ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

2001 МАТЕМАТИКА № 6 (469)

УДК 517.958:57

Н.В. ПЕРЦЕВ

ДВУСТОРОННИЕ ОЦЕНКИ РЕШЕНИЙ ИНТЕГРОДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО УРАВНЕНИЯ, ОПИСЫВАЮЩЕГО ПРОЦЕСС КРОВЕТВОРЕНИЯ

Для изучения закономерностей процесса кроветворения широко используются математические модели, представленные в форме дифференциальных уравнений в частных производных и дифференциальных уравнений с последействием. Одна из простейших моделей процесса кроветворения задается дифференциальным уравнением

$$\dot{x}(t) = f(x(t-\omega)) - \lambda x(t), \quad t \geq 0,$$

с начальным условием $x(t) = \psi(t)$, $-\omega \leq t \leq 0$, где переменная $x(t)$ означает численность клеток крови в момент времени t, функция $f(x)$ описывает скорость производства клеток крови из клеток костного мозга, $x \geq 0$, параметр $\lambda > 0$ отражает интенсивность гибели клеток крови за счет процесса старения и случайного разрушения, $1/\lambda$ понимается как среднее время жизни клеток крови. Параметр $\omega > 0$ учитывает запаздывание в производстве клеток крови, связанное с определенной продолжительностью процессов размножения и созревания клеток костного мозга. Функция $\psi(t)$ задает численность клеток крови на начальном отрезке времени $[-\omega, 0]$. Приведенная модель и ее различные модификации исследованы в работах [1]–[7], где получены условия локальной и глобальной устойчивости положений равновесия и условия существования колебательных решений.

В данной работе рассматривается модель процесса кроветворения вида

$$\dot{x}(t) = f(x_t) - \lambda x(t) - (\rho x)(t), \quad t \geq 0, \tag{1}$$

$$x(t) = \psi(t), \quad -\omega_n \leq t \leq 0, \quad \psi(0) = \int_0^\tau R(a)\varphi(a)da, \tag{2}$$

где $f(x_t) = \sum\limits_{i=1}^n p_i f(x(t-\omega_i))$. Здесь положительные параметры $p_1, p_2, \dots, p_n$, $\sum\limits_{i=1}^n p_i = 1$, и запаздывания $0 < \omega_1 < \omega_2 < \cdots < \omega_n < \infty$ учитывают n стадий размножения и созревания клеток костного мозга. Параметр $\lambda \geq 0$ интерпретируется как интенсивность случайного разрушения клеток крови. Оператор $(\rho x)(t)$ описывает скорость уменьшения численности клеток крови вследствие процесса старения и задается формулами

$$(\rho x)(t) = e^{-\lambda t}\int_0^{\tau - t} \mu(a+t)\varphi(a)da + \int_0^t \mu(a)e^{-\lambda a} f(x_{t-a})da, \quad 0 \leq t \leq \tau,$$

$$(\rho x)(t) = \int_0^\tau \mu(a)e^{-\lambda a} f(x_{t-a})da, \quad t \geq \tau.$$

Параметр $0 < \tau < \infty$ означает максимальную продолжительность времени жизни клеток крови. Функция $\mu(a)$ описывает интенсивность гибели клеток крови вследствие процесса старения, a — возраст клеток, $0 \leq a \leq \tau$. Функция выживаемости $R(a)$, заданная формулой

$$R(0) = 1, \quad R(a) = \int_a^\tau \mu(s)ds, \quad 0 \leq a \leq \tau, \quad R(a) = 0, \quad a \geq \tau, \tag{3}$$

описывает долю клеток, доживших до возраста a, без учета их случайного разрушения. Выражение $\overline{\tau} = \int\limits_0^\tau R(a)\exp(-\lambda a)da$ означает среднее время жизни клеток крови с учетом процессов старения и случайного разрушения. Функция $R(a)\varphi(a)$, $0 \le a \le \tau$, задает возрастное распределение клеток крови в момент времени $t = 0$, так что численность первоначально существующих клеток крови с учетом их возрастного распределения равна $x(0) = \int\limits_0^\tau R(a)\varphi(a)da$.

