

## Reprodukcinės sistemos modelio netiesinė analizė

D. Švitra (KU, MII), R. Grigolienė (KU)

Ovuliacinį ciklą aprašys šios diferencialinės lygtys su vėlavimu:

$$\dot{F}(t) = r_F \left[ 1 + a \left( 1 - \frac{E_-(t-1)}{K_{E_-}} \right) - \frac{F(t)}{K_F} \right] F(t), \quad (1)$$

$$\dot{E}_-(t) = r_{E_-} \left[ 1 + b \left( 1 - \frac{F(t)}{K_F} \right) - \frac{E_-(t-h_{E_-})}{K_{E_-}} \right] E_-(t), \quad (2)$$

$$\dot{L}(t) = r_L \left[ 1 + c \left( \frac{E_-(t-1)}{K_{E_-}} - \frac{P(t)}{K_P} \right) - \frac{L(t)}{K_L} \right] L(t), \quad (3)$$

$$\dot{P}(t) = r_P \left[ \alpha \frac{L(t-h_{E_-})}{K_L} + (1-\alpha) \frac{E_+(t-h_{E_+})}{K_{E_+}} - \frac{P(t)}{K_P} \right] P(t), \quad (4)$$

$$\dot{E}_+(t) = r_{E_+} \left[ \frac{E_-(t)}{K_{E_-}} - \frac{E_+(t-h_{E_+})}{K_{E_+}} \right] E_+(t), \quad (5)$$

$$E(t) = E_-(t) + E_+(t-h_{E_+}). \quad (6)$$

Nagrinėjant sudėtingas netiesines sistemas, yra labai svarbu tinkamai lokalizuoti šių sistemų parametrus. Tik tada mes galime kvalifikuotai ištirti nagrinėjamos sistemos savybes. Tokiu atveju pagrindinis vaidmuo tenka uždavinio tiesinei analizei.

Tegul  $a = b = c = \alpha = 0$ . Tada iš lygčių sistemos (1)–(6) gausime tokią lygčių sistemą:

$$\dot{F}(t) = r_F \left[ 1 - \frac{F(t)}{K_F} \right] F(t),$$

$$\dot{E}_-(t) = r_{E_-} \left[ 1 - \frac{E_-(t-h_{E_-})}{K_{E_-}} \right] E_-(t),$$

$$\begin{aligned}
\dot{L}(t) &= r_L \left[ 1 - \frac{L(t)}{K_L} \right] L(t), \\
\dot{P}(t) &= r_P \left[ \frac{E_+(t - h_{E-})}{K_{E+}} - \frac{P(t)}{K_P} \right] P(t), \\
\dot{E}_+(t) &= r_{E+} \left[ \frac{E_-(t)}{K_{E-}} - \frac{E_+(t - h_{E+})}{K_{E+}} \right] E_+(t), \\
E(t) &= E_-(t) + E_+(t - h_{E-}).
\end{aligned}$$

Tada, kai  $t \rightarrow \infty$ , turėsime, kad  $L(t) \rightarrow K_L$ ,  $F(t) \rightarrow K_F$ , ir diferencialinių lygčių sistemos sprendinio elgsenos pusiausvyros būsenos:

$$\begin{aligned}
F(t) &\equiv K_F, & E_-(t) &\equiv K_E, & L(t) &\equiv K_L, \\
E_+(t) &\equiv K_{E+}, & P(t) &\equiv K_P.
\end{aligned}$$

aplinkoje apibūdins diferencialinių lygčių sistemos:

$$\dot{E}_-(t) = r_{E-} \left[ 1 - \frac{E_-(t - h_{E-})}{K_{E-}} \right] E_-(t), \quad (7)$$

$$\dot{E}_+(t) = r_{E+} \left[ \frac{E_-(t)}{K_{E-}} - \frac{E_+(t - h_{E+})}{K_{E+}} \right] E_+(t) \quad (8)$$

sprendinių savybės. Pastaroji diferencialinių lygčių sistema ištirta monografijoje [3].

