

W poprawionym modelu odpowiedzi humoralnej  
opóźnienie nie powoduje oscylacji.

Marek Bodnar

Zakład Biomatematyki i Teorii Gier,  
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki,  
Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki,  
Uniwersytet Warszawski

współautor: URSZULA FORYŚ

XLV OGÓLNOPOLSKA KONFERENCJA ZASTOSOWAŃ MATEMATYKI  
Zakopane-Kościelisko, 12 września 2016

# Motywacja

Nonlinear Analysis: Real World Applications 14 (2013) 35–52

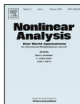


ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Nonlinear Analysis: Real World Applications

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/nonrwa](http://www.elsevier.com/locate/nonrwa)



Delay-induced oscillatory dynamics in humoral mediated immune response with two time delays

Shiferaw Feyissa, Sandip Banerjee\*

*Department of Mathematics, Indian Institute of Technology Roorkee (IITR), Roorkee 247 667, Uttarakhand, India*

- Feyissa i Banerjee zaproponowali model humoralnej odpowiedzi odpornościowej (na komórki nowotworowe);
- Model składa się z czterech równań różniczkowych z opóźnieniem, a autorzy dowodzili istnienia cykli granicznych;
- Stwierdzili także, że rozwiązania są nieujemne.

**One can easily show** that all the solutions of the system in  $C_+$ , remain in  $C_+$  and hence  $C_+$  is a positively invariant set for

**Niestety**, tego łatwo nie widać, bo rozwiązania tego modelu **mogą** przyjmować **wartości ujemne** a sam model jest **niepoprawnie** skonstruowany.

# Motywacja

Nonlinear Analysis: Real World Applications 14 (2013) 35–52



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Nonlinear Analysis: Real World Applications

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/nonrwa](http://www.elsevier.com/locate/nonrwa)



Delay-induced oscillatory dynamics in humoral mediated immune response with two time delays

Shiferaw Feyissa, Sandip Banerjee\*

*Department of Mathematics, Indian Institute of Technology Roorkee (IITR), Roorkee 247 667, Uttarakhand, India*

- Feyissa i Banerjee zaproponowali model humoralnej odpowiedzi odpornościowej (na komórki nowotworowe);
- Model składa się z czterech równań różniczkowych z opóźnieniem, a autorzy dowodzili istnienia cykli granicznych;
- Stwierdzili także, że rozwiązania są nieujemne.

**One can easily show** that all the solutions of the system in  $C_+$ , remain in  $C_+$  and hence  $C_+$  is a positively invariant set for

**Niestety**, tego łatwo nie widać, bo rozwiązania tego modelu **mogą** przyjmować **wartości ujemne** a sam model jest **niepoprawnie** skonstruowany.

# Model Feyissa i Banerjee

$$\dot{L} = a_1 u L \left(1 - \frac{L}{K_1}\right) - b_1(1 - u)L(t - \tau_1)$$

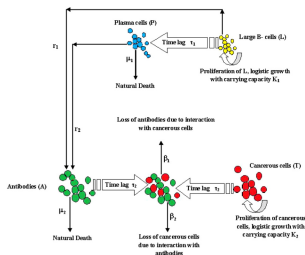
$$\dot{P} = b_1(1 - u)L(t - \tau_1) - \mu P$$

$$\dot{A} = r_1 L + r_2 P - \mu_2 A - \beta_1 A(t - \tau_2)T(t - \tau_2)$$

$$\dot{T} = rT \left(1 - \frac{T}{K_2}\right) - \beta_2 A(t - \tau_2)T(t - \tau_2)$$

gdzie zmienne oznaczają stężenia

- $L$  — limfocytów B;
- $P$  — komórek plazmatycznych;
- $A$  — przeciwciał;
- $T$  — komórek rakowych.



Układ równań opisujący produkcję (różnicowanie się) komórek plazmatycznych został oparty o model z prac Perelzona z lat 1976 i 1978, gdzie szukano **optymalnej** strategii różnicowania się komórek, stąd  $u$  (które w pracach Perelzona było sterowaniem).

# Model Feyissa i Banerjee

$$\dot{L} = a_1 u L \left(1 - \frac{L}{K_1}\right) - b_1(1 - u)L(t - \tau_1)$$

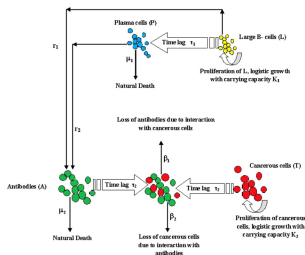
$$\dot{P} = b_1(1 - u)L(t - \tau_1) - \mu P$$

$$\dot{A} = r_1 L + r_2 P - \mu_2 A - \beta_1 A(t - \tau_2)T(t - \tau_2)$$

$$\dot{T} = rT \left(1 - \frac{T}{K_2}\right) - \beta_2 A(t - \tau_2)T(t - \tau_2)$$

gdzie zmienne oznaczają stężenia

- $L$  — limfocytów B;
- $P$  — komórek plazmatycznych;
- $A$  — przeciwciał;
- $T$  — komórek rakowych.



