Liet. matem. rink., T. 42, spec. nr., 651–655

Imuninės sistemos tyrimas kokybiniais metodais

Algis KAVALIAUSKAS (VU, VGTU)
el. paštas: daliutek@mail.std.lt

1. Įvadas

Straipsnyje nagrinėjama gyvūno imuninės sistemos (limfocitų) reakcija į svetimą audinį (auglį). Šiam atvejui modelį sudarė Rešinjo ir De Lizė 1977 metais [1], detaliau aprašė Svanas [2]. Jo detalų išdėstymą galima rasti [3].

Modelyje naudojami penki kintamieji:

L – laisvi limfocitai ant auglio paviršiaus, A – auglio ląstelės jo viduje ir ant paviršiaus, A_s – auglio ląstelės ant paviršiaus, $\bar{A}_s$ – auglio ląstelės ant jo paviršiaus, kurios nėra surištos limfocitais $\bar{A}$ – auglio ląstelės jo viduje ir ant paviršiaus, kurios nėra surištos limfocitais. Laikoma, kad auglys bet kuriuo laiko momentu yra rutulio formos. Nepriklausomais kintamaisiais pasirenkami L ir A. Kiti trys A_s, $\bar{A}_s$ ir $\bar{A}$ išreiškiami per nepriklausomus kintamuosius. Tam užrašomos trys lygtys. Auglio ląstelių balanso lygtis:

$$A = \bar{A} + A_s - \bar{A}_s. \tag{1}$$

Daroma prielaida, kad auglio ląstelių kiekis ant jo paviršiaus yra proporcingas paviršiaus plotui O, o jo viduje – proporcingas tūriui. Tada

$$A_s = k_1 A^{2/3}. \tag{2}$$

Dar viena natūrali prielaida, kad tarp surištų auglio ląstelių skaičiaus $A_s - \bar{A}_s$ ir laisvų auglio ląstelių skaičiaus išlaikomas santykis

$$A_s - \bar{A}_s = k_2 \bar{A}_a L. \tag{3}$$

Auglio ląstelių populiacijos augimo greitis nusakomas lygtimi

$$\dot{A} = \lambda_2 \bar{A} - \alpha_2' \bar{A}_s L. \tag{4}$$

Pirmasis (4) lygties dešinės pusės narys aprašo auglio, neveikiamo limfocitų, augimą. Antrasis narys nusako laisvų limfocitų sąveiką su auglio ląstelėmis, esančiomis jo paviršiuje.

Limfocitų augimo greitis nusakomas lygtimi:

$$\dot{L} = -\lambda_1 L + -\alpha_1' \bar{A}_s L \left(1 - \frac{L}{L_M}\right). \tag{5}$$

Narys $\alpha_1'\bar{A}_s(1-\frac{L}{L_M})$ atspindi limfocitų stimuliacijos lygį (tenkantį vienam limfocitui). Iš lygties matyti, kad stimuliacija didėja tiesiškai palyginus su $\bar{A}_s$ augimu ir egzistuoja maksimalus leukocitų skaičius L_M, kurį pasiekus stimuliacijos lygis tampa lygus nuliui. Išreiškę sistemą (4), (5) naujais kintamaisiais $x = K_2L$, $J = K_2A$, gauname

$$\begin{cases} \dot{x} = -\lambda_1 x + \alpha_1 x y^{2/3}\left(1-\frac{x}{c}\right)\Big/(1+x), \\ \dot{y} = \lambda_2 y - \alpha_2 x y^{2/3}/(1+x), \end{cases} \tag{6}$$

kur $c, \lambda_1, \lambda_2, \alpha_1, \alpha_2$ teigiami parametrai. Jų išraiškas čia praleisime.

2. Modelio apibendrinimas

Panagrinėkime tuos atvejus, kai auglio forma nėra rutulys. Pasirodo, kad (2) išraiška tinka ir bendresnės auglio formoms. Nesunkiai įrodoma, kad jeigu auglys yra stačiakampio gretasienio, ritinio ar kūgio formos ir jo figūra kinta, likdama panaši pradinei (pavyzdžiui, visos kraštinės aukštinės ir spinduliai didėja proporcingai laikui t), tai lieka galioti išraiška (2).

Dabar nagrinėsime tą atvejį, kada auglys dauginasi ne visomis kryptimis vienodai. Pavyzdžiui, jis yra kraujagyslėje ar žarnoje, jo forma panaši į ritinio, o pagrindinė yra aukštinės dauginimosi kryptis.

