_b)V(t_1-t_b)+m_b B^*>0.$$

Получили противоречие, значит наше предположение о существовании точки t_1 неверно. Следовательно, $B(t)>0$ при $t\ge 0$.

Из второго уравнения системы (2) в силу неравенства $C(0)\ge C^*$ получаем

$$C(t)=\left(C(0)-C^*\right)e^{-m_c t}+\int_0^t e^{-m_c(t-s)}\int_{s-t}^{s-t_c} aNx(m(s))V(q)B(q)dqds+C^*>0,\quad t\ge 0.$$

Наконец, из третьего уравнения системы (2) имеем

$$F(t)=F(0)e^{-\int_0^t\left[m_f+hgV(s)\right]ds}+\int_0^t e^{-\int_s^t\left[m_f+hgV(q)\right]dq} rC(s)ds>0,\quad t\ge 0.$$

Если предположить, что непродолжаемое решение определено не при всех $t\ge 0$, то найдется такое T, что при $t\in[0;T)$ решение $x(t)$ задачи (2), (3) неограниченно.

Пусть $t\in[0;T)$. Тогда

$$0\le V(t)=V(0)e^{\int_0^t (b-gF(s)-d_b B(s))ds}\le V(0)e^{bt}\le V(0)e^{bT}.$$

А значит, $V'\le bV\le M$. Из этого неравенства и ограниченности V следует, что $\overline{\lim_{t\to T}}V(t)=\underline{\lim_{t\to T}}V(t)$, то есть существует $\lim_{t\to T}V(t)$. А значит, V' - ограниченна.

Из первого уравнения системы (2) имеем

$$gF(t)V(t)+d_bB(t)V(t)=bV(t)-V'(t),$$

откуда следует, что $F(t)V(t)$ и $B(t)V(t)$ - ограниченны. А значит,

$$B(t)=B(0)e^{-\int\limits_0^t (b_bV(s)+m_b)ds}+$$

$$+\int\limits_0^t e^{-\int\limits_s^t (b_bV(q)+m_b)dq}\left[b_b r_b x(m(s))B(s-t_b)V(s-t_b)+m_bB^*\right]ds\le \overline{B},$$

$$C(t)=\left(C(0)-C^*\right)e^{-m_ct}+\int\limits_0^t e^{-m_c(t-s)}\int\limits_{s-t}^{s-t_c} aNx(m(s))V(q)B(q)dqds+C^*\le \overline{C}\quad .$$

Это влечет за собой, что

$$F(t)=F(0)e^{-\int\limits_0^t\left[m_f+hgV(s)\right]ds}+\int\limits_0^t e^{-\int\limits_s^t\left[m_f+hgV(q)\right]dq} rC(s)ds\le \overline{F}.$$

Таким образом, получили, что решение задачи (2), (3) ограниченно на $[0;T)$. Значит, непродолжаемое решение определено при $t\in[0;\infty)$.

Теперь покажем единственность данного непродолжаемого решения $x(t)$ при $t\in[0;\infty)$. Рассмотрим отрезок $[0;t_b]$. На этом отрезке задача (4), (5) примет вид задачи (6), (7), решение которой на данном отрезке ограниченно, например, некоторой константой C. В области $Q=\{(t,x),t\in[0;t_b],\|x\|\le C\}$ функция, определяющая правую часть системы (6), имеет ограниченные частные производные по компонентам решения x. Применяя к данной функции теорему Лагранжа, получаем выполнение для неё условия Липшица по x. А это в свою очередь и влечет единственность решения задачи (2), (3) на отрезке $[0;t_b]$. Повторяя аналогичные рассуждения на каждом отрезке $[nt_b;(n+1)t_b]$, $n\in N$, получим единственность решения $x(t)$ при $t\ge 0$. А значит, задача (2), (3) имеет единственное решение при $t\in[0;\infty)$. □

Следствие 1. При выполнении условий теоремы 1 справедливо неравенство $C(t) \ge C^*$ при $t \ge 0$.

Следствие 2. В теореме 1 при условии неотрицательности начальных функций $j_i(t)$, $i = 1-5$, $t \in [-\max(t; t_m; t_b); 0]$ была доказана неотрицательность решения задачи (2), (3) при всех $t \ge 0$. Однако если функция $j_1(t)$ положительна при $t \in [-\max(t; t_m; t_b); 0]$, то и решение задачи (2), (3) положительно при всех $t > 0$.