Более общая модель описывается интегральным уравнением

$$x(t) = e^{-\lambda t}\int_t^\tau R(a)\varphi(a-t)da + \int_0^t R(a)e^{-\lambda a}f(x_{t-a})da, \quad 0 \le t \le \tau, \tag{4a}$$

$$x(t) = \int_0^\tau R(a)e^{-\lambda a}f(x_{t-a})da, \quad t \ge \tau, \tag{4b}$$

в котором функция выживаемости $R(a)$ является невозрастающей и положительной на $[0,\tau)$, $R(0) = 1$, $R(a) = 0$ при $a \ge \tau$. Уравнение (4) дополняется начальным условием (2). Вывод уравнений модели (1), (2) (модели (4), (2)), а также краткий обзор других моделей процесса кроветворения представлен в [8], [9]. Целью данной работы является исследование асимптотического поведения решений моделей (1), (2) и (4), (2) при $t \to +\infty$.

Перейдем к основным предположениям и результатам. В уравнении (1) под $\dot{x}(t)$ будем понимать правостороннюю производную. Все функции, входящие в соотношения (1)–(4), предполагаются неотрицательными и непрерывными в своих областях определения. Кроме того, будем считать, что $f(x)$ описывает скорость производства клеток крови по принципу отрицательной обратной связи. Примем, что $f(x)$ является невозрастающей при $0 \le x < \infty$ функцией, удовлетворяет условию Липшица на этом промежутке, $f(0) > 0$ и $f(x) \to 0$ при $x \to +\infty$. Решением модели (1), (2) (модели (4), (2)) будем называть непрерывную функцию $x(t)$, удовлетворяющую соотношению (2) и уравнению (1) (уравнению (4)) на некотором промежутке $[0,\delta)$, $\delta > 0$. Нетрудно заметить, что уравнения (1) и (4) с начальным условием (2) являются эквивалентными, если функция выживаемости $R(a)$, используемая в (4), задается формулой (3). В дальнейшем будем изучать решения $x(t)$ модели (4), (2).

Лемма 1. *Пусть $x^* > 0$ — корень уравнения*

$$u = \overline{\tau} f(u), \quad u \ge 0. \tag{5}$$

Тогда 1) *если для решения $x(t)$ модели* (4), (2) *существует $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t)$, то этот предел равен x^*;* 2) *если функция $\varphi(s)$ имеет вид*

$$\varphi(s) = \varphi^*(s) = \exp(-\lambda s)f(x^*), \quad 0 \le s \le \tau, \tag{6}$$

то $x(t) = x^*$, $0 \le t < \infty$, является стационарным решением модели (4) *с начальным условием* (2)*, в котором $\psi(t) = x^*$, $-\omega_n \le t \le 0$.*

Доказательство. Пусть существует $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t)$. Полагая, что $t \to +\infty$, и используя предельный переход в уравнении (4 b), получаем $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t) = x^*$. Рассмотрим далее функцию $x(t) = x^* = \text{const}$, $-\omega_n \le t < \infty$. Эта функция, очевидно, удовлетворяет уравнению (4 b). Обращаясь к уравнению (4 a) и проводя необходимые преобразования, приходим к тому, что для всех $0 \le t \le \tau$ должно выполняться равенство $\int_t^\tau R(a)(\varphi(a-t) - \exp(-\lambda(a-t))\, f(x^*))\, da = 0$. Это равенство является верным в силу выбора функции $\varphi(s)$ по формуле (6). Следовательно, если $\psi(t) = x^*$, $-\omega_n \le t \le 0$, то $x(t) = x^* > 0$ является стационарным решением модели (4), (2) на промежутке $[0,\infty)$. □

Лемма 2. *Пусть существуют x^0, y^0, удовлетворяющие неравенствам*

$$0 \le x^0 < y^0, \quad x^0 \le H(y^0)(t), \quad y^0 \ge H(x^0)(t), \quad 0 \le t \le \tau, \tag{7}$$