Układ równań opisujący produkcję (różnicowanie się) komórek plazmatycznych został oparty o model z prac Perelzona z lat 1976 i 1978, gdzie szukano **optymalnej** strategii różnicowania się komórek, stąd  $u$  (które w pracach Perelzona było sterowaniem).

# Ujemność rozwiązań w modelu Feyissa i Banerjee

## Stwierzenie

$0 < \delta_1 < \tau_1$ ,  $0 < \delta_2 < \tau_2$  dowolne liczby. Jeśli  $0 < 2\varepsilon < K_1$  zaś funkcja początkowa  $\phi_L$  spełnia

$$\phi_L(t) > \frac{\varepsilon \left( \frac{1}{\delta_1} + a_1 u \left( 1 - \frac{\varepsilon}{K_1} \right) \right)}{b_1(1-u)}, \quad t \in [-\tau_1, -\tau_1 + \delta_1] \quad \text{i} \quad \phi_L(0) = \varepsilon$$

wówczas  $L(\delta_1) < 0$ . Natomiast jeśli  $0 < 2\varepsilon < K_2$  a funkcje początkowe  $\phi_A$ ,  $\phi_T$  spełniają

$$\phi_A(t)\phi_T(t) > \frac{\varepsilon \left( \frac{1}{\delta_2} + r \left( 1 - \frac{\varepsilon}{K_2} \right) \right)}{\beta_2}, \quad t \in [-\tau_2, -\tau_2 + \delta_2] \quad \text{i} \quad \phi_T(0) = \varepsilon,$$

to  $T(\delta_2) < 0$ .

# Błędne składniki modelu

Dojrzewające limfocyty rozmnażają się i giną

Pierwsze równanie modelu, ostatni składnik

$$\dot{L} = a_1 u L \left(1 - \frac{L}{K_1}\right) - b_1(1 - u)L(t - \tau_1)$$

Jeśli  $\tau$  ma być czasem „dojrzewania”, to powinno wyglądać tak

$$\dot{L} = a_1 u L \left(1 - \frac{L}{K_1}\right) - b_1(1 - u)L$$

Przeciwciała związane z antygenem „mogą zniknąć”

Trzecie równanie modelu

$$\dot{A} = r_1 L + r_2 P - \mu_2 A - \beta_1 A(t - \tau_2)T(t - \tau_2).$$

Tak jak poprzednio — albo ostatni składnik powinien być bez opóźnienia, albo możliwość śmierci antygeny związanego z przeciwciałem powinna być uwzględniona w równaniu czwartym, na przykład tak

$$\dot{T} = rT \left(1 - \frac{T}{K_2}\right) - \beta_2 A(t - \tau_2)T(t - \tau_2)e^{-\mu\tau_2}.$$

# Błędne składniki modelu

Dojrzewające limfocyty rozmnażają się i giną

Pierwsze równanie modelu, ostatni składnik

$$\dot{L} = a_1 u L \left(1 - \frac{L}{K_1}\right) - b_1(1 - u)L(t - \tau_1)$$

Jeśli  $\tau$  ma być czasem „dojrzewania”, to powinno wyglądać tak

$$\dot{L} = a_1 u L \left(1 - \frac{L}{K_1}\right) - b_1(1 - u)L$$

Przeciwciała związane z antygenem „mogą zniknąć”

Trzecie równanie modelu

$$\dot{A} = r_1 L + r_2 P - \mu_2 A - \beta_1 A(t - \tau_2)T(t - \tau_2).$$

Tak jak poprzednio — albo ostatni składnik powinien być bez opóźnienia, albo możliwość śmierci antygeny związanego z przeciwciałem powinna być uwzględniona w równaniu czwartym, na przykład tak

$$\dot{T} = rT \left(1 - \frac{T}{K_2}\right) - \beta_2 A(t - \tau_2)T(t - \tau_2)e^{-\mu\tau_2}.$$



# Założenia

- Przeciwciała wiążą się z antygenem tworząc kompleks (ozn.  $T_d$ ).
- Kompleks znika po czasie  $\tau_2$ , jednocześnie antygen z przeciwciałem „zajmuje miejsce” w środowisku.

