

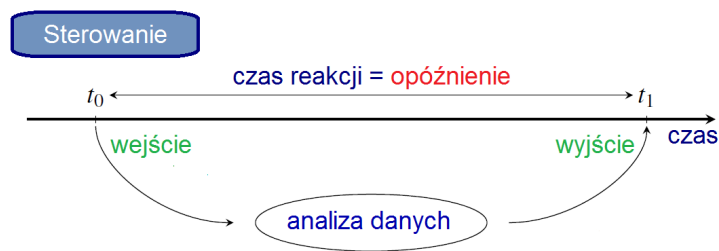
URSZULA FORYŚ

Opis osiągnięć naukowych sierpień 2020

Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki,
Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki UW,
ul. Banacha 2, 02-097 Warszawa
urszula@mimuw.edu.pl

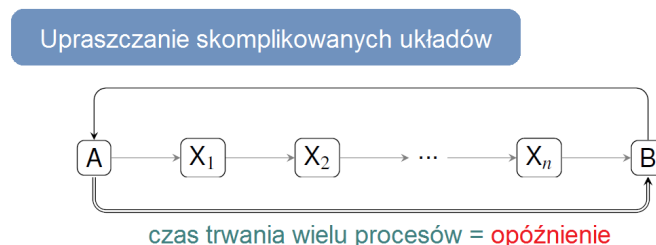
Moje zainteresowania badawcze wiążą się z szeroko pojętymi zastosowaniami matematyki w biologii i medycynie. Od strony matematycznej z powodzeniem wykorzystuję narzędzia układów dynamicznych do analizowania modeli opisujących przede wszystkim różne procesy towarzyszące rozwojowi choroby nowotworowej oraz leczenie tej choroby, ale też działanie układu odpornościowego (również w kontekście immunoterapii nowotworów), patologie pracy serca, procesy epidemiologiczne i ekologiczne oraz oddziaływania w układach diadycznych.

We wszystkich procesach rzeczywistych w naturalny sposób pojawiają się opóźnienia, odzwierciedlające np. pętle sprzężeń zwrotnych, czy opisujące czas potrzebny do uzyskania reakcji układu na konkretny sygnał zewnętrzny (w szczególności w układach ze sterowaniem), por. rys. 1. Za pomocą



Rysunek 1.

opóźnienia modeluje się przeważnie czas trwania pewnego procesu złożonego z kilku etapów, których nie chcemy opisywać dokładnie, czy to w celu ograniczenia liczby równań, czy ze względu na niedostateczną znajomość heurystyki pomijanych w modelu etapów, por. rys. 2. Stąd jednym z głównych stosowanych przeze mnie narzędzi są nieskończeniowymiarowe pólukłady dynamiczne generowane przez równania różniczkowe z opóźnionym argumentem. W związku z tym na początku chciałabym przedstawić stosowaną notację i kilka niezbędnych informacji na ten temat.



Rysunek 2.

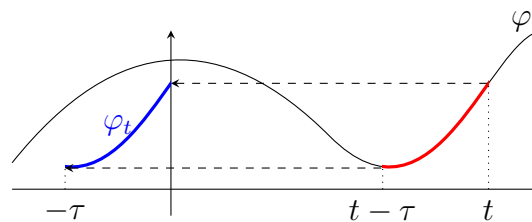
Najważniejszym podręcznikiem z zakresu równań funkcjonalno-różniczkowych (inna nazwa równań z opóźnionym argumentem) pozostaje od lat książka J. Hale'a z roku 1977 [19], której poprawiona i uzupełniona wersja ukazała się w roku 1993 [20], a następne wydanie w 1997 roku. Z kolei

z punktu widzenia zastosowań istotny jest podręcznik Y. Kuanga [27] zawierający — oprócz podstaw teoretycznych — także liczne przykłady zastosowań takich równań. Podobnie w [15] można znaleźć analizę konkretnych modeli z opóźnionym argumentem. Choć w późniejszych latach ukazało się sporo pozycji książkowych, w szczególności książka O. Diekmanna i in. [10], to w dalszym ciągu większość prac z zakresu równań z opóźnieniem odnosi się do [19]. W szczególności w swoich pracach zwykle opieram się na podręczniku Hale'a, ale np. badając bifurkację Hopfa wykorzystuję podejście Diekmanna i in.

Oznaczmy przez Ω dowolną przestrzeń i niech $\varphi : [a, b] \rightarrow \Omega$, $[a, b] \subset \mathbb{R}$, będzie dowolną funkcją. Ustalmy $\tau > 0$ i $t \in [a + \tau, b]$, przy założeniu $b > a + \tau$. Definiujemy funkcję φ_t jako przesunięcie funkcji φ obciętej do odcinka $[t - \tau, t]$ na odcinek $[-\tau, 0]$, czyli

$$\varphi_t(s) = \varphi(s + t) \quad \text{dla } s \in [-\tau, 0].$$

Na rysunku 3 przedstawiono schematycznie konstrukcję funkcji φ_t .



Rysunek 3. Konstrukcja funkcji φ_t .

Taka operacja przesunięcia pozwala zdefiniować półukład dynamiczny w przestrzeni Banacha \mathcal{C}_τ funkcji ciągłych określonych na odcinku $[-\tau, 0]$ (o wartościach w \mathbb{R}^n ze standardową normą supremum) związany z autonomicznym układem równań różniczkowych z opóźnieniem

$$\dot{x}(t) = F(x_t) \quad \text{dla } t \geq 0, \quad (1)$$

gdzie $x(t) \in \mathbb{R}^n$, $F : \mathcal{C}_\tau \rightarrow \mathbb{R}^n$ jest danym operatorem, a \dot{x} oznacza pochodną prawostronną funkcji $x(\cdot)$ względem czasu. Jeśli rozwiązanie układu (1) z dowolną funkcją początkową $\varphi_0 \in \mathcal{C}_\tau$ jest określone dla wszystkich $t \geq 0$, to orbity tworzą półukład dynamiczny $\{x_t, t \geq 0\} \subset \mathcal{C}_\tau$. Równania z opóźnieniem generują półukłady dynamiczne, ponieważ w ogólnym przypadku są nieodwracalne w czasie — dla danej funkcji początkowej φ_0 bez dodatkowych założeń nie możemy przedłużyć rozwiązania na przedział $[-2\tau, -\tau]$, a przedłużanie na kolejne przedziały długości opóźnienia w lewo wymaga kolejnych założeń.

W ogólnym przypadku bada się także równania nieautonomiczne, w których prawa strona zależy w sposób jawny od czasu, $F = F(t, x_t)$, co może mieć istotne znaczenie w niektórych konkretnych zagadnieniach aplikacyjnych (w szczególności w przypadku procesów, których współczynniki mogą zależeć od czasu, np. od zmian pór roku), tym niemniej również w tych zagadnieniach rozpatrujemy układ w przestrzeni \mathcal{C}_τ , w której większość twierdzeń, jak twierdzenia o istnieniu, jednoznaczności, przedłużalności (w przód) rozwiązań są analogiczne do tych dla równań różniczkowych zwyczajnych. Podobnie twierdzenie o linearyzacji pozwala na korzystanie z teorii spektralnej. Zauważmy jeszcze, że dla dowolnego $\tau > 0$ zawsze można przeskalować czas biorąc $\tau s = t$ i otrzymać w wyniku opóźnienie jednostkowe. Należy też podkreślić, że założenie skończoności opóźnienia jest istotne, a przypadek $\tau = +\infty$ musi być traktowany oddzielnie (por. [21]).

W swoich badaniach zajmuję się głównie układami z opóźnieniami dyskretnymi. W ogólnym przypadku taki układ przyjmuje postać

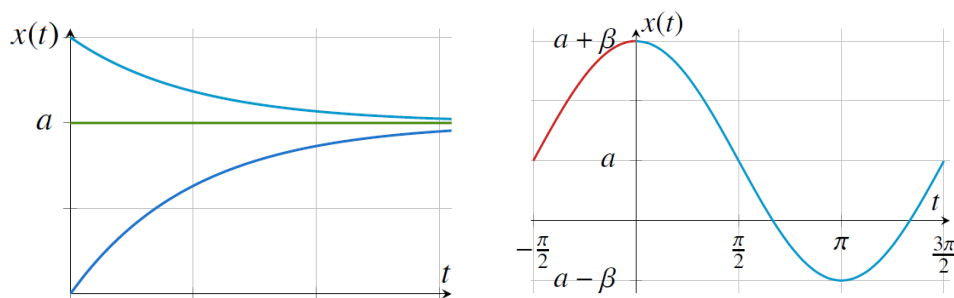
$$\dot{x}(t) = G\left(t, x(t), x(t - \tau_1), x(t - \tau_2), \dots, x(t - \tau_k)\right) \quad (2)$$

dla pewnej funkcji $G: \mathbb{R} \times \mathbb{R}^{nk} \rightarrow \mathbb{R}^n$. Zauważmy, że $x(t - \tau_i) = x_t(-\tau_i)$, więc równanie (2) możemy łatwo przepisać w postaci równania określonego w $\mathbb{R} \times \mathcal{C}_\tau$. Wprowadzenie tylko opóźnień dyskretnych nie upraszcza teorii ani też nie redukuje wymiaru przestrzeni fazowej — ta pozostaje nieskończeniowymiarową przestrzenią Banacha funkcji ciągłych określonych na odcinku $[-\bar{\tau}, 0]$ (gdzie $\bar{\tau} = \max_{j \in \{1, \dots, k\}} \tau_j$), ale pozwala na stosowanie tzw. metody kroków, która polega na indukcyjnym dowodzeniu odpowiednich własności układu na kolejnych odcinkach długości najmniejszego opóźnienia, $I_\ell = [\ell \min_{j \in \{1, \dots, k\}} \tau_j, (\ell + 1) \min_{j \in \{1, \dots, k\}} \tau_j]$, korzystając z teorii równań różniczkowych zwyczajnych. Rzeczywiście na każdym przedziale I_ℓ równanie (2) staje się nieautonomicznym równaniem zwyczajnym z danymi funkcjami $x(t - \tau_j)$, $j = 1, \dots, k$, gdyż $t - \tau_j \in I_m$ dla pewnego $m < \ell$. Najczęściej metoda ta służy do dowodzenia przedłużalności rozwiązań, upraszczając analizę do przypadku przestrzeni \mathbb{R}^n zamiast \mathcal{C}_τ . Dodatkowo, w przypadku równań z opóźnieniem dyskretnym, analiza lokalnej stabilności stanów stacjonarnych upraszcza się w stosunku do ogólnego przypadku, gdyż funkcja charakterystyczna ma postać

$$\sum_{j=0}^n a_n \lambda^j + \sum_{\ell} \sum_{j=0}^{n-1} b_{\ell, j} e^{-\lambda \tilde{\tau}_\ell},$$

gdzie $\tilde{\tau}_\ell = \alpha_1 \tau_1 + \alpha_2 \tau_2 + \dots + \alpha_k \tau_k$, przy czym $\alpha_j \in \mathbb{N}$, $j = 1, \dots, k$, $\alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_k \leq n$.

Właśnie badanie stabilności, szczególnie badanie stabilności globalnej, stanowi jeden z najważniejszych elementów matematycznej analizy układów opisujących procesy zachodzące w naturze. Bardzo istotna jest także nieujemność rozwiązań dla nieujemnych warunków początkowych, gdyż zwykle rozpatrywane przeze mnie modele opisują wielkości różnych populacji czy gęstości pewnych substancji. Podkreślić należy, że często wprowadzając opóźnienie możemy stracić nieujemność rozwiązań, którą ma wyjściowy układ bez opóźnienia (w szczególności jeśli wprowadzimy składnik z opóźnieniem przyjmujący wartości ujemne, por. [5]), a w literaturze biomatematycznej pojawiają się prace, których autorzy zdają się o tym nie wiedzieć lub nie pamiętać, np. [6, 13]. Podam bardzo prosty przykład. Rozpatrując równanie $\dot{x} = a - x(t)$, $a > 0$, $x(0) = x_0 > 0$, otrzymujemy rozwiązanie $x(t) = a + (x_0 - a)e^{-t} > 0$. To samo równanie rozpatrywane z opóźnieniem, $\dot{x} = a - x(t - \tau)$ i warunkiem początkowym $x(t) = a + \beta \cos t$, $t \in [-\tau, 0]$ dla $\tau = \frac{\pi}{2}$, ma rozwiązanie $x(t) = a + \beta \cos t$ dla $t > 0$, przy czym rozwiązanie to przyjmuje wartości ujemne o ile $a > \beta$, por. rys. 4.



Rysunek 4.

Zbadanie globalnej stabilności dla równań z opóźnionym argumentem najczęściej jest bardzo trudne, o ile w ogóle możliwe, np. bardzo trudno zaproponować odpowiedni funkcjonal Lapunowa. Jako przykład zmagania pokoleń naukowców z tym zagadnieniem można wymienić równanie Hutchinsona [23] (klasyczne równanie logistyczne z opóźnieniem), które — choć znane od 1948 roku — w dalszym ciągu stanowi przedmiot badań w tym kontekście (por. [27] i dyskusję tamże), a postawiona ponad 60 lat temu przez Wrighta [39] hipoteza dotycząca globalnej stabilności dla tych wartości parametrów, dla których dodatnie rozwiązanie jest lokalnie stabilne, pozostaje w dalszym ciągu nierozstrzygnięta. Krótkie wprowadzenie do teorii równań różniczkowych z opóźnionym argumentem i jej zastosowania do prostych przykładów z zakresu zastosowań biomedycznych można

znaleźć w mojej pracy przeglądowej [M4], a podkreślenie problemów pojawiających się w związku z wprowadzaniem opóźnienia w [A17].

Prócz pólukładów dynamicznych generowanych przez równania z opóźnionym argumentem stosowałam w swoich badaniach także skończeniowymiarowe układy generowane przez równania różniczkowe zwyczajne (przy czym oczywiście takie układy można traktować jako szczególny przypadek równań z opóźnieniem (1) z $F(\varphi) = f(\varphi(0))$ dla pewnej funkcji f) czy układy dyskretnie. W sytuacji, gdy istotne mogło być rozmieszczenie przestrzenne, badałam też wpływ dyfuzji na dynamikę analizowanych procesów, przy czym w dalszym ciągu wykorzystywałam aparat układów dynamicznych, ponieważ analizowane przeze mnie modele takie układy generowały.

Nieco dokładniej — od strony analitycznej w swoich pracach badam głównie:

- nieliniowe układy równań różniczkowych zwyczajnych w kontekście globalnego istnienia nieujemnych rozwiązań, lokalnej i globalnej stabilności rozwiązań stacjonarnych (z wykorzystaniem funkcji Lapunowa bądź innych technik, odpowiednich dla konkretnych modeli), występowania cykli granicznych i różnych bifurkacji, w tym bifurkacji Hopfa;
- liniowe i nieliniowe równania/układy równań różniczkowych zwyczajnych z opóźnieniem dyskretnym w kontekście jak wyżej, ze szczególnym uwzględnieniem badania dynamiki rozwiązań w zależności od zwiększającego się opóźnienia (opóźnień) oraz możliwych zmian stabilności ze względu na zmiany opóźnienia;
- nieliniowe równania i układy równań reakcji-dyfuzji, zarówno bez jak i z opóźnieniem, w kontekście jak wyżej;
- układy uwzględniające zewnętrzny wpływ na dynamikę, jak impulsy czy sterowania (w tym zagadnienia sterowania optymalnego).

Z kolei od strony aplikacyjnej, moje prace koncentrują się na następujących zagadnieniach:

- modelowanie reakcji odpornościowej, w tym badanie wpływu szczepień, immunoterapia nowotworów i jej efektywność;
- modele wzrostu guza nieunaczynionego, badanie wpływu opóźnienia na ten wzrost, tworzenie się rdzenia nekrotycznego;
- proces unaczyniania nowotworu, terapia antyangiogenna oraz terapie łączone;
- mutacje nowotworowe;
- popromienny efekt sąsiedztwa;
- chemioterapia: lekooporność nabyta w leczeniu chorób nowotworowych, optymalne sterowanie w kontekście lekooporności;
- modelowanie terapii hormonalnej w leczeniu raka prostaty;
- opóźnienia w reakcjach biochemicznych;
- modelowanie oddziaływań diadycznych;
- modelowanie pracy serca;
- modele epidemiologiczne, wpływ szczepień, modele dla populacji niejednorodnych — modelowanie rozprzestrzeniania gruźlicy;
- modele eko-epidemiologiczne;
- modelowanie neuronalne w rozpoznawaniu sytuacji ambiwalentnych.

1. Modelowanie reakcji odpornościowej

Moje najwcześniejsze badania dotyczyły modelowania reakcji odpornościowej. Zajmowałam się tym zagadnieniem w oparciu o model Marczuka [31].

1.1. Model Marczuka

Model ten został zaproponowany przez G.I. Marczuka w roku 1980 i w najprostszej postaci opisuje tzw. humoralną odpowiedź odpornościową, czyli taką, w której za niszczenie antygeny (czynnik wywołujący reakcję odpornościową) odpowiadają przeciwciała — białka przemieszczające się swobodnie w krwi i limfie (stąd nazwa „humoralna”). Opisujemy dynamikę w czasie trzech zmiennych V , C i F (odpowiednio zagęszczenie antygeny, komórek plazmatycznych, które produkują przeciwciała, oraz przeciwciał). Dynamikę tę odzwierciedla układ trzech równań różniczkowych zwyczajnych z opóźnieniem dyskretnym

$$\begin{aligned}\dot{V}(t) &= (\beta - \gamma F(t)) V(t), \\ \dot{C}(t) &= \alpha V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_C (C(t) - C^*), \\ \dot{F}(t) &= \rho C(t) - (\mu_F + \eta \gamma V(t)) F(t).\end{aligned}\tag{3}$$

W modelu zakłada się, że tempo zmian ilości antygeny zależy od tej ilości (współczynnik β interpretujemy jako tempo wzrostu, a jednocześnie agresywność antygeny) oraz od reakcji odpornościowej (składnik FV odpowiada za niszczenie antygeny przez przeciwciała, a współczynnik γ to prawdopodobieństwo spotkania, rozpoznania i zniszczenia antygeny). Do produkcji przeciwciał potrzebne są komórki plazmatyczne, tworzenie których jest stymulowane przez sygnały wysyłane przez kompleksy antygen-przeciwciało, przy czym opóźnienie τ odzwierciedla czas potrzebny na przekazanie sygnału i wyprodukowanie nowej komórki. Wartość C^* odpowiada fizjologicznemu poziomowi komórek plazmatycznych, natomiast μ_C^{-1} to ich średni czas życia. Przeciwciała są produkowane przez komórki plazmatyczne, giną niszcząc antygeny (współczynnik η opisuje średnią liczbę przeciwciał potrzebną do zniszczenia jednego antygeny), a ich średni czas życia wynosi μ_F^{-1} .

Podstawowe własności modelu zostały zbadane przez zespół Marczuka [31], por. też [M1, M3]. Globalna dynamika modelu bez opóźnienia została zbadana przez mojego promotora, prof. Wiesława Szlenka, ale uzyskane wyniki nie zostały przez niego opublikowane. Na podstawie jego notatek moi studenci, Jarosław Badowski i Tomasz Trabszys, przygotowali pracę licencjacką, a następnie główne wyniki zostały przez nas opublikowane w [C15, C16].

W [Z1, A1] przedstawiłam wyniki otrzymane w mojej pracy magisterskiej. Rozpatrywałam model z opóźnieniem w postaci całkowitej (jako ciekawostkę chciałam w tym miejscu wspomnieć, że moje pierwsze prace [Z1, A1] i jedna z najnowszych publikacji [C57] dotyczą podobnego zagadnienia — badania wpływu opóźnienia w postaci całkowitej na dynamikę pewnego modelu), podając warunki lokalnej stabilności stanów stacjonarnych. Układ (3) ma dwa stany stacjonarne: $A = (0, C^*, F^*)$, $F^* = \rho C^* / \mu_F$, opisujący zdrowy organizm (nie ma infekcji, a komórki plazmatyczne i antygeny pozostają na swoich poziomach fizjologicznych), oraz dodatni stan stacjonarny $B = (\bar{V}, \bar{C}, \bar{F})$, odpowiadający chorobie chronicznej, który istnieje dla $\alpha \rho > \eta \gamma \mu_C$ i $\beta > \gamma F^*$ lub gdy spełnione są nierówności przeciwne. Okazuje się, że wprowadzenie opóźnienia w postaci całkowitej nie zmienia zasadniczo warunków stabilności — pozostają one takie, jak dla opóźnienia dyskretnego, tylko w odpowiedniej nierówności pojawia się wartość średnia opóźnienia. W dowodzie skorzystałam z uogólnienia kryterium Michajłowa, o którym więcej w podrozdziale 14.