Analizuodami netiesinių lygčių sistemą (7)–(8), tarsime, kad  $r_{E-} h_{E-} > \frac{\pi}{2}$ ,

$$r_{E+} h_{E+} < \frac{\pi}{2}.$$

Atlikę kintamųjų pakeitimus

$$E_-(t) \equiv K_{E-} [1 + x(t)] \quad (9)$$

$$E_+(t) \equiv K_{E+} [1 + y(t)] \quad (10)$$

iš (7)–(8) gauname tokią diferencialinių lygčių sistemą:

$$\dot{x}(t) = -r_{E-} [1 + x(t)] [x(t - h_{E-})] \quad (11)$$

$$\dot{y}(t) = r_{E+} [1 + y(t)] [x(t) - y(t - h_{E+})] \quad (12)$$

Iš Chatčinsono lygties savybių išplaukia, kad pakankamai mažam  $\varepsilon = r_{E-} h_{E-} - \frac{\pi}{2}$  lygtis (11) turi stabilų periodinį sprendinį:

$$x(t) = \xi x_1(t) + \xi^2 x_2(t) + \dots \quad (13)$$

kur  $x_1(t) = \cos \sigma t$ ,  $x_2(t) = \frac{1}{10} (\sin 2\sigma t + 2 \cos \sigma t)$

$$\sigma = \frac{\pi}{\left(1 + \frac{c_2}{b_2} \varepsilon + \dots\right)}, \quad \xi = \sqrt{\frac{\varepsilon}{b_2}}, \quad c_2 = \frac{1}{10\pi}, \quad b_2 = \frac{3\pi - 2}{40}. \quad (14)$$

Kadangi  $r_{E+} h_{E+} < \frac{\pi}{2}$ , tai diferencialinė lygtis (12) turi vienintelį stabilų periodinį to paties periodo sprendinį:

$$y(t) = \xi y_1(t) + \xi^2 y_2(t) + \dots \quad (15)$$

(15) eilutės koeficientai po atitinkamai sunormuoto laiko  $t$  gali būti apskaičiuojami neapibrėžtinių koeficientų metodu. Tai atlikę, gauname:

$$\dot{y}_1(t) + r_{E+} y_1(t - h_{E+}) = r_{E+} x_1(t) \quad (16)$$

$$\dot{y}_2(t) + r_{E+} y_2(t - h_{E+}) = r_{E+} x_2(t) + \dot{y}_1(t) \quad (17)$$

Iš lygties (16) seka, kad

$$y_1(t) = \frac{r_{E+}}{|P(i\sigma)|^2} [\operatorname{Im} P(i\sigma) + \operatorname{Re} P(i\sigma) \cos \sigma t], \quad (18)$$

kur  $P(\lambda) = \lambda + r_{E+} e^{-\lambda h_{E+}}$ .

Iš lygties (17) gauname, kad

$$y_2(t) = A \sin 2\sigma t + B \cos 2\sigma t, \quad (19)$$

$$\text{kur } A = \frac{W_1 \operatorname{Re} P(2i\sigma) + W_2 \operatorname{Im} P(2i\sigma)}{|P(2i\sigma)|^2}, \quad (20)$$

$$B = \frac{W_2 \operatorname{Re} P(2i\sigma) - W_1 \operatorname{Im} P(2i\sigma)}{|P(2i\sigma)|^2}, \quad (21)$$

$$W_1 = \frac{r_{E+}}{10} + \frac{r_{E+}^2 \sigma [\operatorname{Im}^2 P(i\sigma) - \operatorname{Re}^2 P(i\sigma)]}{2|P(i\sigma)|^2}, \quad (22)$$

$$W_2 = \frac{r_{E+}}{5} + \frac{r_{E+}^2 \sigma \left| \operatorname{Im}^2 P(i\sigma) - \operatorname{Re}^2 P(i\sigma) \right|}{|P(i\sigma)|^2}. \quad (23)$$