и начальная функция $\psi(t)$ такова, что $x^0 \le \psi(t) \le y^0$, $-\omega_n \le t \le 0$, где

$$H(u)(t) = e^{-\lambda t}\int_t^\tau R(a)\varphi(a-t)da + f(u)\int_0^t R(a)e^{-\lambda a}da, \quad 0 \le t \le \tau, \quad u \ge 0.$$

Тогда модель (4), (2) имеет единственное решение $x(t)$, $t \in [0,\infty)$, и справедливы утверждения A) $x^0 \le x(t) \le y^0$, $t \in [0,\infty)$; B) $u^* \le \liminf\limits_{t\to+\infty} x(t) \le \limsup\limits_{t\to+\infty} x(t) \le w^*$, *где пара (u^*, w^*) представляет собой пределы последовательностей $u_n = \overline{\tau} f(w_{n-1})$, $w_n = \overline{\tau} f(u_{n-1})$, $n = 1, 2, \ldots$, $u_0 = x^0$, $w_0 = y^0$, удовлетворяет неравенствам $x^0 \le u^* \le w^* \le y^0$ и является решением системы уравнений*

$$u = \overline{\tau} f(w), \quad w = \overline{\tau} f(u), \quad u \ge 0, \quad w \ge 0; \tag{8}$$

C) *если, кроме того, решение (u^*, w^*) системы (8) единственно на множестве $x^0 \le u \le y^0$, $x^0 \le w \le y^0$, то $u^* = w^* = x^*$ и существует $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t) = x^*$.*

Для доказательства этой леммы достаточно воспользоваться результатами, полученными в [10], поскольку модель (4), (2) удовлетворяет всем предположениям указанной работы.

Приведенные утверждения показывают, что поведение решений $x(t)$ модели (4), (2) тесно связано с решениями систем неравенств (7) и уравнений (8). Обратимся к анализу их решений. Нетрудно заметить, что неравенства (7) имеют решение вида $x^0 = 0$, $y^0 = \overline{y} > 0$. Действительно, полагая в (7) $x^0 = 0$, $y^0 = \overline{y} > 0$ и используя оценки сверху на $H(u)(t)$, приходим к неравенству $H(x^0)(t) \le x(0) + \overline{\tau} f(x^0) = \psi(0) + \overline{\tau} f(0) \le \overline{y}$, $0 \le t \le \tau$, относительно $\overline{y}$. Очевидно, это неравенство всегда имеет решение, причем $y^0 = \overline{y} > 0$ можно выбрать таким, что $0 \le \psi(t) \le \overline{y}$, $-\omega_n \le t \le 0$. Пара $(x^0, y^0) = (0, \overline{y})$ определяет оценки $u^* = \overline{u}$, $w^* = \overline{w}$ из утверждения B) леммы 2, которые задаются как $\overline{u} = \lim\limits_{n\to\infty} u_n$, $\overline{w} = \lim\limits_{n\to\infty} w_n$ при $u_0 = 0$, $w_0 = \overline{y}$.

Для нахождения решений неравенств (7), отличных от $x^0 = 0$, $y^0 = \overline{y} > 0$, используем соотношения, связывающие между собой x^0, x^*, y^0. Преобразуя (7), убеждаемся, что x^0, y^0 можно искать из системы неравенств

$$0 \le x^0 \le x^* \le y^0, \tag{9}$$

$$x^0 \le \overline{\tau} f(y^0), \quad y^0 \ge \overline{\tau} f(x^0), \tag{10}$$

$$e^{-\lambda a} f(y^0) \le \varphi(a) \le e^{-\lambda a} f(x^0), \quad 0 \le a \le \tau, \tag{11}$$

либо из системы, включающей неравенства (9) и неравенства

$$x^0 \le \overline{\tau} f(y^0) + J_\varphi(t), \quad y^0 \ge \overline{\tau} f(x^0) + J_\varphi(t), \quad 0 \le t \le \tau, \tag{12}$$

где $J_\varphi(t) = \exp(-\lambda t) \int\limits_0^{\tau-t} R(a+t)(\varphi(a) - \varphi^*(a))da$. Неравенства (11), (12) требуют определенной малости отклонения $\varphi(a)$ от функции $\varphi^*(a)$, которая задает стационарное решение $x(t) = x^* = \mathrm{const}$ модели (4), (2).