Далее приступим к изучению стационарных решений системы (2) с малым поражением органа-мишени, то есть когда поражение органа не влияет на активность органов, обеспечивающих поставку иммунологического материала. По предположениям, сделанным при построении модели, это означает, что $x(m) = 1$. В этом случае система (2) допускает два типа стационарных решений.

1. $V_1 = 0$, $C_1 = C^*$, $F_1 = F^* = \dfrac{rC^*}{m_f}$, $m_1 = 0$, $B_1 = B^*$. (8)

Данное стационарное решение описывает состояние здорового организма: бактерий в организме нет ($V_1 = 0$) и орган здоров ($m_1 = 0$).

2. $$V_i = \frac{m_c m_f \left(b - gF^* - d_b B_i\right)}{g\left(aNrKB_i - m_c hb + m_c h d_b B_i\right)}, \quad F_i = \frac{b - d_b B_i}{g}, \quad m_i = \frac{LV_i}{LV_i + m_m} \le m^*,$$

$$C_i = \frac{m_f \left(aNrKB_i - m_c hgF^*\right)\left(b - d_b B_i\right)}{gr\left(aNrKB_i - m_c hb + m_c h d_b B_i\right)}, \qquad (9)$$

где $i = 2{,}3$, $K = t - t_c$, $L = \int_0^{t_m} f(s)ds$, B_i - положительный корень уравнения

$$aB^2 + bB - c = 0,$$

$$a = b_b(1 - r_b)m_c m_f d_b - m_b g\left(aNrK + m_c h d_b\right),\ c = m_b B^* m_c hgb > 0,$$

$$b = b_b(r_b - 1)m_c m_f\left(b - gF^*\right) + m_b g\left(aNrKB^* + m_c h d_b B^* + m_c hb\right),$$

m^* - пороговое значение степени поражения органа, а именно: если доля пораженных клеток органа-мишени $m \le m^*$, то работоспособность иммунных органов не зависит от тяжести болезни; если же $m > m^*$, то их производительность быстро падает.

Эти решения можно интерпретировать как хронические формы заболевания при условии $V_i > 0$, $i = 2{,}3$.

Теорема 2. При выполнении условий $b < gF^*$ и $b < d_b B^*$ стационарное решение (8) экспоненциально устойчиво.

Доказательство. Пусть $(V(t), C(t), F(t), m(t), B(t))^T$ - решение приведенной системы по стационарному решению (8). Тогда после замены

$$e^{et}(V(t), C(t), F(t), m(t), B(t))^T = \left(\tilde{V}(t), \tilde{C}(t), \tilde{F}(t), \tilde{m}(t), \tilde{B}(t)\right)^T$$

приведенная система будет иметь вид

$$\tilde{x}'(t) = A\tilde{x}(t) + B\tilde{x}(t - t_b) + \int_0^t K(t-s)\tilde{x}(s)ds + f(t, \tilde{x}(t), \tilde{x}(t - t_b)) +$$

$$+ \int_0^t G[t, s, \tilde{x}(t), \tilde{x}(s)]ds, \tag{10}$$

где e - малое положительное число, $\tilde{x}(t) = \left(\tilde{V}(t), \tilde{C}(t), \tilde{F}(t), \tilde{m}(t), \tilde{B}(t)\right)^T$,

$$A = \begin{pmatrix} b - gF^* - d_b B^* + e & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -m_c + e & 0 & 0 & 0 \\ -hgF^* & r & -m_f + e & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -m_m + e & 0 \\ -b_b B^* & 0 & 0 & 0 & -m_b + e \end{pmatrix},$$

$$B = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_b r_b B^* e^{et_b} & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad K(t) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ aNB^* q(t) e^{et} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ f(t) e^{et} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$x = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5)^T,\ y = (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5)^T,$$

$$f(t,x,y) = \begin{pmatrix} -ge^{-et}x_1x_3 - d_b e^{-et}x_1x_5 \\ 0 \\ -hge^{-et}x_1x_3 \\ 0 \\ b_b r_b e^{et_b} e^{-e(t-t_b)} y_1y_5 - b_b e^{-et}x_1x_5 \end{pmatrix},$$