Zajmowałam się także innymi modyfikacjami i uogólnieniami modelu (3). Ze względu na zainteresowanie interleukinami (cytokiny — zwykle białka — regulujące różne procesy odpornościowe) współpracujących z nami w tamtych czasach immunologów, zaproponowałam uogólnienie modelu Marczuka uwzględniające wpływ interleukin na przebieg reakcji odpornościowej [A2]. Model jednak okazał się zbyt rozbudowany, by można było zbadać coś więcej niż lokalną stabilność przy pewnych szczególnych założeniach. Powróciliśmy jeszcze do tego tematu z Markiem Bodnarem w [Z24]. Kolejnym pomysłem immunologów było uwzględnienie szczepień [Z4, C1, C2]. Tym razem zastosowałam model uproszczony, więc w [A4] udało mi się zbadać jego globalną stabilność. Innym pomysłem było zaproponowanie modelu dyskretnego [Z2], który miałby szansę być bardziej zrozumiały dla immunologów, co niestety nie doprowadziło do oczekiwanego rezultatu.

Równoległe prowadziłam badania dotyczące globalnej asymptotyki modelu (3) i bifurkacji w zależności od opóźnienia. Tego zagadnienia dotyczą prace [Z3, A3, A5, Z8, A8, C3, A14], przy czym [A3, A5] prezentują głównie wyniki mojej pracy doktorskiej. W szczególności wykazałam, że jeśli $\alpha\rho > \eta\gamma(\mu_c + \beta)e^{\beta\tau}$ i $\beta < \gamma F^*$, to każde rozwiązanie układu (3) z warunkiem początkowym odpowiadającym zakażeniu zdrowego organizmu pewną dawką antygenów, czyli $V_0(s) = 0$ dla $s < 0$, $V_0(0) = V^0 > 0$, $C_0(s) = C^*$, $F_0(s) = F^*$ (tzw. standardowy warunek początkowy), dąży do rozwiązania stacjonarnego A . Zauważmy, że warunek początkowy nie jest w tym przypadku funkcją ciągłą, ale metoda kroków pozwala znaleźć rozwiązanie na kolejnym odcinku $[\tau, 2\tau]$ i następnie stosować już standardową teorię dla funkcji początkowej z \mathcal{C}_τ . Z kolei dla stanu stacjonarnego B , jeśli założymy, że $\beta > \gamma F^*$ i $\alpha\rho > \eta\gamma(\mu_c + \beta)e^{\beta\tau}$, to każde rozwiązanie układu (3) ma wartość średnią (tzn. istnieje $\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{1}{t} \int_0^t X(s) ds$, gdzie $X(t)$ oznacza rozwiązanie) i jest ona równa B . Twierdzenie to oznacza, że bez względu na początkowe stężenie antygeny, rozwiązanie oscyluje wokół dodatniego stanu stacjonarnego i nie ma możliwości powrotu do stanu zdrowia. Oczywiście należy zdawać sobie sprawę z tego, że jest to wynik analityczny, a w rzeczywistości zageszczenia antygeny poniżej pewnej progowej wielkości nie są wykrywalne, co w praktyce oznacza wyzdrowienie.

W ostatniej mojej pracy na temat modelu Marczyka [A14] wykazałam, że w układzie przy zmianie stabilności dodatniego stanu stacjonarnego występuje stabilna nadkrytyczna bifurkacja Hopfa. Jak już wspomniałam, w badaniu bifurkacji Hopfa stosuję podejście z [10], które omawiam poniżej.

W ogólnym przypadku rozpatrywany układ ma postać

$$\dot{z} = H(z_t, \alpha) = L(z_t, \alpha) + G(z_t, \alpha), \quad H(0, \alpha) = 0, \quad (4)$$

gdzie $z_t = x_t - \bar{x} \in \mathbb{C}$ (w podejściu Diekmanna i in. rozszerza się formalnie wartości rozpatrywanych funkcji na zbiór liczb zespolonych), \bar{x} jest stanem stacjonarnym zmieniającym stabilność przy wzroście parametru bifurkacyjnego $\alpha \in \mathbb{I}$, gdzie \mathbb{I} oznacza przedział wartości parametru bifurkacyjnego, operator $H : \mathcal{C} \times \mathbb{I} \rightarrow \mathbb{C}$ jest wystarczająco gładki, $L, G : \mathcal{C} \times \mathbb{I} \rightarrow \mathbb{C}$ są odpowiednio częścią liniową i nieliniową (4) w otoczeniu stanu stacjonarnego $\bar{z} = 0$.

Podejście Diekmann i in. opiera się na teorii znormalizowanych funkcji o skończonym wahanii (ang. *normalised bounded variation*, NBV) określonych na $[0, 1]$ (dla przestrzeni Banacha \mathcal{C} funkcji ciągłych określonych na odcinku $[-1, 0]$). Twierdzenie Riesz implikuje, że dla dowolnego $\phi \in \mathcal{C}$ i ciągłego operatora liniowego L istnieje dokładnie jedna funkcja NBV ζ , taka że $L(\phi) = \int_0^1 d\zeta(\theta)\phi(-\theta)$ (rozpatrujemy całkę Riemanna-Stieltjesa). Wobec tego NBV z normą zadaną przez całkowite wahanie stanowi przestrzeń sprzężoną do \mathcal{C} . Stąd $L(\phi) = \langle \zeta, \phi \rangle$, a postać $\zeta(\theta, \alpha)$, gdzie α to parametr bifurkacyjny, jest określona jednoznacznie przez operator liniowy L .

Z równaniem $\dot{z} = L(z_t)$ możemy związać operator $T(t) : \mathcal{C} \rightarrow \mathcal{C}$, $T(t)\phi = z_t$, gdzie z jest rozwiązaniem tego równania z pewną funkcją początkową $\phi \in \mathcal{C}$. Wtedy $T(t)$, $t \geq 0$, jest mocno ciągłą półgrupą generowaną przez infinitesimalny generator A , którego dziedzina jest zbiorem gęstym w \mathcal{C} [19, 20], co pozwala stosować teorię półgrup. Jeśli dla pewnej wartości krytycznej α_0 generator A ma parę czysto urojonych wartości własnych $\pm i\omega_0$, przy czym $\pm i\omega_0$ są pojedyncze i przekraczają oś urojoną z niezerową prędkością przy wzroście α , to ma miejsce bifurkacja Hopfa. W celu wyznaczenia wartości własnych szukamy zer funkcji charakterystycznej

$$\Delta(\lambda, \alpha) = \lambda - \int_0^1 d\zeta(\theta, \alpha) e^{-\lambda\theta}.$$

Generator A ma czysto urojoną wartość własną $i\omega_0$, jeśli istnieje $\mathbf{p} \in \mathbb{C}$, $\mathbf{p} \neq 0$, takie że $\Delta(i\omega_0, \alpha_0)\mathbf{p} = 0$, a funkcja $\Phi(\theta) = e^{i\omega_0\theta}\mathbf{p}$ jest wektorem własnym A dla wartości własnej $i\omega_0$. Z drugiej strony, jeśli A^* jest operatorem sprzężonym, to $i\omega_0$ jest także wartością własną tego operatora, a wektor własny ma postać $\Psi(\theta) = \mathbf{q}e^{i\omega_0\theta}$, gdzie $\mathbf{q} \in \mathbb{C}$, $\mathbf{q} \neq 0$, spełnia $\mathbf{q}\Delta(i\omega_0, \alpha_0) = 0$ oraz $\langle \Psi, \Phi \rangle = \mathbf{q}d_1\Delta(i\omega_0, \alpha_0)\mathbf{p}$, gdzie d_1 jest pochodną względem pierwszej zmiennej, tu λ . Jeśli $\pm i\omega_0$ są pojedynczymi wartościami własnymi, to można znormalizować $\langle \Psi, \Phi \rangle$ do 1 i wybrać \mathbf{q} , tak aby $\langle \Psi, \Phi \rangle = 1$, czyli $\mathbf{q}d_1\Delta(i\omega_0, \alpha_0)\mathbf{p} = 1$.

Stabilność rozwiązań okresowych powstających w wyniku bifurkacji Hopfa na rozmaitości centralnej jest określona przez współczynnik μ_2 trzeciego członu rozwinięcia rozwiązania w szereg Taylora, por. [10]. Współczynnik ten można obliczyć ze wzoru

$$\mu_2 = \frac{\text{Re}c}{\text{Re}(\mathbf{q}d_2\Delta(i\omega_0, \alpha_0)\mathbf{p})}, \quad (5)$$

gdzie d_2 oznacza pochodną względem drugiej zmiennej (parametru bifurkacyjnego), tu α , a $c = c_I + c_{II} + c_{III}$,

$$\begin{aligned} c_I &= \frac{1}{2}\mathbf{q}d_1^3G(0, \alpha_0)(\Phi, \Phi, \bar{\Phi}), \\ c_{II} &= \mathbf{q}d_1^2G(0, \alpha_0)(\Psi_{\bar{\Phi}}(\cdot, 0), \Phi), \\ c_{III} &= \frac{1}{2}\mathbf{q}d_1^2G(0, \alpha_0)(\Psi_{\Phi}(\cdot, 2i\omega_0), \bar{\Phi}), \end{aligned}$$

gdzie d_1^i , $i = 2, 3$, oznaczają odpowiednio pochodne rzędu i ze względu na pierwszą zmienną (z_t) oraz

$$\Psi_{\Phi_1}(\theta, a) = e^{a\theta}(\Delta(a, \alpha_0))^{-1}d_1^2G(0, \alpha_0)(\Phi, \Phi_1),$$

z $\Phi_1 = \bar{\Phi}$ lub $\Phi_1 = \Phi$ odpowiednio dla c_{II} lub c_{III} .

Jeśli $\mu_2 > 0$, to ma miejsce bifurkacja nadkrytyczna i rozwiązania okresowe istnieją dla $\alpha > \alpha_0$. Jeśli dodatkowo stan stacjonarny jest stabilny dla $\alpha < \alpha_0$, to powstające rozwiązania okresowe są stabilne na rozmaitości centralnej. Ponadto, jeśli A nie ma wartości własnych w prawej półpłaszczyźnie zespolonej, to rozmaitość centralna jest przyciągająca, więc rozwiązania okresowe są asymptotycznie stabilne. Jeśli $\mu_2 < 0$, to ma miejsce bifurkacja podkrytyczna, a rozwiązania okresowe istnieją dla $\alpha < \alpha_0$ i jeśli stan stacjonarny jest stabilny dla $\alpha < \alpha_0$, to rozwiązania okresowe są niestabilne.

Opisaną metodę stosowałam w [A14], jak również w [C14, C24, C28, C42], przy czym chciała-bym podkreślić, że obliczenie współczynnika (5) w przypadku układu równań z opóźnieniem stanowi swego rodzaju wyzwanie.

Kolejne prace dotyczące modelu Marczyka, prowadzone wspólnie z M. Bodnarem, dotyczyły uwzględnienia sezonowości w reakcjach odpornościowych, np. ze względu na zmiany pór roku. W takim przypadku naturalne wydaje się założenie, że najważniejsze współczynniki modelu są funkcjami okresowymi, co badaliśmy w pracach [Z6, C3, C4, Z19]. W [Z6, C3, C4] badaliśmy model (3) ze współczynnikiem α zależnym od czasu, a w [C18] te wstępne wyniki zostały uogólnione na przypadek, gdy zarówno α jak i ρ zależą od czasu, przy czym założyliśmy, że są to funkcje ciągłe i ograniczone. Przy takim założeniu łatwo wykazać, że jednoznaczne rozwiązania istnieją globalnie (dla $t \geq 0$). Jeśli ρ jest funkcją okresową o okresie T , to można udowodnić (stosując odpowiednie oszacowania oraz lemat Gronwalla), że dla każdego t_0 istnieje dokładnie jedna wartość f_0 , dla której rozwiązanie zagadnienia

$$\dot{F} = C^*\rho(t) - \mu_F F, \quad F(t_0) = f_0,$$

jest funkcją okresową o okresie T . Ponadto, jeśli β oraz V^0 są odpowiednio małe, a f_0 duże, to rozwiązania układu (3) zbiegają do pewnej funkcji okresowej przy $t \rightarrow +\infty$. Jeśli obie funkcje $\alpha(t)$ i $\rho(t)$ są okresowe, to możemy wykazać, że dla małych opóźnień istnieją rozwiązania okresowe. W dowodzie wykorzystaliśmy twierdzenie Leraya-Schaudera o punkcie stałym. Zwartość operatora, która jest jednym z założeń tego twierdzenia, wynika ze zwartego zanurzenia $C([-\tau, 0], \mathbb{R}^3)$ w $C^1([-\tau, 0], \mathbb{R}^3)$.

1.2. Immunoterapia nowotworów

Swoje doświadczenia w modelowaniu reakcji odpornościowej organizmu wykorzystywałam w późniejszym czasie do matematycznej analizy reakcji odpornościowej organizmu na obecność nowotworu oraz immunoterapii nowotworów. W szczególności w [A10] przedstawiłam taką interpretację modelu Marczyka. Główne prace z tego zakresu prowadziłam we współpracy z zespołem prof. Zvii

Agur z Institute for Medical Biomathematics w Bene Atharot (Izrael), a moim głównym współpracownikiem był Yuri Kogan (z którym współpracuję do dziś). Zajmowałam się immunoterapią nowotworów mózgu (w pracach [C23, C37, C43]) oraz immunoterapią raka prostaty (nowsza praca [C56]). Immunoterapia nowotworowa jest pojęciem bardzo szerokim i obejmuje szereg działań mających na celu stymulowanie odpowiedzi odpornościowej organizmu na obecność nowotworu. Jest to w dalszym ciągu terapia niestandardowa, ze względu na kosztowność badań klinicznych z nią związanych. Ponieważ prace dotyczące immunoterapii jednocześnie pokazują, że terapia ta może być skuteczna i pozwalają na szacowanie dawek terapeutycznych, więc prace te zaliczam do najważniejszych moich prac z aplikacyjnego punktu widzenia. W trakcie pandemii COVID-19 przygotowaliśmy pracę przeglądową na temat spersonalizowanej immunoterapii nowotworów [C67].

1.2.1. Ogólne modele reakcji odpornościowej na obecność nowotworu

W [C12], wraz z Jackiem Waniewskim i Petarem Zhivkovem, rozważaliśmy prosty model, w którym wzięliśmy pod uwagę dynamikę tylko dwóch zmiennych: wielkości specyficznej odpowiedzi odpornościowej X oraz wielkości nowotworu Y , przy czym istotną rolę odgrywa tu funkcja opisująca reakcję odpornościową. Dokładniej, założyliśmy, że równanie na dynamikę nowotworu ma typową postać jak w modelu drapieżnik-ofiara (por. np. [32]), tzn. wzrost nowotworu jest wykładniczy, a składnik dwuliniowy XY odzwierciedla niszczyielski wpływ układu odpornościowego na nowotwór. Jeśli nie ma antygenów, to obserwuje się stałą produkcję odpornościowych komórek prekursorowych oraz ich naturalną śmiertelność. W konsekwencji, przy braku komórek nowotworowych, w organizmie utrzymuje się stały poziom nieswoistej (wrodzonej) odporności (ang. *background immunity*). Obecność antygenów powoduje wzrost poziomu odporności proporcjonalnie do X , a współczynnik proporcjonalności opisujemy za pomocą pewnej funkcji F . Zakładamy, że F jest ograniczoną funkcją albo obu zmiennych, albo tylko wielkości nowotworu. Utworzenie kompleksu komórka nowotworowa-cytotoksyczny limfocyt T może prowadzić do śmierci limfocyta, co ponownie opisujemy dwuliniowym członem XY . Rozważane były dwie postaci funkcji F — w obu przypadkach jest to funkcja Hilla z pewnym współczynnikiem α , przy czym albo jest to funkcja Hilla zmiennej Y , albo zmiennej Y/X . W [C12] zbadaliśmy asymptotykę rozwiązań tego modelu w zależności od parametrów. Co ważne, model zaproponowany w tym artykule został następnie zastosowany przez Monikę Joannę Piotrowską [33] do opisu konkretnego eksperymentu (na komórkach nowotworowych zaszczipionych u myszy), zatem wydaje się, że mimo swej prostoty, dobrze oddaje opisywaną reakcję odpornościową.

Następnie, w artykule [C53] zajmowaliśmy się z M. Bodnarem bardziej rozbudowanym modelem reakcji odpornościowej na obecność komórek nowotworowych. Praca powstała z inspiracji artykułem [13], gdzie autorzy otrzymali błędne wyniki związane z brakiem nieujemności rozwiązań zaproponowanego modelu — więcej na ten temat poniżej w podrozdziale 9 dotyczącym modelowania reakcji biochemicznych z opóźnieniem. W [C53] wykazaliśmy, że model zaproponowany w [13] ma niepożądane własności i zaproponowaliśmy jego modyfikację wraz z globalną analizą dla przypadku nowotworu nieimmunogenego (czyli nie oddziałującego w dostateczny sposób na układ odpornościowy).

1.2.2. Immunoterapia glejaków

Glejaki są nowotworami mózgu, przy czym glejaki wysokiego stopnia (III i IV), których dotyczyła pierwsza praca z zespołem prof. Z Agur [C23], dają bardzo złe rokowania — w przypadku glejaków IV stopnia przeżywalność przy stosowanej terapii standardowej nie przekracza 1,5 roku. Podstawowy model immunoterapii został zaproponowany w [25] (artykuł dotyczył głównie immunoterapii najbardziej agresywnych glejaków wielopostaciowych) i uogólniony w naszym artykule [C23] (z Y. Koganem i Natalie Kalev-Kronik oraz innymi członkami zespołu IMBM). Reakcję odpornościową opisuje układ sześciu nieliniowych równań zwyczajnych, a choć część z nich ma dość prostą postać, to jednak

postać równania na zmianę objętości nowotworu jest już na tyle skomplikowana, że trudno ten model analizować. Dokładniej, pierwsze równanie układu ma postać

$$\dot{T} = r(T)T - f_T(x)g_T(u)h(T)CT,$$

gdzie T i C odzwierciedlają, odpowiednio, wielkość nowotworu i populacji limfocytów cytotoksycznych (CTL), $r(T)$ to współczynnik wzrostu nowotworu, $f_T(x)$ odzwierciedla redukcję efektywności komórek cytotoksycznych w obecności TGF- β (ang. *transforming growth factor-beta*, czynnik wzrostu nowotworu), $g_T(u)$ opisuje zależność efektywności komórek cytotoksycznych od liczby receptorów głównego systemu zgodności tkankowej MHC kl. I prezentowanych przez komórkę nowotworową, a funkcja $h(T)$ opisuje efekt „przegęszczenia”, czyli zmniejszenie dostępności komórek nowotworowych dla komórek cytotoksycznych wraz ze wzrostem objętości nowotworu. Pozostałe równania opisują zmiany w czasie populacji komórek cytotoksycznych, liczby cząstek głównych systemów zgodności tkankowej kl. I i II oraz TGF- β i interferonu-*gamma* (INF- γ).

W artykule przede wszystkim zajęliśmy się zbadaniem istnienia różnego typu stanów stacjonarnych, ich lokalnej stabilności oraz wyznaczeniem warunków skutecznego leczenia, czyli stabilności stanu stacjonarnego odzwierciedlającego zdrowy organizm. W przygotowaniu jest też praca, w której stosując przybliżenia quasistacjonarne zredukowaliśmy model do czterech równań, które udało się przeanalizować w kontekście globalnym i dostać dość proste formuły opisujące efektywne dawki terapeutyczne. Niestety praca już od jakiegoś czasu leży na biurku u prof. Z. Agur, gdyż inne projekty są teraz priorytetowe.

W kolejnych pracach [C37, C43, Z28] wraz z moimi współpracownikami z UW (M. Bodnarem, M.J. Piotrowską i Janem Poleszczukiem) staraliśmy się zaproponować zredukowany model immunoterapii, w którym złożoność reakcji odpornościowej została odzwierciedlona przez opóźnienie (podobnie jak w przypadku modelu Marczuka). Na uwagę zasługuje szczególnie praca [C37], w której dokonaliśmy najpierw badania wrażliwości na zmiany parametrów i na tej podstawie powstał model zredukowany.

W [Z23, A16] badałam uproszczony model z uwzględnieniem zmian przestrzennych opisanych składnikiem dyfuzyjnym. Ciekawe okazały się ilustracje numeryczne pokazujące wzrost nowotworu w zależności od różnej liczby ognisk początkowych.