Обратимся к решениям системы (8), которая может быть сведена к одному уравнению

$$u = \vartheta(u) = \overline{\tau} f(\overline{\tau} f(u)), \quad u \ge 0. \tag{13}$$

Заметим, что $\vartheta(u)$ определена, непрерывна и является неубывающей на $[0,\infty)$. Очевидно, одним из решений уравнения (13) является корень $x^* > 0$ уравнения (5). Этот корень, в частности, будет единственным решением уравнения (13), если $\vartheta(u)$ является вогнутой или квазивогнутой функцией для всех $0 \le u < \infty$ ([11], с. 44) и $\vartheta(0) > 0$. Другие критерии единственности решения уравнения (13) на некотором отрезке $x^0 \le u \le y^0$ приводятся ниже.

Лемма 3. *Пусть уравнение* (13) *имеет на интервале* $(0, x^*)$ *корень* z^* *такой, что для всех* $u \in (z^*, x^*)$ *верно* $u < \vartheta(u)$. *Тогда существуют* $x^0 \in (z^*, x^*)$, $y^0 = \overline{\tau} f(x^0) > x^*$, *удовлетворяющие неравенствам* (9), (10) *и такие, что уравнение* (13) *имеет единственное решение* x^* *на отрезке* $x^0 \le u \le y^0$.

Лемма 4. *Предположим, что в некоторой окрестности* U_* *точки* x^* *функция* $f(u)$ *имеет непрерывную производную* $f'(u)$, *причем* $|\overline{\tau} f'(x^*)| < 1$. *Тогда существуют* x^0, y^0, *удовлетворяющие неравенствам (9), (10), а уравнение (13) будет иметь единственное решение* x^* *на отрезке* $x^0 \le u \le y^0$.

Для доказательства леммы 3 достаточно рассмотреть поведение функций $f(u)$ и $\vartheta(u)$ на промежутке $z^* < u < \overline{\tau} f(z^*)$. Утверждение леммы 4 является следствием формулы конечных приращений.

Теорема. *Модель* (4), (2) *имеет на* $[0, \infty)$ *единственное решение* $0 \le x(t) \le \overline{y}$, *причем* $\overline{u} \le \liminf\limits_{t \to +\infty} x(t) \le \limsup\limits_{t \to +\infty} x(t) \le \overline{w}$. *Более того,* 1) *если* x^* *является единственным корнем уравнения* (13), *то для любых* $\psi(t)$, $\varphi(a)$ *существует* $\lim\limits_{t \to +\infty} x(t) = x^*$; 2) *если выполнены предположения леммы* 3 (*леммы* 4), *а числа* x^0, y^0 — *соответствующие решения неравенств* (9), (10), *то существует* $\lim\limits_{t \to +\infty} x(t) = x^*$ *при условии, что* $\varphi(a)$ *удовлетворяет* (11) *или* (12) *и при всех* $-\omega_n \le t \le 0$ *верно* $x^0 \le \psi(t) \le y^0$.

Утверждения данной теоремы являются непосредственным следствием лемм 1–4. Отметим, что в общем случае на интервале $(0, x^*)$ может существовать несколько решений уравнения (13). Каждый корень $\overline{z} \in (0, x^*)$ этого уравнения определяет пару чисел $x^0 = \overline{z}$, $y^0 = \overline{\tau} f(x^0) > x^*$, удовлетворяющих неравенствам (9), (10). Следовательно, если функции $\psi(t)$, $\varphi(a)$ таковы, что $x^0 \le \psi(t) \le y^0$, $-\omega_n \le t \le 0$, $\varphi(a)$ удовлетворяет неравенствам (11) или (12), то для решения $x(t)$ модели (4), (2) будут верны утверждения A) и B) леммы 2. Так, в рамках предположений лемм 3 и 4 может оказаться, что на интервале $u \in (z_m, x^*)$ верно неравенство $u \ge \vartheta(u)$ либо $f'(u)$, $u \in U_*$, такова, что $|\overline{\tau} f'(x^*)| > 1$. Поэтому при приведенных выше ограничениях на $\psi(t)$ и $\varphi(a)$ будут существовать x^0, y^0, удовлетворяющие (7), но для пары (u^*, w^*), участвующей в оценках утверждения B) леммы 2, будет выполняться неравенство $u^* < w^*$. Поэтому нельзя гарантировать существование $\lim\limits_{t \to +\infty} x(t)$, и модель (4), (2) может иметь колебательные решения, амплитуда которых оценивается указанной парой (u^*, w^*). Условия существования колебательных решений для модели (4), (2) частного вида приведены в [12].

