Matematyczny model odpowiedzi odpornościowej (II)

Tomasz TRABSZYS, Urszula FORYŚ, Jarosław BADOWSKI, Warszawa

Ze względu na znaczną objętość tekstu artykuł został podzielony na dwie części: część pierwsza poświęcona jest analizie modelu (*M-S-N* 41), część druga koncentruje się na przypadku organizmu powracającego do zdrowia; odsyłacze do części pierwszej będą poprzedzone znakiem I.

4. Organizm powraca do zdrowia

W tym rozdziale zajmiemy się przypadkiem silnego układu odpornościowego przy założeniu, że stan stacjonarny $\bar{X}$ (stan choroby chronicznej) znajduje się poza zbiorem $\mathcal{O}^+$. Z matematycznego punktu widzenia zadajemy następujące warunki

$$(1)\qquad \begin{array}{ll} \text{(i)} & L = \alpha\varrho - \eta\gamma\,(\mu_C + \beta) > 0 \\ \text{(ii)} & d = \bar{F} - F^* \qquad\qquad < 0 \end{array}$$

Warunek (1(i)) obrazuje silny układ odpornościowy, produkujący dużo komórek plazmatycznych (współczynnik α) i przeciwciał (współczynnik ϱ), natomiast warunek (1(ii)) mówi, że w chwili $t = 0$ ilość przeciwciał w organizmie jest wystarczająco duża, aby rozpocząć skuteczną walkę z antygenem w momencie jego pojawienia się w organizmie ($\dot{V}(0) = \gamma d < 0$).

Zbadamy, w jaki sposób zachowuje się współrzędna $F(t)$. Z warunków początkowych (patrz układ

$$(\text{I.13})\qquad \begin{array}{l} \text{(a) } \dot{V} = (\beta - \gamma F)V = \beta V - \gamma\varphi, \\ \text{(b) } \dot{c} \;= \alpha\varphi - \mu_C c, \\ \text{(c) } \dot{F} = \varrho c - \eta\gamma\varphi - \mu_F(F - F^*) \end{array}$$

z części I) mamy $\dot{F}(0) = -\eta\gamma\varphi(0) < 0$, zatem na samym początku $F(t)$ maleje.

Lemat 6. *Załóżmy, że nierówności* (1) *są spełnione. Wtedy jeśli istnieje $t_0 > 0$, takie że $F(t_0) < \bar{F}$, to istnieje $t_1 > t_0$, dla którego $F(t_1) = \bar{F}$ i $F(t_1 + v) > \bar{F}$ dla każdego v z pewnego prawostronnego otoczenia* 0.

Dowód: Załóżmy, że jest przeciwnie, czyli dla każdego $t > t_0$ zachodzi $F(t) \leqslant \bar{F}$. Wtedy $\dot{V}(t) \geqslant 0$ dla $t > t_0$. Mamy następujące możliwości:

A $\lim_{t\to+\infty} V(t) = \tilde{V} < +\infty$
B $\lim_{t\to+\infty} V(t) = \tilde{V} = +\infty$

Rozpatrzmy najpierw przypadek **A**. Korzystając z lematu I.5 otrzymujemy, że rozwiązanie zmierza do punktu stacjonarnego. W naszym przypadku $\frac{d}{K} < 0$, więc musi to być punkt $\tilde{V} = 0,\ \tilde{c} = 0,\ \tilde{F} = F^*$, gdyż $\bar{X} \notin \mathcal{O}^+$. Zatem $F(t)$ nie może być mniejsze niż $\bar{F} < F^*$ dla dużych t, co prowadzi do sprzeczności.

Załóżmy, że zachodzi przypadek **B**. Wyróżnimy 3 możliwe rodzaje zachowania się funkcji $F(t)$.

Przypadek 1. Istnieje granica $\lim_{t\to+\infty} F(t) \stackrel{\text{def}}{=} g > 0$.

Ustalmy $\epsilon > 0$. Istnieje $\bar{t} > t_0$, takie że dla każdego $t > \bar{t}$ zachodzi: $|F(t) - g| < \epsilon$, czyli $g - \epsilon < F(t) < g + \epsilon$.

Przekształcając (I.13(c)) przy użyciu (I.16) i (I.22) otrzymujemy dla $t > \bar{t}$

$$(2)\qquad \dot{F}(t) \geqslant \alpha\varrho e^{-\mu_C t} \times$$
$$\times \int_{\bar{t}}^{t} e^{\mu_C s} V(s)(g - \epsilon)\mathrm{d}s - \eta\gamma V(t)(g + \epsilon) - \mu_F(\bar{F} - F^*) =$$
$$= V(t)\left\{ g\left[\alpha\varrho \frac{e^{-\mu_C t}\int_{\bar{t}}^{t} e^{\mu_C s}V(s)\mathrm{d}s}{V(t)} - \eta\gamma\right] - \right.$$
$$\left. - \epsilon\left[\alpha\varrho \frac{e^{-\mu_C t}\int_{\bar{t}}^{t} e^{\mu_C s}V(s)\mathrm{d}s}{V(t)} + \eta\gamma\right]\right\} + \mu_F|d|.$$

Teraz zajmiemy się zachowaniem $E(t)$, które zdefiniowaliśmy za pomocą (I.24). W naszym przypadku $F \in (0, \bar{F}]$, zatem zgodnie z uwagą I.2, wszystkie punkty skupienia $E(t)$ w nieskończoności zawarte są w zbiorze punktów skupienia $\frac{1}{\mu_C + \beta - \gamma F(t)} \in [\frac{1}{\mu_C + \beta}, \frac{1}{\mu_C}]$, czyli w szczególności zachodzi:

$$\varliminf_{t\to+\infty} E(t) \geqslant \frac{1}{\mu_C + \beta}.$$

Postawiając do (2) otrzymujemy

$$\dot{F}(t) \geqslant V(t)\left\{ g\left[\alpha\varrho\left(\frac{1}{\mu_C + \beta} - \epsilon\right) - \eta\gamma\right] - \right.$$
$$\left. -\epsilon\left[\alpha\varrho\frac{1}{\mu_C} + \eta\gamma\right]\right\} + \mu_F|d| =$$
$$= V(t)\left\{ \frac{g}{\mu_C + \beta}L - \epsilon\left[\alpha\varrho g + \alpha\varrho\frac{1}{\mu_C} + \eta\gamma\right]\right\} +$$
$$+\mu_F|d|$$

dla $t > \hat{t}$, gdzie $\hat{t} > \bar{t}$ jest momentem zależnym od ϵ. Wybierzmy ϵ spełniające nierówność

$$\epsilon\left[\alpha\varrho g + \frac{K}{\mu_C}\right] < \frac{1}{2}\frac{gL}{\mu_C + \beta}.$$

Wtedy

$$(3)\qquad \dot{F} \geqslant \frac{1}{2}\frac{gL}{\mu_C + \beta}V(t) + \mu_F|d| > \bar{K}V(t) > \bar{K},$$

gdzie $\bar{K} = \frac{1}{2}\frac{gL}{\mu_C + \beta}$, $t > \tilde{t}$ i dla $t > \tilde{t}$ zachodzi $V(t) > 1$. Przeczy to założeniu, że $F(t) \leqslant \bar{F}$ dla każdego $t > t_0$.

Przypadek 2. Funkcja $F(t)$ ma nieskończoną liczbę lokalnych minimów. Oznaczmy przez $m_n = F(t_n)$ ciąg minimalnych wartości $F(t)$, gdzie t_n jest ciągiem rosnącym. Wtedy $\dot{F}(t_n) = 0$.

Przypadek 2(i). Istnieje takie n_0, że

$$\varliminf m_n = inf\{m_n : n \geqslant n_0\},$$

czyli istnieje pewien podciag t'_n ciągu t_n, taki że $F(t) \geqslant F(t_n')$ dla każdego t z przedziału $[t_{n_0}, t'_n]$. Stąd, ponownie korzystając z (I.16) i (I.22) otrzymujemy

$$0 = \dot{F}(t'_n) = \varrho c(t'_n) - \eta\gamma\varphi(t'_n) - \mu_F(F(t'_n) - F^*) \geqslant$$

$$\geqslant \alpha\varrho e^{-\mu_C t'_n} \int_{t_{n_0}}^{t'_n} e^{\mu_C s} V(s) F(s) \mathrm{d}s -$$

$$-\eta\gamma V(t'_n) F(t'_n) + \mu_F |d| \geqslant$$

$$\geqslant F(t'_n) V(t'_n) [\alpha\varrho \frac{e^{-\mu_C t'_n} \int_{t_{n_0}}^{t'_n} e^{\mu_C s} V(s) \mathrm{d}s}{V(t'_n)} - \eta\gamma] + \mu_F |d|.$$

Analogicznie jak w **przypadku 1** otrzymujemy

$$0 = \dot{F}(t'_n) \geqslant F(t'_n) V(t'_n) \left[\alpha\varrho \left(\frac{1}{\mu_C + \beta} - \epsilon\right) - \eta\gamma\right] + \mu_F |d|.$$

Jeśli n jest wystarczająco duże, to

$$0 = \dot{F}(t'_n) \geqslant F(t'_n) V(t'_n) \left[\frac{L}{\mu_C + \beta} - \epsilon\right] + \mu_F |d|.$$

Zatem dla $\epsilon < \frac{1}{2} \frac{L}{\mu_C + \beta}$ otrzymujemy

$$0 = \dot{F}(t'_n) \geqslant F(t'_n) V(t'_n) \frac{1}{2} \frac{L}{\mu_C + \beta} + \mu_F |d| > 0,$$

co jest ciągiem nierówności sprzecznych.