Taigi, ir diferencialinių lygčių sistema (7)–(8) turės stabilius periodinius sprendinius. Iš to seka, kad

$$E_- \approx K_{E-} \left[ 1 + 2,32 \sqrt{r_{E-} h_{E-} - 1,57} \cos \sigma + 0,54 (r_{E-} h_{E-} - 1,57) (\sin 2\sigma) + 2 \cos 2\sigma \right], \quad (24)$$

$$E_+ \approx K_{E+} \left[ 1 + 2,32 \sqrt{r_{E+} h_{E+} - 1,57} y_1(t) + 5,39 (r_{E+} h_{E+} - 1,57) y_2(t) \right], \quad (25)$$

$$\sigma \cong \frac{1,57}{h_{E-} \left[ 1 + 0,17 (r_{E-} h_{E-} - 1,57) \right]}. \quad (26)$$

Toliau spręsimė mūsų sistemą skaitmeniniais metodais. Nustatysime skaitines parametrų reikšmes, remdamiesi metodika, pasiūlyta monografijoje [3].

Aptarkime diferencialinių lygčių sistemos (1)–(6) laisvai pasirenkamus parametrus. Vidutinės  $K_{E-}$ ,  $K_{E+}$ ,  $K_P$ ,  $K_L$ ,  $K_F$  reikšmės yra žinomos iš eksperimentinių duomenų. Naudodamiesi [4], randame:  $K_{E-} = 150$  pg/mol,  $K_{E+} = 100$  pg/ml,  $K_P = 2$  ng/ml,  $K_L = 35$   $\mu$ Vnt/ml,  $K_F = 20$   $\mu$ Vnt/ml. Dabar rasime parametrų  $r_{E-}$ ,  $r_{E+}$ ,  $r_P$ ,  $r_L$ ,  $r_F$  reikšmes.

Tegu  $[t_1; t_1 + 1]$  toks laiko intervalas, kuriame  $E_-(t-1)$  ir  $F(t)$  yra mažos. Tada iš (1) gausime, kad  $\dot{F}(t) \approx r_F (1+a) F(t)$  ir

$$r_F (1+a) \approx \ln \frac{F(t_1 + 1)}{F(t_1)}. \quad (27)$$

Tegul  $[t_2; t_2 + 1]$  toks laiko intervalas, kuriame  $E_-(t - h_{E-})$  ir  $F(t)$  yra mažos. Tada iš (2) gauname, kad  $\dot{E}_-(t) \approx r_{E-} (1+b) E_-(t)$  ir

$$r_{E-} (1+b) \approx \ln \frac{E_-(t_2 + 1)}{E_-(t_2)}. \quad (28)$$

Tegul  $[t_3; t_3 + 1]$  toks laiko intervalas, kuriame  $P(t)$ ,  $E_-(t-1)$  ir  $L(t)$  yra mažos. Tada iš (3) seka, kad  $\dot{L}(t) \approx r_L L(t)$ . Iš čia gauname, kad

$$r_L \approx \ln \frac{L(t_3 + 1)}{L(t_3)}. \quad (29)$$

Tegul laiko intervale  $[t_4; t_4 + 1]$   $P(t)$  yra maža, o  $L(t - h_{E-}) \cong K_L$  ir  $E_+(t - h_{E-}) \cong K_{E+}$ . Tada iš (4) seka, kad  $\dot{P}(t) \approx r_P P(t)$  ir

$$r_P \approx \ln \frac{P(t_4 + 1)}{P(t_4)}. \quad (30)$$

Tegul laiko intervale  $[t_5; t_5 + 1]$   $E_+(t - h_{E+})$  yra maža, o  $E_-(t) \cong K_{E-}$ . Tada iš (5) seka, kad  $\dot{E}_+(t) \approx r_{E+} E_+(t)$  ir

$$r_{E+} \approx \ln \frac{E_+(t_5 + 1)}{E_+(t_5)}. \quad (31)$$

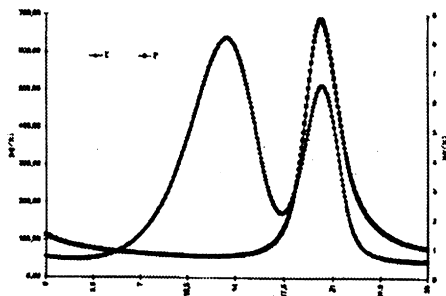
Remdamiesi (27)–(29) formulėmis ir eksperimentiniais duomenimis iš [4] gavome, kad  $r_F = 5,6$ ;  $r_L = 5,5$ ;  $r_{E-} = 0,33$ ;  $r_{E+} = 0,15$ ;  $r_P = 0,49$ .