Stąd równanie na  $T$  zastępujemy parą równań:

$$\dot{T} = rT \left( 1 - \frac{T + T_d}{K_2} \right) - \beta_2 A T$$

$$\dot{T}_d = \beta_2 A T - \frac{1}{\tau_2} T_d.$$

- W zdrowym organizmie limfocyty B są na ustalonym poziomie.
- Kompleksy antygen-przeciwciało **mogą** stymulować układ immunologiczny

Pierwsze równanie modyfikujemy

$$\dot{L} = \mu_L (K_1 - L) - b_1 (T_d) L + \beta_3 (T_d),$$

# Założenia

- Przeciwciała wiążą się z antygenem tworząc kompleks (ozn.  $T_d$ ).
- Kompleks znika po czasie  $\tau_2$ , jednocześnie antygen z przeciwciałem „zajmuje miejsce” w środowisku.

Stąd równanie na  $T$  zastępujemy parą równań:

$$\begin{aligned}\dot{T} &= rT \left(1 - \frac{T + T_d}{K_2}\right) - \beta_2 A T \\ \dot{T}_d &= \beta_2 A T - \frac{1}{\tau_2} T_d.\end{aligned}$$

- W zdrowym organizmie limfocyty B są na ustalonym poziomie.
- Kompleksy antygen-przeciwciało **mogą** stymulować układ immunologiczny

Pierwsze równanie modyfikujemy

$$\dot{L} = \mu_L (K_1 - L) - b_1(T_d)L + \beta_3(T_d),$$

# Założeń ciąg dalszy

- $\tau_1$  jest „czasem dojrzewania” limfocytów, więc drugie równanie ma postać

$$\dot{P} = b_1(T_d)e^{-\mu L \tau} L(t - \tau) - \mu_1 P.$$

## Cały model

$$\dot{L} = \mu_L(K_1 - L) - b_1(T_d)L + \beta_3(T_d),$$

$$\dot{P} = b_1(T_d)e^{-\mu L \tau} L(t - \tau) - \mu_1 P,$$

$$\dot{A} = r_1 L + r_2 P - \mu_2 A - \beta_1 A T,$$

$$\dot{T} = rT \left(1 - \frac{T+T_d}{K_2}\right) - \beta_2 A T,$$

$$\dot{T}_d = \beta_2 A T - \frac{1}{\tau_2} T_d.$$

gdzie  $b_1$  oraz  $\beta_3$  to funkcje (przyjmujemy, że są to funkcje stała i liniowa).

## Założeń ciąg dalszy

- $\tau_1$  jest „czasem dojrzewania” limfocytów, więc drugie równanie ma postać

$$\dot{P} = b_1(T_d)e^{-\mu L \tau} L(t - \tau) - \mu_1 P.$$

### Cały model

$$\dot{L} = \mu_L(K_1 - L) - b_1(T_d)L + \beta_3(T_d),$$

$$\dot{P} = b_1(T_d)e^{-\mu L \tau} L(t - \tau) - \mu_1 P,$$

$$\dot{A} = r_1 L + r_2 P - \mu_2 A - \beta_1 A T,$$

$$\dot{T} = rT \left(1 - \frac{T+T_d}{K_2}\right) - \beta_2 A T,$$

$$\dot{T}_d = \beta_2 A T - \frac{1}{\tau_2} T_d.$$

gdzie  $b_1$  oraz  $\beta_3$  to funkcje (przyjmujemy, że są to funkcje stała i liniowa).

# Model uproszczony

Jeśli stymulacja układu odpornościowego przez antygen jest mała (np. w przypadku nowotworu), zakładamy że  $\beta_3 = 0$  oraz  $b_1$  jest stałe. Wówczas pierwsze dwa równania nie zależą od pozostałych i będziemy rozpatrywali układ uproszczony

$$\begin{aligned}\dot{A} &= B - \mu_2 A - \beta_1 A T, \\ \dot{T} &= rT(1 - (T + T_d)) - \beta_2 A T, \\ \dot{T}_d &= \beta_2 A T - \frac{1}{\tau_2} T_d,\end{aligned}$$

gdzie  $B = r_1 \tilde{L} + r_2 \tilde{P}$

$$L(t) \rightarrow \frac{\mu_L}{\mu_L + b_1} \cdot K_1 = \tilde{L}, \quad P(t) \rightarrow \frac{b_1}{\mu_1} e^{-\mu_L t} \cdot \tilde{L} = \tilde{P} \quad \text{przy } t \rightarrow +\infty.$$

# Podstawowe własności

## Twierdzenie

Jeśli funkcje  $b_1$  i  $\beta_3$  są nieujemne i spełniają warunek Lipschitza, to rozwiązania modelu pełnego istnieją, są jednoznaczne, nieujemne oraz przedłużają się na całą półprostą  $[0, +\infty)$ .