1.2.3. Immunoterapia raka prostaty

Kolejna praca [C56] (z M. Bodnarem i Y. Koganem) dotyczy analizy modelu immunoterapii raka prostaty zaproponowanego w [26]. Model opisuje kaskadę procesów zachodzących w ramach reakcji odpornościowej na szczepienie. Okazuje się, że asymptotykę tego układu można opisać pojedynczym równaniem, co pozwoliło nam oszacować skuteczność terapii. W pierwszej części pracy zbadaliśmy dynamikę ogólnego równania, którego szczególny przypadek stanowi asymptotyczne równanie używane dla modelu immunoterapii. Rozważaliśmy zagadnienie Cauchy’ego

$$\dot{x} = x F(t, x), \quad x(t_0) = x_0, \quad x_0, t_0 \geq 0, \quad (6)$$

z funkcją F spełniającą warunki: F jest ciągła i jednostajnie ograniczona, rosnąca ze względu na x i spełnia lokalnie warunek Lipschitza ze względu na x w $\mathcal{D} = \mathbb{R}_+^2$ (tu $\mathbb{R}_+ = [0, +\infty)$), $F(t+1, x) = F(t, x)$ (F jest t -okresowa o okresie 1).

Zauważmy, że dla funkcji t -okresowej wystarczy rozpatrywać warunek początkowy z $t_0 \in [0, 1)$, a zadane założenia gwarantują, że jednoznaczne rozwiązanie zagadnienia (6) istnieje globalnie w czasie (dla $t \geq 0$). Stąd także dla $x_0 > 0$ mamy $x(t) > 0$ dla $t \geq 0$.

Głównym wynikiem analitycznym otrzymanym w [C56] jest następujące twierdzenie, które uzależnia asymptotykę rozważanego równania od wartości średniej funkcji F dla $t = 0$.

Przy powyższych założeniach, jeśli:

— $F_A = \int_0^1 F(s, 0) ds > 0$, to każde rozwiązanie zagadnienia (6) z $x_0 > 0$ dąży do $+\infty$ przy $t \rightarrow +\infty$,

- $F_A = \int_0^1 F(s, 0) ds < 0$ oraz $F(t, x) \rightarrow f(t) > 0$ jednostajnie przy $x \rightarrow +\infty$, to istnieje krzywa $\gamma : [0, 1) \rightarrow (0, +\infty)$, taka że jeśli
- $x_0 < \gamma(t_0)$, to rozwiązanie zagadnienia (6) zbiega do 0;
 - $x_0 > \gamma(t_0)$, to rozwiązania zagadnienia (6) dążą do $+\infty$;
 - $x_0 = \gamma(t_0)$, to $x(t_0+1) = \gamma(t_0)$ i krzywa γ przedłużona okresowo na $[1, +\infty)$ jest okresowym rozwiązaniem zagadnienia (6).

Dowód twierdzenia opiera się na scałkowaniu równania w przedziale $[t+n, t+n+1]$ dla ustalonego $t \in [0, 1)$ i $n \in \mathbb{N}$ i wykorzystaniu odpowiednich własności funkcji F oraz jej średniej w drugiej części dowodu.

Zauważmy, że jeśli $F(t, x)$ nie zależy od t , czyli $F(t, x) = G(x)$ dla pewnej ciągłej, lokalnie lipschitzowskiej funkcji G , to

1. albo istnieje $\tilde{x} > 0$, takie że $G(\tilde{x}) = 0$ i wtedy $x(t) \rightarrow 0$ dla $0 < x_0 < \tilde{x}$, a $x(t) \rightarrow +\infty$ dla $x_0 > \tilde{x}$;
2. albo $G(x) > 0$ dla $x > 0$ i wtedy $x(t) \rightarrow +\infty$ dla dowolnego $x_0 > 0$.

W drugiej części [C56] opisaliśmy model immunoterapii (siedem równań odzwierciedlających dynamikę odpowiednich składników odpowiedzi odpornościowej i komórek nowotworowych) i badaliśmy wpływ szczepienia — najpierw pojedynczego szczepienia, a następnie serii szczepień jako impulsów w badanym układzie. Zastosowaliśmy twierdzenie z pierwszej części pracy. Wykazaliśmy, że aby osiągnąć wyleczenie po jednym podaniu szczepionki, nowotwór nie może mieć zbyt dużego współczynnika wzrostu, a co więcej, naturalny napływ dojrzałych komórek dendrytycznych musi być dostatecznie duży, co w przypadku parametrów wyestymowanych w [26] nie zachodzi. Dlatego potrzebne jest powtarzanie szczepień. W końcowej części pracy podaliśmy warunek skutecznego leczenia przy powtarzaniu szczepień.

1.3. Modelowanie odpowiedzi odpornościowej u osób z wirusem HIV

Kilka moich prac dotyczyło także badania odpowiedzi odpornościowej na rozwój nowotworu w sytuacji, gdy pacjent choruje również na AIDS. [Z22, C21, C30] to prace (z M. Bodnarem i Zuzanną Szymańską oraz z J. Poleszczukiem) poświęcone temu zagadnieniu w kontekście badania wpływu opóźnienia na reakcję odpornościową w związku z obecnością wirusa HIV. Na tle innych moich badań w dziedzinie modelowania rozwoju i terapii nowotworów prace te wydają się być raczej teoretyczne, chyba bez szansy na rzeczywiste wykorzystanie.

Stosunkowo niedawno, zainspirowani przez prof. Pritiego Kumara Roya (podczas jego pobytu na UW), badaliśmy też (wraz z doktorantem, Marcinem Choińskim, a później także Mariuszem Bodziochem z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie) immunoterapię osób chorych z wirusem HIV za pomocą limfocytów CD4+T ([C60]).

2. Modelowanie wzrostu guza nieunaczynionego

Kolejne zagadnienie badawcze, którym się zajmowałam, to modelowanie wzrostu guza nowotworowego w pierwszym etapie rozwoju, czyli guza nieunaczynionego. Moje zainteresowanie procesami nowotworowymi wiązało się bezpośrednio z udziałem w międzynarodowych projektach na ten temat w ramach 5. i 6. Programu Ramowego EU. Dokładniejszy opis procesów związanych ze wzrostem nowotworu można znaleźć w mojej monografii habilitacyjnej [M2].

Przyjmuje się, że w początkowej fazie wzrostu nowotwór tworzy w miarę zwartą strukturę, w ramach której komórki są odżywiane dzięki dyfuzji składników pokarmowych do wnętrza. Na tym etapie mamy do czynienia z guzem nieunaczynionym. Oczywiście w pewnym momencie, gdy guz rozrasta się zbyt szybko, komórki w jego środku nie dostają dostatecznej ilości pokarmu, co powoduje tworzenie się tzw. rdzenia nekrotycznego — komórki, dla których brakuje pokarmu, najpierw przechodzą w stan uśpienia (przestają się dzielić), a potem giną śmiercią głodową, którą nazywamy ne-

krozą. Ostatecznie powstaje dość stabilna struktura, o średnicy ok. 2 mm, a jej destabilizacja zależy od kolejnego etapu — procesu unaczyniania nowotworu.

Pierwsze prace związane z modelowaniem wzrostu nowotworu prowadziłam wspólnie z M. Bodnarem. Dotyczyły one właśnie początkowego etapu procesu kancerogenezy, głównie w kontekście wpływu opóźnienia na znane proste modele. Modele takie opierają się najczęściej na idei opisu guza nowotworowego jako MCS (ang. *multicellular spheroid*). Idea tego typu modeli dla wzrostu guza symetrycznego przestrzennie pochodzi od H.P. Greenspana [17] — przedstawiłam ją pokrótce poniżej w podrozdziale 3 dotyczącym równania logistycznego. Nasze prace bazowały na artykule [7], gdzie autorka zaproponowała wprowadzenie opóźnień do procesów komórkowych, które brane są pod uwagę w tym modelu, a dokładniej do członu opisującego proliferację, a następnie do dodatkowego członu, który opisuje tzw. apoptozę regulującą. W odróżnieniu od nekrozy, która wywoływana jest przez czynniki zewnętrzne (np. brak pożywienia), apoptoza to zjawisko naturalne w rozwoju i życiu organizmów i możemy ją przyrównać do zaplanowanego samobójstwa komórki, które ma na celu dobro całego organizmu.

W [C6] zajęliśmy się modelem z uwzględnieniem opóźnienia w procesie proliferacji. Analizowaliśmy równanie

$$\dot{x}(t) = -cx(t) + \sigma_e x(t - \tau) - \frac{a}{15} x^{5/3}(t - \tau), \quad (7)$$

gdzie $x(t) = R^3(t)$ odzwierciedla objętość guza ($R(t)$ to promień MCS w chwili t), apoptoza zachodzi ze stałym współczynnikiem c , σ_e odzwierciedla stałe stężenie składników pokarmowych na zewnątrz guza (także na jego powierzchni, czyli dla $r = R(t)$, gdzie r to odległość od środka MCS), τ oznacza opóźnienie procesu proliferacji w stosunku do procesu dyfuzji składników pokarmowych, zaś a to pewna stała wynikająca z założenia, że konsumpcja i dyfuzja równoważą się — wszystkie składniki pokarmowe wewnątrz guza są zużywane. Równanie tej postaci może opisywać tylko taki MCS, w którym wszystkie komórki proliferują. Zauważmy, że dla $\tau = 0$, aby guz mógł rosnąć, musi być spełniona nierówność $\sigma_e > c$ i wtedy następuje stabilizacja rozmiaru guza na poziomie $\bar{x} = \left(\frac{15(\sigma_e - c)}{a}\right)^{3/2}$.

Ponieważ prawa strona równania (7) zawiera ujemny składnik z opóźnieniem, więc jednym z istotnych aspektów badania tego modelu jest sprawdzenie nieujemności rozwiązań. Udowodniliśmy następujące własności rozwiązań równania (7).

- Jeśli wartości funkcji początkowej $x_0(s) \in \left[0, \left(\frac{15\sigma_e}{a}\right)^{3/2}\right]$ dla $s \in [-\tau, 0]$ oraz $\frac{\sigma_e}{c} < \frac{25}{18} \sqrt{15}$, to rozwiązanie pozostaje w tym samym przedziale dla $t \geq 0$. Z drugiej strony, jeśli $\frac{15^{3/2}}{27} > \sigma_e > \frac{5^{5/2}}{2 \cdot 3^{3/2}} c$, to istnieją rozwiązania, które przekraczają wartość $\left(\frac{15\sigma_e}{a}\right)^{3/2}$.
- Równanie (7) ma dwa rozwiązania stacjonarne. Rozwiązanie zerowe ($x = 0$) jest niestabilne bez względu na wielkość opóźnienia. Stabilność dodatniego rozwiązania stacjonarnego $\bar{x} = \left(\frac{15\sigma_e - c}{a}\right)^{3/2}$ zależy od parametrów modelu (w tym opóźnienia). Jeśli $\sigma_e < 4c$, to \bar{x} jest stabilne bez względu na wielkość opóźnienia. Jeśli $\sigma_e > 4c$, to istnieje krytyczna wielkość opóźnienia τ_c , taka że dla $\tau < \tau_c$ rozwiązanie \bar{x} jest stabilne, a przy $\tau = \tau_c$ ma miejsce bifurkacja Hopfa i pojawiają się rozwiązania okresowe.
- Jeśli $2\sigma_e < 5c$ i funkcja początkowa $x_0(s) \in \left(0, \left(\frac{15\sigma_e}{a}\right)^{3/2}\right)$ dla $s \in [-\tau, 0]$, to rozwiązanie zbiega do \bar{x} przy $t \rightarrow \infty$.

W [C7] z kolei wprowadziliśmy opóźnienie w procesie apoptozy regulującej. Wtedy równanie wzrostu guza przyjmuje postać

$$\dot{x}(t) = \sigma x(t) - \hat{a} x^{5/3}(t) + \theta f(x(t - \tau)), \quad (8)$$

gdzie $f(z) = -\hat{\sigma}z + \hat{a}z^{5/3}$, $\hat{a} = \frac{a}{15}$, $\hat{\sigma} = \sigma_e - \sigma_h$, zaś σ_h to współczynnik związany z apoptozą regulującą i może on mieć dowolny znak, bo apoptoza regulująca może wpływać zarówno dodatnio,

jak i ujemnie na wzrost guza. Również w tej pracy zbadaliśmy, dla jakich parametrów rozwiązanie równania (8) pozostaje nieujemne, kiedy istnieje dodatnie rozwiązanie stacjonarne, zbadaliśmy stabilność rozwiązań zerowego i dodatniego oraz występowanie bifurkacji Hopfa. Opóźnienie w obu procesach omawiane było w [Z9, Z13, Z16].

Kolejny etap, tworzenie się rdzenia nekrotycznego, gdy zewnętrzny promień MCS przekracza krytyczną wartość (stężenie składników pokarmowych w środku MCS jest zbyt małe), badałyśmy wraz z Anną Mokwą-Borkowską w [C9]. W szczególności interesowała nas grubość warstwy proliferującej. Oczywiście zależy ona od parametrów, ale w większości przypadków w stanie stacjonarnym jest ona niewielka. W [Z15, C10] ponownie (z M. Bodnarem) wprowadziliśmy opóźnienie do modelu rozważanego w [C9] i badaliśmy ten model pod kątem wpływu opóźnienia, jak w [C6, C7]. Wymienione prace [C6, C7, C9, C10] wchodziły w skład mojej rozprawy habilitacyjnej [M2].

3. Równanie logistyczne i jego uogólnienia w opisie dynamiki nowotworów

Równanie logistyczne i jego różne uogólnienia były przeze mnie i moich współpracowników wielokrotnie wykorzystywane, w szczególności w opisie wzrostu guza nieunaczynionego. W obecnej chwili uważa się (por. dyskusję w [32]), że równanie logistyczne nie ma dobrej interpretacji biologicznej, a jego popularność w zastosowaniach wiąże się z jego prostotą i dobrze znanymi własnościami. W opisie rozwoju nowotworu najczęściej stosowany jest model Gompertza [14] (co najprawdopodobniej wynika z tego, że jest to pierwszy model matematyczny dopasowany do danych eksperymentalnych [28, 29]), choć biologicznie uzasadniony wydaje się być model Greenspana [17]. W związku z powyższym, ważnym wydaje się wynik uzyskany przeze mnie i M. Bodnara w [C13], gdzie udało się wykazać, że równanie logistyczne może być wyprowadzone w taki sam sposób jak równanie Greenspana, tylko zakładając wzrost kolonii komórkowej na płycie Petriego (w \mathbb{R}^2).

3.1. Wyprowadzenie równania logistycznego w kontekście opisu wzrostu guza

W artykule [C13] opieraliśmy się na równaniu dyfuzji zaproponowanym przez Greenspana [17]

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} \sigma(t, x) = D \Delta_x \sigma(t, x) - P, & \text{dla } t \geq 0, |x| \leq R(t), \\ \sigma(t, R(t)) = \sigma_e, \end{cases}$$

gdzie $x \in \mathbb{R}^n$ (oczywiście Greenspan rozważał $n = 3$, a my postanowiliśmy zaproponować model ogólny), $|x|$ oznacza normę euklidesową, σ to stężenie substancji odżywczych, $R(t)$ jest promieniem guza, P odzwierciedla tempo konsumpcji substancji odżywczych przez komórki nowotworowe, przy czym Greenspan założył $P = \text{const}$. Zakładamy też, że na zewnątrz (w szczególności na brzegu) guza stężenie substancji odżywczych jest stałe i równe σ_e , natomiast objętość guza zmienia się proporcjonalnie do tempa namnażania się komórek, które zależy od stężenia substancji odżywczych. Dodatkowo uwzględniamy stałą (niezależną od σ) śmiertelność komórek.

Zakładając, że dyfuzja substancji odżywczych jest dużo szybsza niż tempo namnażania się komórek, stosujemy formalnie przybliżenie quasistacjonarne i zakładamy, że funkcja $\sigma(t, x)$ jest radialnie symetryczna (dokładna analiza matematyczna nieco bardziej skomplikowanego zagadnienia tego typu została przedstawiona w [Z27] dla modelu Hahnfeldta i in. [18]). Rozwiązując otrzymane równanie zwyczajne drugiego rzędu dostajemy funkcję kwadratową

$$\sigma(t, r) = \sigma_e - \frac{a}{2n} (R^2(t) - r^2),$$

gdzie $a = P/D$. Stosując otrzymany wzór na σ wyprowadzamy równanie

$$\dot{V} = \alpha V \left(\sigma_e - c - \frac{a}{n(n+2)} V^{2/n} \right),$$

gdzie α odzwierciedla tempo namnażania się komórek, a $V = R^n$ interpretujemy jako objętość guza. Zauważmy, że dla $n = 2$ dostajemy równanie logistyczne, zwane też równaniem Verhulsta [37]. W klasycznym przypadku, dla $n = 3$ dostajemy wykładnik $2/3$ i równanie Greenspana [17].

3.2. Równanie logistyczne i równania pokrewne z opóźnieniem

Głównym celem badań przedstawionych w [C13] było porównanie różnych modeli teoretycznych z danymi eksperymentalnymi i zbadanie zależności od opóźnienia. Rozważaliśmy dwa modele:

$$\dot{x}(t) = \begin{cases} -r x(t - \tau) \ln |x(t - \tau)| & \text{dla } x(t - \tau) \neq 0, \\ 0 & \text{dla } x(t - \tau) = 0, \end{cases} \quad (9)$$

$$\dot{x}(t) = r x(t - \tau) (1 - (x(t - \tau))^\gamma), \quad (10)$$

czyli równanie Gompertza (które można otrzymać z uogólnionego równania logistycznego przez odpowiednie przejście graniczne, co przedstawiłam w jednej z prac po habilitacji [Z35] wraz z dyskusją dotyczącą popularności tego równania w opisie wzrostu guza) oraz uogólnione równanie logistyczne (dla $\gamma = 1$ mamy równanie klasyczne, a dla $\gamma = 2/3$ równanie Greenspana).

Zauważmy, że oba modele (9) i (10) należą do klasy takich równań, które mogą mieć ujemne rozwiązania dla nieujemnych danych początkowych (por. [5]), zatem jednym z głównych punktów ich analizy było sprawdzenie, czy można tak dobrać parametry, by rozwiązania pozostawały nieujemne, bo tylko wtedy model ma sens biologiczny. Udowodniliśmy, że powyższe równania mają następujące własności.

1. W przypadku równania (10) z $\gamma = 1$, jeśli $\tau < \tau_0$, gdzie $r\tau_0$ jest najmniejszym dodatnim pierwiastkiem wielomianu $W(r\tau) = (r\tau)^3 + 4(r\tau)^2 - 16$, to wszystkie rozwiązania dla funkcji początkowej o wartościach z przedziału $[0, 1]$ pozostają nieujemne. Stan stacjonarny $\bar{x} = 1$ jest lokalnie asymptotycznie stabilny dla $\tau < \frac{\pi}{2r\gamma}$, przy czym dla $\tau = \frac{\pi}{2r\gamma}$ ma miejsce bifurkacja Hopfa.

Jeśli $\tau < \frac{1}{r\gamma}$, to stan stacjonarny $\bar{x} = 1$ jest globalnie asymptotycznie stabilny w zbiorze

$$\mathcal{A} := \{\varphi \in \mathcal{C}_\tau : 0 \leq \varphi(t) \leq 1, t \in [-\tau, 0]\}.$$

2. W przypadku równania (9), jeśli $\tau < \tau_0$, gdzie $r\tau_0$ jest najmniejszym dodatnim miejscem zerowym funkcji $F(r\tau) = 1 - r\tau \left(\frac{r\tau}{e}\right) \ln\left(1 + \frac{r\tau}{e}\right)$, to wszystkie rozwiązania dla funkcji początkowej o wartościach z przedziału $[0, 1]$ pozostają nieujemne. Stan stacjonarny $\bar{x} = 1$ jest lokalnie asymptotycznie stabilny dla $\tau < \frac{\pi}{2r}$, przy czym dla $\tau = \frac{\pi}{2r}$ ma miejsce bifurkacja Hopfa.

Jeśli $\tau < \frac{1}{r}$, to stan stacjonarny $\bar{x} = 1$ jest globalnie asymptotycznie stabilny w zbiorze \mathcal{A} .

Istotną częścią pracy było skonstruowanie odpowiedniego algorytmu, dzięki któremu znaleźliśmy parametry modeli, przy których rozwiązania najlepiej przybliżają dane doświadczalne zaprezentowane w [34]. Przeprowadzone obliczenia zdają się potwierdzać, że równanie Gompertza najlepiej dopasowuje się do danych eksperymentalnych.