Toliau šiame straipsnyje nagrinėsime ritinio formos auglį su spinduliu r ir aukštine h. Tegul galioja:

$$r = kh^m. \tag{7}$$

Tada vietoje lygties (2), turėsime

$$A_s = \beta 2\pi r h, \quad A = \gamma\pi r^2 h,$$

arba

$$A_s = 2\beta\pi k h^{m+1}, \quad A = \gamma\pi k^2 h^{2m+1}.$$

Eliminavus h turime

$$A_s = k_1 A^{\frac{m+1}{2m+1}}. \tag{8}$$

Reikia pastebėti, kad (2) yra atskiras (8) atvejis, gaunamas, kai $m = 1$. Jeigu auglio dauginimasis yra apribotas cilindriniu paviršiumi su pastoviu r (pvz., žarnoje, kraujagyslėje), tai $A_s = k_1 A$. Tai irgi yra atskiras (8) atvejis, kai $m = 0$.

Taip pat apibendrinsime (6) sistemos antrąją lygtį. Tegul, kai nėra limfocitų, auglio ląstelių dauginimosi greitis proporcingas auglio ląstelių k-tajam laipsniui, t.y.

$$\dot{y} = \lambda_2 y^k, \quad (k > 0).$$

Šis skaičius k priklauso nuo auglio dauginimosi sąlygų palankumo, taip pat nuo chemoterapijos ar švitinimo poveikio.

Todėl nagrinėsime sistemą:

$$\begin{cases} \dot{x} = -\lambda_1 x + \alpha_1 x y^n (1 - x/c)/(1+x), \\ \dot{y} = \lambda_2 y^k - \alpha_2 x y^n/(1+x), \end{cases} \tag{9}$$

čia $n = \frac{m+1}{2m+1}$.

3. Stacionariųjų reikšmių kiekio nustatymas

Pažymėkime sistemos (9) dešiniąsias puses $xf(x,y)$ ir $y^n g(x,y)$, t.y.

$$f(x,y) = -\lambda_1 + \alpha_1 y^n (1 - x/c)/(1+x), \tag{10}$$
$$g(x,y) = \lambda_2 y^{k-n} - \alpha_2 x/(1+x). \tag{11}$$

Greta taško $(0,0)$, stacionarios reikšmės dar yra ir sistemos $f(x,y) = 0, g(x,y) = 0$ sprendiniai. Panagrinėkime šią sistemą. Eliminavę iš jos kintamąjį y, gauname

$$\frac{x^n (c-x)^{k-n}}{(1+x)^k} = \frac{\lambda_1^{k-n} \lambda_2^n c^{k-n}}{\alpha_1^{k-n} \alpha_2^n}. \tag{12}$$

Pažymėkime kairiąją (12) lygties dalį $\varphi(x)$. Funkcija $\varphi(x)$ taške $x_* = \frac{cn}{k+kc-cn}$ turi maksimumą (tegul $x_* \in (0,c)$)). Šios sistemos stacionariųjų reikšmių bus tiek, kiek šaknų turi lygtis

$$\varphi(x) = \frac{\lambda_1^{k-n} \lambda_2^n c^{k-n}}{\lambda_1^{k-n} \alpha_2^n}. \tag{13}$$

Tegul

$$\Delta = \frac{\lambda_1^{k-n} \lambda_2^n c^{k-n}}{\alpha_1^{k-n} \alpha_2^n} - \varphi(x_*). \tag{14}$$

Tada (12) lygtis neturi šaknų, jeigu $\Delta > 0$. Turi lygiai vieną šaknį, jeigu $\Delta = 0$, arba dvi šaknis, jeigu $\Delta < 0$.

4. Stacionariųjų reikšmių analizė

I. Tarkime, $\Delta > 0$ ir išnagrinėkime atvejį, kai $k = 1$. Linerizuota (9) sistema stacionaraus taško (0, 0) aplinkoje charakteristinės lygties šaknys yra $\lambda_1 < 0$ ir $\lambda_2 > 0$. Todėl koordinačių pradžia yra balno tipo stacionarusis taškas. Taigi, esant bet kokiom pradinėm sąlygom turime neapibrėžtą auglio ląstelių didėjimą.

