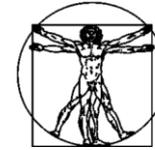


DOI: 10.15593/RZhBiomech/2019.2.11
УДК 531/534: [57+61]



**Российский
Журнал
Биомеханики**
www.biomech.ru

АНАЛИЗ СТАБИЛЬНОСТИ НА ОСНОВЕ ПОЗИТИВНОСТИ В РЕГУЛИРОВАНИИ ТЕСТОСТЕРОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСПРЕДЕЛЕННОГО КОНТРОЛЯ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

О. Пинхасов

Математический факультет Ариэльского университета, Ариэль, 40700, Ramat Hagolan 65, Израиль, e-mail: olgapinh@gmail.com

Аннотация. Рассматриваемая модель описывает регуляцию тестостерона с помощью распределенного контроля обратной связи. Он предназначен для поддержания концентрации тестостерона на соответствующем уровне. Предлагается управление распределенной обратной связью с интегральным членом. Это приводит нас к анализу интегродифференциальной системы, которая описывает связь между концентрацией гормонов GnRH и LH и концентрацией тестостерона. Предлагается контроль в виде интегрального оператора, т.е. распределяется обратная связь, которая позволяет поддерживать подходящий уровень тестостерона без потери стабильности биологической системы.

Ключевые слова: интегродифференциальные уравнения, положительность, устойчивость, метод восстановления, регуляция тестостерона.

ВВЕДЕНИЕ

Математическое моделирование физиологических систем требует понимания биологических процессов. Различные примеры таких моделей можно найти в известной литературе [21]. Для объяснения таких процессов мы выбрали путь трансдукции сигнала, регулируемого осью гипоталамус – гипофиз – гонады (*HPG*), он отвечает за метаболизм гонадных гормонов, включая тестостерон, стероидный гормон, который вырабатывается в интерстициальных клетках Лейдига в яичко. Колебания активности оси *HPG* вызывают изменения в регуляции и синтезе гонадных гормонов и могут влиять на гомеостаз организма. Этот сложный путь охватывает ряд химических и биологических явлений и может быть разделен на три этапа (рисунок).

Первый этап – на уровне мозга. Гипоталамус вырабатывает гормон, высвобождающий гонадотропин (*GnRH*), который активирует лютеинизирующий гормон (*LH*) в гипофизе. Второй этап отражает высвобождение *LH* в кровотоке. Кровоток переносит гормон *LH* в клетки Лейдига. Третий, последний, этап начинается с активации каскада биохимических событий в клетках Лейдига, что приводит к выработке и последующему выделению тестостерона. Этот путь, как и многие другие в нашем организме, является циклическим и включает в себя механизм контроля обратной связи. Таким образом, когда уровень тестостерона повышается, гипоталамус получает сигнал о достаточном уровне гормона и прекращает продуцировать *GnRH*, который впоследствии ингибирует высвобождение *LH* и в результате приводит к снижению концентрации тестостерона. После снижения уровня тестостерона в мозг поступает сигнал о возобновлении процесса.

Модели регуляции тестостерона изучались в [3, 5, 6, 17, 20, 21].