$$G[t,s,x,y] = \begin{pmatrix} 0 \\ aNq(t-s)e^{e(t-s)}e^{-es}y_1y_5 \\ 0 \\ -f(t-s)e^{-es}y_1x_4 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Благодаря замене $m = 1 - e^{-u}$, систему (10) можно переписать в виде

$$\bar{x}'(t) = A\bar{x}(t) + B\bar{x}(t-t_b) + \int_0^t K(t-s)\bar{x}(s)ds + f(t,\bar{x}(t),\bar{x}(t-t_b)) +$$

$$+ \int_0^t G[t,s,\bar{x}(s)]ds, \tag{11}$$

где $\bar{x}(t) = (\bar{V}(t), \bar{C}(t), \bar{F}(t), \bar{u}(t), \bar{B}(t))^T$,

$$\bar{f}(t,x,y) = \begin{pmatrix} -ge^{-et}x_1x_3 - d_b e^{-et}x_1x_5 \\ 0 \\ -hge^{-et}x_1x_3 \\ -m_m \sum_{k=2}^{\infty} \frac{e^{-e(k-1)t}}{k!} x_4^k \\ b_b r_b e^{et_b} e^{-e(t-t_b)} y_1y_5 - b_b e^{-et}x_1x_5 \end{pmatrix},$$

$$\bar{G}[t,s,x] = \begin{pmatrix} 0 \\ aNq(t-s)e^{e(t-s)}e^{-es}x_1x_5 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

а матрицы A, B, и $K(t)$ имеют такой же вид, как и в системе (10).

Корни характеристического уравнения $\det\left(zI - A - Be^{-t_b z} - \hat{K}(z)\right) = 0$ системы (11) имеют вид: $z_1 = b - gF^* - d_b B^* + e < 0$, $z_2 = -m_c + e < 0$, $z_3 = -m_f + e < 0$, $z_4 = -m_m + e < 0$, $z_5 = -m_b + e < 0$.

В силу теоремы об устойчивости по первому приближению [4] для устойчивости тривиального решения системы (11) достаточно показать, что нелинейные члены удовлетворяют условиям малости, а именно:

$$\sup_t \left\| \bar{f}(t,x,y) \right\| = o\left(\|x\| + \|y\|\right),\ x \to 0,\ y \to 0, \tag{12}$$

$$\sup_t \int_0^t \sup_{\|x\| \le c} \left\| \overline{G}(t,s,x) \right\| ds = o(c),\ c \to 0. \tag{13}$$

Имеем

$$\frac{\sup_t \left\| \bar{f}(t,x,y) \right\|}{\|x\| + \|y\|} \le \frac{\left(g(1+h) + b_b + d_b\right)\|x\|^2 + b_b r_b e^{2et_b} \|y\|^2 + m_m \sum_{k=2}^{\infty} \frac{\|x\|^k}{k!}}{\|x\| + \|y\|} \le$$

$$\le \max\left\{g(1+h) + b_b + d_b; b_b r_b e^{2et_b}\right\}\left(\|x\| + \|y\|\right) + m_m \sum_{k=2}^{\infty} \frac{\|x\|^{k-1}}{k!} \to 0,\ x \to 0,\ y \to 0.$$

А значит, условие (12) выполнено.

Имеем

$$\frac{\sup_t \int_0^t \sup_{\|x\| \le c} \left\| \overline{G}(t,s,x) \right\| ds}{c} \le \frac{\sup_t \int_0^t \sup_{\|x\| \le c} \left[aNq(t-s) e^{e(t-s)} e^{-es} \|x\|^2 \right] ds}{c} =$$

$$= c \sup_t \int_0^t aNq(s) e^{2es} e^{-et} ds = aNc \int_{t_c}^t e^{2es} ds \to 0,\ c \to 0.$$

А значит, и условие (13) выполнено.