Najwcześniejszy artykuł dotyczący równania logistycznego z opóźnieniem [C5] to wynik pracy magisterskiej Remigiusza Kowalczyka. Badaliśmy wpływ opóźnienia w różnych składnikach prawej strony równania, przy czym brane było pod uwagę równanie w postaci klasycznej $\dot{x} = rx(1 - x)$ (po przeskalowaniu z $K = 1$), bądź też równanie w postaci modelu konkurencji $\dot{x} = rx - ax^2$, gdzie a odzwierciedla konkurencję wewnątrzgatunkową. Okazuje się, że najlepsze z punktu widzenia zastosowań własności mają model klasyczny i model z „podwójnym opóźnieniem”, czyli taki, w którym cała prawa strona jest funkcją zależną od $x(t - \tau)$, jak w równaniu (10). Taki właśnie model zaproponowany został w artykule [34] do opisu rozwoju nowotworu, dlatego wiele moich prac dotyczy tego typu równań.

Równaniem logistycznym i różnymi jego odmianami (jak równanie Gompertza) zajmowałam się głównie w kontekście opisu rozwoju nowotworu i leczenia chorób nowotworowych. W [Z29, C39] badaliśmy (z M. Bodnarem i M.J. Piotrowską) równanie logistyczne z opóźnieniem i leczeniem quasiokresowym (czyli okresowym asymptotycznie), a w [C40] wzięliśmy pod uwagę równanie Gompertza, także z opóźnieniem i funkcją leczenia. W [C28] wraz z M.J. Piotrowską badałyśmy występowanie i rodzaj bifurkacji Hopfa dla równania Gompertza z opóźnieniem. Z kolei w [C49] badałam (z J. Poleszczukiem i Ting Liu) równanie logistyczne z leczeniem, które zostało opisane za pomocą impulsów, co wydaje się być opisem bliższym rzeczywistości niż opis za pomocą dodatkowego składnika występującego z prawej strony równania (jak w [Z29, C39, C40]).

3.3. Równanie logistyczne z dyfuzją i opóźnieniem

W [Z10, C8] wraz z Anną Marciniak-Czochrą badałyśmy równanie logistyczne z opóźnieniem i dyfuzją. Rozpatrywałyśmy zarówno klasyczne równanie Hutchinsona, jak i równanie z podwójnym opóźnieniem, z dołączonym składnikiem dyfuzji i warunkami brzegowymi zerowego wypływu. Podobnie jak w modelu bez dyfuzji — dopóki rozwiązania równania z podwójnym opóźnieniem pozostają nieujemne, to ich zachowanie jakościowe jest podobne. Co istotne, dyfuzja nie ma wpływu na destabilizację dodatniego rozwiązania stacjonarnego — pojawia się ona pod wpływem wzrostu opóźnienia.

4. Modelowanie procesu angiogenezy nowotworowej

W momencie utworzenia się rdzenia nekrotycznego wewnątrz guza nowotworowego, komórki nowotworowe zaczynają wysyłać sygnały biochemiczne, które powodują, że od istniejących naczyń krwionośnych zaczynają narastać nowe naczynia penetrujące wnętrze guza. Proces ten nazywamy angiogenezą nowotworową. Oczywiście jest on bardzo skomplikowany, w szczególności tworzą się skomplikowane struktury przestrzenne, ale można też badać wielkości uśrednione, posługując się aparatem układów dynamicznych.

Moja pierwsza praca [C11] z tego zakresu powstała w ramach współpracy z zespołem IMBM prof. Z. Agur (była to również moja pierwsza praca z tym zespołem) i opierała się na publikacjach tego zespołu [3, 4]. Artykuł [C11] wszedł w skład mojej rozprawy habilitacyjnej [M2], w której wykorzystałam także jego uproszczoną wersję analizowaną w [Z18]. W [C11] skoncentrowaliśmy się (z Y. Koganem i Yurijem Kheifetzem) przede wszystkim na wykazaniu, że w zaproponowanym modelu (układ trzech równań z opóźnionym argumentem, opisujący rozmiar nowotworu, wielkość sieci naczyniowej i stężenie protein regulujących proces dojrzewania naczyń) zawsze występują oscylacje. Podkreślić należy, że w zamierzeniach autorów prac [3, 4] oscylacje powinny występować, ponieważ zostały zaobserwowane w eksperymentach. Udowodniona przez nas własność okazała się jednak wadą tego modelu, gdyż w związku z dynamiką okresową model nie może oddać stabilizacji naczyń krwionośnych, która jest obserwowana częściej niż oscylacje, w szczególności w przypadku mniej agresywnych nowotworów. W związku z tym w [C17] wraz z M. Bodnarem zaproponowaliśmy modyfikację modelu badanego w [C11]. Rozważamy układ trzech równań różniczkowych z opóźnieniami dyskretnymi

$$\begin{aligned} \dot{N}(t) &= \alpha N(t) \left(1 - \frac{N(t)}{1 + f_1(E(t - \tau_1))} \right), \\ \dot{P}(t) &= f_2(E(t))N(t) - \delta P(t), \\ \dot{E}(t) &= \left(f_3(P(t - \tau_2)) - \alpha \left(1 - \frac{N(t)}{1 + f_1(E(t - \tau_1))} \right) \right) E(t), \end{aligned} \quad (11)$$

gdzie N opisuje rozmiar (objętość) guza, P odzwierciedla stężenie białek, które regulują wzrost i dojrzewanie naczyń krwionośnych, natomiast E to efektywna gęstość naczyń (objętość dzielona przez rozmiar nowotworu).

Funkcje f_j , $j = 1, 2, 3$, są ciągłe i mają zastępujące własności. Funkcje f_1, f_3 są rosnące, $f_1(0) = 0$, $\lim_{x \rightarrow \infty} f_1(x) = b_1 > 0$, $f_3(0) < 0$, $f_3(c_3) = 0$, $\lim_{x \rightarrow \infty} f_3(x) = b_3 > 0$. Funkcja f_2 jest malejąca, $\lim_{x \rightarrow \infty} f_2(x) = 0$.

Analiza istnienia i stabilności stanów stacjonarnych w modelu przy założeniu, że $\tau_1 = \tau_2 = 0$ okazała się dość skomplikowana. Analityczne wyniki, które uzyskaliśmy, można podsumować następująco. Oznaczmy $g(x) = f_2(x)(1 + f_1(x)) - \delta c_3$. Układ (11) ma następujące stany stacjonarne:

$$A = (0, 0, 0), \quad B = (1, a_2/\delta, 0), \quad C_j = (\bar{N}_j, c_3, \bar{E}_j),$$

gdzie $\bar{N}_j = 1 + f_1(\bar{E}_j)$, natomiast \bar{E}_j są dodatnimi pierwiastkami równania $g(\bar{E}) = 0$.

Dla $\tau_1, \tau_2 = 0$, zakładając, że funkcje f_1, f_2, f_3 są różniczkowalne, zachodzi:

1. stan stacjonarny A jest siodłem;
2. stan stacjonarny B jest:
 - lokalnie asymptotycznie stabilny dla $a_2 < c_3\delta$,
 - niestabilny, jeśli $a_2 > c_3\delta$;
3. stan stacjonarny C_j jest:
 - lokalnie asymptotycznie stabilny, jeśli $g(\bar{E}_j) < 0$,
 - niestabilny, jeśli $g(\bar{E}_j) > 0$.

Punkty 1. i 2. wynikają bezpośrednio z postaci macierzy Jacobiego dla tych stanów stacjonarnych. Stabilność punktu C_j zależy od znaku wyrazu wolnego funkcji charakterystycznej. Wykazaliśmy, że znak ten jest związany ze znakiem pochodnej funkcji g wyznaczającej stany stacjonarne C_j .

Założmy, że $C_j = (\bar{N}_j, \bar{P}_j, \bar{E}_j)$, $j = 1, 2, \dots$ oraz $0 < \bar{E}_1 < \bar{E}_2 < \dots$. W zależności od parametrów modelu w generycznych przypadkach zachodzi:

- albo istnieje parzysta liczba dodatnich stanów stacjonarnych i wtedy stany z numerami parzystymi są lokalnie asymptotycznie stabilne,
- albo istnieje nieparzysta liczba dodatnich stanów stacjonarnych i wtedy stany z numerami nieparzystymi są lokalnie asymptotycznie stabilne.

Zakładając konkretne postaci funkcji f_j , czyli

$$f_1(E) = \frac{b_1 E^2}{c_1 + E^2}, \quad f_2(E) = \frac{a_2}{1 + d_2 E}, \quad f_3(P) = \frac{(a_3 + b_3)P^2}{\frac{c_3^2 b_3}{a_3} + P^2} - a_3,$$

udało nam się także pokazać, że w płaszczyźnie parametrów (a_2, b_1) tworzy się pętla histerezy. W symulacjach numerycznych, wraz ze zwiększającym się opóźnieniem następuje utrata stabilności przez dodatni stan stacjonarny i ma miejsce bifurkacja Hopfa.

W artykule [C36] wróciliśmy do zagadnienia zależności dynamiki układu (11) od opóźnienia. Część zaprezentowanych wyników została uzyskana przez moją magistrantkę, Ewę Nizińską, a całość badań prowadzona była wspólnie z M.J. Piotrowską i M. Bodnarem. Okazuje się, że stabilność stanów stacjonarnych A i B nie zależy od wielkości opóźnienia (znów wynika to bezpośrednio z postaci funkcji charakterystycznych), natomiast na stabilność dodatnich stanów stacjonarnych ma wpływ pochodna $g'(\bar{E}_j)$. Jeśli $g'(\bar{E}_j) > 0$, to dany stan C_j jest niestabilny bez względu na wielkość opóźnienia. Dowód tego faktu opiera się na zastosowaniu kryterium Michajłowa (por. podrozdział 14) i wykazaniu, że w tym przypadku mamy niestabilność dla modelu bez opóźnień, a stąd dalej wynika, że zmiana argumentu w modelu z opóźnieniami w generycznym przypadku nie może być równa $3\pi/2$, co implikuje niestabilność. W przypadkach, gdy jedno z opóźnień jest równe 0, udowodniliśmy też odpowiednie twierdzenia dotyczące warunków stabilności dodatnich stanów stacjonarnych — są one dość skomplikowane i nie będę ich tu przytaczać. W dowodzie wykorzystaliśmy metodę opisaną

w podrozdziale 14. Wyniki analityczne zostały uzupełnione wynikami numerycznymi, w szczególności badaniem zbiorów przyciągających w przypadku występowania bistabilności.

W najnowszym moim artykule na temat tego modelu [C57], napisanym wspólnie z Emadem Attią i M. Bodnarem, wyniki z pracy [C36] zostały uogólnione na przypadek opóźnień całkowych typu Erlanga. Ponieważ rozpatrywane było nieskończone opóźnienie, więc zagadnienie należy rozpatrywać w odpowiedniej przestrzeni, por. [21].

W naszym przypadku wyrażenia z opóźnieniem mają postać

$$\int_0^\infty f(\tau)G(x(t-\tau))d\tau,$$

gdzie $f : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}_0^+$ jest gęstością rozkładu prawdopodobieństwa o skończonej wartości oczekiwanej, a zachowanie ciągłych funkcji początkowych $\varphi : (-\infty, 0] \rightarrow \mathbb{R}^2$ musi być kontrolowane dla $t \rightarrow -\infty$. W tym przypadku $\mathcal{C} = C((-\infty, 0], \mathbb{R}^n)$ i z punktu widzenia zastosowań naturalny wydaje się wybór przestrzeni ograniczonych funkcji ciągłych $BC = \{\varphi \in \mathcal{C} : \sup |\varphi| < \infty\}$. Niestety przestrzeń BC nie spełnia jednego z aksjomatów gwarantujących lokalne istnienie jednoznacznych rozwiązań. W związku z tym, dla dowolnej ciągłej, niemalejącej, dodatniej funkcji $\eta : (-\infty, 0] \rightarrow \mathbb{R}^+$, $\lim_{\theta \rightarrow -\infty} \eta(\theta) = 0$, definiujemy przestrzeń Banacha

$$\mathcal{K}_\eta = \left\{ \varphi \in \mathcal{C} : \lim_{\theta \rightarrow -\infty} \varphi(\theta)\eta(\theta) = 0 \text{ oraz } \sup_{\theta \in (-\infty, 0]} |\varphi(\theta)\eta(\theta)| < \infty \right\},$$

z normą $\|\varphi\|_\eta = \sup_{\theta \in (-\infty, 0]} |\varphi(\theta)\eta(\theta)|$ dla $\varphi \in \mathcal{K}_\eta$. Funkcja η musi być wybrana w taki sposób, aby kontrolować zachowanie funkcji początkowej w $-\infty$. Jeśli opóźnienia są skończone, czyli gęstości rozkładów mają zwarte nośniki, funkcje początkowe spełniają $\varphi \in \mathcal{C}_\tau$, $\tau = \tau_{\max}$, gdzie przedział $[-\tau_{\max}, 0]$ zawiera te nośniki, co jest równoważne rozpatrywaniu przestrzeni \mathcal{K}_η z funkcją $\eta = 1$ na przedziale $[-\tau_{\max}, 0]$ i malejącą do 0 w $-\infty$. Jeśli nośniki są nieograniczone i funkcje początkowe φ są nieograniczone, to musimy wybrać odpowiednią funkcję η . Jednym z możliwych wyborów jest $\eta(\theta) = e^\theta$. Ponieważ takie założenie nie upraszcza analizy, zaprezentowaliśmy rezultaty w ogólności, bez zakładania konkretnej postaci funkcji η . Istotne jest, że wybrana przestrzeń funkcji początkowych spełnia wszystkie aksjomaty postulowane w [21].

Część wyników na temat opóźnienia w procesie wzrostu nowotworu omówiliśmy w [Z36]. Niektóre wyniki (w szczególności te, gdzie nie było zależności od opóźnienia) udało się uogólnić na dowolne opóźnienie w postaci całkowej, ale większość wyników wymagała uwzględnienia konkretnej funkcji gęstości. Stosowane narzędzia nie odbiegają od tych dla równań z opóźnieniem dyskretnym, jednak poszczególne obliczenia i szacowania są bardzo żmudne.

Jeszcze jedna praca [C19] dotyczy modelowania procesu angiogenezy. Zawarte w niej zostały wyniki pracy licencjackiej J. Poleszczuka. Zaproponowany został model tworzenia naczyń z uwzględnieniem tego, że tworzące się w procesie angiogenezy naczynia są nieregularne, poplątane i przeciekające. W związku z tym szacuje się, że znaczna część dawek chemioterapii nie dociera do wnętrza guza, a to co dociera, jest rozprowadzanie nierównomiernie. Model miał na celu odzwierciedlenie tego zjawiska, a w konsekwencji zaplanowanie działań mających na celu normalizację struktury naczyń krwionośnych guza.

4.1. Prace związane z modelem Hahnfeldta i in.

Jedne z najważniejszych według mnie wyników badań moich i mojego zespołu zostały zainspirowane modelem Hahnfeldta i in. [18]. Model ten został zaproponowany w roku 1999 i opisuje proces angiogenezy za pomocą dwóch równań różniczkowych zwyczajnych. Pierwsze z nich odzwierciedla dynamikę wzrostu guza nowotworowego w oparciu o równanie Gompertza, przy czym jako pojemność środowiska została przyjęta „objętość naczyń krwionośnych” (w rzeczywistości jest to zmienna trudna do precyzyjnego zmierzenia i ma ona odzwierciedlać wielkość sieci naczyniowej potrzebnej

do zasilenia w składniki pokarmowe nowotworu o danym rozmiarze). Drugie równanie opisuje dynamikę zmian objętości naczyń krwionośnych. Układ w najbardziej ogólnej postaci zapisuje się jako

$$\begin{aligned}\dot{p} &= -rp \ln \frac{p}{q}, \\ \dot{q} &= -\mu q + bS(p, q) - dI(p, q),\end{aligned}\tag{12}$$

przy czym r to współczynnik wzrostu nowotworu, μq odzwierciedla samorzutną utratę naczyń krwionośnych, składnik $bS(p(t), q(t))$ odpowiada stymulacji wzrostu naczyń, zaś $-dI(p(t), q(t))$ opisuje inhibicję tego wzrostu. W [18] zostały wyprowadzone następujące zależności między $I(p, q)$ i $S(p, q)$:

$$\frac{I(p, q)}{S(p, q)} = p^\alpha q^\beta, \quad \text{gdzie } \alpha + \beta = 2/3.$$

Ostatecznie, na podstawie porównań między szybkościami różnych procesów, Hahnfeldt i in. [18] zaproponowali równanie

$$\dot{q} = bp^\alpha q^{1-\alpha} - (ap^{2/3} + \mu)q.$$

W literaturze badano układ (12) dla $\alpha = 1$ (właśnie taki model nazywany jest modelem Hahnfeldta i in. [18]). Model dla $\alpha = 0$ (z uwzględnieniem opóźnienia) analizowali A. d’Onofrio i A. Gandolfi [11]. Podobny model zaproponowali także Ergun i in. [12].

Analizując portret fazowy układu (12) i stosując kryterium Dulaca-Bendixsona oraz twierdzenie Poincarégo-Bendixsona łatwo sprawdzić, że dla $b > \mu$ istnieje dodatni stan stacjonarny układu (12) i jest on globalnie asymptotycznie stabilny w $(\mathbb{R}^+)^2$ (badamy układ (12) przy założeniu $0 < \alpha \leq 1$, gdyż dla $\alpha > 1$ składnik opisujący stymulację produkcji naczyń traci sens biologiczny). Stabilność rozwiązań stacjonarnych badaliśmy wraz z M. Bodnarem w [Z20, C20], głównie w kontekście wpływu opóźnienia (wprowadzonego do modelu) na dynamikę rozwiązań. Po wprowadzeniu nowej zmiennej $u = p/q$ i odpowiednim przeskalowaniu badaliśmy układ postaci

$$\begin{aligned}\dot{p}(t) &= -rp(t) \ln u(t - \tau_1), \\ \dot{u}(t) &= -u(t) \left(r \ln u(t - \tau_1) + b(u(t - \tau_2))^\alpha - a(p(t - \tau_3))^{2/3} \right),\end{aligned}\tag{13}$$

gdzie τ_j , $j = 1, 2, 3$, obrazują opóźnienie występujące na poziomie makroskopowym w poszczególnych procesach (wzrostu nowotworu, stymulacji i inhibicji produkcji naczyń krwionośnych). Wykorzystując metodę przedstawioną w podrozdziale 14 udowodniliśmy następujące własności układu (13).

- Jeśli $\tau_1 = \tau > 0$ i $\tau_2 = \tau_3 = 0$ lub $\tau_2 = \tau_3 = \tau > 0$ oraz $\tau_1 = 0$, to istnieje $\tau_c > 0$, takie że dodatni stan stacjonarny jest stabilny dla $\tau < \tau_c$ i niestabilny dla $\tau > \tau_c$.
- Jeśli $\tau_2 > 0$ oraz $\tau_1 = \tau_3 = 0$, to
 - jeśli $r < \alpha b$, to dodatni stan stacjonarny jest stabilny dla wszystkich $\tau_2 > 0$;
 - jeśli $r > \alpha b$, to dodatni stan stacjonarny jest stabilny dla małych τ_2 i traci stabilność dla pewnego $\tau_{2,c} > 0$.

Następnie w [C24, C42] wraz z M.J. Piotrowską zajmowałyśmy się badaniem bifurkacji Hopfa dla modeli Hahnfeldta i in. oraz d’Onofria-Gandolfiego, najpierw dla opóźnienia występującego albo tylko w procesie wzrostu nowotworu, albo tylko w procesie produkcji naczyń ([C24]), a potem dla obu opóźnień niezerowych ([C42]), przy czym w tej drugiej pracy w znacznym stopniu opierałyśmy się na wynikach analiz numerycznych, ze względu na stopień skomplikowania wzorów analitycznych na współczynnik (5).

Podkreślić należy, że makroskopowy model (12) został w pracy [18] wyprowadzony z opisu na poziomie mikroskopowym — Hahnfeldt i in. opisali proces dyfuzji-konsumpcji stymulatorów i inhibitorów procesu angiogenezy, który przy pewnych upraszczających założeniach (np. symetria radialna) sprowadza się do równania zwyczajnego (jak w przypadku równania Greenspana, por. podrozdział 3). Jednak w [18] wyprowadzenie to zostało przedstawione w sposób skrótowy i formalny,

bez odpowiednich uzasadnień. W [Z27] przedstawiliśmy wyniki badań nad tym wyprowadzeniem (główne wyniki pracy magisterskiej J. Poleszczuka), podając odpowiednie uzasadnienia poszczególnych przejść formalnych z pracy [18]. Zrozumienie odpowiednich mechanizmów mikroskopowych rządzących tym procesem pozwoliło zaproponować w [C27] (z J. Poleszczukiem i M. Bodnarem) alternatywny sposób opisu terapii antyangiogennej — w standardowym podejściu (jak w [18]) terapię tę opisuje dodatkowy składnik śmiertelności w równaniu na dynamikę sieci naczyniowej. Z modelu na poziomie mikroskopowym wynika jednak, że wpływ terapii należy wprowadzić w inny sposób, jeśli leki działają hamująco na wzrost naczyń, ewentualnie stymulująco na inhibicję. W naszej pracy zajęliśmy się klasą specyfików bezpośrednio blokujących białka stymulujące proces angiogenezy, co blokuje VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, ang. *vascular endothelial growth factor*) — do tej klasy należy bevacizumab (Avastin®).