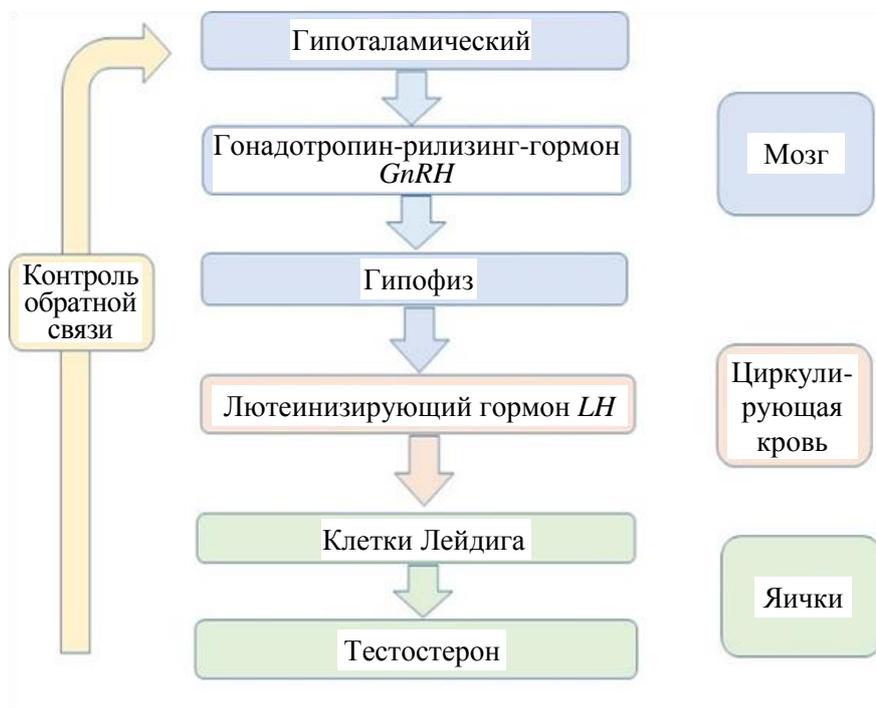


Рис. Путь трансдукции сигнала, регулируемый осью гипоталамус – гипофиз – гонады (HPG)

В случае, если сигнал нестабилен или не действует, мы добавляем контроль обратной связи для достижения повышения уровня тестостерона. Проблема состоит в том, чтобы сделать это, не разрушая стабильность системы. Это искажение очень опасно и может стать причиной последствий и даже смерти.

В нашей модели следует повысить уровень тестостерона до нормального. Контроль может разрушить стабильность модели, что приведет к непредсказуемым реакциям организма, и это представляет опасность для пациентов. Необходимо выбрать параметры нашего распределенного контроля, а именно дозу или интенсивность усвоения лекарства в организме человека в такой форме, чтобы стабильность нашей системы сохранялась. Цель этой статьи – предложить простые неравенства между коэффициентами системы (1), чтобы избежать опасности передозировки.

Статья построена следующим образом. Сначала описывается модель регулирования тестостерона. Далее представлена идея подхода и предложен метод, сводящий систему интегро-дифференциальных уравнений к соответствующей системе обыкновенных дифференциальных уравнений.

ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

Физиологические системы обычно очень сложны. Упрощая модель регуляции тестостерона, мы изобразили путь трансдукции сигнала, инициируемый в мозге, который приводит к выработке тестостерона в клетках Лейдига. Этот биологический процесс регуляции уровня тестостерона может быть представлен в виде контура.

Рассмотрим модель регуляции тестостерона с использованием моделирования в [5] наследственной импульсной системы обратной связи и на основе концепций, представленных в [3, 6, 20, 21].

Модель описывает взаимодействие: (I) концентрации гормона (*GnRH*), который будет обозначаться как x_1 , с (II) концентрацией гормона (*LH*) – x_2 и (III) концентрацией тестостерона (*Te*) – x_3 , ее можно записать в виде

$$\begin{cases} x_1'(t) + b_1 x_1(t) = 0, \\ x_2'(t) + b_2 x_2(t) - g_1 x_1(t) = 0, \\ x_3'(t) + b_3 x_3(t) - c_1 \int_0^t e^{-\alpha_1(t-s)} x_2(s) ds = 0, t \geq 0, \end{cases} \quad (1)$$

$$x_1(t_n^+) = x_1(t_n^-) + \lambda, t_0 = 0, t_{n+1} = t_n + \Delta t_n, \Delta t_n = \Phi(x_1(t_n^+)), \lambda_n = F(x_1(t_n^+)), \quad (2)$$

где Φ и F – неубывающие и невозрастающие функции соответственно; g_1, c_1 – соответствующие коэффициенты, а α – скорость усвоения лекарственного средства. Значения $b_i, i = 1, 2, 3$ соответствуют периодам полураспада *GnRH*, *LH* и *Te*. В здоровом мужском организме все элементы, участвующие в гомеостазе, работают по согласованию. Различные негативные факторы могут разрушить отношения в системе. Предположим, что связь x_3 и x_1 , т.е. импульс, определенный в (2), не действует. В этом случае мы должны добавить дополнительный контроль, благодаря которому возникнет гомеостаз системы.