Таким образом, тривиальное решение системы (11) устойчиво, а значит, устойчиво и тривиальное решение системы (10). Откуда непосредственно и следует экспоненциальная устойчивость стационарного решения (8). □

Теорема 3. Пусть $V(t)=j_1(t)>0$, $C(t)=j_2(t)\geq C^*$, $F(t)=j_3(t)\geq F^*$, $m(t)=j_4(t)\leq m^*$, $B(t)=j_5(t)\geq B^*$, $t\in[-\max(t;t_m;t_b);0]$, причем при $t=-\max(t;t_m;t_b)$ $j_2(t)=C^*$, $j_3(t)=F^*$, $j_4(t)=0$, $j_5(t)=B^*$. Если при $b<gF^*$, $b<d_bB^*$ выполнено условие

$$0<j_1(t)\leq V(0)\leq V^*=\frac{m_f\left(gF^*-b\right)+m_b\left(d_bB^*-b\right)}{b\left(hg+b_b\right)},\qquad(14)$$

то $V(t)$ убывает при $t\geq 0$.

Доказательство. Заметим, что по условию теоремы

$$V'(0)=\left(b-gF(0)-d_bB(0)\right)V(0)\leq\left(b-gF^*-d_bB^*\right)V(0)<0.$$

Следовательно, $V(t)$ убывает в некоторой окрестности точки $t=0$.

Если $V(t)$ не всюду убывает, то обозначим через $t=\bar{t}>0$ - первую точку, в которой нарушается убывание функции $V(t)$. Тогда $V'(t)\leq 0$ при $t<\bar{t}$ и $V'(\bar{t})=0$.

Заметим, что в силу следствия 2 из теоремы 1 $V(t)>0$ при $t\geq 0$.

Так как $V'(t)\leq 0$ и $V(t)>0$ при $t<\bar{t}$, то $b-gF(t)-d_bB(t)\leq 0$, то есть $gF(t)+d_bB(t)\geq b$ при $t<\bar{t}$.

Так как $V'(\bar{t})=0$ и $V(\bar{t})>0$, то $b-gF(\bar{t})-d_bB(\bar{t})=0$, то есть $gF(\bar{t})+d_bB(\bar{t})=b$. А это в свою очередь означает, что $gF'(\bar{t})+d_bB'(\bar{t})\leq 0$. С другой стороны, рассматривая третье и пятое уравнения системы (2) и используя следствие 1 из теоремы 1, неравенство $V(\bar{t})<V(0)$ и условие (14), получаем

$$gF'(\bar{t})+d_bB'(\bar{t})=grC(\bar{t})-m_fgF(\bar{t})-hg^2V(\bar{t})F(\bar{t})+d_bb_br_bB(\bar{t}-t_b)V(\bar{t}-t_b)-$$

$$-d_bb_bB(\bar{t})V(\bar{t})-m_bd_bB(\bar{t})+m_bd_bB^*>$$

$$>grC(\bar{t})-m_fgF(\bar{t})-hg^2V(\bar{t})F(\bar{t})-d_bb_bB(\bar{t})V(\bar{t})-m_bd_bB(\bar{t})+m_bd_bB^*>$$

$$>grC^*-m_fb-hgV^*b-b_bbV^*-m_bb+m_bd_bB^*=$$

$$= gm_f F^* - m_f b + m_b d_b B^* - m_b b - (hg + b_b) bV^* =$$

$$= m_f (gF^* - b) + m_b (d_b B^* - b) - (hg + b_b) bV^* = 0 .$$

Таким образом, предположение о существовании точки $t = \bar{t} > 0$, в которой нарушается убывание функции $V(t)$ неверно, следовательно, функция $V(t)$ убывает при $t \geq 0$. □

Замечание. Теорема 3 дает оценку малости $j_1(t)$ при $t \in [-\max(t; t_m; t_b); 0]$, при которой решение модели находится в области притяжения стационарного решения (8). Величина $V^* > 0$ называется иммунологическим барьером организма относительно данного типа бактерий. Условие теоремы 2 гарантирует существование иммунологического барьера. Говорят, что иммунологический барьер бактериями не пройден, если $j_1(t) \leq V^*$, $t \in [-\max(t; t_m; t_b); 0]$, и пройден – в противном случае.

Литература

1. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты / Г.И. Марчук. – М.: Наука, 1991. – 304 с.
2. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 606 с.
3. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 593 с.
4. Левченко О.Ю. К вопросу об устойчивости интегро-дифференциальных уравнений / О.Ю. Левченко // Материалы Девятой международной Казанской летней научной школы-конференции. – Казань, 2009. – С. 169 - 170.