II. Jeigu $\Delta = 0$, sistema (9) turi vienintelį netrivialų stacionarų tašką (x_*, y_*), kur $x_* = c(m+1)/[m(c+2)+1]$. Šios sistemos linerizacijos matrica

$$W = \begin{bmatrix} xF'_x & xf'_y \\ y^n g'_x & y^n g'_y \end{bmatrix}\Bigg|_{(x_*, y_*)}.$$

Laisvasis charakteristinės lygties narys yra:

$$\det W(x_*, y_*) = xy^n (f'_x g'_y - g'_x f'_y)|_{(x_*, y_*)}. \tag{15}$$

Kadangi atvejis $\Delta = 0$ galimas tik tada, kai kreivės $f(x,y) = 0$ ir $g(x,y) - 0$ liečiasi taške (x_*, y_*), tai

$$\mathrm{d}\, f(x,y) = f'_x \mathrm{d}\, x + f'_y \mathrm{d}\, y = 0 \quad \text{ir } y' = -f'_x/f'_y, \tag{16}$$

$$\mathrm{d}\, g(x,y) = g'_x \mathrm{d}\, x + g'_y \mathrm{d}\, y = 0 \quad \text{ir } y' = -g'_x/g'_y. \tag{17}$$

Taške (x_*, y_*) liestinės krypties koeficientai (16) ir (17) sutampa ir

$$\frac{f'_x}{f'_y} = \frac{g'_x}{g'_y} \quad \text{arba} \quad \det W(x_*, y_*) = 0.$$

Todėl bent viena stacionari reikšmė lygi nuliui ir (x_*, y_*) yra sudėtinis stacionarus taškas, kurio kokybinei priklausomybei nustatyti reikia tirti netiesinius narius.

III. Tegu $\Delta < 0$. Išnagrinėkime atvejį, kai $k = 1$, $n = \frac{m+1}{2m+1}$. Sistemos (9) charakteristinė lygtis stacionariuose taškuose $P_1(x_1, y_1)$ ir $P_2(x_2, y_2)$ bus:

$$\lambda_2 - \operatorname{tr} W(x_i, y_i)\lambda + \det W(x_i, y_i) = 0. \tag{18}$$

Apskaičiuojame

$$\begin{aligned} \det W(x_i, y_i) &= \frac{\lambda_2 \alpha_1 x y^{\frac{m+1}{2m+1}}}{c(2m+1)x(1+x)^2}\Bigg|_{(x_i, y_i)} \\ &= \frac{\alpha_1 \lambda_2 y^{\frac{m+1}{2m+1}}}{c(2m+1)(1+x)^2} \cdot [c(m+1) - (cm+2m+1)x]\Big|_{(x_i, y_i)}. \end{aligned} \tag{19}$$

Turime $\det W_1(x_1, y_1) > 0$, o $\det W_2(x_2, y_2) < 0$. Todėl stacionarus taškas $P_2(x_2, y_2)$ visada yra balno taškas. Dabar taške P_1 apskaičiuojame

$$\operatorname{tr} W(x_1, y_1) = \left(-\frac{\lambda_1(c+1)x}{(c-x)(1+x)} + \frac{\lambda_2 m}{2m+1}\right)\Bigg|_{x=x_1}. \tag{20}$$

Funkcija (20) yra monotoniškai mažėjanti, kai $x_1 \in (o, c)$. Kai $x_1 = 0$, tai iš (20) seka, jog $\operatorname{tr} W(x_1, y_1) > 0$. Priklausomai nuo greičio mažėjimo galimi trys variantai: a) kai tr $W(x_1, y_1) > 0$, tai P_1 yra nestabilus mazgas arba židinys; b) kai tr $W(x_1, y_1) = 0$, turime centro tašką. Tai yra negrubus stacionarus taškas ir todėl reikalauja tolesnio tyrimo; c) jeigu tr $W(x_1, y_1) < 0$, tai turime stabilų mazgą arba židinį.

Remiantis šiais rezultatais, gautos išreikštinės stacionarios reikšmės ir ištirta jų kokybinė priklausomybė visai eilei atskirų atvejų.

Literatūra

[1] A. Rescigno, C. De Lisi, Immune surveillance and neoplasia II, *Bull Math. Biol.*, **39**, 487–497 (1997).

[2] G.W. Swan, *Some Current Mathematical Topics in Cancer Research*, Xerox University Microfilms, Ann Arbor, Michigan, MI (1977).

[3] Д. Эрроусмит, Л. Плейс, *Обыкновенные дифференциальные уравнения: качественная теория с приложениями*, М., Мир (1986).

Analysis of a immunity system using qualitative methods

A. Kavaliauskas

The article deals with analysis of reciprocity model of cancer cells and lymphocites, when cancer cells are restricted by cylindrical surfaces. The growth of cells is possible in the direction of radius and altitude in different speeds.

The qualitative analysis of stationary values of this model is done.