Przypadek 2(ii). Załóżmy, że **przypadek 2(i)** nie zachodzi, czyli

$$\underline{lim}\, m_n > inf\{m_n : n \geqslant n_0\} \quad \forall n_0.$$

Oznaczmy $m = \underline{lim}\, m_n$. Albo istnieje nieskończonie wiele takich t_n, że $F(t_n) = m$, albo istnieje $\bar{t}$, takie że dla $t > \bar{t}$ zachodzi $F(t) < m$, ale wtedy $lim\, F(t) = m \neq 0$, zatem zachodzi **przypadek 1**. Zatem załóżmy, że $F(t_n) = m$ dla nieskończenie wielu t_n. Powtarzając argument z **przypadku 2(i)**, otrzymujemy

$$\dot{F}(t_n) \geqslant F(t_n) V(t_n) \left[\alpha\varrho \left(\frac{1}{\mu_C + \beta} - \epsilon\right) - \eta\gamma\right] + \mu_F |d|,$$

zatem dla dostatecznie dużych n mamy

$$\dot{F}(t_n) > 0. \tag{4}$$

Jednak przekraczając prostą $F = m$, funkcja $F(t)$ przechodzi albo ze zbioru $F < m$ do zbioru $F > m$, albo w drugą stronę. Przejścia te następują naprzemiennie, zatem są przejścia z $F > m$ do $F < m$, czyli $\dot{F}(t_n) \leqslant 0$ dla pewnego t_n, co przeczy nierówności (4).

Przypadek 3. $lim\, F(t) = 0$, $F(t)$ maleje dla $t > \bar{t}$.

Analogiczne jak wyżej rozumowanie prowadzi do nierówności

$$\dot{F}(t) \geqslant F(t) V(t) \left[\alpha\varrho (\frac{1}{\mu_C + \beta} - \epsilon) - \eta\gamma\right] + \mu_F |d|$$

dla dostatecznie dużych t. To przeczy temu, że F jest malejąca i kończy dowód lematu 6. □

Możemy zatem powiedzieć, że trajektoria układu równań (I.13), która wchodzi w obszar $\{F \leqslant \bar{F}\}$, wcześniej czy później wychodzi z tego obszaru. Zbadamy teraz, co się dzieje, gdy F przechodzi do obszaru $\{F > \bar{F}\}$.

Lemat 7. *Załóżmy, że dla $t_1 > t_0$ zachodzi $F(t_1) = \bar{F}$ i $F(t + v) > \bar{F}$ dla pewnego $v \in (0, v_1)$. Wtedy $F(t)$ jest rosnąca, o ile $F(t)$ znajduje się w zbiorze $(\bar{F}, F^*)$.*

Dowód: W punkcie t_1 albo $\dot{F}(t_1) > 0$, albo $\dot{F}(t_1) = 0$, ale dla $t > t_1$ dostatecznie bliskich t_1 zachodzi $\dot{F}(t) > 0$. Przypuśćmy, że dla pewnego $\bar{t} > t_1$ mamy $\dot{F}(\bar{t}) = 0$. Niech $\bar{t}$ będzie najmniejszą taką liczbą. Zatem $\dot{F}(t) > 0$ dla $t \in (t_1, \bar{t})$. Są dwie możliwości

(i) $\dot{c}(\bar{t}) \leqslant 0$

Z (I.13(b)) wynika, że $\alpha\varphi(\bar{t}) \leqslant \mu_C c(\bar{t})$ i podstawiając tę nierówność do (I.13(c)) dostajemy

$$0 = \dot{F}(\bar{t}) = \varrho c(\bar{t}) - \eta\gamma\varphi(\bar{t}) - \mu_F [F(\bar{t}) - F^*] \geqslant$$

$$\geqslant \frac{1}{\mu_C} K\varphi(\bar{t}) + \mu_F |F(\bar{t}) - F^*| > 0,$$

czyli przypadek **(i)** nie zachodzi.

(ii) $\dot{c}(\bar{t}) > 0$

W tym przypadku mamy

$$\frac{\dot{\varphi}(\bar{t})}{\varphi(\bar{t})} = \frac{\dot{V}(\bar{t})}{V(\bar{t})} + \frac{\dot{F}(\bar{t})}{F(\bar{t})} = \frac{\dot{V}(\bar{t})}{V(\bar{t})} = \beta - \gamma F(\bar{t}) < 0,$$

gdyż $F(\bar{t}) > \bar{F} = \frac{\beta}{\gamma}$. Zatem $\dot{\varphi}(\bar{t}) < 0$, gdyż $\varphi(\bar{t}) > 0$. Mamy także

$$\ddot{F}(\bar{t}) = \varrho\dot{c}(\bar{t}) - \eta\gamma\dot{\varphi}(\bar{t}) - \mu_F \dot{F}(\bar{t}) = \varrho c(\bar{t}) - \eta\gamma\dot{\varphi}(\bar{t}) > 0,$$

co oznacza, że funkcja $F(t)$ ma w punkcie $\bar{t}$ minimum lokalne, więc $\dot{F}(t) < 0$ dla $t < \bar{t}$, a to przeczy wyborowi $\bar{t}$.

Zatem mamy $\dot{F}(t) \neq 0$ dla wszystkich $t > t_1$, dla których $F(t) < F^*$, więc $\dot{F}(t) > 0$ dla takich t, co kończy dowód. □

Z powyższych rozważań wynika następujący wniosek

Wniosek 1. *Albo istnieje t_2, dla którego $F(t_2) = F^*$ i $F(t_2 + v) > F^*$ dla $v \in (0, v_1)$, albo trajektoria $(V(t), c(t), F(t))$ dąży wykładniczo do punktu $X^0 = (0, 0, F^*)$.*

Dowód: Jeżeli zawsze $F(t) \leqslant F^*$, to na mocy lematu 7 istnieje $\lim_{t\to+\infty} F(t) = \tilde{F}$, gdyż F jest od pewnego miejsca rosnąca (od momentu wejścia w obszar $\{F > \bar{F}\}$) i ograniczona. Ponadto $\lim_{t\to+\infty} V(t) = a < +\infty$, gdy $\tilde{F} > \bar{F}$. Istotnie, z (I.13(a)) wynika, że wtedy $\dot{V}(t) < 0$ oraz $V(t) \geqslant 0$. Zatem $V(t)$ ma nieujemną granicę. Wobec tego $X(t)$ ma granicę i $X(t) \to X^0$ (jak w lemacie I.5).

Wykładniczy charakter zbieżności wynika z tego, że dla dostatecznie dużych $t > t_0$ zachodzi $F(t) > F^* - \epsilon$, więc dla $\epsilon = \frac{F^* - F}{2}$ mamy $F(t) > \frac{F^*}{2} + \frac{\bar{F}}{2} = \bar{F} + \frac{|d|}{2}$. Korzystając teraz ze wzoru (I.15) otrzymujemy

$$V(t) = V(t_0) e^{\beta(t - t_0)} e^{-\gamma \int_{t_0}^{t} F(s) \mathrm{d}s} \leqslant V(t_0) e^{-\frac{\gamma|d|}{2}(t - t_0)}.$$

Zatem funkcja $V(t)$ zbiega do 0 wykładniczo. Korzystając z zależności (I.19) i (I.20) otrzymujemy wykładniczą zbieżność funkcji $c(t)$ i $F(t)$. □

Do tej pory rozważaliśmy przypadek, gdy $F(t)$ przyjmuje wartości mniejsze niż $\bar{F}$. Teraz zajmiemy się przypadkiem, gdy $F(t)$ jest zawsze większe od $\bar{F}$.

Lemat 8. *Jeżeli $F(t) > \bar{F}$ dla każdego $t > 0$, to istnieje punkt $\bar{t} > 0$, taki że $\dot{F}(\bar{t}) = 0$ oraz $\dot{F}(\bar{t} + v) > 0$ dla $v \in (0, v_1)$.*

Dowód: Dla $t = 0$ mamy $\dot{F}(0) = -\eta\gamma V_0 F^* < 0$, zatem $F(t) < F(0) = F^*$ w pewnym przedziale $t \in (0, t_1)$. Skoro $F(t) > \bar{F}$, to funkcja $V(t)$ jest malejąca dla wszystkich t (por. (I.13(a))) oraz ograniczona z dołu przez 0. Zatem funkcja $V(t)$ ma skończoną granicę. Stąd $F(t) \to F^*$ na mocy lematu I.5. Ponieważ dla $t \in (0, t_1)$ zachodzi $F(t) < F^*$, więc funkcja $F(t)$ musi mieć minimum lokalne, gdyż F zbiega do F^*, czego należało dowieść. □

Wniosek 2. *Dla każdej wartości początkowej $V_0 > 0$ albo trajektoria $(V(t), c(t), F(t))$ zbiega do $X_0 = (0, 0, F^*)$ wykładniczo, albo istnieje moment t_3, taki że $F(t_3) = F^*$ oraz $F(t_3 + v) > F^*$ dla $v \in (0, v_1)$.*

Dowód: Jeżeli istnieje $t' > 0$, takie że $F(t') \leqslant \bar{F}$, to teza wynika bezpośrednio z lematów 6 i 7 oraz wniosku 1.

Jeżeli taki moment t' nie istnieje, to na mocy lematu 8 istnieje moment t'', taki że $\dot{F}(t'') = 0$ oraz $\dot{F}(t'' + v) > 0$ dla $v \in (0, v_1)$. Możemy teraz przeprowadzić rozumowanie analogiczne do przedstawionego w dowodzie lematu 7 zastępując t_1 z lematu przez t'' oraz $\bar{F}$ przez $F(t'')$. W ten sposób przekonamy się, że dla punktu t'' zachodzi twierdzenie analogiczne do lematu 7 oraz wniosek analogiczny do wniosku 1. Mówiąc precyzyjniej, jeżeli nie istnieje $t' > 0$, dla którego $F(t') \leqslant \bar{F}$, to funkcja $F(t)$ ma w pewnym punkcie $t'' > 0$ minimum lokalne, a dalej rośnie w obszarze $\left(F(t''), F^*\right)$. Wtedy albo dąży monotonicznie do F^*, albo istnieje moment t_3, taki że $F(t_3) = F^*$, $F(t_3 + v) > F^*$, dla $v \in (0, v_1)$. □

Teraz zajmiemy się przypadkiem, gdy trajektoria układu (I.13) wchodzi do obszaru $\{F > F^*\}$.