Zbiór

$$C_I = \left\{ C(\mathbb{R}_+^5) : L(t) \leq \bar{L}, P(t) \leq \bar{P}, A(t) \leq \bar{A}, T(t) + T_d(t) \leq 1, T_d(t) \leq \bar{T}_d \right\}$$

gdzie

$$\bar{L} = \frac{\mu_L K_1 + \bar{\beta}_3}{\mu_L}, \quad \bar{P} = \frac{\bar{b}_1}{\mu_1} e^{-\mu_L \tau \bar{L}}, \quad \bar{A} = \frac{r_1 \bar{L} + r_2 \bar{P}}{\mu_2},$$

$$\bar{T}_d = \min\{\beta_2 \tau_2 \bar{A}, 1\}, \quad \bar{\beta}_3 = \max\{\beta_3(T_d) : T_d \in [0, 1]\},$$

$$\bar{b}_1 = \max\{b_1(T_d) : T_d \in [0, 1]\}$$

jest niezmienniczy wprzód.

# Ubezwymiarowanie

Zamiana zmiennych

$$\begin{aligned}x &= \tau_2 \beta_2 A, & y &= \frac{T}{K_2}, & z &= \frac{T_d}{K_2}, & \tilde{t} &= \frac{t}{\tau_2}, \\ \alpha &= \frac{\tau_2 \beta_2 B}{\beta_1}, & \eta &= \frac{\mu_2}{\beta_1 K_2}, & k &= \tau_2 \beta_1 K_2, & \gamma &= r \tau_2.\end{aligned}$$

prowadzi do układu (falkę nad  $t$  opuszczamy)

$$\begin{aligned}\dot{x} &= k(\alpha - \eta x - xy), \\ \dot{y} &= \gamma y(1 - y - z) - xy, \\ \dot{z} &= xy - z.\end{aligned}$$

# Istnienie stanów stacjonarnych

Stany stacjonarne  $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$  spełniają

$$\alpha = (\eta - \bar{y})\bar{x}, \quad \gamma\bar{y}(1 - \bar{y} - \bar{z}) = \bar{x}\bar{y}, \quad \bar{z} = \bar{x}\bar{y}.$$

**Przypadek  $\bar{y} = 0$ .**  $\implies \bar{z} = 0 \implies \bar{x} = \frac{\alpha}{\eta}; \quad S_0 = \left(\frac{\alpha}{\eta}, 0, 0\right)$

**Przypadek  $\bar{y} \neq 0$ .**  $\implies \bar{x} = \frac{\alpha}{\eta + \bar{y}}$ . Stąd  $\bar{y}_1 \leq \bar{y}_2$  rozwiązania

$$\bar{y}^2 + (\eta + \alpha - 1)\bar{y} + \frac{\alpha}{\gamma} - \eta = 0, \quad \bar{\gamma} := \frac{4\alpha}{4\eta + (\alpha + \eta - 1)^2}$$

Liczba dodatnich stanów stacjonarnych:

- 0** — dla  $\gamma < \bar{\gamma}$  (równanie nie ma rozwiązań) lub  $\gamma \in \left[\bar{\gamma}, \frac{\alpha}{\eta}\right]$   
i  $\alpha + \eta \geq 1$  (wówczas  $\bar{y}_i \leq 0$ );
- 1** — dla  $\gamma > \frac{\alpha}{\eta}$  ( $\bar{y}_1 < 0$ ), lub  $\gamma = \alpha/\eta$  oraz  $\alpha + \eta < 1$  ( $\bar{y}_1 = 0$ ), lub  
 $\gamma = \bar{\gamma}$  oraz  $\alpha + \eta < 1$  ( $\bar{y}_1 = \bar{y}_2$ );
- 2** — dla  $\bar{\gamma} < \gamma < \frac{\alpha}{\eta}$  oraz  $\alpha + \eta < 1$ .



# Pół-trywialny stan stacjonarny $S_0$

## Lokalna stabilność

Równanie charakterystyczne

$$W_0(\lambda) = (\lambda + k\eta)(\lambda + 1) \left( \lambda - \gamma + \frac{\alpha}{\eta} \right).$$

### Wniosek:

- stan lokalnie **stabilny** jeśli  $\gamma\eta < \alpha \implies$  dodatni stan stacjonarny nie istnieje lub istnieją dwa dodatnie;
- stan lokalnie **niestabilny** jeśli  $\gamma\eta > \alpha \implies$  istnieje dokładnie jeden dodatni stan stacjonarny;

### Przypuszczenia:

- Jeśli istnieje tylko  $S_0$  (pół-trywialny), to przyciąga on wszystkie trajektorie.
- Jeśli istnieje dokładnie jeden stan stacjonarny dodatni ( $S_2$ ), to przyciąga on wszystkie trajektorie poza stacjonarną  $S_0$ ;