Мы хотели бы предложить механизм, позволяющий удерживать тестостерон на нормальном уровне, хотя в таком случае в биологической системе импульсы не поступают в мозг вовремя.

Добавляем элемент управления в форму

$$u(t) = -c_i \int_0^t e^{-\alpha_i(t-s)} \{x_3(s) - T(s)\} ds \quad (3)$$

в правой части второго или третьего уравнения. Функция $T(t)$ в разности под интегралом представляет концентрацию тестостерона, которую мы хотим сохранить. Ясно, что интегральный член увеличивает концентрацию гормона *LH*, если концентрация $x_3(t)$ *Te* меньше, чем $T(t)$. Контроль (3) представляется разумным и может быть реализован в соответствии с мнениями клинических экспертов.

Подставляя это управление во второе или третье уравнение, мы получаем систему

$$\begin{cases} x_1'(t) + b_1 x_1(t) = 0, \\ x_2'(t) + b_2 x_2(t) - g_1 x_1(t) + c_2 \int_0^t e^{-\alpha_2(t-s)} x_3(s) ds = f_1(t), \\ x_3'(t) + b_3 x_3(t) - c_1 \int_0^t e^{-\alpha_1(t-s)} x_2(s) ds + c_3 \int_0^t e^{-\alpha_3(t-s)} x_3(s) ds = f_2(t), t \geq 0, \end{cases} \quad (4)$$

где

$$f_1(t) = \int_0^t e^{-\alpha_2(t-s)} T(s) ds, f_2(t) = c_3 \int_0^t e^{-\alpha_3(t-s)} T(s) ds. \quad (5)$$

В случае $c_3 = 0$ мы получаем систему, которая описывает контроль уровня тестостерона путем инфузии препарата через систему кровообращения. Во втором случае $c_2 = 0$ мы находим систему, которая описывает контроль уровня тестостерона путем введения препарата в непосредственной близости от железы. Мы должны продемонстрировать, что добавление элементов управления не разрушает стабильность.

МЕТОД

Сложность метода

Неавтономные интегродифференциальные уравнения (IDE)

$$X'(t) + A(t)X(t) + \int_0^t k(t, s)X(s)ds = 0, X(t) \in R^n, t \in [0, \infty), \quad (6)$$

где $A(t)$ и $k(t, s)$ – матрицы $n \times n$ с непрерывными коэффициентами, которые моделируют многие процессы в медицине и технике. В работах [14, 17] было продемонстрировано, что интегродифференциальные уравнения могут использоваться для моделирования эндокринной регуляции в соответствии с задержкой, возникающей при транспортировке гормона от сайта секреции к рецепторам. Это обычно мотивируется (см., например, [12]) тем, что передача сигналов рецепторами чувствительна к среднему значению концентрации гормонов в течение определенного периода времени, а не к мгновенному значению. Хотя управление с распределенным вводом является часто возникающей сложной проблемой, ей посвящено лишь несколько работ (см., например, работы [2, 12, 19]). Шум в управлении с обратной связью по задержке является основным препятствием, возникающим в математических моделях с распределенными входами: наше управление невозможно основать, используя параметры процесса $X(t)$ только в момент t_j , и мы должны использовать среднее значение процесса $X(t) = \text{col}\{x_1(t), x_2(t), x_3(t)\}$ в соответствующей окрестности t_j . Другой причиной появления интегральных слагаемых в такого рода медицинских моделях является то, что для усвоения лекарства организмом требуется время, это некий отдельный процесс со своей внутренней динамикой. Интегральный член с ядром, определяющим вес каждого значения, выполняет эту функцию. Из медицинской практики также ясно, что длительное наблюдение помогает эффективно контролировать лечение пациентов, если принять во внимание множество значений соответствующих параметров, описывающих процесс. Распределенные управления в виде интегральных терминов становятся удобным математическим объектом в этом естественном случае. В [14] и [24] отмечается, что такие модели с распределенными входами могут использоваться при исследовании динамики заселенности, двигателей ракетного топлива и сетевых систем управлений, в [11, 13] – вязкоупругих свойств полимеров. Достаточные условия устойчивости для интегродифференциальных уравнений (6) были получены в нескольких книгах (см., например, [1, 10, 21, 23]). В этой статье мы объединяем анализ устойчивости на основе положительности и специальное приведение интегродифференциальных уравнений к системе обыкновенных дифференциальных уравнений. Отметим, что положительный анализ устойчивости систем с запаздыванием использовался, например, в [8–10, 15, 16, 22, 23].