Lemat 9. *Załóżmy, że w momencie t_3 zachodzi $F(t_3) = F^*$ i $F(t_3 + v) > F^*$ dla $v \in (0, v_1)$. Wtedy istnieje moment $t_4 > t_3$, taki że F(t) ma lokalne maksimum w t_4.*

Dowód: Dla pewnego t_3' z otoczenia t_3 spełniona jest nierówność $\dot{F}(t_3') > 0$. Załóżmy, że $\dot{F}(t) \neq 0$ dla $t > t_3$, czyli $\dot{F}(t) > 0$ dla każdego $t > t_3$. Zatem $F(t)$ jest rosnąca, czyli istnieje granica $\lim_{t\to+\infty} F(t) = \hat{F} < \infty$ lub $\lim_{t\to+\infty} F(t) = +\infty$.

W pierwszym przypadku, skoro $F(t) > F^* > \bar{F}$, to funkcja $V(t)$ maleje do 0 wykładniczo. Przy danym $\epsilon > 0$, niech $\bar{t} > t_3$ będzie takim momentem, że dla $t > \bar{t}$ mamy $V(t) < \epsilon$ i ponadto $\hat{F} > F(t) > \hat{F} - \epsilon$. Wtedy

$$c(t) \leqslant c(\bar{t})e^{-\mu_C(t-\bar{t})} + \epsilon\alpha e^{-\mu_C t}\int_{\bar{t}}^{t} e^{\mu_C s}F(s)\mathrm{d}s <$$
$$< c(\bar{t})e^{-\mu_C(t-\bar{t})} + \frac{\epsilon\alpha}{\mu_C}F(t),$$

a ponieważ $F(t)$ rośnie, więc

$$\dot{F}(t) <$$
$$< \varrho c(\bar{t})e^{-\mu_C(t-\bar{t})} + \frac{\alpha\varrho\epsilon}{\mu_C}F(t) - \eta\gamma\varphi(t) - \mu_F\left[F(t) - F^*\right] <$$
$$< \varrho c(\bar{t})e^{-\mu_C(t-\bar{t})} + \frac{\varrho\alpha\epsilon}{\mu_C}\hat{F} - \mu_F\left[\hat{F} - F^*\right] + \mu_F\epsilon <$$
$$< \varrho c(\bar{t})e^{-\mu_C(t-\bar{t})} - \mu_F\left[\hat{F} - F^*\right] + \epsilon(\frac{\hat{F}\varrho\alpha}{\mu_C} + \mu_F).$$

Ponieważ $\hat{F} > F^*$, więc dla dostatecznie małego ϵ prawa strona nierówności jest ujemna. Zatem $\dot{F}(t) < 0$, co przeczy założeniu.

Jeśli $\lim_{t\to+\infty} F(t) = +\infty$, to postępujemy w podobny sposób zakładając, że dla $t > \bar{t}$ zachodzi $F(t) > M$, gdzie M jest dostatecznie dużą stałą. □

Niech teraz $t_4 > t_3$ będzie pierwszym lokalnym maksimum funkcji $F(t)$ po momencie t_3, gdzie $F(t_3) = F^*$ i $F(t_3 + v) > F^*$ dla $v \in (0, v_1)$. W ogólnym przypadku istnieje $k \geqslant 2$, takie że $F^{(k)}(x_4) < 0$ (co wynika z analityczności funkcji $F(t)$ — gdyby dla wszystkich całkowitych $k \geqslant 1$ było $F^{(k)}(t_4) = 0$, to $F(t)$ byłaby stała). Dla uproszczenia rachunków rozpatrzymy tylko konkretny przypadek $k = 2$.

Udowodnimy teraz następujący lemat.

Lemat 10. *Dla $t > t_4$ funkcja $\varphi(t)$ jest malejąca dopóki $F(t) > \bar{F}$.*

Dowód: W punkcie t_4 mamy $\dot{V}(t_4) < 0$, zatem

(5) $\dot{\varphi}(t_4) = \dot{V}(t_4)F(t_4) + V(t_4)\dot{F}(t_4) = \dot{V}(t_4)F(t_4) < 0.$

Niech $[t_4, t_5]$ będzie przedziałem, w którym φ jest malejąca i w punkcie t_5 funkcja φ ma lokalne minimum. Zatem $\dot{\varphi}(t_5) = 0$. Pokażemy, że $\ddot{F}(t_5) < 0$. Rzeczywiście, różniczkując (I.13(c)) otrzymujemy

(6) $$\ddot{F} = \varrho\dot{c} - \eta\gamma\dot{\varphi} - \mu_F\dot{F}.$$

Podstawiając $t = t_4$ w (6) i pamiętając, że $F(t_4)$ ma w t_4 maksimum lokalne, dostajemy

$$0 > \ddot{F}(t_4) = \varrho\dot{c}(t_4) - \eta\gamma\dot{\varphi}(t_4),$$

co implikuje (patrz (5)) $\dot{c}(t_4) < 0$. Teraz pokażemy, że $\dot{c}(t)$ jest ujemne na całym przedziale $[t_4, t_5]$. Załóżmy przeciwnie, tj. że istnieje punkt $\bar{t}$ z przedziału $[t_4, t_5]$, dla którego $\dot{c}(\bar{t}) = 0$. Różniczkując (I.13(b)) otrzymujemy

$$\ddot{c}(\bar{t}) = \alpha\dot{\varphi}(\bar{t}) - \mu_C\dot{c}(\bar{t}) = \alpha\dot{\varphi}(\bar{t}) < 0,$$

z czego wynika, że funkcja c(t) ma w punkcie $\bar{t}$ lokalne maksimum, co przeczy własnościom funkcji c(t) w tym przedziale. Podstawiając teraz $t = t_5$ w (6) dostajemy (zauważmy, że $\dot{\varphi}(t_5) = 0$):

(7) $$\ddot{F}(t_5) = \varrho\dot{c}(t_5) - \eta\gamma\dot{\varphi}(t_5) - \mu_F\dot{F}(t_5) =$$
$$= \varrho\dot{c}(t_5) - \mu_F\dot{F}(t_5) < 0,$$

gdyż V maleje dla $t > t_3$ dopóki $F > \bar{F}$, czyli zachodzi oszacowanie $-\dot{F}(t_5) = F(t_5)\frac{\dot{V}(t_5)}{V(t_5)} < 0$.

Teraz możemy policzyć $\ddot{\varphi}(t_5)$. Skoro $\dot{\varphi}(t_5) = 0$, to

(8) $$0 = \frac{\dot{\varphi}(t_5)}{\varphi(t_5)} = \frac{\dot{V}(t_5)}{V(t_5)} + \frac{\dot{F}(t_5)}{F(t_5)}.$$

Korzystając ze wzoru Leibniza i z (I.13(a)) mamy:

$$\ddot{\varphi} = \ddot{V}F + 2\dot{V}\dot{F} + V\ddot{F} = (\beta\dot{V} - \gamma\dot{\varphi})F + 2\dot{V}\dot{F} + V\ddot{F}.$$

Podstawiając $t = t_5$ i korzystając z (8) otrzymujemy:

$$\ddot{\varphi}(t_5) = \dot{V}(t_5)F(t_5)\left[\beta + 2\frac{\dot{F}(t_5)}{F(t_5)}\right] + V(t_5)\ddot{F}(t_5) = \\ = \gamma\dot{V}(t_5)F(t_5)\left[F(t_5) - \bar{F}\right] + V(t_5)\ddot{F}(t_5).$$

Ponieważ $\dot{V}(t_5) < 0$, $F(t_5) > \bar{F}$, $V(t_5) > 0$ i $\ddot{F}(t_5) < 0$ (patrz (7)), mamy także $\ddot{\varphi}(t_5) < 0$. Zatem φ ma lokalne maksimum w t_5, co jest niemożliwe w świetle faktu, iż φ jest ściśle malejąca na przedziale $[t_4, t_5]$. Zatem φ jest malejąca dla $t > t_4$ dopóki $F(t) > \bar{F}$. □

Z przedstawionego powyżej dowodu wynika następujący wniosek.

Wniosek 3. *Dla $t > t_4$ i $F(t) > \bar{F}$ zachodzi $\dot{c}(t) < 0$.*

Ostatecznie otrzymujemy następującą własność funkcji $F(t)$.

Lemat 11. *Dla każdego $t > t_4$ zachodzi $F(t) > F^*$.*

Dowód: Korzystając z wniosku 3 dopóki $F(t) > \bar{F}$ mamy $\dot{c}(t) < 0$, co z kolei implikuje (patrz (I.13(b)))

$$c(t) \geqslant \frac{\alpha}{\mu_C}\varphi(t).$$

Stąd na podstawie (I.13(c)) otrzymujemy

$$\dot{F} = \varrho c(t) - \eta\gamma\varphi(t) - \mu_F\left[F(t) - F^*\right] \geqslant \\ \geqslant \frac{K}{\mu_C}\varphi(t) - \mu_F\left[F(t) - F^*\right]. \tag{9}$$

Korzystając z tej nierówności otrzymujemy, że dla żadnego $t > t_4$ nie jest spełniona równość $F(t) = F^*$. Rzeczywiście, załóżmy przeciwnie, że $\bar{t} > t_4$ jest pierwszym momentem po t_4, gdzie równość ta zachodzi. Stąd $\dot{F}(\bar{t}) \leqslant 0$, ale korzystając z (9) otrzymujemy, że $\dot{F}(\bar{t}) \geqslant \frac{K}{\mu_C}\varphi(\bar{t}) > 0$, co kończy dowód. □

Podsumujemy wyniki tego rozdziału w postaci twierdzenia.

Twierdzenie 3. *Jeśli parametry układu* (I.13) *spełniają warunki $L = \alpha\varrho - (\mu_C + \beta)\eta\gamma > 0$ i $F^* > \bar{F}$, to dla każdego $V_0 > 0$ rozwiązanie układu* (I.13) *zbiega do stanu stacjonarnego $X_0 = (0, 0, F^*)$.*

Dowód: Na podstawie wniosku 2 albo trajektoria $X(t) = (V(t), c(t), F(t))$ zbiega do X_0 wykładniczo, albo istnieje moment t_3, taki że $F(t_3) = F^*$ oraz $F(t_3 + v) > F^*$ dla $v \in (0, v_1)$.