# Pół-trywialny stan stacjonarny $S_0$

## Lokalna stabilność

Równanie charakterystyczne

$$W_0(\lambda) = (\lambda + k\eta)(\lambda + 1) \left( \lambda - \gamma + \frac{\alpha}{\eta} \right).$$

### Wniosek:

- stan lokalnie **stabilny** jeśli  $\gamma\eta < \alpha \implies$  dodatni stan stacjonarny nie istnieje lub istnieją dwa dodatnie;
- stan lokalnie **niestabilny** jeśli  $\gamma\eta > \alpha \implies$  istnieje dokładnie jeden dodatni stan stacjonarny;

### Przypuszczenia:

- Jeśli istnieje tylko  $S_0$  (pół-trywialny), to przyciąga on wszystkie trajektorie.
- Jeśli istnieje dokładnie jeden stan stacjonarny dodatni ( $S_2$ ), to przyciąga on wszystkie trajektorie poza stacjonarną  $S_0$ ;

# Globalna stabilność $S_0$

Zbiór niezmienniczy

$$\Omega = \left\{ (x, y, z) : \frac{\alpha}{\eta + 1} \leq x \leq \frac{\alpha}{\eta}, 0 \leq y \leq 1, 0 \leq z \leq \frac{\alpha}{\eta}, y + z \leq 1 \right\}$$

Stwierdzenie

*Jeśli  $\gamma \leq \frac{\alpha}{\eta + 1}$ , to wówczas  $y$  maleje oraz  $S_0$  jest globalnie stabilny.*

Dowód.

W  $\Omega$  zachodzi

$$\dot{y} \leq \gamma y(1 - y) - \frac{\alpha}{\eta + 1} y = \gamma y \left( 1 - \frac{\alpha}{\gamma(\eta + 1)} - y \right),$$

zaś zbiór  $\Omega$  jest przyciągający. □

# Globalna stabilność $S_0$

Zbiór niezmienniczy

$$\Omega = \left\{ (x, y, z) : \frac{\alpha}{\eta + 1} \leq x \leq \frac{\alpha}{\eta}, 0 \leq y \leq 1, 0 \leq z \leq \frac{\alpha}{\eta}, y + z \leq 1 \right\}$$

Stwierdzenie

*Jeśli  $\gamma \leq \frac{\alpha}{\eta + 1}$ , to wówczas  $y$  maleje oraz  $S_0$  jest globalnie stabilny.*

Dowód.

W  $\Omega$  zachodzi

$$\dot{y} \leq \gamma y(1 - y) - \frac{\alpha}{\eta + 1} y = \gamma y \left( 1 - \frac{\alpha}{\gamma(\eta + 1)} - y \right),$$

zaś zbiór  $\Omega$  jest przyciągający. □

# Globalna stabilność $S_0$

## Twierdzenie

Jeżeli izokliny zmiennych  $x$  i  $y$  nie przecinają się, to  $S_0$  jest globalnie stabilny.

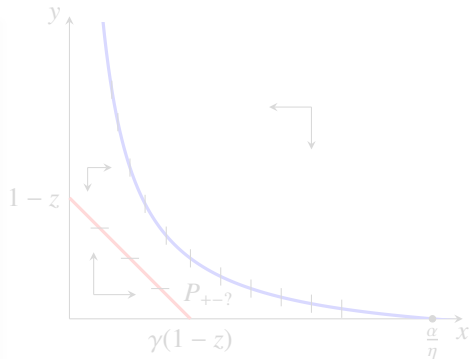
### Dowód

Izokliny zmiennej  $x$  i  $y$  nie przecinają się, mamy 3 obszary, w każdym  $x$  i  $y$  są monotoniczne, jak na rysunku obok.

Trajektorie trafiają do obszaru

$$P_{+--+} \cup P_{-+-+},$$

w którym  $x \nearrow, y \searrow$ . □



# Globalna stabilność $S_0$

## Twierdzenie

Jeżeli izokliny zmiennych  $x$  i  $y$  nie przecinają się, to  $S_0$  jest globalnie stabilny.

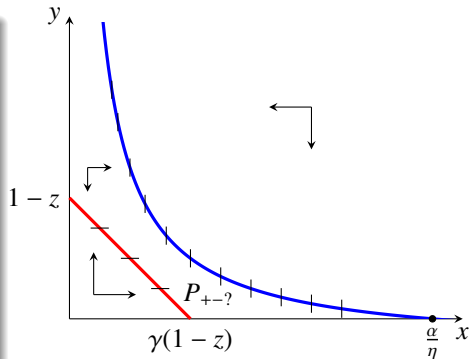
## Dowód.