Прелиминарии

Отметим несколько важных для нас результатов позитивного подхода к устойчивости (см., например, [1, 8–10, 15, 16, 22, 23]).

Положительность на $[0, \omega)$ для системы обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} x'(t) &= \Psi(t)x(t) + f(t), t \in [0, \omega), \\ x &= \text{col}\{x_1, \dots, x_n\}, \Psi(t) = \{\psi_{ij}(t)\}, i, j = 1, \dots, n, \end{aligned} \tag{7}$$

означает, что из неравенств

$$\begin{aligned} z'(t) - \Psi(t)z(t) &\leq x'(t) = \Psi(t)x(t) \leq y(t) = \Psi(t)y(t), t \in [0, \omega), \\ z(0) &\leq x(0) \leq y(0). \end{aligned} \tag{8}$$

Это следует из того, что

$$z_i(t) \leq x_i(t) \leq y_i(t), t \in [0, \omega), i = 1, \dots, n. \tag{9}$$

Если неравенства (8), (9) выполняются для $t \in [0, \omega)$ (т.е. $\omega = \infty$), мы называем систему положительной. Используя нижнюю и верхнюю вектор-функцию $z(t) = \text{col}\{z_1(t), \dots, z_n(t)\}$ и $y(t) = \text{col}\{y_1(t), \dots, y_n(t)\}$, можно гораздо проще найти решение системы неравенств, чем решение системы уравнений. Монотонный интегральный процесс для приближенного решения, который начинался с вектор-функций $z(t)$ и $y(t)$, был предложен в [4].

Заметим, что свойство (8) \Rightarrow (9) может быть описано с использованием альтернативной терминологии: полупоток сохраняет порядок решений (см. [10]) или положительных систем (см. [23]).

Определение

Матрица $\Psi(t) = \{\Psi_{ij}\}_{i,j=1}^n$ называется Метцлеровой (см., например, [9, 22]), если все ее недиагональные элементы неотрицательны, т.е.

$$\psi_{ij}(t) \geq 0, t \in [0, +\infty), i, j = 1, \dots, n, i \neq j. \tag{10}$$

T. Wazewski [25] доказано, что для системы (7) обыкновенных дифференциальных уравнений условие (10) необходимо и достаточно для ее положительности (7), т.е. для свойства (8) \Rightarrow (9).

Автономная система

$$x'_i(t) = \sum_{j=1}^n \psi_{ij} x_j(t), i = 1, \dots, n, t \in [0, +\infty), \tag{11}$$

где $\psi_{ij}(t) = \psi_{ij}$ – постоянные для $i, j = 1, \dots, n$, асимптотически устойчивы (а также экспоненциально устойчивы) тогда и только тогда, когда матрица коэффициента $\Psi = \{\Psi_{ij}\}_{i,j=1}^n$ – Гурвицева (все собственные значения отрицательны). Следующее утверждение важно для устойчивости (см., например, [22] или теорему 16.1 в [1]).