Musimy pokazać, że w drugim przypadku trajektoria $X(t)$ także zbiega do punktu stacjonarnego X_0. Na mocy lematu 11 od pewnego momentu t_4 (chodzi o t_4 z lematu 9) zachodzi $F(t) > F^*$. Z założenia $F^* > \bar{F}$ wynika, że $\dot{V} < 0$. Wystarczy skorzystać z równania (I.13(a)) i nierówności $F(t) > \bar{F}$. Zatem od momentu t_4 funkcja $V(t)$ jest malejąca i ograniczona z dołu przez 0, czyli istnieje skończona granica $\lim_{t\to+\infty} V(t)$. Korzystamy teraz z lematu I.5 i dostajemy, że $X(t)$ zbiega do punktu stacjonarnego X_0. □

Pod koniec tego rozdziału warto przypomnieć jeszcze raz interpretację biologiczną przyjętych założeń. Po pierwsze założyliśmy, że organizm posiada silny układ odpornościowy, co matematycznie opisujemy za pomocą nierówności $\alpha\varrho > \eta\gamma(\mu_C + \beta)$ $(L > 0)$. Oznacza ona, że antygen charakteryzuje się dużą immunogennością, czyli organizm w trakcie reakcji odpornościowej wytwarza dużo komórek plazmatycznych wyspecjalizowanych do produkcji przeciwciał swoistych oraz że komórki plazmatyczne produkują dużo tych przeciwciał. Określenie „dużo" odnosimy tu do współczynnika reproduktywności antygenu β występującego po prawej stronie założonej nierówności oraz parametrów: μ_C, który odpowiada za naturalną śmiertelność komórek plazmatycznych i $\eta\gamma$, który odzwierciedla rozpad przeciwciał w wyniku oddziaływania z antygenem.

Z kolei nierówność $d = \bar{F} - F^*$ opisuje antygen charakteryzujący się niezbyt dużą reproduktywnością w stosunku do poziomu fizjologicznego przeciwciał F^*. Oznacza także, że w chwili wniknięcia antygenu do zdrowego organizmu układ odpornościowy rozpoczyna początkowo skuteczną walkę — poziom antygenu maleje w pewnym prawostronnym otoczeniu zera ze względu na nierówność $d < 0$.

Warunek $L > 0$ implikuje także $K = L + \eta\gamma\beta > 0$, czyli wykluczyliśmy możliwość osiągnięcia przez organizm stanu choroby przewlekłej, gdyż $\frac{\bar{F} - F^*}{K} = \frac{d}{K} < 0$.

Tezę twierdzenia 3 możemy zinterpretować w następujący sposób — po pewnym czasie organizm obroni się przed działaniem antygenu, a ilość przeciwciał i komórek plazmatycznych powróci do ich stanów fizjologicznych. Typowo albo liczebność antygenu stale maleje dla $t > 0$ (tak dzieje się np. jeśli początkowa dawka nie przekracza pewnej wielkości progowej, por. [3]), albo osiąga w pewnej chwili poziom maksymalny i następnie także maleje, przy czym w obu przypadkach zbiega do 0 przy $t \to \infty$, co w praktyce oznacza, że od pewnego momentu poziom antygenu w organizmie jest zbyt mały, aby można go było zaobserwować.

5. Charakterystyki układu w przypadku organizmu powracającego do zdrowia

W tym rozdziale prześledzimy pewne charakterystyczne własności związane z dynamiką przedstawioną w poprzednim rozdziale.

Lemat 12. *Niech t_4 będzie momentem, w którym $F(t)$ przyjmuje maksimum lokalne i $F(t) > F^*$. Wtedy zachodzi*

$$V(t_4) < \frac{\mu_C\mu_F}{L + \eta\gamma^2 F(t_4)}, \tag{10}$$

Dowód: Ponieważ $\dot{F}(t_4) = 0$, więc

$$\varrho c(t_4) = \eta\gamma\varphi(t_4) + \mu_F[F(t_4) - F^*].$$

Różniczkując (I.13(c)) oraz (I.13(b)) otrzymujemy:

$$
\begin{aligned}
(11)\quad \ddot F(t_4) &= \varrho\dot c(t_4) - \eta\gamma\dot\varphi(t_4) = \\
&= \alpha\varrho\varphi(t_4) - \mu_C\eta\gamma\varphi(t_4) - \\
&\quad -\eta\gamma\dot\varphi(t_4) - \mu_C\mu_F[F(t_4) - F^*] > \\
&> K\varphi(t_4) - \eta\gamma\dot\varphi(t_4) - \mu_C\mu_F F(t_4) = \\
&= K\varphi(t_4) - \eta\gamma\dot V(t_4)F(t_4) - \mu_C\mu_F F(t_4) = \\
&= F(t_4)\{V(t_4)[L + \eta\gamma^2 F(t_4)] - \mu_C\mu_F\}.
\end{aligned}
$$

Ponieważ $\ddot F(t_4) \leqslant 0$ i $F(t_4) > F^*$, to z (11) wynika nierówność (10). □

Niech t_4 będzie momentem takim jak w powyższym lemacie, wtedy zachodzi $F(t_4) > F^*$, czyli:

$$V(t_4) < \frac{\mu_C\mu_F}{L + \eta\gamma^2 F^*} = \frac{\mu_C\mu_F}{K - \eta\gamma\omega} = \frac{\mu_C\mu_F}{K + |\eta\gamma\omega|},$$

gdzie $\omega \overset{\text{def}}{=} (\beta - \frac{\gamma\varrho C^*}{\mu_F}) < 0$ w rozważanym przypadku, gdyż $\frac{\varrho C^*}{\mu_F} = F^* > \bar F = \frac{\beta}{\gamma}$.

Teraz zbadamy rodzaj zbieżności rozwiązania układu (I.13) do punktu $X_0 = (0, 0, F^*)$ w przypadku opisanym przez warunki (1). Rozpatrzmy najpierw zachowanie się V. Oznaczmy przez $f(t) = F(t) - F^*(t)$. Wtedy korzystając z (I.15) dostajemy

$$
\begin{aligned}
(12)\quad V(t) &= V(t_4)e^{\beta(t-t_4) - \gamma\int_{t_4}^t F(s)\mathrm{d}s} = \\
&= V(t_4)e^{\beta(t-t_4) - \gamma\left[\int_{t_4}^t (F-F^*)\mathrm{d}s + \int_{t_4}^t (F^*-\bar F)\mathrm{d}s + \int_{t_4}^t \bar F\mathrm{d}s\right]} = \\
&= V(t_4)e^{-\gamma(t-t_4)|d|}e^{-\gamma\int_{t_4}^t f(s)\mathrm{d}s} < \\
&< V(t_4)e^{-\gamma(t-t_4)|d|},
\end{aligned}
$$

ponieważ $f(s) > 0$ i $d < 0$.

Następnie zajmiemy się rodzajem zbieżności funkcji $c(t)$. Korzystając z (I.19) i (12) mamy:

$$
\begin{aligned}
c(t) &= c(t_4)e^{-\mu_C(t-t_4)} + \\
&\quad + \alpha\frac{\mu_C+\beta}{\gamma}e^{-\mu_C t}\int_{t_4}^t e^{\mu_C s}V(s)\mathrm{d}s - \frac{\alpha}{\gamma}V(t) + \\
&\quad + \frac{\alpha}{\gamma}V(t_4)e^{-\mu_C(t-t_4)} \leqslant \\
&\leqslant c(t_4)e^{-\mu_C(t-t_4)} + \\
&\quad + \alpha\frac{\mu_C+\beta}{\gamma}e^{-\mu_C t}\int_{t_4}^t e^{\mu_C s}V(t_4)e^{-\gamma|d|(s-t_4)}\mathrm{d}s + \\
&\quad + \frac{\alpha}{\gamma}V(t_4)e^{-\mu_C(t-t_4)} = \\
&= c(t_4)e^{-\mu_C(t-t_4)} + \\
&\quad + \alpha\frac{\mu_C+\beta}{\gamma}V(t_4)\frac{1}{\gamma|d| - \mu_C}(e^{-\mu_C(t-t_4)} - e^{-\gamma|d|(t-t_4)}) + \\
&\quad + \frac{\alpha}{\gamma}V(t_4)e^{-\mu_C(t-t_4)}.
\end{aligned}
$$

Załóżmy, że $\mu_C < \mu_F < \gamma|d|$.

Przypomnijmy, że w [3] rzeczywiste wartości parametrów μ_C i μ_F spełniają nierówność przeciwną. W pracy tej zachowujemy oryginalną nierówność z [30]. Szacowania dla nierówności $\mu_C > \mu_F$ są analogiczne.

Parametry μ_C, μ_F są z reguły małymi liczbami, które odzwierciedlają biologiczny fakt, iż cykl życia komórek plazmatycznych i przeciwciał jest relatywnie długi. Możemy teraz szacować dalej:

(13)

$$
\begin{aligned}
c(t) &\leqslant \left[c(t_4) + \frac{\alpha}{\gamma}V(t_4)\left(\frac{\mu_C+\beta}{\gamma|d| - \mu_C} + 1\right)\right]e^{-\mu_C(t-t_4)} = \\
&= K_1 e^{-\mu_C(t-t_4)},
\end{aligned}
$$

gdzie

$$K_1 = c(t_4) + \frac{\alpha}{\gamma}V(t_4)\left(\frac{\mu_C+\beta}{\gamma|d| - \mu_C} + 1\right).$$

Wniosek 4. *Funkcja $c(t)$ zbiega do 0 nie wolniej niż funkcja wykładnicza $e^{-\mu_C t}$.*

Możemy teraz prześledzić rodzaj zbieżności funkcji $F(t)$. Dla $f(t) = F(t) - F^*(t)$ równanie (I.13(c)) przybiera postać

$$\dot f = \varrho c - \eta\gamma V F^* - (\eta\gamma V + \mu_F)f.$$

Całkując powyższe równanie z zastosowaniem metody uzmienniania stałej, otrzymujemy

$$
\begin{aligned}
f(t) &= f(t_4)e^{-A(t)} + \\
&\quad + e^{-A(t)}\int_{t_4}^t e^{A(s)}(\varrho c(s) - \eta\gamma F^* V(s))\mathrm{d}s \leqslant \\
&\leqslant f(t_4)e^{-A(t)} + \varrho e^{-A(t)}\int_{t_4}^t e^{A(s)}c(s)\mathrm{d}s,
\end{aligned}
$$

gdzie

$$A(t) = \mu_F(t-t_4) + \eta\gamma\int_{t_4}^t V(s)\mathrm{d}s \overset{\text{def}}{=}: \mu_F(t-t_4) + \eta\gamma W(t).$$