Dokładniej — w ogólnym przypadku drugie równanie układu (12) ze standardowym składnikiem leczenia ma postać

$$\dot{q} = -\mu q + bS(p, q) - dI(p, q) - equ,$$

gdzie u odzwierciedla stężenie aplikowanego leku. W [C27] zaproponowaliśmy alternatywną modyfikację modelu Hahnfeldta i in.

$$\begin{aligned} \dot{p} &= -rp \ln \frac{p}{q}, \\ \dot{q} &= -\mu q + \frac{l}{a+u} S(p, q) - dI(p, q). \end{aligned}$$

Dalej, w [Z30] i [C44] (z J. Poleszczukiem i M.J. Piotrowską) zajęliśmy się badaniem optymalnej terapii z myślą o terapii łączonej, gdzie terapia antyangiogenna ma wspomagać leczenie standardowe. Najważniejsze w tym kontekście wydaje się zaproponowanie odpowiedniego funkcjonału celu, gdyż istotne jest, co będziemy optymalizować. Zaproponowaliśmy funkcjonal

$$P[u(\cdot)] = p(T) - k_1 \frac{q(T)}{p(T)} + k_2 \int_0^T u(t) dt,$$

gdzie $T (> 0)$ opisuje (ustalony) czas trwania leczenia, k_1, k_2 odzwierciedlają decyzję dotyczącą tego, który z celów odgrywa ważniejszą rolę, a ostatni składnik opisuje skumulowany efekt uboczny podawania leku. W związku z tym dodatkowo zakładamy, że $\int_0^T u(t) dt \leq A_{\max}$ dla pewnej stałej A_{\max} . Tak dobrany funkcjonal celu ma za zadanie podkreślenie roli normalizacji naczyń krwionośnych, aby aplikowane leki mogły być lepiej rozprowadzane wewnątrz guza.

Wykazaliśmy, że strategia optymalna składa się odcinków, na których podawana jest pełna dawka, brak dawki, a także z terapii pośrednich, przy czym strategie przełączeniowe (ang. *bang-bang*) nie mogą być optymalne, a zmiana dawki od maksymalnej do zerowej następuje na ścieżce terapii pośrednich.

W ostatnich latach, wraz z doktorantem Piotrem Bajgerem oraz M. Bodziochem, zajęliśmy się zagadnieniem uodpornienia komórek nowotworowych na terapię ([Z37]). W modelu (12) cała populacja komórek nowotworowych została podzielona na dwie podpopulacje — jedną wrażliwą, a drugą niewrażliwą na terapię (tu chemioterapię, ale można oczywiście rozważać model z różnymi rodzajami terapii). Najważniejszy z punktu widzenia pacjenta wydaje się wynik symulacji dotyczący przeżywalności pacjentów z ustaloną terapią. W zastosowaniach klinicznych najczęściej stosuje się terapię typu „maksymalna dawka – zerowa dawka”, a w naszym modelu, gdzie komórki wrażliwe i niewrażliwe na terapię konkurują ze sobą, taka terapia nie jest najskuteczniejsza (skuteczność mierzymy tu czasem przeżycia pacjenta). Maksymalną przeżywalność dają dawki pośrednie.

Ostatnie prace dotyczące modelowania procesu angiogenezy ([C27], [C44], [Z37]) uważam za bardzo istotne, ze względu na ich potencjalne terapeutyczne implikacje.

5. Modelowanie mutacji nowotworowych

Według hipotez, proces kancerogenezy jest wieloetapowy, a powstanie nowotworu złośliwego poprzedza szereg mutacji. Typowo występuje 3 do 7 mutacji, por. [2]. W kilku pracach analizowałam modele mutacji nowotworowych w oparciu o [1]. Zagadnienie to również stanowiło jeden z fragmentów mojej pracy habilitacyjnej [M2], ale omawiana była tylko analiza modelu dwuetapowego (na podstawie [A13]). Uproszczoną wersję (model z pojedynczą mutacją) przedstawiłam w [Z14], a w [Z17] badałam wpływ opóźnienia na dynamikę modelu jednoetapowego. Później, w [A15] udało mi się niektóre wyniki uogólnić na przypadek wielowymiarowy. Dokładniej, badałam trzy układy równań

$$\begin{aligned} \dot{y}_0 &= y_0(a_0(1 - y_0) - \mu_1 y_1), \\ \dot{y}_i &= y_i(a_i(1 - y_i) - \mu_{i+1} y_{i+1} + \eta_i y_{i-1}), \text{ dla } i = 1, \dots, n-1, \\ \dot{y}_n &= y_n(\mathbf{1} + \eta_n y_{n-1}), \end{aligned} \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \dot{y}_0 &= y_0(a_0(1 - y_0) - \mu_1 y_1), \\ \dot{y}_i &= y_i(a_i(1 - y_i) - \mu_{i+1} y_{i+1} + \eta_i y_{i-1}), \text{ dla } i = 1, \dots, n-1, \\ \dot{y}_n &= y_n(\mathbf{1} - \eta_n y_{n-1}), \end{aligned} \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \dot{y}_0 &= y_0(a_0(1 - y_0) - \mu_1 y_1), \\ \dot{y}_i &= y_i(a_i(1 - y_i) - \mu_{i+1} y_{i+1} + \eta_i y_{i-1}), \text{ dla } i = 1, \dots, n-1, \\ \dot{y}_n &= y_n(-\mathbf{1} + \eta_n y_{n-1}), \end{aligned} \quad (16)$$

gdzie y_0 odzwierciedla wielkość populacji komórek zdrowych, a y_i , $i = 1, \dots, n$, opisują wielkości populacji komórek nowotworowych w kolejnych stadiach mutacji. Modele (14), (15) i (16) różnią się wpływem środowiska na komórki nowotworowe w ostatnim stadium mutacji i odpowiadają kolejno środowisku sprzyjającemu, konkurencyjnemu i niesprzyjającemu.

W [A15] badałam globalną dynamikę tych modeli. Wykazałam, że \dot{y}_i rośnie się co najwyżej liniowo dla wszystkich $i \in \{0, 1, \dots, n\}$, a stąd wynika, że rozwiązania istnieją globalnie w czasie. W przypadku (16) zachodzi też $\dot{y}_n \geq y_n$, więc $y_n \rightarrow \infty$, czyli w sprzyjającym środowisku komórki złośliwe rozprzestrzeniają się nieograniczenie. Dalsza część pracy jest poświęcona dwóm pozostałym układom. W modelu (15) także może wystąpić podobny efekt jak w (14). Można jednak zadać odpowiednie wartości parametrów, by y_n pozostawało ograniczone. Badałam też istnienie różnego typu stanów stacjonarnych w zależności od parametrów. Stosując metodę funkcjonałów Lapunowa analizowałam globalną stabilność. Dla modelu (16) wykazałam, że jeśli istnieje jednoznaczny dodatni stan stacjonarny, to jest on globalnie stabilny. Z kolei dla (15) dodatni stan stacjonarny jest niestabilny, o ile istnieje, co wynika z analizy macierzy Jacobiego. Stabilny dla tego układu okazuje się być stan, w którym $y_n = 0$, a pozostałe współrzędne są niezerowe (o ile ten stan istnieje). Z drugiej strony, taki stan jest niestabilny dla (16). Jeśli takie stany stacjonarne nie istnieją, to badamy te, które mają więcej współrzędnych zerowych.

Ponieważ w wyjściowym artykule [1] badane były układy równań reakcji-dyfuzji, więc w swojej pracy uzupełniłam analizę równań zwyczajnych o badanie wpływu dyfuzji. Okazuje się, że badane układy należą do tej klasy równań, dla których funkcjonały Lapunowa z układów bez dyfuzji można przenieść na układy z dyfuzją i warunkiem brzegowym zerowego wypływu, zatem wyniki dotyczące globalnej stabilności pozostają takie same.

W pracach [Z31, C41] omawialiśmy wpływ opóźnienia i dyfuzji na dynamikę modelu, a w [Z32, C48] badany był wpływ opóźnień na model dwuetapowy.

6. Popromienny efekt sąsiedztwa

Artykuł [C52] zawiera główne wyniki pierwszej pracy doktorskiej J. Poleszczuka, która powstała w oparciu o badania eksperymentalne nad popromiennym efektem sąsiedztwa (eksperymenty były prowadzone pod kierunkiem prof. Marii Wideł z Politechniki Śląskiej). Eksperymenty zostały przeprowadzone pod kątem indukowania tzw. popromiennego efektu sąsiedztwa (czyli wpływu radioterapii na komórki w otoczeniu komórek napromienianych) i pojawiania się komórek w stanie senescencji (specyficzny rodzaj uśpienia — są to komórki, które nie mogą się dzielić, ale nie wchodzą na drogę apoptozy, czyli nie są usuwane z organizmu). Okazuje się, że w zależności od dawki, efekt sąsiedztwa może być różny. W artykule wyniki tych eksperymentów zostały przeanalizowane statystycznie i zaproponowana została modyfikacja standardowego modelu liniowo-kwadratowego z uwzględnieniem efektu sąsiedztwa. Choć od strony matematycznej praca wykorzystuje proste narzędzia, to jednak może mieć bardzo duże znaczenie praktyczne, gdyż w oparciu o te wyniki można spodziewać się zaproponowania lepszych leczniczych protokołów radioterapeutycznych i dlatego wskazuję ją jako jedną z najistotniejszych prac w moim dorobku.

7. Chemioterapia nowotworów: problem lekooporności nabytej

Ostatnio przez kilka lat zajmowałam się zagadnieniem nabytej lekooporności w kontekście chemioterapii nowotworów. Wraz z M. Bodnarem rozważaliśmy dwa proste modele, oparte na dwóch hipotezach nabywania lekooporności przez komórki nowotworowe ([Z39], [C66]). Niestety nasze wyniki analityczne okazały się niedostateczne do rozstrzygnięcia, która z hipotez jest bardziej prawdopodobna — potrzeba więcej eksperymentów w tym kierunku.

Kolejne zagadnienie związane z tym problemem, które rozważałam wspólnie z P. Bajgerem oraz M. Bodziochem, to zagadnienie sterowania optymalnego w kontekście lekooporności. Badania te zaczęliśmy od zaproponowania uogólnienia modelu Hahnfeldta i in. dla nowotworów niejednorodnych (praca [Z37] wspomniana wyżej). Następnie rozważaliśmy model uproszczony, bez uwzględnienia angiogenezy. Skoncentrowaliśmy się na konkurencji między podpopulacjami wrażliwymi i lekoopornymi [C62]. Najistotniejszym elementem tej pracy było zaproponowanie nowego funkcjonu celu w zagadnieniu sterowania optymalnego, w którym nie tylko minimalizujemy wielkość nowotworu w trakcie i na końcu terapii, jak również efekty uboczne podawania chemioterapii, ale także penalizujemy obecność podpopulacji lekoopornej. Dokładniej, badaliśmy następujący problem:

Zminimalizować

$$J(u(\cdot)) = \omega_1 n_1(T) + \omega_2 n_2(T) + \int_0^T \left(\eta_1 n_1(t) + \eta_2 n_2(t) + \xi G\left(\frac{n_2(t) - n_1(t)}{\epsilon}\right) + \theta u(t) \right) dt \quad (17)$$

w zbiorze mierzalnych funkcji $u : [0, T] \rightarrow [0, 1]$ w uwzględnieniem dynamiki

$$\begin{aligned} \dot{n}_1 &= \gamma_1 n_1 (1 - n_1 - n_2) - \tau_1 n_1 + \tau_2 n_2 - n_1 u(t), \\ \dot{n}_2 &= \gamma_2 n_2 (1 - n_2 - n_1) + \tau_1 n_1 - \tau_2 n_2, \end{aligned} \quad (18)$$

gdzie n_1, n_2 to ubezwymiarywane wielkości podpopulacji komórek nowotworowych wrażliwych i lekoopornych, $u : [0, T] \rightarrow [0, 1]$ to bezwymiarowa dawka chemioterapii (sterowanie), zaś G odpowiada za penalizację podpopulacji lekoopornej (w symulacjach $G(z) = \frac{1}{2}(1 + \operatorname{tgh}(z))$). Współczynniki γ_1, γ_2 to bezwymiarowe tempa wzrostu, τ_1, τ_2 — tempa mutacji, $\omega_1, \omega_2, \eta_1, \eta_2, \xi$ i θ — nieujemne wagi. Skala czasowa w układzie (18) została dobrana tak, by współczynnik śmiertelności wskutek chemioterapii wynosił 1, a wielkości podpopulacji komórkowych zostały przeskalowane przez wielkość maksymalną (odpowiednik pojemności siedliska w modelach populacyjnych). W celu dalszej penalizacji podpopulacji lekoopornej zakłada się, że $\omega_2 > \omega_1$ i $\eta_2 > \eta_1$.

W [C62] przedstawiliśmy pewne wyniki analityczne dotyczące struktury sterowania optymalnego. W szczególności wykazaliśmy, że istnieją sterowania osobliwe, które spełniają warunek Legendre'a-

Clebscha, zatem mogą istnieć sterowania osobliwe optymalne. Wyliczyliśmy wzór opisujący łuk osobliwy jako funkcję zmiennych stanu. Podzieliliśmy przestrzeń fazową na 4 podobszary, klasyfikując je względem możliwej optymalności sterowań typu „zerowa dawka – pełna dawka” i „pełna dawka – zerowa dawka”. Pokazaliśmy też, że przy pewnym założeniu, sterowanie optymalne kończy się pełną dawką. Następnie numerycznie rozwiązaliśmy badane zagadnienie i stwierdziliśmy, że optymalne sterowanie ma postać „pełna dawka – łuk osobliwy – pełna dawka”. Środkowy odcinek osobliwy, kiedy podawane jest ok. 10% pełnej dawki, okazuje się kluczowy dla zachowania fenotypu lekoopornego. Sterowanie to utrzymuje poziom komórek wrażliwych nieco powyżej poziomu komórek lekoopornych. Podkreśliśmy, że występowanie sterowania osobliwego jest bezpośrednią konsekwencją włączenia funkcji G do funkcjonalu celu (17). Nasze wyniki wspierają hipotezę, że bezpośrednia penalizacja fenotypu lekoopornego prowadzi do optymalności protokołów leczenia typu „metronomicznego”, czyli z zastosowaniem dawek znacznie mniejszych od maksymalnych.

Wyniki prezentowane w [C62] zostały rozszerzone zarówno analitycznie (dla modelu prostszego, bez uwzględnienia mutacji), jak i numerycznie (dla modelu typu Hahnfeldta i in. z uwzględnieniem angiogenezy). Dwa artykuły znajdują się obecnie w recenzji.

8. Terapia hormonalna raka prostaty

Praca nad tym zagadnieniem związana jest z otrzymanym przeze mnie grantem finansowanym przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej w ramach programu im. Bekkera i realizowałam ją ponownie w Izraelu, wspólnie z zespołem IBM. W oparciu o dane kliniczne (Mayo Clinic) zbudowaliśmy model matematyczny rozwoju raka prostaty zależnego od androgenów (HSPC) i jego leczenia androgenego (ADT). Wielkość nowotworu została odzwierciedlona za pomocą poziomu specyficznego antygenu prostaty (PSA), mierzonego u pacjentów. Zaproponowaliśmy i dopasowaliśmy do danych bazowy model wzrostu raka (dysponowaliśmy danymi od kohorty pacjentów, dla których poziom PSA był mierzony przed rozpoczęciem ADT); zaproponowaliśmy model farmakokinetyki podawanej substancji (leuprolide) i dopasowaliśmy go do danych udostępnianych przed FDA; zaproponowaliśmy i dopasowaliśmy do danych model wydzielania testosteronu. W kolejnym kroku połączyliśmy wszystkie modele składowe w jeden, dopasowując go do danych dla pacjentów z terapią ciągłą. Następnie włączyliśmy do modelu dwa mechanizmy lekooporności: jeden — wpływający bezpośrednio na wydzielanie testosteronu — i drugi — wpływający bezpośrednio na poziom PSA. Na każdym etapie budowy modelu przeprowadzałam analizę matematyczną w celu potwierdzenia poprawności naszych wyborów. Przeprowadziłam również matematyczną analizę pełnego modelu przy założeniu stałego poziomu leku w organizmie. Przygotowany został artykuł, który opisuje powyższy proces budowy i analizy modelu. Artykuł zostanie przesłany do recenzji po ostatecznej akceptacji przez współautorów (Alona Nahshoni i Moran Elishmereni).

9. Reakcje biochemiczne z opóźnieniem

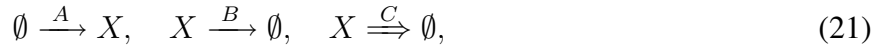
Jak wspomniałam we wstępie, czasami autorzy publikacji ukazujących się w literaturze biomatematycznej, stosujący równania z opóźnionym argumentem do opisu zjawisk naturalnych, nie zwracają uwagi na matematyczne własności modelu, np. nieujemność rozwiązań. Sztandarowym przykładem tego typu pracy jest artykuł [6], gdzie autorzy stwierdzili, że oscylacje obserwowane w niektórych układach biochemicznych są wynikiem opóźnienia występującego w pojedynczych reakcjach, przy czym reakcję taką opisali za pomocą liniowego równania z opóźnieniem, dla którego wiadomo, że rozwiązania mogą przyjmować ujemne wartości [5]. Zastanawiając się nad modelami zaproponowanymi w [6] zauważyliśmy (z J. Poleszczukiem i M. Bodnarem) [C31], że nie dość, że rozwiązania mogą być ujemne, ale dla pojedynczego liniowego równania z opóźnieniem

$$\dot{x}(t) = A - Bx(t) - Cx(t - \tau) \quad (19)$$

z warunkiem początkowym

$$x(t) = \begin{cases} 0 & \text{dla } t \in [-\tau, 0), \\ x_0 & \text{dla } t = 0, \end{cases} \quad (20)$$

przy przekroczeniu krytycznej wartości opóźnienia, gdy zaczynają występować oscylacje, rozwiązania zawsze stają się ujemne, zatem przestają mieć sens biologiczny. W [6] równanie to opisuje reakcję degradacji białka, które może się rozpaść na dwa sposoby, przy czym jeden trwa istotnie dłużej niż drugi — średni czas trwania tej reakcji rozpadu wynosi τ . Schemat tej reakcji można przedstawić w następujący sposób:



gdzie X oznacza białko. Widzimy, więc że białko jest produkowane w stałym tempie A przez DNA, a intensywności rozpadu wynoszą B dla reakcji natychmiastowej i C dla reakcji opóźnionej.

W [6] autorzy przeprowadzili symulacje stochastyczne i formalnie obliczyli funkcję autokorelacji dla rozkładu stacjonarnego, co miało potwierdzać występowanie oscylacji spowodowanych przez opóźnienie. Z drugiej strony wiadomo, że dla równania (19), o ile $C > B$ oraz $\tau > \tau_c := \frac{\arccos(-B/C)}{\sqrt{C^2 - B^2}}$, to istnieją rozwiązania okresowe (por. [19, 20, 27]). W naszej pracy [C31] udowodniliśmy, że jeśli $\tau > \tau_c$, to dla każdego $x_0 \geq 0$ istnieje punkt $\bar{t} < 4\tau$, w którym rozwiązanie zagadnienia (19)–(20) przyjmuje ujemną wartość. Dowód tego faktu opiera się na wyprowadzeniu i indukcyjnym udowodnieniu wzoru na postać rozwiązania dla każdego przedziału $[n\tau, (n+1)\tau)$, przy czym wzory są dość skomplikowane, a odpowiednie obliczenia — żmudne. Prawdopodobnie z tym należy wiązać wcześniejszy brak dokładniejszych informacji na temat zachowania tego równania w literaturze.