Лемма 1

Если матрица Ψ постоянна и метцлерова, то следующие два утверждения эквивалентны:

1. Существует постоянный вектор $y = \text{col}\{y_1, \dots, y_n\}$ с положительными компонентами, так что все компоненты постоянного вектора Ψ_y являются отрицательными.

2. Система обыкновенных дифференциальных уравнений (13) экспоненциально устойчива.

Рассмотрим систему

$$x'(t) = A(t)x(t) + f(t), \quad (12)$$

где $A(t) = \{a_{ij}\}_{i,j=1}^n$, $a_{ij} = |\psi_{ij}|$, $i, j = 1, \dots, n$, $i \neq j$.

Следующий факт можно получить на основе известного результата (см. [18]).

Лемма 2

Если система (12) экспоненциально устойчива, то и система (7) экспоненциально устойчива.

Метод сокращения

Наш подход по существу основан на следующей идее, сводящей систему интегродифференциальных уравнений к системам обыкновенных дифференциальных уравнений.

Рассмотрим систему

$$\begin{cases} x_1'(t) + b_1 x_1(t) = 0, \\ x_2'(t) + b_2 x_2(t) - g_1 x_1(t) + c_2 \int_0^t e^{-\alpha_2(t-s)} x_3(s) ds = f_1(t), \\ x_3'(t) + b_3 x_3(t) - c_1 \int_0^t e^{-\alpha_1(t-s)} x_2(s) ds + c_3 \int_0^t e^{-\alpha_3(t-s)} x_3(s) ds = f_2(t), t \geq 0, \end{cases} \quad (13)$$

где $b_1, b_2, b_3, g_1, c_1, c_2, c_3, \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ неотрицательные константы, а система

$$\begin{cases} x_1'(t) + b_1 x_2(t) = 0, \\ x_2'(t) + b_2 x_2(t) - g_1 x_1(t) + c_2 x_4(t) = 0, \\ x_3'(t) + b_3 x_3(t) - c_1 x_5(t) + c_3 x_6(t) = 0, \\ x_4'(t) + \alpha_2 x_4(t) - x_3(t) = 0, \\ x_5'(t) + \alpha_1 x_5(t) - x_2(t) = 0, \\ x_6'(t) + \alpha_3 x_6(t) - x_3(t) = 0, t \geq 0, \end{cases} \quad (14)$$

с начальными условиями $x_4(0) = 0, x_5(0) = 0, x_6(0) = 0$.

Теорема 1

Решение $X(t) = \text{col}\{x_1(t), x_2(t), x_3(t)\}$ системы (13) и первые три компонента вектора решения $Y(t) = \text{col}\{x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t), x_5(t), x_6(t)\}$ системы (14) совпадают.

РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА

Регулирование путем введения препарата в непосредственной близости от железы

Подставляя управление (3) в третье уравнение, т.е. в случае $c_2 = 0$, получаем систему

$$\begin{cases} x_1'(t) + b_1 x_1(t) = 0, \\ x_2'(t) + b_2 x_2(t) - g_1 x_1(t) = 0, \\ x_3'(t) + b_3 x_3(t) - c_1 \int_0^t e^{-\alpha_1(t-s)} x_2(s) ds + c_3 \int_0^t e^{-\alpha_3(t-s)} x_3(s) ds = f(t), t \geq 0, \end{cases} \quad (15)$$

где $b_1, b_2, b_3, \alpha_1, \alpha_3, c_1, c_3, g_1$ – положительные константы и

$$f(t) = c_3 \int_0^t e^{-\alpha_3(t-s)} x_3(s) ds. \quad (16)$$

Понятно, что анализ устойчивости можно сделать для системы двух уравнений

$$\begin{cases} x_2'(t) + b_2 x_2(t) = 0, \\ x_3'(t) + b_3 x_3(t) - c_1 \int_0^t e^{-\alpha_1(t-s)} x_2(s) ds + c_3 \int_0^t e^{-\alpha_3(t-s)} x_3(s) ds = f(t), t \geq 0. \end{cases} \quad (17)$$

Следующее утверждение об устойчивости системы (15) будет доказано.