Z nierówności (12) wynika, że istnieje $\lim_{t\to+\infty} W(t) \overset{\text{def}}{=} g < +\infty$. Ponadto $W(t)$ jest funkcją rosnącą, zatem $W(s) \leqslant W(t)$ dla $s \in (t_4, t)$. Zatem uwzględniając (13) otrzymujemy

$$
\begin{aligned}
f(t) &\leqslant f(t_4)e^{-A(t)} + K_1\varrho e^{-A(t)}\int_{t_4}^t e^{A(s)}e^{-\mu_C(s-t_4)}\mathrm{d}s = \\
&= f(t_4)e^{-A(t)} + \\
&\quad + K_1\varrho e^{-A(t)}\int_{t_4}^t e^{\mu_F(s-t_4)+\eta\gamma W(s)}e^{-\mu_C(s-t_4)}\mathrm{d}s \leqslant \\
&\leqslant f(t_4)e^{-A(t)} + \\
&\quad + K_1\varrho e^{-\mu_F(t-t_4)}\frac{1}{\mu_F - \mu_C}[e^{(\mu_F-\mu_C)(t-t_4)} - 1]
\end{aligned}
$$

i ostatecznie dla $\mu_C < \mu_F$ dostajemy

$$
\begin{aligned}
f(t) &\leqslant f(t_4)e^{-\mu_C(t-t_4)} + \frac{\varrho K_1}{\mu_F - \mu_C}e^{-\mu_C(t-t_4)} = \\
&= K_2 e^{-\mu_C(t-t_4)},
\end{aligned}
$$

gdzie $K_2 = f(t_4) + \frac{\varrho K_1}{\mu_F - \mu_C}$. Zatem $f(t)$ zbiega do 0 wykładniczo, co najmniej tak szybko, jak $e^{-\mu_C t}$.

Na zakończenie tego rozdziału sformułujemy następujące pytania:

Problem A.

- Czy to prawda, że pod warunkiem (I.19) $V(t)$ jest zawsze wypukła dla $t > t_4$, gdzie t_4 odpowiada pierwszemu maksimum $F(t)$?
- Czy to prawda, że $F(t)$ jest malejąca dla $t > t_4$?

Zauważmy, że jeśli odpowiedź na pytanie drugie jest twierdząca, to na pierwsze również. Wynika to z poniższej nierówności (patrz I.13):

$$\ddot{V}(t) \geqslant V(t)\left[(\beta - \gamma F(t))^2 - \gamma \dot{F}(t)\right].$$

Są to pytania otwarte, na które nie znamy jeszcze odpowiedzi.

6. Organizm w stanie choroby chronicznej

W tym rozdziale zajmiemy się przypadkiem, gdy

$$(14)\qquad \begin{array}{ll} \text{(i)} & L = \alpha\varrho - (\beta + \mu_C)\eta\gamma > 0, \\ \text{(ii)} & \bar{F} > F^* \;\Leftrightarrow\; \mathrm{d} > 0. \end{array}$$

Wówczas punkt $\bar{X}$ należy do zbioru $\mathcal{O}^+$. Najpierw udowodnimy lemat 13 analogiczny do lematu 6.

Lemat 13. *Istnieje $t_0 > 0$, takie że $F(t_0) = F^*$ i $F(t) > F^*$ w pewnym prawostronnym otoczeniu t_0.*

Dowód: Dla $t = 0$ zachodzi $\dot{F}(0) = -\eta\gamma\varphi(0) < 0$, zatem $F(t)$ jest malejąca dla pewnego prawostronnego otoczenia punktu 0. Analogiczny dowód jak dla lematu 6 działa w tym przypadku — wystarczy zamienić d na $F(t) - F^*$. □

Mamy teraz dwie możliwości:

(1) $F(t) \leqslant \bar{F}$ dla każdego t;
(2) istnieje $t_1 > t_0$, takie że $F(t_1) = \bar{F}$ i $F(t) > \bar{F}$ dla t z pewnego prawostronnego otoczenia t_1.

W przypadku **(1)** $V(t)$ jest rosnąca dla $t > t_0$. Zatem albo $\lim_{t\to\infty} V(t) = +\infty$, albo $\lim_{t\to\infty} V(t) = \hat{V} < +\infty$. Jeśli $V(t) \to +\infty$, to korzystając z (3) wnioskujemy, że $\lim_{t\to\infty} F(t) = +\infty$, co przeczy temu, że $F < \bar{F}$.
W przypadku **(2)** z (7) wnioskujemy, że rozwiązanie zbiega do $\bar{X}$. Zatem można zastosować lematy 9, 10 oraz 11. Otrzymujemy stąd następujący wniosek.

Wniosek 5. *Albo $F(t)$ pozostaje w jednym z obszarów $\{F < \bar{F}\}$ lub $\{F > \bar{F}\}$ dla dostatecznie dużych t i wtedy $\lim_{t\to+\infty} V(t) = \bar{V}$, czyli rozwiązanie zbiega do $\bar{X}$, albo $F(t)$ oscyluje wokół $\bar{F}$ i $V(t)$ może nie zbiegać do $\bar{V}$ w tym przypadku.*

Przy założeniach (14) prawdziwy jest następujący lemat.

Lemat 14. *Jeśli zachodzą warunki* (14)*, to układ równań* (I.13) *nie ma rozwiązań zbiegających do X_0, o ile $V_0 > 0$.*

Dowód: Załóżmy przeciwnie, że $\lim_{t\to+\infty} V(t) = 0$. Wtedy rozwiązanie zbiega do $X_0 = (0, 0, F^*)$, w szczególności $\lim_{t\to+\infty} F(t) = F^*$. Z założenia $F^* < \bar{F}$ i równania (I.13(a)) wynika istnienie $D > 0$, takiego że $\dot{V} > D$ od pewnego momentu. To jednak implikuje $\lim_{t\to+\infty} V(t) = +\infty$, co przeczy założeniu. □

Teraz zbadamy, jakiego rodzaju jest punkt krytyczny $\bar{X} = (\bar{V}, \bar{c}, \bar{F})$. Macierz Jacobiego układu (I.13) ma następującą postać

$$J(V, c, F) = \begin{pmatrix} \beta - \gamma F & 0 & -\gamma V \\ \alpha F & -\mu_C & \alpha V \\ -\eta\gamma F & \varrho & -\mu_F - \eta\gamma V \end{pmatrix}.$$

Stąd

$$J(\bar{X}) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -\gamma\bar{V} \\ \alpha\bar{F} & -\mu_C & \alpha\bar{V} \\ -\eta\gamma\bar{F} & \varrho & -\mu_F - \eta\gamma\bar{V} \end{pmatrix}.$$

Równanie charakterystyczne ma postać

$$w(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0,$$

gdzie (por. (I.10) w podrozdziale I.2.3)

$$(15)\qquad \begin{aligned} a_1 &= \mu_C + \mu_F + \eta\gamma\bar{V}, \\ a_2 &= \mu_C\mu_F(1 - \tfrac{d}{\bar{F}}) - \eta\gamma^2\bar{V}\bar{F}, \\ a_3 &= \gamma K\bar{V}\bar{F} = \gamma d\mu_C\mu_F. \end{aligned}$$

Jak już wspominaliśmy w podrozdziale 2.3, zgodnie z kryterium Routha–Hurwitza (por. [15]), punkt $\bar{X}$ jest lokalnie asymptotycznie stabilny, jeśli $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ i $a_1 a_2 > a_3$. Zgodnie z definicją (15) współczynniki a_1 i a_3 są dodatnie przy założeniu (14)(ii), ale warunek

$$(16)\qquad a_1 a_2 > a_3$$

nie musi być spełniony. Stosując wzór (I.14) możemy przekształcić a_2 do następującej postaci

$$a_2 = \mu_C\mu_F\left[1 - d\left(\frac{1}{\bar{F}} + \frac{\eta\gamma^2}{K}\right)\right].$$

Ponieważ $K \in (\beta\eta\gamma, +\infty)$, to $a_2 \in (\mu_C\mu_F(1 - \frac{2d}{\bar{F}}), \mu_C\mu_F(1 - \frac{d}{\bar{F}}))$. Ponadto $d \in (0, \bar{F})$, zatem $a_2 \in (-\mu_C\mu_F, \mu_C\mu_F)$. Widmo punktowe $spJ(\bar{X})$ zawsze zawiera ujemną liczbę rzeczywistą (ponieważ $w(0) = a_3 > 0$), dwie pozostałe wartości mogą być rzeczywiste lub zespolone. Warunek stabilności (16) przybiera postać

$$(17)\qquad (\mu_C + \mu_F + \eta\gamma\bar{V})\left[1 - d\left(\frac{1}{\bar{F}} + \frac{\eta\gamma^2}{K}\right)\right] > \gamma d.$$

Dla $d = 0$ nierówność (17) jest równoważna $\mu_C + \mu_F + \eta\gamma\bar{V} > 0$, czyli jest spełniona. Z ciągłej zależności od parametru d wynika, że także dla $d > 0$ bliskich 0 nierówność ta zachodzi. Z kolei dla $d = \bar{F}$ wzór (15) implikuje $a_2 = -\eta\gamma^2\bar{V}\bar{F} < 0$. Stąd nierówność (16) jest fałszywa i (17) nie zachodzi. Zatem nie zachodzi również dla d bliskich $\bar{F}$.

Można także sprawdzić, że (17) jest nierównością kwadratową ze wzgledu na d z nieujemnym współczynnikiem przy d^2, zatem istnieje dokładnie jedna wartość d_k, taka że dla $0 < d < d_k$ nierówność (17) jest spełniona, natomiast dla $d_k < d < \bar{F}$ spełniona jest nierówność przeciwna. Zatem dla ustalonych pozostałych parametrów można wyznaczyć krytyczną wartość poziomu przeciwciał F_k^*, przy której następuje zmiana stabilności punktu $\bar{X}$.