Zauważmy, że warunek początkowy (20) odzwierciedla wszystkie istotne z biochemicznego punktu widzenia przypadki, więc wnioskujemy, że równanie (19) nie jest poprawnym opisem reakcji biochemicznej. W związku z tym w [C25] (z Jackiem Miękiszem, J. Poleszczukiem i M. Bodnarem) zaproponowaliśmy inny sposób opisu tego typu reakcji biochemicznych, a w [C26] przedstawiliśmy analizę modeli opisujących zarówno reakcję 21, jak i dwie pozostałe reakcje z artykułu [6].

Zaproponowany przez nas opis reakcji (21) ma postać

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= A - (B + C)x(t), \\ \dot{u}(t) &= Cx(t) - Cx(t - \tau)e^{-D\tau} - Du(t), \end{aligned} \quad (22)$$

gdzie D opisuje tempo natychmiastowego rozpadu tych reaktantów, które znajdują się na ścieżce opóźnionego rozpadu. Widzimy, że pierwsze równanie układu (22) jest równaniem liniowym, a układ jest rozseparowany. Zatem, choć w drugim równaniu (22) występuje opóźnienie, to sam układ można rozwiązać analitycznie, a opóźnienie traktować jak „zwykły” parametr. Wyznaczyliśmy rozwiązanie analityczne układu (22) i pokazaliśmy, że nie występują trwałe oscylacje. Wnioskujemy stąd, że jedna tego typu reakcja nie może prowadzić do dynamiki periodycznej.

Druga z reakcji rozważanych w [6] to produkcja białka z ujemnym sprzężeniem zwrotnym, którą można opisać za pomocą następującego układu

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ad_0(t - \tau) - Bx(t), \\ \dot{d}_0(t) &= -k_1x(t)d_0(t) + k_{-1}(\gamma - d_0(t)), \end{aligned} \quad (23)$$

gdzie x odzwierciedla ilość białka, d_0 to ilość DNA w stanie aktywnym, natomiast γ jest całkowitą ilością DNA. Zwykle przyjmuje się $\gamma = 1$ i wtedy d_0 to proporcja DNA w stanie aktywnym. Układ (23) uzupełniamy o warunki początkowe

$$x(t) = x^0(t), \quad d_0(t) = d^0(t) \quad \text{dla } t \in [-\tau, 0].$$

W materiałach dodatkowych do pracy Bratsuna i in. [6] pojawiło się wyłącznie sformułowanie modelu, bez jego analizy matematycznej.

Oznaczmy

$$\Omega = [0, +\infty) \times [0, \gamma], \quad \Omega_1 = \left[0, \frac{A\gamma}{B}\right] \times [0, \gamma],$$

$$C_\Omega = \{\varphi \in \mathcal{C}_\tau : \varphi(t) \in \Omega\}, \quad C_{\Omega_1} = \{\varphi \in \mathcal{C}_\tau : \varphi(t) \in \Omega_1\}.$$

Wykazaliśmy, że zbiory C_Ω są dodatnio niezmiennicze dla układu (23) i udowodniliśmy, że jeśli wszystkie współczynniki są dodatnie, to istnieje dokładnie jeden dodatni stan stacjonarny (\bar{x}, \bar{d}_0) , który jest lokalnie asymptotycznie stabilny dla wszystkich $\tau > 0$. Dla $\tau = 0$ stan ten jest globalnie stabilny w \mathbb{R}^+ , natomiast jeśli $Ak_1\gamma < 2Bk_{-1}$ oraz $\tau > 0$, to jest globalnie stabilny w C_Ω . Lokalną stabilność wykazaliśmy korzystając ze standardowej metody linearyzacji wokół punktu stacjonarnego, a globalną stabilność udowodniliśmy znajdując odpowiednie funkcjonały Lapunowa, osobno dla $\tau = 0$ i osobno dla $\tau > 0$. O ile w przypadku $\tau = 0$ funkcjonał jest określony w przestrzeni $(\mathbb{R}^2)^+$, to w przypadku $\tau > 0$ musimy go określić w C_Ω . Dzięki temu, że opóźnienie jest dyskretne, aby przekonać się, że pochodna funkcjonału wzdłuż trajektorii rozwiązań układu (23) jest ujemna, wystarczyło udowodnić, że odpowiednia macierz rzeczywista, w tym przypadku wymiaru 3×3 , jest dodatnio określona.

Trzecia reakcja omawiana w [6] stanowi modyfikację poprzedniej. Rozważa się sytuację, gdy białko, aby połączyć się z nicią DNA i zablokować swoją produkcję, musi najpierw stworzyć dwubiałkowe kompleksy (dimery). Model opisujący tę reakcję ma postać

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ad_0(t - \tau) - Bx(t) - k_2x^2(t) + 2k_{-2}x_2(t), \\ \dot{x}_2(t) &= \frac{k_2}{2}x^2(t) - k_{-2}x_2(t) - k_1x_2(t)d_0(t) + k_{-1}(\gamma - d_0(t)), \\ \dot{d}_0(t) &= -k_1x_2(t)d_0(t) + k_{-1}(\gamma - d_0(t)). \end{aligned} \quad (24)$$

Oznaczenia są takie same jak w układzie (23), a x_2 opisuje stężenie dimerów. Podobnie jak poprzednio, model uzupełniamy o warunki początkowe określone na przedziale $[-\tau, 0]$. Wykazaliśmy istnienie dokładnie jednego dodatniego stanu stacjonarnego $(\bar{x}, \bar{x}_2, \bar{d}_0)$, który jest lokalnie asymptotycznie stabilny dla $\tau = 0$. Ponadto:

1. jeśli $\sqrt{2\frac{k_{-1}k_{-2}}{k_1k_2}} > \frac{A\gamma}{2B}$, to stan stacjonarny jest lokalnie asymptotycznie stabilny dla wszystkich $\tau > 0$;
2. jeśli $\sqrt{2\frac{k_{-1}k_{-2}}{k_1k_2}} < \frac{A\gamma}{2B}$, to stan stacjonarny jest lokalnie asymptotycznie stabilny dla $\tau \in [0, \tau_0)$, a dla $\tau = \tau_0$ ma miejsce bifurkacja Hopfa.

W układzie (24) nie są możliwe inne zmiany stabilności stanu stacjonarnego.

Wyniki uzyskane w pracy [C26] pokazują, że dopiero model, który uwzględnia zarówno opóźnienie, sprzężenie zwrotne jak i to, że białka muszą stworzyć wielobiałkowe kompleksy, by zablokować swoją produkcję, pozwala uzyskać dynamikę periodyczną, więc hipoteza postawiona w pracy [6] jest fałszywa i potrzeba minimum trzech reakcji takiego typu jak omawiane w [6] (czyli zawierających człony co najwyżej biliniowe), by uzyskać niegasnące oscylacje spowodowane przez opóźnienie. Ze względu na swoją wymowę — z jednej strony, trzeba bardzo starannie zastanawiać się nad modelowaniem zjawisk naturalnych przy użyciu równań z opóźnionym argumentem, a z drugiej strony, tylko rzetelna analiza matematyczna proponowanych modeli prowadzi do sensownych wniosków — ten cykl prac uznałam za jeden z ważniejszych punktów mojego dorobku, w szczególności po habilitacji.

10. Modelowanie relacji diadycznych

Ciekawym kierunkiem moich prac badawczych jest modelowanie oddziaływań diadycznych, w popularnym podejściu zwanych modelami typu „Romeo i Julia”. Za najważniejszą pracę z tego zakresu uważam [C35], ponieważ ukazała się w czasopiśmie o profilu socjologicznym. W pracy tej wraz

z Natalią Bielczyk i Tadeuszem Płatkowskim badaliśmy wpływ opóźnienia na oddziaływania między dwojgiem partnerów, przy czym zmienne opisywane w modelu interpretowane są jako intensywność uczuć/reakcji partnerów we wzajemnych relacjach. Modele tego typu zostały po raz pierwszy zaproponowane przez Strogatza [35, 36]. W [C35] badaliśmy układ równań liniowych (przy badaniu stabilności typowo wykorzystujemy metodę linearyzacji, więc badanie stabilności sprowadza się do badania stabilności w modelu liniowym), gdzie w jednym ze składników wprowadzono opóźnienie, które odzwierciedla wolniejszą reakcję jednego z partnerów, albo na własne uczucia, albo na uczucia partnera. W najbardziej ogólnej postaci zaproponowaliśmy następujący układ

$$\begin{aligned}\dot{r}(t) &= a_{11}r(t - \tau_{11}) + a_{12}j(t - \tau_{12}), \\ \dot{j}(t) &= a_{21}r(t - \tau_{21}) + a_{22}j(t - \tau_{22}),\end{aligned}\tag{25}$$

gdzie r i j odzwierciedlają emocje partnerów, zaś $\tau_{kl} \geq 0$, $k, l \in \{1, 2\}$ to opóźnienia reakcji. Oczywiście jeśli $\tau_{kl} = 0$ dla pewnego $k, l \in \{1, 2\}$, to dana reakcja jest natychmiastowa. W rozpatrywanych przez nas przypadkach jedno z opóźnień τ_{kl} było niezerowe. Dzięki temu dokonaliśmy systematyzacji liniowych układów z pojedynczym dyskretnym opóźnieniem w kontekście możliwych zmian stabilności (w dowodzie stosowaliśmy metody opisane w podrozdziale 14). W związku z tym pracę tę mogłabym także zaliczyć do kategorii wyników analitycznych, przy czym otrzymane wyniki zostały również zinterpretowane w języku psychologicznym.

Zwracając uwagę na to, że rzeczywiste oddziaływania nie bywają liniowe, w [C32] zaproponowaliśmy (z M. Bodnarem i N. Bielczyk) model nieliniowy, w którym możliwa jest stabilizacja (dla pewnych wartości opóźnienia). Wnioskowaliśmy z tego, że w niektórych związkach, jeśli partner zastanowi się (ale nie będzie myślał zbyt długo) i skoryguje swoje zachowanie, to może wpłynąć na stabilizację relacji. Wstępne wyniki dotyczące tych badań zostały przedstawione w [Z26]. Następnie, w [Z33] z Małgorzatą Półtorak przedstawiłyśmy propozycję modelu, w którym oddzielnie można byłoby opisywać emocje pozytywne i negatywne — w klasycznych modelach bierze się pod uwagę średnią z emocji. Model ten wymaga dalszego przemyślenia, gdyż ma nie najlepsze własności matematyczne (nie jest określony w całym $(\mathbb{R}^+)^2$).

Kolejna praca [C59] (z M.J. Piotrowską i Joanną Górecką) dotyczy wpływ optymizmu i pesymizmu na relacje między dwiema spotykającymi się osobami (kiedy i jakie osoby mają szansę na rozwinięcie trwałych relacji/związków, nie koniecznie romantycznych, ale np. przyjaźni).

Zajęłam się też badaniem wpływu opóźnienia na stabilność w klasycznym dyskretnym modelu Gottmana, Murraya i in. [16], który opisuje relacje małżeńskie ([Z38], [A19]).

Dalsze prace dotyczące wpływu opóźnienia na relacje międzyludzkie — ponownie w kontekście optymistów/pesymistów — prowadziłam wraz z magistrantkami: Katarzyną Cytlak i Natalią Jankowską. Otrzymałyśmy ciekawe wyniki dotyczące możliwych bifurkacji i zmian stabilności [C68] (także z M.J. Piotrowską). Za swoją pracę magisterską K. Cytlak i N. Jankowska dostały wyróżnienie w konkursie na najlepszą pracę z zastosowań matematyki i statystyki Oddziału Wrocławskiego PTM.

11. Modelowanie pracy serca

Kolejnym zagadnieniem, które pojawiło się w mojej pracy badawczej (po habilitacji) dzięki współpracy z Beatą Jackowską-Zduniak, jest modelowanie pracy serca. W artykule [C45] zastosowaliśmy (także z M. Bodnarem) równanie van der Pola z opóźnieniem do odzwierciedlenia nieprawidłowej pracy serca obserwowanej w częstoskurczu komorowym. Równanie van der Pola jest równaniem drugiego rzędu bardzo często stosowanym do opisu oscylatorów, ze względu na jego dobrze znaną własność — istnienie cyklu granicznego dla pewnego zakresu parametrów. Konkretnie, zastosowaliśmy to równanie w postaci układu równań rzędu pierwszego

$$\begin{aligned}\dot{x} &= y, \\ \dot{y} &= -a(x^2 - 1)y - fx(x + d)(x + e),\end{aligned}\tag{26}$$

przy czym wartości parametrów zostały dobrane w taki sposób, by model (26) odzwierciedlał rzeczywiste częstotliwości pracy serca. Nieprawidłowa praca serca opisana została przez dodatkowe sprzężenie, w którym uwzględnione zostało opóźnienie:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= y(t) + k(x(t-T) - x(t)), \\ \dot{y} &= -a(x^2(t) - 1)y(t) - fx(t)(x(t) + d)(x(t) + e).\end{aligned}$$

Zbadaliśmy analitycznie zależność od opóźnienia, a następnie numerycznie staraliśmy się odzwierciedlić nieprawidłowości w pracy serca w częstoskurczu. Wykorzystałyśmy ten model także w [Z40] do opisu dwóch typów tachykardii.

Kolejna praca [C55] na temat modelowania różnych typów tachykardii opierała się na bardziej rozbudowanych modelach, jak model Hodgkina-Huxleya [22] (dobrze ugruntowany w literaturze model stosowany do opisu potencjałów czynnościowych) i model Yanagihary-Nomy-Irisawy [40]. Ponownie wprowadzone zostały opóźnienia w celu odzwierciedlenia patologicznych wzorców pracy serca. Okazuje się, że zaproponowane modele dobrze odzwierciedlają różnice w pracy serca obserwowane w przypadku różnych typów tachykardii.

12. Modele ekologiczne, epidemiologiczne i eko-epidemiologiczne

Moje zainteresowanie modelowaniem układów ekologicznych początkowo wiązało się ze współpracą z Instytutem Badawczym Leśnictwa. Zajmowałam się badaniem możliwości prognozowania gradacji szkodników liściożernych w polskich lasach. Powstała wtedy praca [Z7] (z M. Bodnarem) dotycząca tej tematyki. Później modelowałam wzrost rafy koralowej. Modele bazowały na procesie dyfuzji-konsumpcji, podobnie do wzrostu nowotworu nieunaczynionego ([Z11], [Z12]). Po kilku latach wróciłam do zagadnień ekologicznych i badałam (wraz z Z. Szymańską, [Z21, C22]) oddziaływanie między organizmami heterotroficznymi i autotroficznymi. W artykule [C47] wraz z moim studentem Pawłem Matejkiem badaliśmy możliwość zastosowania modelu drapieżnik-ofiara z ograniczoną pojemnością siedliska dla ofiar do wyjaśnienia nietypowej dysproporcji wśród drapieżników na terenie Australii. Artykuł ma w zasadzie charakter przeglądu i dotyczy klasycznego modelu Lotki-Volterry i jego modyfikacji, ale przedstawiona interpretacja jest bardzo ciekawa i niejednokrotnie wykorzystywałam ją w prezentacjach popularnonaukowych, w szczególności zaprezentowałam w Delcie (za ten artykuł dostaliśmy z P. Matejkiem nagrodę Dziekanów za najlepszy artykuł w 2014 roku).

Z kolei zainteresowanie modelami epidemiologicznymi wiązało się początkowo z moją współpracą z zespołem prof. Anpinga Liu z China University of Geosciences w Wuhanie. Nasza pierwsza praca z tego zakresu [C34] (z Meihong Qiao) dotyczyła modelu epidemiologicznego typu SIRC — model ten był przez nas rozpatrywany w kontekście szczepień przeciw żółtaczce typu B.

W ostatnich latach zajmowałam się też modelowaniem epidemii w populacjach niejednorodnych ([C64], [C65]), dzięki współpracy z M. Bodziochem z UWM w Olsztynie i jego pracy na temat aktywnego wykrywania gruźlicy wśród osób bezdomnych na terenie województwa warmińsko-mazurskiego.

12.1. Modelowanie wpływu szczepień

W [C34] zajęliśmy się modelem, w którym cała populacja dzieli się na cztery grupy: S, I, C i R — podatnych, chorych, nosicieli i uodpornionych po przebyciu choroby. Typowo w modelach epidemiologicznych zmienne odzwierciedlają frakcje osób w poszczególnych grupach, można więc zredukować układ o jedną zmienną. Ostatecznie badaliśmy układ trzech równań

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \mu - (\beta I + \varepsilon \beta C)S - \mu S, \\ \dot{I} &= (\beta I + \varepsilon \beta C)S - \gamma_1 I - \mu I, \\ \dot{C} &= q\gamma_1 I - \gamma_2 C - \mu C,\end{aligned}\tag{27}$$

z dodatnimi parametrami w zbiorze

$$\Omega = \{(S, I, C) \in \mathbb{R}_+^3 : S + I + C \leq 1\}, \quad (28)$$

który jest dodatnio niezmienniczy dla (27). Jedną z najważniejszych informacji, które uzyskujemy analizując modele ekologiczne, jest wyznaczenie progu zwanego podstawowym współczynnikiem odnowienia infekcji, oznaczanym typowo \mathcal{R}_0 . Jeśli wartość tego współczynnika jest mniejsza niż 1, to choroba nie rozprzestrzeni się, gdyż jeden zainfekowany osobnik zaraża mniej niż jedną zdrową osobę w jednostce czasu. W naszym modelu

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma_1 + \mu} + \frac{q\gamma_1}{(\gamma_1 + \mu)} \frac{\varepsilon\beta}{(\gamma_2 + \mu)}.$$

Wykazaliśmy, że dla $\mathcal{R}_0 \leq 1$ jedyny stan stacjonarny $(1, 0, 0)$ (odzwierciedlający zdrową populację, ang. *disease free equilibrium* DFE) jest globalnie stabilny, a dla $\mathcal{R}_0 > 1$ istnieje dodatni stan stacjonarny

$$S^* = \frac{1}{\mathcal{R}_0} = \frac{(\gamma_1 + \mu)(\gamma_2 + \mu)}{\beta(\mu + \gamma_2 + \varepsilon q\gamma_1)}, \quad I^* = \frac{\mu(\mu + \gamma_2)}{\beta(\mu + \gamma_2 + \varepsilon q\gamma_1)}(\mathcal{R}_0 - 1),$$

$$C^* = \frac{\mu q\gamma_1}{\beta(\mu + \gamma_2 + \varepsilon q\gamma_1)}(\mathcal{R}_0 - 1),$$

który jest lokalnie stabilny, a globalnie stabilny przy pewnych dodatkowych założeniach.

Globalną stabilność stanu DFE zbadaliśmy korzystając z metody zaproponowanej w [24]. W metodzie tej przedstawia się układ w postaci

$$\begin{aligned} \dot{X}_1 &= A_1(X)(X_1 - X_1^*) + A_{12}(X)X_2, \\ \dot{X}_2 &= A_2(X)X_2, \end{aligned} \quad (29)$$

gdzie $X_1 \in \mathbb{R}_+^{n_1}$, $X_2 \in \mathbb{R}_+^{n_2}$, $X = (X_1, X_2)$ i układ (29) jest zdefiniowany w dodatnio niezmienniczym zbiorze $\Omega_X \subset \mathbb{R}_+^{n_1+n_2}$. W ogólnym przypadku X_1 odzwierciedla wszystkie grupy wewnątrz populacji, które są niezainfekowane, a X_2 pozostałe. Dla układu postaci (29) zakłada się

1. Układ (29) jest dyssypatywny w dodatnio niezmienniczym zbiorze Ω_X .
2. Rozwiązanie stacjonarne X_1^* podukładu

$$\dot{X}_1 = A_1(X_1, 0)(X_1 - X_1^*)$$

jest globalnie asymptotycznie stabilne w zbiorze będącym rzutem kanonicznym zbioru Ω_X na $\mathbb{R}_+^{n_1}$.

3. Macierz $A_2(X)$ jest macierzą Metzlera (tzn. ma nieujemne wyrazy poza główną przekątną) nieredukowalną dla dowolnego $X \in \Omega_X$.
4. Istnieje macierz A_2^u będąca górnym ograniczeniem macierzy ze zbioru $\mathcal{M} = \{A_2(X) : X \in \Omega_X\}$, przy czym albo $A_2^u \notin \mathcal{M}$, albo jeśli $A_2^u \in \mathcal{M}$, czyli $A_2^u = \max_{\Omega_X} \mathcal{M}$, to dla dowolnego $X \in \Omega_X$, takiego że $A_2^u = A_2(X)$ mamy $X \in \mathbb{R}_+^{n_1} \times \{0\}$, czyli punkty realizujące maksimum leżą w podrozmaitości stanów wolnych od choroby.
5. $\alpha(A_2^u) \leq 0$, gdzie $\alpha(A_2^u)$ jest ograniczeniem spektralnym macierzy A_2^u .