Izokliny zmiennej  $x$  i  $y$  nie przecinają się, mamy 3 obszary, w każdym  $x$  i  $y$  są monotoniczne, jak na rysunku obok.

Trajektorie trafiają do obszaru

$$P_{+-+} \cup P_{+--},$$

w którym  $x \nearrow, y \searrow$ . □



# Globalna stabilność $S_2 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$

## Twierdzenie

Jeśli

$$\frac{\alpha}{\eta} < \gamma \leq 4 \quad \text{oraz} \quad 2 \frac{\eta \gamma^2}{4 + \gamma} \leq \bar{x} \leq \eta \gamma,$$

to stan stacjonarny  $S_2$  jest globalnie stabilny  
w  $[0, +\infty) \times (0, +\infty) \times [0, +\infty)$ .

Dowód.

Konstruujemy funkcjonal Lapunowa

$$V(x, y, z) = \frac{1}{2k}(x - \bar{x})^2 + A \left( y - \bar{y} - \bar{y} \ln \frac{y}{\bar{y}} \right) + \frac{B}{2}(z - \bar{z})^2$$

$$A = 2\eta\gamma - \bar{x} > 0, \quad B \leq 4, \quad \text{dowolne}$$

i pracowicie liczymy. □

# Globalna stabilność $S_2 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$

## Twierdzenie

Jeśli

$$\frac{\alpha}{\eta} < \gamma \leq 4 \quad \text{oraz} \quad 2 \frac{\eta \gamma^2}{4 + \gamma} \leq \bar{x} \leq \eta \gamma,$$

to stan stacjonarny  $S_2$  jest globalnie stabilny  
w  $[0, +\infty) \times (0, +\infty) \times [0, +\infty)$ .

## Dowód.

Konstruujemy funkcjonal Lapunowa

$$V(x, y, z) = \frac{1}{2k}(x - \bar{x})^2 + A \left( y - \bar{y} - \bar{y} \ln \frac{y}{\bar{y}} \right) + \frac{B}{2}(z - \bar{z})^2$$

$$A = 2\eta\gamma - \bar{x} > 0, \quad B \leq 4, \quad \text{dowolne}$$

i pracowicie liczymy. □



# Globalna stabilność $S_2$ — uwagi

W nierówność z twierdzenia można pozbyć się  $\bar{x}$  za cenę trochę gorszego warunku

## Wniosek

*Jeśli  $\eta < 1$  oraz  $\frac{2\eta(\eta + 1)\gamma^2}{4 + \gamma} \leq \alpha \leq \eta^2\gamma$ , to  $S_2$  jest globalnie stabilny.*

## Uwaga

*Aby warunki z wniosku mogły być spełnione muszą zachodzić nierówności*

$$\gamma \leq \frac{4\eta}{2 + \eta} < 4/3$$

# Lokalna stabilność dodatnich stanów stacjonarnych

Stan  $S_1$  ( $\bar{y}_1 < \bar{y}_2$ ), jeśli istnieje, jest niestabilny.

## Twierdzenie

*Jeśli*

$\bar{y}_2 \gamma (\gamma (\alpha - 1)^2 - 3\alpha + 1 + \eta (\gamma + 1)) \geq (\alpha - \gamma \eta) (1 + \gamma (\eta + 1 - \alpha)) - \gamma \eta^2$ ,  
to  $S_2$  jest *lokalnie stabilny* dla wszystkich  $k > 0$ .

*Jeśli nierówność jest odwrotna i ścisła, to istnieje  $k_{\max} > 0$ , takie że  $S_2$  is *lokalnie stabilny* dla  $k \in (0, k_{\max})$  oraz *niestabilny* dla  $k > k_{\max}$ .*