Załóżmy teraz, że organizm jest bardzo silny, co wyraża się za pomocą dużych wartości współczynników α i ϱ. Jeśli przyjmiemy $\alpha\varrho \to +\infty$, to $K \to +\infty$, $\bar{V} \to 0$ i nierówność (17) przekształca się do postaci (por. podrozdział 2.3)

$$(\mu_C + \mu_F)\left(1 - \frac{d}{\bar{F}}\right) > \gamma d. \tag{18}$$

Nawet w tym przypadku, jeśli weźmiemy $d \sim 0$, warunek (18) zachodzi, a dla $d \sim \bar{F}$ jest on nieprawdziwy. Za to wiemy, iż zawsze zachodzi $a_2 = (\mu_C + \mu_F)(1 - \frac{d}{\bar{F}}) > 0$, czyli wielomian $w(\lambda)$ nie ma żadnego rzeczywistego dodatniego pierwiastka. Zatem w tym przypadku z niestabilności $\bar{X}$ wynika, że dwie wartości własne jakobianu $J(\bar{X})$ znajdują się w prawej półpłaszczyźnie zespolonej $\Re\lambda > 0$ (pomijamy przypadek gdy pierwiastki są czysto urojone, gdyż wtedy nie są spełnione założenia twierdzenia o linearyzacji, por. np. [17]).

Lemat 15. *Załóżmy, że spełnione są warunki* (14). *Wtedy jeśli $\bar{X}$ jest asymptotycznie stabilny, to wszystkie rozwiązania układu* (I.13) *są ograniczone.*

Dowód: Z wniosku 5 wynika, że wystarczy rozpatrzyć przypadek, gdy $F(t)$ oscyluje wokół $\bar{F}$. Oznaczmy przez t_0^n momenty, kiedy $F(t)$ wchodzi do obszaru $\{F < \bar{F}\}$ i przez t_1^n momenty, gdy opuszcza ten obszar. Pokażemy, że ciąg $(V(t_0^n))$ jest ograniczony.

Rozważmy zachowanie się funkcji F i V w przedziale $[t_1^{n-1}, t_0^n]$. Zauważmy, że wewnątrz tego przedziału mamy $F(t) > \bar{F} > F^*$, ponadto $F(t_1^{n-1}) = F(t_0^n) = \bar{F}$, zatem F przyjmuje w pewnym punkcie $t^* \in (t_1^{n-1}, t_0^n)$ maksimum, które jest jednocześnie maksimum lokalnym. Spełnione są więc odpowiednie założenia, by móc zastosować nierówność (10) dla punktu t^*. Z równania (I.13(a)) i nierówności $F(t) > \bar{F}$ dostajemy dla $t \in [t_1^{n-1}, t_0^n]$ nierówność $\dot{V}(t) \leqslant 0$, czyli $V(t) \leqslant V(t^*)$ dla $t \in [t^*, t_0^n]$. W szczególności $V(t_0^n) \leqslant V(t^*) \leqslant \frac{\mu_C\mu_F}{K-\eta\gamma\omega}$.

Teraz mamy dwa przypadki

1. Ciąg $(t_1^n - t_0^n)$ jest ograniczony.
2. Ciąg $(t_1^n - t_0^n)$ nie jest ograniczony.

Przypadek 1. Istnieje liczba M, taka że dla $n = 1, 2, 3\ldots$ zachodzi $t_1^n - t_0^n \leqslant M$. Zatem ze wzoru (I.15), dla $t \in [t_0^n, t_1^n]$ mamy:

$$V(t) \leqslant V(t_0^n)e^{\beta(t-t_0^n)} \leqslant V(t_0^n)e^{\beta M}.$$

Korzystamy teraz z ograniczoności ciągu $(V(t_0^n))$ i dostajemy, że $V(t)$ jest funkcją ograniczoną dla $t \geqslant 0$, zatem z (I.19) i (I.20) wynika, że $c(t)$ i $F(t)$ też są ograniczone.

Przypadek 2. W punktach t_0^n mamy $\dot{F}(t_0^n) \leqslant 0$, ponieważ funkcja przechodzi z obszaru $\{F > \bar{F}\}$ do $\{F < \bar{F}\}$. Zatem z (I.13(c)) otrzymujemy

$$0 \geqslant \dot{F}(t_0^n) = \varrho c(t_0^n) - \eta\gamma V(t_0^n)\bar{F} - \mu_F(\bar{F} - F^*),$$

co w świetle tego, że ciąg $(V(t_0^n))$ jest ograniczony implikuje, że z ciągów $(V(t_0^n))$ i $(c(t_0^n))$ można wybrać podciągi zbieżne. Bez straty ogólności rozumowania możemy założyć, że:

$$V_n \stackrel{\text{def}}{=} V(t_0^n) \longrightarrow \hat{V}, \quad c_n \stackrel{\text{def}}{=} c(t_0^n) \longrightarrow \hat{c},$$
$$t_n \stackrel{\text{def}}{=} t_1^n - t_0^n \longrightarrow \infty.$$

Układ (I.13) jest autonomiczny, zatem możemy ustalić pewien moment $t_0 > 0$ i rozpatrywać warunki początkowe $(V_n, c_n, \bar{F})$ i $(\hat{V}, \hat{c}, \bar{F})$. Rozwiązanie $X(t; \hat{V}, \hat{c}, \bar{F})$ układu (I.13), które przechodzi przez $(\hat{V}, \hat{c}, \bar{F})$ musi pozostać w $\{F < \bar{F}\}$ dla każdego t. Istotnie, rozwiązania przechodzące przez $(V_n, c_n, \bar{F})$ nie mogą wejść do obszaru $\{F < \bar{F}\}$ przed momentem $t_0 + t_1^n - t_0^n$. Niech t^* będzie momentem, w którym po raz pierwszy rozwiązanie przechodzące przez $(\hat{V}, \hat{c}, \bar{F})$ wchodzi do obszaru $\{F > \bar{F}\}$. Ustalmy $\epsilon > 0$. Korzystając z ciągłej zależności rozwiązań od warunków początkowych (por. np. [26]) wiemy, że rozwiązania z warunkami początkowymi $(V_n, c_n, \bar{F})$ znajdą się przed momentem $t^* + \epsilon$ w obszarze $\{F > \bar{F}\}$ dla dostatecznie dużych n, ale $t_0 + t_1^n - t_0^n \longrightarrow \infty$. Istnieje więc takie n_0, że $t_0 + t_1^{n_0} - t_0^{n_0} > t^* + \epsilon$ i rozwiązanie $X(t; V_{n_0}, c_{n_0}, \bar{F})$ wejdzie do obszaru $\{F > \bar{F}\}$ przed momentem $t_0 + t_1^{n_0} - t_0^{n_0}$. Otrzymana sprzeczność dowodzi, iż rozwiązanie $X(t; \hat{V}, \hat{c}, \bar{F})$ układu (I.13) musi pozostać w $\{F < \bar{F}\}$.

W rozwiązaniu $X(t; \hat{V}, \hat{c}, \bar{F}) = (V(t), c(t), F(t))$ współrzędna $V(t)$ jest rosnąca dla $t > t_0$. Zatem albo $\lim V(t) = +\infty$, co jest niemożliwe (patrz dowód lematu 14) albo $\lim V(t) = \bar{V}$ i korzystając z lematu I.5 otrzymujemy, że $X(t; \hat{V}, \hat{c}, \bar{F})$ zbiega do $\bar{X}$. Z założenia punkt $\bar{X}$ jest asymptotycznie stabilny, zatem jeśli $(V_n, c_n, \bar{F})$ jest dostatecznie blisko $(\hat{V}, \hat{c}, \bar{F})$, to rozwiązanie $X(t; V_n, c_n, \bar{F})$ także zbiega do $\bar{X}$. Zatem (I.13) nie ma rozwiązań nieograniczonych. □

Lemat 16. *Załóżmy, że spełnione są założenia* (14) *i $spJ(\bar{X})$ zawiera dwie liczby zespolone (sprzężone), z dodatnią częścią rzeczywistą. Wtedy każde rozwiązanie układu* (I.13) *jest ograniczone.*

Dowód: Znowu wystarczy zająć się rozwiązaniami układu (I.13) oscylującymi wokół $\bar{F}$. Oznaczmy przez t_0^n momenty, kiedy rozwiązanie wchodzi do obszaru $\{F < \bar{F}\}$ i przez t_1^n momenty, gdy ten obszar opuszcza. Używając tego samego argumentu co w dowodzie lematu 15 dowodzimy, że $(V(t_0^n))$ jest ciągiem ograniczonym, zatem także ciąg $(c(t_0^n))$ jest ograniczony. Załóżmy teraz, że istnieje nieograniczone rozwiązanie $X(t; 0; V_0, 0, F^*)$ układu (I.13), gdzie w szczególności $X(0; 0; V_0, 0, F^*) = (V_0, 0, F^*)$. Skoro $X(t; 0; V_0, 0, F^*)$ jest nieograniczone, to istnieje ciąg $(t_1^{n_K} - t_0^{n_K})$ zbiegający do nieskończoności. Oznaczając $V_K = V(t_0^{n_K})$, $c_K = c(t_0^{n_K})$, $V'_K = V(t_1^{n_K})$, $t_K = t_1^{n_K} - t_0^{n_K}$, bez straty ogólności możemy założyć, że:

$$V_K \to \hat{V} \quad c_K \to \hat{c} \quad t_K \to +\infty \quad V'_K \to +\infty,$$

tak jak w dowodzie lematu 15. Ustalamy moment $t_0 > 0$ i rozpatrujemy rozwiązania $X(t; t_0; V_K, c_K, \bar{F})$ i $X(t; t_0; \hat{V}, \hat{c}, \bar{F})$. Dla każdego zwartego przedziału I

mamy zbieżność jednostajną

$$X(t;t_0;V_K,c_K,\bar{F}) \underset{t\in I}{\rightrightarrows} X(t;t_0;\hat{V},\hat{c},\bar{F}).$$

Skoro $X(t;t_0;V_K,c_K,\bar{F})$ znajduje się w obszarze $\{F<\bar{F}\}$ dla $t\in(t_0,t_K)$, to rozwiązanie $X(t;t_0;\hat{V},\hat{c},\bar{F})$ jest w tym obszarze dla każdego $t>t_0$. Zatem

$$\lim X(t;t_0;\hat{V},\hat{c},\bar{F})=\bar{X}.$$

Przy założeniach lematu 16 punkt $\bar{X}$ jest hiperbolicznym punktem krytycznym układu (I.13), czyli $X(t;t_0;\hat{V},\hat{c},\bar{F})$ zawiera się w stabilnej podrozmaitości $W^s(\bar{X})$ punktu $\bar{X}$. Zgodnie z twierdzeniem Hadamarda-Perrona (por. np. [17] lub [29]) istnieje niestabilna podrozmaitość $W^u(\bar{X})$ punktu $\bar{X}$ oraz $T_{\bar{X}}W^u(\bar{X})$ jest podprzestrzenią niezmienniczą rozpiętą na wektorach własnych odpowiadających dwóm zespolonym wartościom własnym z dodatnią częścią rzeczywistą.