Теорема 2

Если $\alpha_3 > \frac{c_3}{b_3}$, тогда система (15) экспоненциально устойчива.

Доказательство

Используя теорему 1, систему (15) можно свести к системе обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} x_2'(t) + b_2 x_2(t) = 0, \\ x_3'(t) + b_3 x_3(t) - c_1 x_5(t) + c_3 x_6(t) = f(t), \\ x_4'(t) + \alpha_3 x_4(t) - x_3(t) = 0, \\ x_5'(t) + \alpha_1 x_5(t) - x_2(t) = 0, t \geq 0, \end{cases} \quad (18)$$

с начальными условиями

$$x_4(0) = 0, x_5(0) = 0. \quad (19)$$

Вектор решения $col\{x_2(t), x_3(t)\}$ системы (17) и компоненты x_2, x_3 вектора решения $col\{x_2(t), x_3(t), x_4(t), x_5(t)\}$ системы (18) совпадают (см. теорему 1).

Принимая во внимание теорему Боля – Перрона (см., например, теорему В.20 [1]), можно сделать вывод, что анализ экспоненциальной устойчивости может быть сведен к исследованию системы

$$\begin{cases} x_2'(t) + b_2 x_2(t) = 0, \\ x_3'(t) + b_3 x_3(t) - c_1 x_5(t) + c_3 x_4(t) = 0, \\ x_4'(t) + \alpha_3 x_4(t) - x_3(t) = 0, \\ x_5'(t) + \alpha_1 x_5(t) - x_2(t) = 0, t \geq 0, \end{cases} \quad (20)$$

Чтобы использовать подход, основанный на положительных системах, мы рассмотрим

$$\begin{cases} x_2'(t) + b_2 x_2(t) = 0, \\ x_3'(t) + b_3 x_3(t) - c_1 x_5(t) + c_3 x_4(t) = 0, \\ x_4'(t) + \alpha_2 x_4(t) - x_3(t) = 0, \\ x_5'(t) + \alpha_1 x_5(t) - x_2(t) = 0, t \geq 0, \end{cases} \quad (21)$$

Для экспоненциальной устойчивости системы (21) необходимо и достаточно, согласно лемме 1, чтобы все компоненты z_2, z_3, z_4, z_5 вектора-решения алгебраической системы

$$\begin{cases} z_2 b_2(t) = 1, \\ z_3 b_3(t) - c_1 z_5(t) - c_3 z_4(t) = 1, \\ \alpha_3 z_4(t) - z_3(t) = 1, \\ \alpha_1 z_5(t) - z_2(t) = 1, \end{cases} \quad (22)$$

были положительны.

Используя классическую теорему Крамера, получим

$$\Delta = \det \begin{pmatrix} b_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b_3 & -c_3 & -c_1 \\ 0 & -1 & \alpha_3 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & \alpha_1 \end{pmatrix} = b_2 \alpha_1 (b_3 \alpha_3 - c_3), \quad (23)$$

$$\Delta_1 = \det \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & b_3 & -c_3 & -c_1 \\ 1 & -1 & \alpha_3 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & \alpha_1 \end{pmatrix} = \alpha_1 (b_3 \alpha_3 - c_3), \quad (24)$$

$$\Delta_2 = \det \begin{pmatrix} b_2 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -c_3 & -c_1 \\ 0 & 1 & \alpha_3 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & \alpha_1 \end{pmatrix} = b_2 \alpha_1 (\alpha_3 + c_3) + c_1 \alpha_3 (b_2 + 1), \quad (25)$$

$$\Delta_3 = \det \begin{pmatrix} b_2 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & b_3 & 1 & -c_1 \\ 0 & -1 & 1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 & \alpha_1 \end{pmatrix} = b_2 \alpha_1 (b_3 + 1) + c_1 (b_2 + 1), \quad (26)$$

$$\Delta_4 = \det \begin{pmatrix} b_2 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & b_3 & -c_3 & 1 \\ 0 & -1 & a_3 & 1 \\ -1 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = (b_2+1)(b_3a_3 - c_3). \quad (27)$$

Ясно, что из неравенства в формулировке теоремы 2 следует положительность всех компонент вектора решения. Ссылка на лемму 1 завершает доказательство.