W [24] wykazano, że jeśli spełnione są założenia 1.–5., to stan stacjonarny DFE jest globalnie asymptotycznie stabilny dla układu (29). Wykazaliśmy, że przy $\mathcal{R}_0 < 1$ założenia te są spełnione dla układu (27), co implikuje globalną stabilność stanu DFE w tym układzie.

Dla dodatniego stanu stacjonarnego (S^*, I^*, C^*) wykazaliśmy globalną stabilność (we wnętrzu Ω) za pomocą funkcji Lapunowa przy dodatkowym założeniu, że spełniona jest nierówność

$$\beta < \min\{2\mu + \gamma_1 + \gamma_2, 2\mu + (1 - q)\gamma_1, (2\mu + \gamma_2)/\varepsilon\}.$$

Głównym celem pracy [C34] było zbadanie wpływu szczepień na dynamikę modelu. Szczepienia modelowaliśmy za pomocą impulsów. Zakładamy, że szczepimy populację w chwilach $n\tau$, $n \in \mathbb{N}$, gdzie τ jest odstępem pomiędzy dwoma szczepieniami (impulsami), a $S(n\tau^-)$ odzwierciedla wielkość grupy osobników podatnych tuż przed n -tym szczepieniem. Dla danej frakcji szczepień $p \in [0, 1]$ chcemy znaleźć optymalny odstęp τ pomiędzy dwoma impulsami. Badamy więc układ

$$\left. \begin{aligned} \dot{S} &= \mu - (\beta I + \varepsilon \beta C)S - \mu S, \\ \dot{I} &= (\beta I + \varepsilon \beta C)S - \gamma_1 I - \mu I, \\ \dot{C} &= q\gamma_1 I - \gamma_2 C - \mu C, \end{aligned} \right\} t \neq n\tau, \quad (30)$$

$$S(t^+) = (1 - p)S(t), \quad t = n\tau, \quad n \in \mathbb{N}^+.$$

Stosując metodę porównawczą dla równań z impulsami [30] wykazaliśmy, że jeśli

$$\mathcal{R}_1 = \frac{\beta}{\mu + \delta} \cdot \frac{1 - e^{-\mu\tau}}{1 - (1 - p)e^{-\mu\tau}} < 1, \quad \delta = \min\{(1 - q)\gamma_1, \gamma_2\}, \quad q < 1,$$

to rozwiązanie układu (30) zbiega do $(S^*(t), 0, 0)$, gdzie

$$S^*(t) = 1 - \frac{p}{1 - (1 - p)e^{-\mu\tau}} e^{-\mu(t - n\tau)}, \quad n\tau < t \leq (n + 1)\tau, \quad n \in \mathbb{N}^+.$$

Wnioskujemy stąd, że warunkiem skutecznym szczepienia jest spełnienie jednej z nierówności:

$$\tau < \frac{1}{\mu} \ln \frac{\beta - (1 - p)(\mu + \delta)}{\beta - \mu - \delta} \quad \text{lub} \quad p > \left(1 - \frac{\beta}{\mu + \delta}\right)(1 - e^{\mu\tau}).$$

W [C51] badaliśmy model epidemiologiczny z opóźnieniem, w którym uwzględniony został zewnętrzny wpływ na liczbę urodzin w postaci impulsów.

12.2. Modelowanie epidemii w populacji niejednorodnej

Prace dotyczące modelowania przebiegu epidemii w populacjach niejednorodnych (np. w przypadku gruźlicy wyodrębnialiśmy podpopulacje osób bezdomnych, jako swoisty rezerwuuar patogenu, i niebezdomnych) prowadzone są przeze mnie, przy współudziale M. Bodziocha, w ramach doktoratu M. Choińskiego. Jako bazowy model składowy rozprzestrzeniania epidemii w pojedynczej podpopulacji wybraliśmy prosty model typu SIS, ze względu na brak danych dotyczących innych grup w populacji. Badaliśmy klasę modeli opartych na dynamice maltuzjańskiej [C65], jak również ze stałym napływem osobników [C64]. Do opisu rozprzestrzeniania choroby w populacjach niejednorodnych zastosowaliśmy tzw. model krzyżowy. Najważniejszym wnioskiem płynącym z naszych prac jest to, że warunki dostateczne do zahamowania epidemii w obu podpopulacjach oddzielnie nie koniecznie prowadzą do tego samego w całej populacji niejednorodnej, zatem faktycznie grupa (nawet niewielka) osób mających większy współczynnik zakaźności może spowodować rozprzestrzenianie się epidemii w całej populacji. Wydaje się, że wyniki te mogą być istotne również w kontekście COVID-19.

12.3. Modele eko-epidemiologiczne

W następnych pracach z zespołem prof. A. Liu, łączyliśmy zagadnienia ekologiczne i epidemiologiczne — połączenie takie stanowiło dość nowy nurt badań eko-epidemiologicznych. Badaliśmy układ drapieżnik-ofiara, w którym w populacji ofiar występuje infekcja. W [C46] badaliśmy układ równań reakcji-dyfuzji pod kątem wpływu dyfuzji na dynamikę modelu. Okazało się, że układ należy do tej klasy zagadnień, dla których odpowiedni funkcjonał Lapunowa przenosi się po scałkowaniu z układu równań zwyczajnych na układ równań reakcji-dyfuzji. Dodatkowa analiza tego modelu została zaprezentowana w [C61] (z Piotrem Radzińskim — była to częściowo jego praca licencjacka, następnie rozszerzona). Natomiast w [C50] badaliśmy wpływ efektów losowych na ten układ.

13. Modelowanie w neuronaukach

Badanie wpływu opóźnienia na dynamikę prostych układów równań prowadzi także do ciekawych wyników z zakresu neuronauk. W pracach [C58], [C63], wraz z N. Bielczyk i magistrantkami, Katarzyną Piskalą i Natalią Płomecką (także z innymi współautorami) badałyśmy prosty układ dwóch równań opisujący oddziaływania między dwiema populacjami neuronów. Opis dotyczył sytuacji ambivalentnej, a „wygrana” jednej z populacji oznacza, że pada wybieramy jedną z dwóch dostępnych opcji. Dzięki wprowadzeniu opóźnienia pokazujemy, że czasami taki wybór nie jest prosty, a mózg waha się między dwiema dostępnymi możliwościami. W szczególności można to skojarzyć z procesami starzenia i zwiększającym się opóźnieniem reakcji.

W [Z42] przedstawiłam kilka rzeczywistych sytuacji, które mogą być opisane za pomocą podobnych, prostych modeli.

14. Wyniki analityczne dotyczące pewnych klas równań z opóźnieniem

Poniżej zaprezentuję wyniki, które zostały otrzymane przeze mnie i moich współpracowników dla pewnych ogólnych klas równań, przy czym badania te przez cały czas były motywowane konkretnymi zastosowaniami. Również te wyniki uważam za istotne, ponieważ niezbyt często w teorii równań z opóźnionym argumentem udaje się zbadać własności jakichś ogólnych klas równań.

14.1. Równanie motywowane równaniem logistycznym

W badanych przeze mnie (i nie tylko przeze mnie, por. np. [32,34]) zagadnieniach (jak modelowanie wzrostu guza nieunaczynionego) pojawiało się równanie, które w ogólnej postaci można zapisać jako

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = \alpha f(x(t-1)), & t \geq 0, \\ x(t) = \varphi(t), & t \in [-1, 0], \end{cases} \quad (31)$$

gdzie $f: \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$ jest ciągłą funkcją spełniającą następujące warunki: $f(0) = f(1) = 0$, f jest dodatnia na odcinku otwartym $(0, 1)$ i ma jedno globalne maksimum. W szczególności w [34] takie równanie z funkcją f logistyczną (czyli $f(x) = x(1-x)$) zostało zaproponowane do opisu zmian populacji komórek nowotworowych w eksperymencie na myszach.

Pierwsze wyniki, przy nieco silniejszych założeniach (w szczególności dotyczących unimodalności funkcji f oraz spełnienia nierówności $\alpha \leq 1$ i $|f'(1)| \leq 1$), opublikowałam w pracy [A11]. Następnie, w [C14] osłabiliśmy (z M. Bodnarem) warunek unimodalności funkcji zakładając jedynie, że f jest nierosnąca na odcinku $(c, +\infty)$, gdzie $c \in (0, 1)$ to punkt, w którym f osiąga swoje maksimum. Natomiast zaproponowane w [A11] nierówności zastąpione zostały przez warunek, że funkcja $1 - x + \alpha f(1 + \alpha f(x))$ jest dodatnia na odcinku $(c, 1]$.

Dokładniej, jeśli funkcja $g(x, \alpha) = 1 - x + \alpha f(1 + \alpha f(x))$ jest dodatnia na przedziale $[c, 1)$, to dla dowolnej funkcji początkowej φ o wartościach z przedziału $[0, 1]$ istnieje globalne, nieujemne rozwiązanie $x(t)$ zagadnienia (31), a jeśli $\varphi \not\equiv 0$, to $x(t) \rightarrow 1$ przy $t \rightarrow +\infty$. Wykazaliśmy też, że funkcja g jest malejąca względem drugiej zmiennej, a zatem istnieje dokładnie jedna wartość krytyczna α_c , taka że $g(x, \alpha) > 0$ dla wszystkich $\alpha < \alpha_c$ i $x \in [c, 1)$, natomiast dla $\alpha > \alpha_c$ istnieje taki punkt $\bar{x} \in [c, 1)$, że $g(\bar{x}, \alpha) < 0$.

Dowód twierdzenia polega na rozpatrzeniu dwóch przypadków. Jeśli rozwiązanie pozostaje powyżej lub poniżej 1 od pewnego momentu \bar{t} , to zbieżność rozwiązania do 1 jest oczywista. Jeśli nie, to istnieje nieskończony ciąg $(t_n)_{n=0}^\infty$, taki że $x(t_n) = 1$ oraz $x(t) \geq 1$ dla $t \in (t_{2k}, t_{2k+1})$ oraz $x(t) \leq 1$ dla $t \in (t_{2k+1}, t_{2k+2})$. Ponadto $t_n \rightarrow +\infty$. Szacując rozwiązanie na kolejnych odcinkach (t_n, t_{n+1}) , oddzielnie dla n parzystych i nieparzystych, otrzymujemy dwa ciągi: x_k ograniczający $x(t)$ od dołu na (t_{2k-1}, t_{2k}) oraz y_k ograniczający $x(t)$ od góry na (t_{2k}, t_{2k+1}) . Z wyprowadzonej zależności

rekurencyjnej, korzystając z założeń twierdzenia, wnioskujemy o zbieżności ciągu x_n , co implikuje zbieżność ciągu y_n .

Zauważmy, że założenia omawianego twierdzenia są słabsze niż te z [A11], co można sprawdzić na przykładzie funkcji Gompertza (czyli $f(x) = -x \ln x$). Jeśli założymy odpowiednią regularność funkcji f , to założenia twierdzenia można znacznie uprościć — zaproponowaliśmy odpowiednie uproszczenia w [C14], co zostało także wykorzystane w [C13] do analizy konkretnych modeli.

Druga część [C14] poświęcona została badaniu destabilizacji stanu stacjonarnego i bifurkacji Hopfa. Wykorzystaliśmy metodę zaprezentowaną przez Diekmanna i in. [10], por. (5). Wykazaliśmy, że stan stacjonarny $\bar{x}_2 \equiv 1$ równania (31) ulega destabilizacji, gdy parametr α przekracza wartość $\alpha_0 = \pi/(2|f'(1)|)$ i jeśli f jest klasy C^3 oraz

$$(11\pi - 4)(f''(1))^2 > \pi f'''(1)f'(1),$$

to dla $\alpha = \alpha_0$ ma miejsce stabilna bifurkacja Hopfa.

Pracę uzupełniliśmy kilkoma przykładami zastosowań udowodnionych twierdzeń do konkretnych funkcji, por. też [C13].

Jak wspomniałam, równanie (31) powstało jako uogólnienie równania logistycznego zaproponowanego w pracy [34], które — w przeciwieństwie do klasycznego (por. np. [32]) równania logistycznego ma pewne niedobre własności, w szczególności rozwiązania mogą przyjmować wartości ujemne przy dużych opóźnieniach. Ponieważ w naszych badaniach okazało się, że nie ma zasadniczych różnic jakościowych i ilościowych między klasycznym i zaproponowanym w [34] równaniem (przy pewnych założeniach, dla których rozwiązania pozostają nieujemne), więc w konkretnych zastosowaniach do danych może się lepiej dopasować jedno lub drugie równanie. Czasami ważne jest, by do równania wprowadzić w sposób jawny śmiertelność — np. w rozważanych przez nas modelach wzrostu nowotworu taki składnik śmiertelności może odzwierciedlać leczenie. Ponieważ proces śmierci jest nieporównywalnie krótszym procesem niż np. ciąża czy długość cyklu komórkowego, więc człon opisujący śmiertelność zwykle nie zależy od opóźnienia. Dlatego w [C38] zajęliśmy się (z M. J. Piotrowską i M. Bodnarem) równaniami postaci

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = \alpha(f(x(t-1)) - g(x(t))), & t \geq 0, \\ x(t) = \varphi(t), & t \in [-1, 0] \end{cases} \quad (32)$$

i alternatywnie

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = \alpha(x(t)f(x(t-1)) - g(x(t))), & t \geq 0, \\ x(t) = \varphi(t), & t \in [-1, 0], \end{cases} \quad (33)$$

gdzie za pomocą funkcji g opisujemy śmiertelność, a funkcja $xf(x)$ w (33) pełni taką samą rolę jak f w równaniach (32) i (31).

Jednym z naszych celów było badanie bifurkacji Hopfa, więc założyliśmy, że funkcje f i g są kl. C^3 , ale w dowodzie istnienia i jednoznaczności rozwiązań dla liniowej funkcji g wykorzystujemy metodę kroków, dlatego wystarczy w tej sytuacji założyć tylko całkowalność f . Dodatkowo — w ogólnym przypadku $g(0) = 0$ i g jest niemalejąca. Ponieważ wiadomo, że rozwiązania równania (32) nie muszą zachowywać nieujemności, więc w ogólnym przypadku w analizie przeprowadzonej w [C38] zakładamy, że istnieją nieujemne rozwiązania dla wszystkich $t \geq 0$. Dalej, aby zagwarantować istnienie dodatniego stanu stacjonarnego postaci $\bar{x} = 1$, zakładamy, że $f(1) = g(1)$. Główne wyniki zaprezentowane w [C38] dotyczą analitycznego badania występowania (zdegenerowanej bądź nie) bifurkacji Hopfa oraz stabilności pojawiających się w jej wyniku rozwiązań okresowych, por. (5).

Ogólne wyniki są dość skomplikowane, a otrzymane nierówności nie mają jasnej interpretacji. W zależności od parametrów, którymi są kolejne pochodne funkcji f i g do trzeciego rzędu włącznie, można pokazać, że występująca bifurkacja może być zarówno pod, jak i nadkrytyczna. Dla przykładu

zaprezentuję jeden z wyników dla równania (33) przy założeniu, że drugie i trzecie pochodne funkcji f i g zerują się w punkcie $\bar{x} = 1$ (możemy myśleć o funkcjach liniowych w pewnym otoczeniu dodatniego stanu stacjonarnego). Zdefiniujemy

$$\alpha_0 = \frac{\arccos \frac{a_0 - b_1}{a_1}}{\sqrt{a_1^2 - (b_1 - a_0)^2}}, \text{ gdzie } a_0 = f(1), a_1 = -f'(1), b_1 = g'(1).$$

Jeśli $b_1 - a_1 < a_0 < b_1 + a_1$, to dodatni stan stacjonarny $\bar{x} = 1$ równania (33) jest lokalnie asymptotycznie stabilny dla $0 < \alpha < \alpha_0$, niestabilny dla $\alpha > \alpha_0$ oraz dla $\alpha = \alpha_0$ ma miejsce bifurkacja Hopfa. Dodatkowo,

1. jeśli $b_1 - a_1 \xi_0 < a_0 < b_1 + a_1$, to bifurkacja jest nadkrytyczna,
 2. jeśli $b_1 - a_1 < a_0 < b_1 - a_1 \xi_0$, to bifurkacja jest podkrytyczna,
- gdzie $\xi_0 \approx -0,145$ jest jedynym miejscem zerowym funkcji

$$F(\xi) = - (12\xi^2 - 10\xi - 1) \sqrt{1 - \xi^2} - (8\xi^2 - 16\xi - 3) \arccos(-\xi), \quad \xi \in [-1, 1].$$

Choć w literaturze wcześniej można było znaleźć częściowe wyniki dotyczące tego typu równań, np. w [38] zostało udowodnione twierdzenie Poincarégo-Bendixsona dla równania (32) z malejącą funkcją f spełniającą $xf(x) < 0$ i $g(x) = x$, to nie było usystematyzowanych wyników dla równań (32) i (33) z bardziej ogólnymi funkcjami f i g , określających rodzaj występującej bifurkacji Hopfa, co stanowiło przedmiot naszych badań, więc uważam te badania za istotne.

14.2. Równanie motywowane równaniem Cooke'a

W [C54], motywowani artykułem Cooke'a [8], z Gangiem Huangiem i A. Liu rozważaliśmy równanie

$$y'(t) = F(y_t(0), y_t(-\tau)) - cy_t(0), \quad c > 0, \quad (34)$$

gdzie $F : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ jest kl. C^1 . Badaliśmy równanie (34) w zbiorze

$$\Omega = \{\phi \in \mathcal{C}_\tau : \forall t \in [-\tau, 0], 0 \leq \phi(t) \leq 1\},$$

przy założeniu, że F spełnia:

1. $F(u, v) \geq 0$ dla $u, v \in [0, 1]$, przy czym $F(1, v) < c$ dla $v \in [0, 1]$,
2. $F(u, 0) = 0$ dla $u \in [0, 1]$.

Założenie 1. implikuje, że Ω jest zbiorem dodatnio niezmienniczym dla równania (34), a 2. wystarcza, by $y = 0$ było stanem stacjonarnym (ale jest silniejsze niż warunek konieczny $F(0, 0) = 0$, natomiast wykorzystane zostało w dowodzie globalnej stabilności).

Często w konkretnych przypadkach zamiast ostrej nierówności w 1. wystarczy założyć $F(1, v) \leq c$ dla $v \in [0, 1]$. Wtedy, jeśli y osiąga wartość $y(t) = 1$ i $y''(t) \leq 0$, to Ω pozostaje zbiorem niezmienniczym.

W [C54] badaliśmy globalną stabilność przy użyciu odpowiednich funkcjonalów Lapunowa i teorii Lapunowa-LaSalle'a, por. np. [20]. Najpierw, stosując $U_1 : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ zdefiniowane jako

$$U_1(\phi) = \int_0^{\phi(0)} \lim_{v \rightarrow 0} \frac{F(0, v)}{F(\sigma, v)} d\sigma + \int_{-\tau}^0 c\phi(\theta) d\theta, \quad (35)$$

przy dodatkowych założeniach: F kl. C^2 i pochodne cząstkowe F spełniają nierówności $F_u(u, v) \leq 0$, $F_v(u, v) \geq 0$, $F_{uv}(u, v) \leq 0$, $F_{vv}(u, v) \leq 0$, $F_v(0, 0) \leq c$, wykazaliśmy, że stan $y = 0$ jest globalnie stabilny w Ω .

Następnie rozważaliśmy dodatni stan stacjonarny, przy odpowiednich założeniach gwarantujących istnienie tego stanu (np. wystarczy założyć, że $F_v(0, 0) > c$). Definiując

$$U_2(\phi) = \int_{y^*}^{\phi(0)} \frac{F(y^*, y^*)}{F(\sigma, y^*)} d\sigma - y^* \ln \frac{\phi(0)}{y^*} + c \int_{-\tau}^0 \left(\phi(\theta) - y^* - y^* \ln \frac{\phi(\theta)}{y^*} \right) d\theta, \quad (36)$$

byliśmy w stanie wykazać globalną stabilność dodatniego stanu stacjonarnego wewnątrz Ω .

Ponieważ badanie globalnej stabilności równań z opóźnieniem, w szczególności przy użyciu funkcjonalów Lapunowa, jest ogólnie zadaniem trudnym, dlatego tę pracę również uważam za ważną.