Pole wektorowe na $W^u(\bar{X})$ jest gładko zbieżne do pola wektorowego części liniowej układu (I.13) ograniczonego do niezmienniczej płaszczyzny wyznaczonej przez zespolone wartości własne, zatem trajektorie są spiralami logarytmicznymi otaczającymi punkt $\bar{X}$ w $W^u(\bar{X})$, gdyż części rzeczywiste tych wartości własnych są dodatnie. Spirale te oddalają się od punktu $\bar{X}$ z założenia o niestabilności $\bar{X}$.

Zgodnie z twierdzeniem Grobmana-Hartmana (por. [17], [29]) istnieje pewne otoczenie U punktu $\bar{X}$, takie że potok generowany przez (I.13) w U jest topologicznie równoważny potokowi generowanemu przez część liniową prawej strony układu (I.13) w pewnym otoczeniu O w $\mathbb{R}^3$. Zatem przy niewielkiej modyfikacji otoczenia U możemy przedstawić je w postaci $U=\{l_q, q\in U_0\}$, gdzie U_0 jest otoczeniem $\bar{X}$ w $W^u(\bar{X})$ i l_q są jednowymiarowymi wiązkami odpowiadającymi przeciwnym kierunkom w zlinearyzowanym układzie. Płaszczyzna $Q \stackrel{\text{def}}{=} \{F=\bar{F}\}=T_{\bar{X}}Q$ nie jest styczna do $W^u(\bar{X})$ w punkcie $\bar{X}$. Gdyby bowiem tak było, to płaszczyzna Q byłaby niezmiennicza dla zlinearyzowanego układu (byłaby zawarta w $T_{\bar{X}}W^u(\bar{X})$), ale podstawiając $F=\bar{F}$ do (I.13)(a) mamy zawsze $\dot{V}=0$, co daje $V=\bar{V}$. Dlatego właśnie Q jest transwersalna do $W^u(\bar{X})$ w punkcie $\bar{X}$. Niech $\Gamma=Q\cap W^u(\bar{X})\cap U$. Krzywa Γ jest rzutem na prostą $Q\cap T_{\bar{X}}W^u(\bar{X})$ w przestrzeni $W^u(\bar{X})$ poprzez wykładnicze mapowanie.

Ustalmy teraz $r>0$ i weźmy K tak duże, żeby rozwiązanie $X_K(t)=X(t;t_0;V_K,c_K,\bar{F})$ było dostatecznie blisko $W^s(\bar{X})$ dla t z przedziału (t_0,t'), tak aby $X_K(t')\in U\cap\{F<\bar{F}\}$ oraz $\operatorname{dist}(X_K(t'),W^u(\bar{X}))<\delta$, gdzie δ jest małe, a dist oznacza odległość. Punkt $X_K(t')$ przybiera postać: $X_K(t')=(l_{q_0}(s),q_0)$, gdzie $q_0\in U_0$, a s jest parametrem w wiązce l_{q_0}. Zauważmy, że $t'<t_K$. Dla $t>t'$ mamy $X_K(t;t';X_K(t'))=(q_0(t),l_{q_0(t)}(s(t)))$, gdzie $q_0(t)$ jest spiralą w $W^u(\bar{X})$ otaczającą $\bar{X}$, $l_{q_0(t)}(s(t))$ jest współrzędną w wiązce. W czasie τ krótszym niż τ_0 (który zależy tylko od układu (I.13)) $q_0(t)$ robi pełen obrót dookoła punktu $\bar{X}$, czyli kąt pomiędzy $q_0(t)$ i $q_0(t+\tau)$ jest równy 2π i $0<\tau<\tau_0$. Niech teraz $t''>t'$ będzie momentem, gdy $\operatorname{dist}(q_0(t''),\bar{X})=r$. Albo $t_K<t''$ i wtedy $\operatorname{dist}(X_K(t_K),\bar{X})<\mathit{diam}\,U$ (gdzie $\mathit{diam}\,U$ jest średnicą zbioru U), a to implikuje $V_K'\leqslant\bar{V}+\mathit{diam}\,U$, albo $t_K>t''$, ale wtedy dla $0<\xi<\tau<\tau_0$ punkt $q_0(t''+\xi)$ jest po drugiej stronie krzywej Γ (ponieważ $q_0(t)$ dla $t''<t<t''+\tau$ robi pełen obrót (2π) wokół $\bar{X}$), co z kolei daje nam, że $q_0(t''+\xi)\in\{F>\bar{F}\}$. Dobierając dostatecznie małe δ (w zależności od r) otrzymujemy, że punkt $X_K(t''+\xi;t';X_K(t'))$ należy do obszaru $\{F>\bar{F}\}$, zatem $t_K<t''+\xi$. Zatem znowu $\operatorname{dist}(X_K(t_K),\bar{X})<\mathit{diam}\,U$, co daje $V_K'<\bar{V}+\mathit{diam}\,U$ i dostajemy sprzeczność z założeniem, że $V_K'\longrightarrow+\infty$. □

Punkt $\bar{X}$ przy założeniach lematu 16 jest niestabilny i łatwo można skonstruować odpowiedni układ, taki że nierówność (18) nie jest prawdziwa i dobrać $\alpha\varrho$ na tyle duże, żeby również nierówność (17) była nieprawdziwa. Skonstruowany układ jest właśnie typu opisanego w lemacie (16).

Problem B. Czy to prawda, że przy założeniach (14) każda trajektoria układu (I.13) jest ograniczona?

Pytanie to pozostaje otwarte dla takich parametrów, dla których układ ma dwie rzeczywiste albo dwie czysto urojone wartości własne.

Używając argumentów przedstawionych w dowodach lematów 15 i 16 możemy teraz dowieść

Lemat 17. *Niech parametry układu* (I.13) *spełniają warunki* (14). *Niech ponadto albo $\bar{X}$ będzie asymptotycznie stabilny, albo $\operatorname{sp} J(\bar{X})$ zawiera dwie liczby zespolone z dodatnią częścią rzeczywistą. Wtedy dla każdego rozwiązania $X(t)=(V(t),c(t),F(t))$ układu* (I.13) *z $V_0>0$ istnieje $\delta>0$, taka że dla każdego $t\geqslant0$ zachodzi $V(t)\geqslant\delta$.* □

Powyższy lemat oznacza, że funkcja $V(t)$ jest oddzielona od 0.

Lemat 18. *Załóżmy, że warunki* (14) *są spełnione. Wtedy dla każdego rozwiązania $X(t)=(V(t),c(t),F(t))$ układu* (I.13), *takiego że funkcja $V(t)$ jest ograniczona i oddzielona od 0, rozwiązania mają wartości średnie*

$$\lim_{t\to+\infty}\frac{1}{t}\int_0^t V(s)\mathrm{d}s=\bar{V},\qquad \lim_{t\to+\infty}\frac{1}{t}\int_0^t c(s)\mathrm{d}s=\bar{c},$$

$$\lim_{t\to+\infty}\frac{1}{t}\int_0^t F(s)\mathrm{d}s=\bar{F}.$$

Dowód: Funkcja $V(t)$ jest oddzielona od 0, zatem możemy zapisać równanie (I.13(a)) w postaci

$$\frac{\dot{V}}{V}=\beta-\mu F$$

i scałkować je w przedziale $[0,t]$. Wtedy

$$\ln V-\ln V_0=\beta t-\gamma\int_0^t \mathrm{d}s.$$

Dzieląc powyższe równanie przez t i przechodząc do granicy $t \to +\infty$ (zauważmy, że $V(t)$ jest ograniczona i oddzielona od 0) otrzymujemy

$$\lim_{t\to+\infty} \frac{1}{t}\int_0^t V(s)\mathrm{d}s = \frac{\beta}{\gamma} = \bar{V}. \tag{19}$$

Całkując (I.13)(b) w przedziale $[0,t]$ otrzymujemy

$$c(t) = \alpha\int_0^t \varphi(s)\mathrm{d}s - \mu_C\int_0^t c(s)\mathrm{d}s,$$

a stąd

$$\frac{1}{t}\int_0^t c(s)\mathrm{d}s = \frac{\alpha}{\mu_C}\frac{1}{t}\int_0^t \varphi(s)\mathrm{d}s + \epsilon_1(t), \tag{20}$$

gdzie $\lim_{t\to+\infty}\epsilon_1(t) = 0$. Z kolei całkując (I.13)(c) dostajemy

$$F(t) - F^* = \varrho\int_0^t c(s)\mathrm{d}s - \eta\gamma\int_0^t \varphi(s)\mathrm{d}s - \mu_F\int_0^t F(s)\mathrm{d}s + \mu_F F^* t \tag{21}$$

i na końcu całkując (I.13)(a) mamy

$$V(t) - V_0 = \beta\int_0^t V(s)\mathrm{d}s - \mu\int_0^t \varphi(s)\mathrm{d}s. \tag{22}$$