Folikului subręsti ir pradėti gaminti estradiolį yra būtinas tam tikras laiko tarpas, kurį į lygčių sistemą įvedėme kaip vėlavimus  $h_{E-}$  ir  $h_{E+}$ . Todėl estradiolio  $E_-$  koncentracijos pokyčiai laiko momentu  $t$  priklausys nuo šio hormono koncentracijos laiko momentu  $t - h_{E-}$ , t.y. priklausys nuo folikulo subrendimo laipsnio: kuo jaunesnis folikulas, tuo mažiau produkuoja estrogenų ir atvirkščiai. Analogiškai interpretuojamas vėlavimas  $h_{E+}$  postovuliacinėje fazėje. Naudodamiesi eksperimentiniais duomenimis iš [4], laikysime, kad  $h_{E-} > h_{E+}$ , nes geltonojo kūno ląstelėse jau susidaro tipiška ląstelių – steroidų producentų – struktūra, todėl estradiolio postovuliacinėje fazėje biosintezė yra trumpesnė, todėl  $h_{E-} = 7$  dienos, o  $h_{E+} = 2$  dienos. Kaip jau buvo minėta anksčiau, yra būtina išlaikyti sąlygas

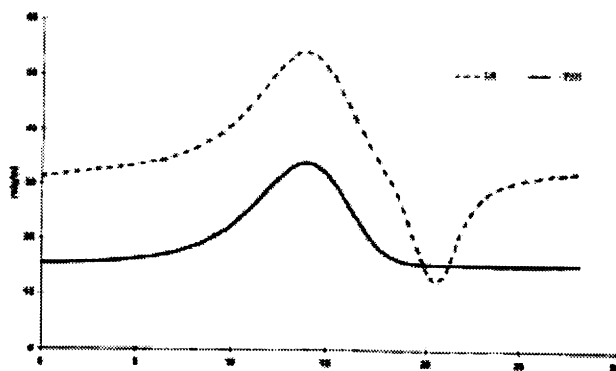
$$r_{E-} h_{E-} > \frac{\pi}{2}, \quad r_{E+} h_{E+} < \frac{\pi}{2}.$$

Mūsų atveju šios sąlygos yra išpildytos:  $r_{E-} h_{E-} = 2,31 > \frac{\pi}{2}$  ir  $r_{E+} h_{E+} = 0,3 < \frac{\pi}{2}$ .

Dabar su ESM apskaičiuojame lygčių sistemos (1)–(6) sprendinius. 1 pav. parodytas sistemos elgesys vieno ovuliacinio ciklo, kurio periodas 28 dienos, metu. 2 pav. matome hipofizės hormonų FSH ir LH koncentracijas kraujyje ovuliacinio ciklo metu.



1 pav.



2 pav.

## LITERATŪRA

- [1] D. Švitra, R. Grigolienė, A. Puidokaitė. Ovuliacinio ciklo reguliacija. Konferencija "Netiesiniai procesai, jų modeliavimas ir valdymas". Klaipėda. 1997.
- [2] D. Švitra, R. Grigolienė. Estrogeninių hormonų dinamika. Konferencija "Biomedicininė inžinerija". Kaunas. 1997.
- [3] D. Švitra. *Fiziologinių sistemų dinamika*. Vilnius. 1989 (rusų k.).
- [4] Speroff L., Van de Wiele R.L. Regulation of the human menstrual cycle, *Am. J. Abstet. Gynecol.* No. 109, 1971, p. 234.

**The nonlinear analysis of the reproductive system model**

*D. Švitra, R. Grigolienė*

There are presented the female reproductive system mathematical model. We may interpret relations of the analysed system as the ecological problem "a predator-victim". It is presented the nonlinear analysis of the model in this work. At help the PC and using Euler's counting method, we find the solutions of system and compare the received results with the experimental data.