Следствие 1

Система (15) всегда может быть стабилизирована с помощью управления (3).

Чтобы объяснить это, мы выбираем $\alpha_3 > \frac{c_3}{b_3}$. Условие теоремы 2 будет выполнено.

Замечание 1

Значения $b_i, i = 1, 2, 3$ соответствуют периодам полураспада *GnRH*, *LH* и *Te* и могут быть рассчитаны по биомедицинским данным для типичных уровней гормонов, как указано в литературе [8]: $b_1 = 0,4, b_2 = 0,01, b_3 = 0,046, g_1 = 2, c_1 = 4$. Мы видим, что система (15) устойчива, если $\alpha_3 > \frac{4}{0,046}$.

Последнее неравенство показывает, что уровень усвоения препарата должен быть достаточно высоким.

Регулирование путем контроля концентрации лютеинизирующего гормона

Следующее утверждение об устойчивости системы (4) будет доказано при условии, что $c_3 = 0$. С медицинской точки зрения это означает, что мы контролируем уровень тестостерона, вводя лекарство через систему кровообращения

$$\begin{cases} x_1'(t) + b_1x_1(t) = 0, \\ x_2'(t) + b_2x_2(t) - g_1x_1(t) + c_2 \int_0^t e^{-a_2(t-s)} x_3(s) ds = 0, \\ x_3'(t) + b_3x_3(t) - c_1 \int_0^t e^{-a_1(t-s)} x_2(s) ds = 0, t \geq 0, \end{cases} \quad (28)$$

где $b_1, b_2, b_3, \alpha_1, \alpha_2, c_1, c_2, g_1$ являются положительными константами.

Аналогично теореме 1 мы можем получить следующее утверждение.

Теорема 3

Если $\alpha_2 > \frac{c_1c_2}{b_2b_3\alpha_1}$, тогда система (28) экспоненциально устойчива.

Следствие 2

Если (28) выполнено, система (28) всегда может быть стабилизирована управлением (3).