Dzieląc (21) i (22) przez t oraz podstawiając (20) i (22) do (21) otrzymujemy

$$\epsilon_2(t) = \frac{K}{\mu_C}\frac{1}{t}\int_0^t \varphi(s)\mathrm{d}s - \mu_F\frac{1}{t}\int_0^t F(s)\mathrm{d}s + \mu_F F^*,$$

gdzie $\lim_{t\to+\infty}\epsilon_2(t) = 0$. Zatem z (19) wynika, że

$$\begin{aligned}\lim_{t\to+\infty}\frac{1}{t}\int_0^t \varphi(s)\mathrm{d}s &= \\ &= \frac{\mu_C\mu_F}{K}\lim_{t\to+\infty}\frac{1}{t}\int_0^t F(s)\mathrm{d}s - \frac{\mu_C\mu_F F^*}{K} = \\ &= \frac{\mu_C\mu_F}{K}\left(\bar{F} - F^*\right) = \frac{\mu_C\mu_F d}{K}.\end{aligned} \tag{23}$$

Podstawiając (23) do (20) i (22), a potem przechodząc do granicy $t \to \infty$ dostajemy

$$\lim_{t\to+\infty}\frac{1}{t}\int_0^t c(s)\mathrm{d}s = \frac{\alpha}{\mu_C}\frac{\mu_C\mu_F d}{K} = \frac{\alpha\mu_F d}{K} = \bar{c},$$

$$\lim_{t\to+\infty}\frac{1}{t}\int_0^t F(s)\mathrm{d}s = \frac{\gamma}{\beta}\frac{\mu_C\mu_F d}{K} = \frac{\mu_C\mu_F d}{K\bar{F}} = \bar{V}. \qquad \square$$

Podsumowanie tego rozdziału stanowi następujące twierdzenie

Twierdzenie 4. *Załóżmy, że parametry układu* (I.13) *spełniają warunki $\alpha\varrho > (\mu_C + \beta)\eta\gamma$ i $\bar{F} > F^*$. Ponadto, jeżeli punkt $\bar{X}$ jest asymptotycznie stabilny lub sp $J(\bar{X})$ zawiera dwie liczby zespolone z dodatnią częścią rzeczywistą, to każda trajektoria $V_0 > 0$ jest ograniczona, jej współrzędna V jest oddzielona od 0 oraz jej średnie czasowe zbiegają do $\bar{X}$.*

Powyższe twierdzenie oznacza, że jeśli układ odpornościowy jest silny (duże wartości α i ϱ), ale występuje niedobór przeciwciał ($F^* < \bar{F}$), to organizm nie może zwalczyć choroby. Jednakże w większości przypadków ją kontroluje, gdyż rozwiązanie oscyluje wokół stanu stacjonarnego odpowiadającego chorobie przewlekłej. W takiej sytuacji konieczna jest oczywiście interwencja zewnętrzna, aby organizmowi udało się pokonać antygen.

7. Podsumowanie

W pracy przedstawiliśmy model Marczuka odpowiedzi odpornościowej organizmu. W poprzedniej części artykułu omówiliśmy pokrótce konstrukcję modelu oraz jego podstawowe własności w ogólnym przypadku.

Zasadniczą część pracy stanowi analiza modelu Marczuka w przypadku, gdy układ odpornościowy jest bardzo wydajny, czyli produkcja komórek plazmatycznych (współczynnik α) oraz przeciwciał (współczynnik ϱ) jest bardzo wysoka, natomiast współczynniki opisujące prędkość negatywnych dla organizmu przemian, czyli współczynnik reprodukcji antygenu β, stosunek obrazujący ile przeciwciał ginie przy niszczeniu jednego antygenu η i współczynnik śmiertelności komórek plazmatycznych μ_C są niewielkie. Zapisujemy to w postaci jednego parametru $L = \alpha\varrho - (\mu_C + \beta)\eta\gamma$, zatem w naszych rozważaniach L jest dodatnie, w niektórych przypadkach duże. Dodatkowo zakładamy, że czas reakcji organizmu na infekcję jest pomijalny (czyli $\tau = 0$), co czyni organizm jeszcze silniejszym wobec infekcji bakteryjnej.

Zakładając, że początkowy poziom przeciwciał F^* przekracza próg $\bar{F}$ (rozdziały 4 i 5), możemy zaobserwować, że bez względu na początkowy poziom antygenu V_0, choroba przebiega tak samo: zagęszczenie antygenu rośnie do wartości maksymalnej, a potem wykładniczo spada do 0. Jest to zachowanie zgodne z oczekiwaniami wobec zdrowego organizmu.
W rzeczywistości tego typu zachowanie możemy obserwować do pewnej progowej wartości V_0.

Jeśli jednak $\bar{F} > F^*$, nawet przy bardzo dużych wartościach parametru $L \gg 1$ (rozdział 6), przebieg choroby jest zupełnie inny. Infekcja nie zanika (żadne rozwiązanie nie zbiega do X_0) i albo organizm przechodzi w stan choroby przewlekłej (zbiega do $\bar{X}$), albo rozwiązanie oscyluje wokół tego stanu. Wartości średnie rozwiązania ustalają się na poziomie $\bar{X}$. Takie zachowanie możemy zaobserwować w przypadku niektórych chorób, np. malarii.

Istnienie rozwiązań oscylujących zostało przeoczone w [20]: w tabeli 1 (strona 82) ta możliwość nie jest wymieniona.

Do właściwości modelu Marczuka należy fakt, że jeśli infekcja zanika, wtedy cały układ wraca do stanu X_0, czyli C do C^*, F do F^*. W przypadku wielu chorób sytuacja jest zgoła inna. Na przykład dla odry, po infekcji organizm uzyskuje odporność na całe życie (z wyjątkiem bardzo rzadkich przypadków). Z tego wynika, że model Marczuka nie może być stosowany przy modelowaniu wszystkich infekcji bakteryjnych.

Literatura

[1] I. Barradas, *Immunological barrier for infectious diseases*, preprint CINVESTAV Mexico, 1993.

[2] F. Bofill, R. Quentalia, W. Szlenk, *The Marchuk's model in the case of vaccination. Qualitative behaviour and some applications*, preprint Technical University of Cataluna, Barcelona, 1995.

[3] L. N. Belykh, *Analiza matematycznych modeli w immunologii*, Nauka, Moskwa 1988

[4] M. Bodnar, On the differences and similarities of the first order delay and ordinary differential equations, *J. Math. Anal. Appl.* **300** (1), (2004), 172–188.

[5] M. Bodnar, U. Foryś, Behaviour of solutions to Marchuk's model depending on a time delay, *Internat. J. Appl. Math. Comput. Sci.* **10** (1), (2000), 101–116.

[6] U. Foryś, Professor Wiesław Szlenk, *Appl. Math. Warsaw* **27** (1), (2000), 1–20.

[7] U. Foryś, Mathematical Model of an immune system with random time of reaction, *Appl. Math. Warsaw* **21** (4), (1993), 521–536.

[8] U. Foryś, Global analysis of Marchuk's model of an immune system in some special cases w *Proceedings of the I KKZMBM*, Kraków, 1995.

[9] U. Foryś, Discrete mathematical model of the immune system w *Mathematical Population Dynamics*, vol. 2, Wuerz Publishing, 1995, 167–182.

[10] U. Foryś, Global analysis of Marchuk's model in case of strong immune system, *J. Biol. Sys.* **8** (4), (2000), 331–346.

[11] U. Foryś, Global analysis of Marchuk's model in a case of weak immune system, *Math. Comp. Modell.* **25** (1997), 97–106.

[12] U. Foryś, Some remarks on the stability of chronic state in Marchuk's model depending on tine delay, w *Proceedings of the VI KKZMBM*, Kraków, 2000.

[13] U. Foryś, Hopf bifurcation in Marchuk's model of immune reactions, *Math. Comp. Modell.* **34** (2001), 725–735.

[14] U. Foryś, *Matematyka w biologii*, WNT, Warszawa, 2005.

[15] W. Greblicki, *Podstawy automatyki*, PWR, 2006.

[16] J. Hale, *Theory of functional-differential equations*, Springer Verlag, New York, 1977.

[17] P. Hartman, *A lemma in the theory of structural stability of differential equations*, Proc. A.M.S. **11** (1960), 610–620.

[18] G. I. Marchuk, *A simple mathematical model of virus disease*, preprint Nowosybirsk: Computing Center USSR Acad. of Sci., 1975.

[19] G. I. Marchuk, *Matematicheskie Modeli w immunologii*, Nauka, Moskwa, 1980 (w języku rosyjskim).

[20] G. I. Marchuk, *Mathematical Models in Immunology*, Springer Verlag, New York, 1984 (tłumaczenie [19] z pewnymi poprawkami).

[21] G. I. Marchuk, *Modele matematyczne w immunologii*, PWN, Warszawa 1989.

[22] G. I. Marchuk, *Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases*, Kluwer Academic Publishers, 1997.

[23] G. I. Marchuk, R. V. Petrov, A. A. Romanyukha, G. A. Bocharov, Mathematical model of an antiviral response. I. Data analysis, generalized picture construction, parameters evaluation for hepatitis B, *J. Math. Biol.* **151**, (1991), 1–40.

[24] G. I. Marchuk, A. A. Romanyukha, G. A. Bocharov, Mathematical model of an antiviral response. II. Parameters identification for acute viral hepatitis B, *J. Math. Biol.* **151**, (1991), 41–70.

[25] J. D. Murray, *Wprowadzenie do biomatematyki*, PWN, Warszawa, 2006.

[26] A. Palczewski, *Równania różniczkowe zwyczajne*, WNT, Warszawa, 1999.

[27] R. Rudnicki, *Wykłady z analizy matematycznej*, PWN, Warszawa, 2001.

[28] R. Sikora, *Rachunek różniczkowy i całkowy. Funkcje wielu zmiennych.*, PWN, Warszawa, 1978.

[29] W. Szlenk, *Wstęp do teorii gładkich układów dynamicznych*, PWN, Warszawa, 1982.

[30] W. Szlenk, C. Vargas, *Some remarks on Marchuk's mathematical model of immune system*, maszynopis.