В качестве примера рассмотрим модель (4), (2), в которой $f(x) = K \exp(-\gamma x)$, $x \ge 0$, где $K > 0$, $\gamma > 0$ — некоторые константы [5]. Из условия монотонного убывания функции $\vartheta(u)/u$, $u > 0$ (условие квазивогнутости) приходим к неравенству $K \overline{\tau} \gamma \le e$, при выполнении которого уравнение (13) имеет только одно решение $x^* > 0$ такое, что $x^* = \overline{\tau} K \exp(-\gamma x^*)$. Неравенство $K \overline{\tau} \gamma \le e$ обеспечивает существование предела решений модели (4), (2) при $t \to +\infty$ для любых начальных численностей и возрастных распределений первоначально имеющихся клеток крови. Если же $K \overline{\tau} \gamma > e$, то решение уравнения (13) не единственно. В этом случае неравенства (7) имеют только такое решение x^0, y^0, что для пары (u^*, w^*), удовлетворяющей (8), справедливы соотношения $x^0 \le u^* < x^* < w^* \le y^0$. По-видимому, в этом случае для некоторых значений параметров модели (4), (2) существуют колебательные решения $x(t)$. Результаты работ [5], [6], [12] приводят к предположению, что на существование таких решений значительным образом влияет величина максимального запаздывания ω_n.

Литература

1. Песин Я.Б. *О поведении решений одного сильно нелинейного дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом* // Дифференц. уравнения. – 1974. – Т. 10. – № 6. – С. 1025–1036.
2. Mackey M.C., Glass L. *Oscillations and chaos in physiological control systems* // Science. – 1977. – V. 197. – P. 287–289.

3. Mackey M.C. *Periodic auto-immune hemolytic anemia: an induced dynamical disease* // Bull. of Math. Biol. – 1979. – V. 41. – P.829–834.
4. Morris H.S., Ryan E.E., Dodd R.K. *Periodic solutions and chaos in a delay-differential equation modelling haematopoiesis* // Nonlinear Anal. TMA. – 1983. – V. 7. – P. 623–660.
5. Kulenovich M.R.S., Ladas G., Sficas Y.G. *Global attractivity in population dynamics* // Comput. and Math. Applic. – 1989. – V. 18. – № 10. – P. 925–928.
6. Belair J. *Lifespans in population models: using time delay* // Lect. Notes Biomath. – New York: Springer, 1991. – P. 16–27.
7. Азбелев Н.В., Малыгина В.В. *Об устойчивости тривиального решения нелинейных уравнений с последействием* // Изв. вузов. Математика. – 1994. – № 6. – С. 20–27.
8. Перцев Н.В. *Об одном классе интегродифференциальных уравнений в моделях динамики популяций* // Матем. структуры и моделир. – Омск, 1998. – Вып. 1. – С. 72–85.
9. Перцев Н.В. *Математическое моделирование процесса кроветворения* // Матем. структуры и моделир. – Омск, 1998. – Вып. 2. – С. 92–115.
10. Перцев Н.В. *Об ограниченных решениях одного класса систем интегральных уравнений, возникающих в моделях биологических процессов* // Дифференц. уравнения. – 1999. – Т. 35. – № 6. – С. 831–836.
11. Красносельский М.А., Вайникко Г.М., Забрейко П.П. и др. *Приближенное решение операторных уравнений.* – М.: Наука, 1969. – 455 с.
12. Busenberg S., Cooke K. *The effect of integral conditions in certain equations modelling epidemics and population growth* // J. Math. Biol. – 1980. – № 10. – P. 13–32.

Омский государственный университет

Поступила
02.08.1999