Чтобы доказать это, мы выбираем $\alpha_2 > \frac{c_1c_2}{b_2b_3\alpha_1}$. Условие теоремы 3 будет выполнено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе определены параметры распределенного контроля, а именно доза и интенсивность всасывания лекарства в организме человека в такой форме, что стабильность системы будет сохранена. Другими словами, предложены простые неравенства между коэффициентами системы (4) во избежание ее неустойчивости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agarwal R.P., Berezansky L., Braverman E., Domoshnitsky A., Nonoscillation theory of functional differential equations with applications. – New York: Springer, 2012.
2. Bekiaris-Liberis N., Krstic M., Lyapunov stability of linear predictor feedback for distributed input delays // IEEE Trans. Aut. Contr. – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 655–660.
3. Cartwright M., Husain M. A model for the control of testosterone secretion // J. Theor. Biol. – 1986. – Vol. 123. – P. 239–250.
4. Chaplygin S.A. Foundations of new method of approximate integration of differential equations. – Moscow, 1919. – P. 348–368.
5. Churilov A., Medvedev A., Mattson P. Discrete-time modelling of a hereditary impulsive feedback system // Proceedings of the 53rd IEEE conference on decision control. – Los Angeles, 2014. – P. 765–770.
6. Das P., Roy A.B., Das A. Stability and oscillation of a negative feedback delay model for the control of testosterone secretion // BioSystems. – 1994. – Vol. 32, № 1. – P. 61–69.
7. Domoshnitsky A. Exponential stability of convolution integro-differential equations // Functional-Differential Equations. – 1998. – Vol. 5. – P. 445–455.
8. Domoshnitsky A., Fridman E. A positivity-based approach to delay-dependent stability of systems with large time-varying delays // Systems and Control Letters. – 2016. – Vol. 97. – P. 139–148.
9. Domoshnitsky A., Shklyar R. Positivity for non-metzler systems and its applications to stability of time-varying delay system // Systems and Control Letters. – 2018. – Vol. 118. – P. 44–51.
10. Farina L., Rinaldi S. Positive linear system: theory and applications. – New York: Wiley-Interscience, 2000.
11. Ferry J.D. Viscoelastic properties of polymers. – New York: Wiley, 1970.
12. Goebel G., Munz U., Allgower F., Stabilization of linear systems with distributed input delay // American Control Conference, 30 June – 02 July 2010. – 2010. – P. 5800–5805.
13. Golden J.M., Graham G.A.C. Boundary value problems in linear viscoelasticity. – Berlin: Springer-Verlag, 1988.
14. Gu K., Kharitonov V.L., Chen J. Stability of time delay systems. – Boston: Birkhauser, 2003.
15. Gyori I., Hartung F. Fundamental solution and asymptotic stability of linear delay differential equations // Dynamics of Continuous, Discrete and Impulsive Systems. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 261–270.
16. Haddad W.M., Chellaboina V., Hui Q. Nonnegative and compartmental dynamical systems. – Princeton University Press, 2010.
17. Keenn D.M., Vedhulis J.D. A biomathematical model of time-delayed feedback in the human male hypothalamic-pituitary-Leyding cell axis // Amer. J. Physiology, Endocrinology and Metabolism. – 1998. – Vol. 275, № 1. – P. 157–176.
18. Krasnoselskii M.A., Vainikko G.M., Zabreiko P.P., Rutitskii Ya.B., Stezenko V.Ya. Approximate methods for solving operator equations. – M.: Nauka, 1969.
19. Mazenc F., Niculescu S.I., Bekaik M., Stabilization of time-varying nonlinear systems with distributed input delay by feedback of plant's state // IEF Transactions on Automatic Control and Optimization. – 2013. – Vol. 58. – P. 264–269.
20. Mukhopadhyay B., Bhattacharyya R. A delayed mathematical model for testosterone secretion with feedback control mechanism // Int. J. Mathematics and Math. Sciences. – 2004. – Vol. 2004, № 3. – P. 105–115.
21. Murray J.D. Mathematical biology: I. An introduction. – Third ed. – Springer, 2001.
22. Ngoc P.H.A. Stability of positive differential systems with delay // IEEE Transactions on Automatic Control. – 2013. – Vol. 58, №1. – P. 203–209.
23. Smith H.L. Monotone dynamical systems: an introduction to the theory of competitive and cooperative systems // American Mathematical Society. Mathematical Surveys and Monographs. – 1995. – Vol. 41. – P. 1–13.
24. Smith W.R. Qualitative mathematical models of endocrine systems // Am. J. Physiol. – 1983. – Vol. 245, № 4. – P. 473–477.
25. Wazewski T., Des equations et des inegalites differentielles aux deuxieme membres et leurs applications // Ann. Polon. Math. – 1950. – Vol. 23. – P. 112–166.

POSITIVITY-BASED STABILITY ANALYSIS IN TESTOSTERONE REGULATION USING DISTRIBUTED FEEDBACK CONTROL

O. Pinhasov (Ariel, Israel)

A model describing testosterone regulation by distributed input feedback control is considered. It is aimed to hold testosterone concentration above a corresponding level. The distributed feedback control with integral term is proposed. This leads us to analysis of an integro-differential system which describes the connection between the concentration of hormone GnRH, the concentration of the hormone LH and the concentration of testosterone T_e . We propose controls in the form of integral operators, i.e. distributed feedback controls, which allows us to hold a suitable testosterone level without loss stability of the biological system.

Key words: integro-differential equations, positivity, stability, reduction method, testosterone regulation.

Получено 17 декабря 2018