*W punkcie  $k = k_{\max}$  ma miejsce bifurkacja Hopfa.*

## Dowód.

Kryterium Routha-Hurwita. □

## Istnienie i lokalna stabilność — podsumowanie

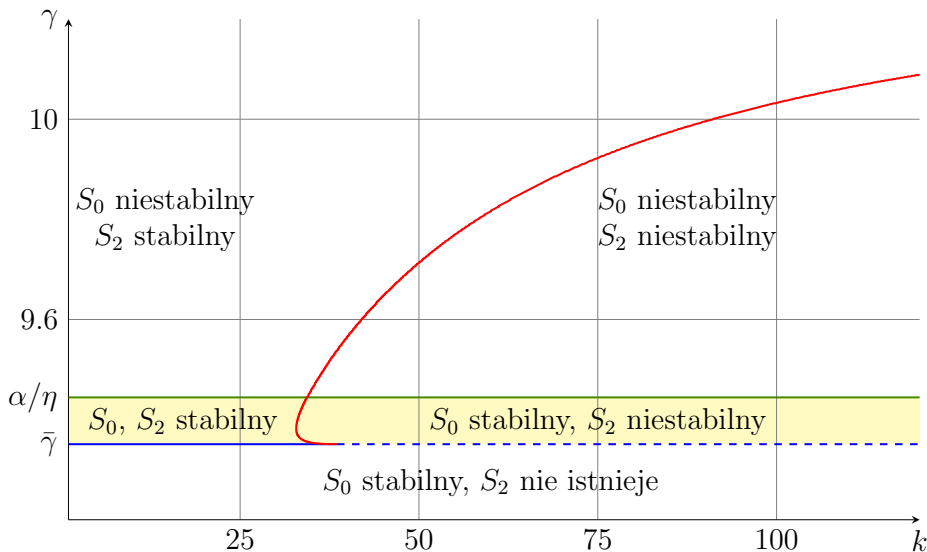
Przypadek  $\alpha + \eta < 1$ 

$\gamma$	$S_0$	$S_1$	$S_2$
$(0, \bar{\gamma})$	stabilny	nie istnieje	nie istnieje
$(\bar{\gamma}, \alpha/\eta)$	stabilny	niestabilny	stabilny lub niestabilny
$> \alpha/\eta$	niestabilny	nie istnieje	stabilny lub niestabilny

Przypadek  $\alpha + \eta > 1$ 

$\gamma$	$S_0$	$S_1$	$S_2$
$(0, \alpha/\eta)$	stabilny	nie istnieje	nie istnieje
$> \alpha/\eta$	niestabilny	nie istnieje	stabilny lub niestabilny

## Diagram bifurkacyjny



# Wartości parametrów

## Parametry z pracy Feyissa i Banerjeeego

$$\begin{aligned} r_1 &= 10^2, & \mu_1 &= 0.002, & K_2 &= 9.8 \cdot 10^8, & \tau_1 &= 24, \\ r_2 &= 10^3, & \mu_2 &= 0.1277, & \beta_1 &= 6.0436 \cdot 10^{-9}, & \tau_2 &= 0.5. \end{aligned}$$

## Parametry dobrane na podstawie pracy Perelzona

$$b_1 = 0.009, \quad K_1 = 1.001 \cdot 10^8, \quad \mu_L = 10^{-5}.$$

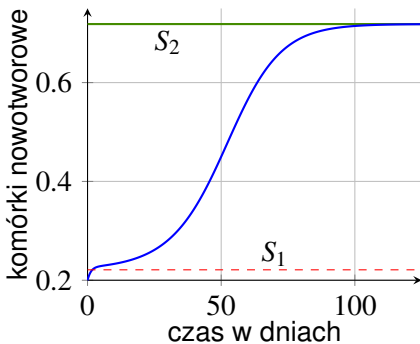
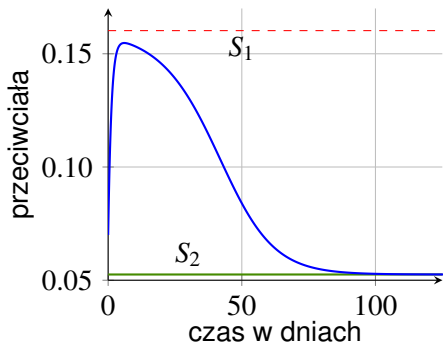
## Parametry dobrane dowolnie

$$\varepsilon = 0.1, \quad K_3 = 1.$$

## Stany stacjonarne

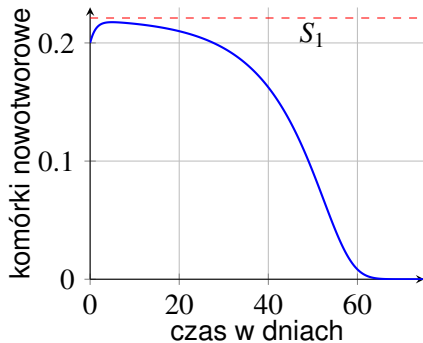
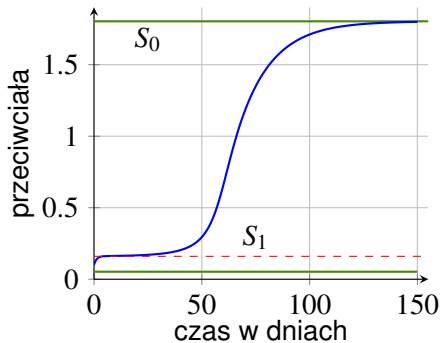
- $S_0 = (1.803176, 0, 0)$  — lokalnie stabilny;
- $S_1 = (0.160220, 0.221094, 0.035424)$  — niestabilny;
- $S_2 = (0.052536, 0.718467, 0.037746)$  — lokalnie stabilny;

# Stosunkowo **duże** początkowe stężenie przeciwciał



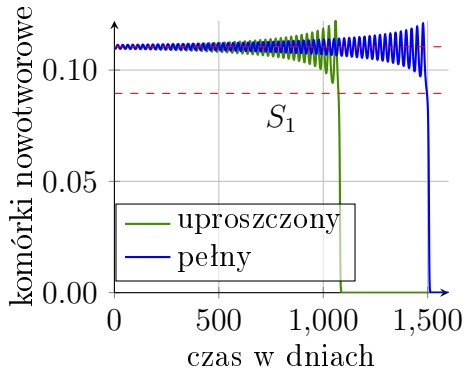
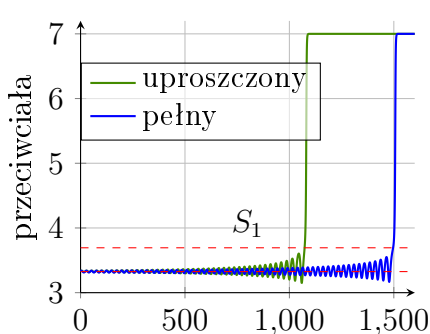
- Wielkości na osiach są przeskalowane.
- Różnica między rozwiązaniami modelu uproszczonego i pełnego rzędu  $10^{-7}$ .

# Stosunkowo **małe** początkowe stężenie przeciwciał



- Wielkości na osiach są przeskalowane.
- Różnica między rozwiązaniami modelu uproszczonego i pełnego rzędu  $10^{-7}$ .

# Dynamika modeli może być istotnie różna



## Parametry

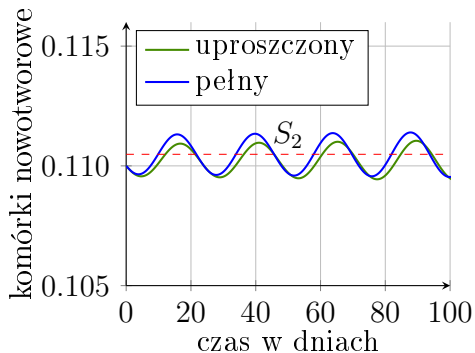
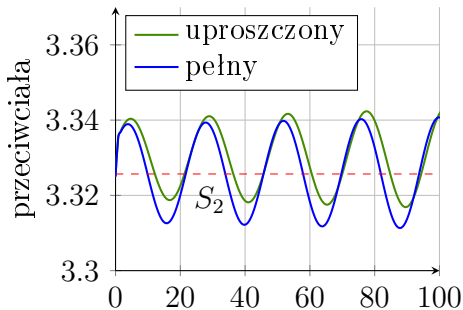
$$k = 360, \quad \alpha = 0.7, \quad \eta = 0.1, \quad \gamma = 6.37.$$

$S_1$  oraz  $S_2$  są **niestabilne** zaś  $S_0$  jest **stabilny**.

$$(x_0, y_0, z_0) = (3.325, 0.11, 0.367)$$



# Dynamika modeli może być istotnie różna



## Parametry

$$k = 360, \quad \alpha = 0.7, \quad \eta = 0.1, \quad \gamma = 6.37.$$

$S_1$  oraz  $S_2$  są **niestabilne** zaś  $S_0$  jest **stabilny**.

$$(x_0, y_0, z_0) = (3.325, 0.11, 0.367)$$

# Podsumowanie

- Pokazaliśmy, że rozwiązania modelu odpowiedzi humoralnej zaproponowanym przez Feyissa i Banerjeeego mogą przyjmować ujemne wartości (dla dodatnich danych początkowych);
- Wskazaliśmy błędy w konstrukcji modelu i zaproponowaliśmy jego nową i poprawną wersję.
- Przy założeniu, że stymulacja układu odpornościowego jest mała, uprościliśmy model do 3 równań.
- Zbadaliśmy stabilność stanów stacjonarnych udowadniając globalną stabilność stanu semi-trywialnego w pewnym przypadku i dodatniego stanu stacjonarnego w innym.
- Numerycznie porównaliśmy dynamikę modelu pełnego i uproszczonego.

A scenic mountain landscape under a blue sky with scattered white clouds. In the foreground, a cluster of vibrant purple flowers with green leaves grows on a rocky outcrop. The middle ground shows a steep, grassy mountain slope leading up to a prominent, dark, conical peak. In the distance, more mountain ranges are visible, creating a sense of depth. The overall atmosphere is bright and clear.

Dziękuję za uwagę!