14.3. Inne prace analityczne

W artykułach [A12] oraz [Z25, C29] przedstawione zostały dwa pożyteczne narzędzia badania stabilności równań z opóźnionym argumentem, które — choć znane w literaturze — zasługiwały na systematyzację i wskazanie sposobów zastosowania. W [A12] omówiłam kryterium Michajłowa, które w oryginale zostało zaproponowane dla równań bez opóźnienia, a jako narzędzie do badania równań z opóźnieniem było w zasadzie znane tylko inżynierom. W najprostszej postaci kryterium to dotyczy badania pierwiastków pseudowielomianu

$$W(\lambda) = P(\lambda) + Q(\lambda) e^{-\lambda\tau}, \quad (37)$$

gdzie P i Q są wielomianami, stopień st. P jest większy niż stopień st. Q oraz W nie ma pierwiastków na osi urojonej. Wtedy zmiana argumentu wektora $W(i\omega)$ przy ω rosnącym od 0 do ∞ wynosi $\frac{\pi}{2}$ st. P wtedy i tylko wtedy, gdy wszystkie pierwiastki W leżą w lewej półpłaszczyźnie zespolonej. Ogólniej — teza jest prawdziwa dla dowolnej liczby opóźnień dyskretnych, jak również dla opóźnień w postaci całkowitej przy skończonym przedziale całkowania (w przypadku przedziału nieskończonego mogą być potrzebne dodatkowe założenia). W [A12] przedstawiłam precyzyjny dowód wersji kryterium dla równania z wieloma dyskretnymi opóźnieniami (dowód ten opiera się na wykorzystaniu zasady argumentu) i omówiłam kilka przykładów, pokazując, że jest to pożyteczne narzędzie.

Z kolei w [C29] wraz z Joanną Skonieczną zaprezentowałyśmy metodę badania destabilizacji pochodzącą z artykułu [9]. Opiera się ona na ciągłej zależności wartości własnych od parametrów i polega na tym, że stabilne rozwiązanie stacjonarne ulega destabilizacji przy zmianie pewnego parametru (zwykle interesuje nas opóźnienie), jeśli wartości własne przechodzą przez oś urojoną z lewej półpłaszczyzny na prawą z niezerową prędkością. Definiujemy funkcję pomocniczą zbudowaną przy użyciu pseudowielomianu charakterystycznego (37) w następujący sposób

$$F(\omega) = |P(i\omega)|^2 - |Q(i\omega)|^2.$$

Badając zera funkcji F jesteśmy w stanie stwierdzić, czy może nastąpić destabilizacja (jeśli funkcja pomocnicza ma dodatnie zera, to istnieją czysto urojone wartości własne) i czy obserwujemy ciąg zmian stabilności (jeśli zer jest więcej). W [C29], prócz prostej wersji dowodu, pokazałyśmy także przykłady praktycznego zastosowania tej metody.

15. Pozostałe prace

Artykuły [A6] i [A9] są artykułami przeglądowymi ma temat modelowania matematycznego rozprzestrzeniania się chorób na poziomie pojedynczego osobnika i całej populacji, a także na temat opisu rozwoju choroby nowotworowej.

W [A18] podałam kilka ciekawych przykładów zastosowania układów dynamicznych do opisu rzeczywistych procesów. To również praca o charakterze przeglądowym.

[C33] to praca statystyczna, którą przygotowaliśmy (z Minzi Mao i T. Liu) w trakcie mojego pierwszego pobytu w CUG w Wuhanie.

W [Z34] przedstawiłam zagadnienia związane ze złotym podziałem, złotą liczbą i uogólnienia tych pojęć.

Rozdział [Z41], przygotowany wspólnie z J. Poleszczukiem, stanowi przeglądowy opis prostych modeli odpowiedzi odpornościowej organizmu na pojawienie się nowotworu, a Z43] to nasz wkład graficzny w publikację prezentującą ciekawe graficznie wyniki związane z modelowaniem biomatematycznym.

Z kolei [Z5, A7] to artykuły przeglądowe na temat życia i działalności prof. Wiesława Szlenka.

16. Bibliografia

16.1. Publikacje autorskie w czasopismach:

- A1 U.F., Mathematical model of an immune system with random time of reaction, *Applicationes Mathematicae* **21** (4) 1993, 521–536.
- A2 U.F., Interleukin mathematical model of an immune system, *J Biol Syst* **3** 1995, 889–902.
- A3 U.F., Global analysis of Marchuk's model in a case of weak immune system, *Math Comput Model* **25** (6) 1997, 97–106.
- A4 U.F., Global analysis of the initial value problem for a system of ODE modeling the immune system after vaccinations, *Math Comput Model* **29** 1999, 79–85.
- A5 U.F., Global analysis of Marchuk's model in case of strong immune system, *J Biol Syst* **8** (4) 2000, 331–346.
- A6 U.F., Modele matematyczne w epidemiologii i immunologii, *Matematyka Stosowana. Matematyka dla społeczeństwa* **1** 2000.
- A7 U.F., Professor Wiesław Szlenk (1935-1995), *Applicationes Mathematicae* **27** (1) 2000, 1–20.
- A8 U.F., Hopf bifurcation in Marchuk's model of immune reactions, *Math Comput Model* **34** 2001, 725–735.
- A9 U.F., Matematyka i nowotwory, *Matematyka Społeczeństwo Nauczanie* **27** (VII) 2001, 41–43.
- A10 U.F., Marchuk's model of immune system dynamics with application to tumour growth, *J Theor Medicine*, obecnie *Comput Math Method M* **4** (1) 2002, 85–93.
- A11 U.F., Global stability for a class of delay equations *Appl Math Lett* **17** 2004, 581–584.
- A12 U.F., Biological delay systems and the Mikhailov criterion of stability, *J Biol Syst* **12** (1) 2004, 1–16.
- A13 U.F., Stability analysis and comparison of the models for carcinogenesis mutations in the case of two stages of mutations, *Journal of Applied Analysis* **11** (2) 2005, 281–300.
- A14 U.F., Stability and bifurcations for the chronic state in Marchuk's model of an immune system, *J Math Anal Appl* **352** 2009, 922–942.
- A15 U.F., Multi-dimensional Lotka-Volterra systems for carcinogenesis mutations, *Math Method Appl Sci* **32** 2009, 2287–2308.
- A16 U.F., Influence of diffusion on interactions between malignant gliomas and immune system, *Applicationes Mathematicae* **37**(1) 2010, 53–67.
- A17 U.F., Problems with modelling using delay differential equations, *Mathematics (Chernivtsi National University)* **2**(2-3) 2012, 164–169.
- A18 U.F., Co możemy opisać układem dynamicznym? *Annales Universitatis Paedagogicae Cracoviensis. Studia Ad Didacticam Mathematicae Pertinentia* **VI**, 73–86, 2014.
- A19 U.F., Some remarks on the Gottman-Murray model of marital dissolution and time delays, *Discrete and Continuous Dynamical Systems-series B* **23**(1) 2018, 181–191.

16.2. Autorskie monografie:

- M1 U.F., *Matematyka w biologii*, WNT Warszawa 2005.
- M2 U.F., *Matematyczne modelowanie procesów nowotworowych z uwzględnieniem różnych stadiów rozwoju nowotworu*, Prace IBIB nr 66, Warszawa 2006.
- M3 U.F., *Modelowanie matematyczne w biologii i medycynie*, dostępne na platformie edukacyjnej MIMUW, Uniwersytet Warszawski 2011,
<http://mst.mimuw.edu.pl/lecture.php?lecture=mbm>
- M4 U.F., *Delayed equations in applications*, Centrum Zastosowań Matematyki, 2015,
ISBN 978-83-942807-2-7, <http://www.czm.mif.pg.gda.pl/wp-content/uploads/fam/publ/Forys.pdf>

16.3. Publikacje współautorskie i udział w opracowaniach zbiorowych:

- C1 U.F., N. Żołek, A model of immune system after vaccinations, *ARI—An International Journal for Physical and Engineering Sciences* **50** 1998, 180–184.
- C2 U.F., N. Żołek, Complementary analysis of the initial value problem for system of ODE modelling immune system after vaccinations, *Applicationes Mathematicae* **27** (1) 2000, 103–111.
- C3 M. Bodnar, U.F., Behaviour of solutions to Marchuk's model depending on a time delay, *Int J Ap Mat Comp-Pol*, **10** (1) 2000, 97–112.
- C4 M. Bodnar, U.F., Periodic dynamics in the model of immune system, *Applicationes Mathematicae* **27** (1) 2000, 113–126.
- C5 R. Kowalczyk, U.F., Qualitative analysis on the initial value problem to the logistic equation with delay, *Math Comput Model* **35** 2002, 1–13.
- C6 U.F., M. Bodnar, Time delays in proliferation process for solid avascular tumour, *Math Comput Model* **37** 2003, 1201–1209.
- C7 U.F., M. Bodnar, Time delays in regulatory apoptosis for solid avascular tumour, *Math Comput Model* **37** 2003, 1211–1220.
- C8 U.F., A. Marciniak-Czochra, Logistic equations in tumour growth modelling, *Int J Ap Mat Comp-Pol* **13** (3) 2003, 317–326.
- C9 U.F., A. Mokwa-Borkowska, Solid tumour growth. Analysis of necrotic core formation, *Math Comput Model* **42** 2005, 593–600.
- C10 U.F., M. Bodnar, Time delay in necrotic core formation, *Math. Biosci Eng* **2** (3) 2005, 461–472.
- C11 U.F., Y. Kheifetz, Y. Kogan, Critical-point analysis for three-variable cancer angiogenesis model, *Math Biosci Eng* **2** (3) 2005, 511–525.
- C12 U.F., J. Waniewski, P. Zhivkov, Anti - tumour immunity and tumour anti - immunity in a mathematical model of tumour immunotherapy, *J Biol Syst* **14** (1) 2006, 1–18.
- C13 M. Bodnar, U.F., Three types of simple ODEs describing tumour growth, *J Biol Syst* **15** (4) 2007, 453–471.
- C14 M. Bodnar, U.F., Global stability and the Hopf bifurcation for some class of delay differential equations, *Math Method Appl Sci* **31**(10) 2008, 1197–1207.
- C15 J. Badowski, U.F., T. Trabszys, Matematyczny model odpowiedzi odpornościowej (I), *Matematyka Społeczeństwo Nauczanie* **41** 2008, 48–56.
- C16 J. Badowski, U.F., T. Trabszys, Matematyczny model odpowiedzi odpornościowej (II), *Matematyka Społeczeństwo Nauczanie* **42** 2009.
- C17 M. Bodnar, U.F., Angiogenesis model with carrying capacity depending on vessel density, *J Biol Syst* **17**(1) 2009, 1–25.
- C18 M. Bodnar, U.F., A model of immune system with time-depended immune reactivity, *Nonlinear Anal-Theor* **70**(2) 2009, 1049–1058.
- C19 J. Poleszczuk, U.F., Angiogenesis process with vessel impairment for Gompertzian and logistic type of tumour growth, *Applicationes Mathematicae* **36**(3) 2009, 313–331.

- C20 M. Bodnar, U.F., Influence of time delays on the Hahnfeldt et al. angiogenesis model dynamics, *Applicationes Mathematicae* **36**(3) 2009, 251–262.
- C21 M. Bodnar, U.F., Z. Szymańska, Model of AIDS-related tumour with time delay, *Applicationes Mathematicae* **36**(3), 2009, 263–278.
- C22 U.F., Z. Szymańska, Models of interactions between heterotrophic and autotrophic organisms, *Applicationes Mathematicae* **36**(3), 2009, 279–294.
- C23 Y. Kogan, U.F., N. Kronik, O. Shukron, Z. Agur, Cellular immunotherapy for high grade gliomas: mathematical analysis deriving efficacious infusion rates based on patient require analysis, *SIAM J Appl Math* **70**(6) 2010, 1953–1976.
- C24 M.J. Piotrowska, U.F., Analysis of the Hopf bifurcation for the family of angiogenesis models, *J Math Anal Appl* **382** 2011, 180–203.
- C25 J. Miękisz, J. Poleszczuk, M. Bodnar, U.F., Stochastic models of gene expression with delayed degradation, *B Math Biol* **73**(9) 2011, 2231–2247.
- C26 M. Bodnar, U.F., J. Poleszczuk, Analysis of biochemical reactions models with delays, *J Math Anal Appl* **376** 2011, 74–83.
- C27 J. Poleszczuk, M. Bodnar, U.F., New approach to modeling of antiangiogenic treatment on the basis of Hahnfeldt et al. model, *Math Biosci Eng* **8**(2) 2011, 591–603.
- C28 M.J. Piotrowska, U.F., The nature of Hopf bifurcation for the Gompertz model with delays, *Math Comput Model* **54** 2011, 2183–2198.
- C29 J. Skonieczna, U.F., Stability switches for some class of delayed population models, *Applicationes Mathematicae* **38** 2011, 51–66.
- C30 U.F., J. Poleszczuk, A delay-differential equation model of HIV related cancer-immune system dynamics, *Math Biosci Eng* **8**(2) 2011, 627–641.
- C31 U.F., M. Bodnar, J. Poleszczuk, Negativity of delayed induced oscillations in a simple linear DDE, *Appl Math Lett* **24** 2011, 982–986.
- C32 N. Bielczyk, M. Bodnar, U.F., Delay can stabilize: Love affairs dynamics, *Appl Math Comput* **219** 2012, 3923–3937.
- C33 M. Mao, T. Liu, U.F., The quenched law of the iterated logarithm for one-dimensional random walks in a random environment, *Stat Probabil Lett* **83** 2013, 53–60.
- C34 M. Qiao, A. Liu, U.F., Qualitative analysis of the SICR epidemic model with impulsive vaccinations, *Math Method Appl Sci* **36**(6) 2013, 695–706.
- C35 N. Bielczyk, U.F., T. Płatkowski, Dynamical models of dyadic interactions with delay, *J Math Sociol* **37**(04) 2013, 223–249.
- C36 M. Bodnar, M.J. Piotrowska, U.F., E. Nizińska, Model of tumour angiogenesis – analysis of stability with respect to delays, *Math Biosci Eng* **10**(1) 2013, 19–35.
- C37 M.J. Piotrowska, M. Bodnar, J. Poleszczuk, U.F., Mathematical modelling of immune reaction against gliomas: Sensitivity analysis and influence of delays, *Nonlinear Anal-Real* **14**(3) 2013, 1601–1620.
- C38 M. Bodnar, M.J. Piotrowska, U.F., Existence and stability of oscillating solutions for a class of delay differential equations, *Nonlinear Anal-Real* **14** 2013, 1780–1794.
- C39 M. Bodnar, U.F., M.J. Piotrowska, Logistic type equations with discrete delay and quasi-periodic suppression rate, *Appl Math Lett* **26** 2013, 607–611.
- C40 M. Bodnar, M.J. Piotrowska, U.F., Gompertz model with delays and treatment: mathematical analysis, *Math Biosci Eng* **10**(3) 2013, 551–563.
- C41 M.J. Piotrowska, U.F., M. Bodnar, J. Poleszczuk, A simple model of carcinogenic mutations with time delay and diffusion, *Math Biosci Eng* **10**(3) 2013, 861–872.
- C42 U.F., M.J. Piotrowska, Analysis of the Hopf bifurcation for the family of angiogenesis models II: The case of two nonzero unequal delays, *Appl Math Comput* **220** 2013, 277–295.
- C43 M.J. Piotrowska, M. Bodnar, U.F., Tractable model of malignant gliomas immunotherapy with discrete time delays, *Math Popul Stud* **21**(3) 2014, 127–145.

- C44 J. Poleszczuk, M.J. Piotrowska, U.F., Optimal protocols for the anti-VEGF tumor treatment, *Math Model Nat Pheno* **9**(4) 2014, 204–215.
- C45 B. Jackowska-Zduniak, M. Bodnar, U.F., Modified van der Pol equation with delay in a description of the heart action, *Int J Ap Mat Comp-Pol* **24**(4) 2014, 853–863.
- C46 M. Qiao, A. Liu, U.F., Qualitative analysis for a reaction-diffusion predator-prey model with disease in the prey species, *J Appl Math* 2014, Article ID 236208.
- C47 P. Matejek, U.F., O pewnym ciekawym zastosowaniu modelu Lotki-Volterra, *Matematyka Po-glądowa* **1** 2014, 8–27.
- C48 U.F., B. Jackowska-Zduniak, Two-stage model of carcinogenic mutations with the influence of delays, *Discrete Cont Dyn-B* **19**(8) 2014, 2501–2519.
- C49 U.F., J. Poleszczuk, T. Liu, Logistic tumor growth with delay and impulsive treatment, *Math Popul Stud* **21** 2014, 146–158.
- C50 U.F., M. Qiao, A. Liu, Asymptotic dynamics of a deterministic and stochastic predator-prey model with disease in the prey species, *Math Method Appl Sci* **37**(3) 2014, 306–320.
- C51 M. Qiao, A. Liu, U.F., The dynamics of a time delayed epidemic model on a population with birth pulse, *Appl Math Comput* **252** 2015, 166–174.
- C52 J. Poleszczuk, A. Krzywoń, U.F., M. Wideł, Connecting radiation-induced bystander effects and senescence to improve radiation response prediction, *Radiation Research* **183** 2015, 571–577.
- C53 M. Bodnar, U.F., Delays do not cause oscillations in a corrected model of humoral mediated immune response, *Appl Math Comput* **289** 2016, 7–21.
- C54 G. Huang, A. Liu, U.F., Global stability analysis of some nonlinear delay differential equations in population dynamics, *J Nonlinear Sci* **26**(1) 2016, 27–41.
- C55 B. Jackowska-Zduniak, U.F., Mathematical model of the atrioventricular nodal double response tachycardia and double-fire pathology, *Math Biosci Eng* **13**(6) 2016, 1143–1158.
- C56 U.F., M. Bodnar, Y. Kogan, Asymptotic dynamics of some t-periodic one-dimensional model with application to prostate cancer immunotherapy, *J Math Biol* **73**(4) 2016, 867–883.
- C57 E. Attia, M. Bodnar, U.F., Angiogenesis model with Erlang distributed delays, *Math Biosci Eng* **14**(1) 2017, 1–15.
- C58 U.F., N. Bielczyk, K. Piskała, N. Płomecka, J. Poleszczuk, Impact of time delay in perceptual decision-making: Neuronal population modeling approach, *Complexity* 2017 (Article ID 4391587).
- C59 M.J. Piotrowska, J. Górecka, U.F., The role of optimism and pessimism in the dynamics of emotional states, *Discrete And Continuous Dynamical Systems-series B* **23**(1) 2018, 401–423.
- C60 M. Bodzioch, M. Choiński, U.F., Analysis of global dynamics for HIV-infection of CD4+T cells and its treatment, *Mathematica Applicanda (Matematyka Stosowana). Annales Societatis Mathematicae Polonae Series III* **46**(1) 2018, 35–48.
- C61 P. Radziński, U.F., Analysis of a predator-prey model with disease in the predator species, *Mathematica Applicanda (Matematyka Stosowana). Annales Societatis Mathematicae Polonae Series III* **46**(1) 2018, 137–147.
- C62 P. Bajger, M. Bodzioch, U.F., Singularity of controls in a simple model of acquired chemotherapy resistance, *Discrete And Continuous Dynamical Systems-series B* **24**(5) 2019, 2039–2052.
- C63 N. Bielczyk, K. Piskala, M. Plomecka, P. Radziński, L. Todorova, U.F., Time-delay model of perceptual decision making in cortical networks, *Plos One* **14**(2) 2019, e0211885.
- C64 M. Bodzioch, M. Choiński, U.F., SIS criss-cross model of tuberculosis in heterogeneous population, *Discrete And Continuous Dynamical Systems-series B* **24**(5) 2019, 2169–2188.
- C65 M. Choiński, M. Bodzioch, U.F., Analysis of a criss-cross model of tuberculosis for homeless and non-homeless subpopulations, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, **79** 2019, 104920.
- C66 M. Bodnar, U.F., Some remarks on modelling of drug resistance for low grade gliomas, *Mathematica Applicanda (Matematyka Stosowana). Annales Societatis Mathematicae Polonae Series III* **47**(2) 2019, 151–164.

- C67 Z. Agur, M. Elishemereni, **U.F.**, Y. Kogan, Accelerating the development of personalized cancer immunotherapy by integrating molecular patients' profiles with dynamic mathematical models, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **108**(3) 2020, 515–527.
- C68 **U.F.**, N. Jankowska, K. Cytlak, M.J. Piotrowska, Time delays in dyadic interactions on the example of relations between optimists and pessimists, *Math Meth Appl Sci.*, online first 2020.
- Z1 **U.F.**, The mathematical model of immune system with random time of reaction, w *Lecture notes of the ICB seminars. Biosystems*, eds. G. I. Marchuk, A. Weryński, ICB Warsaw 1992, 162–186.
- Z2 **U.F.**, Discrete mathematical model of an immune system, w *Mathematical Population Dynamics: analysis of heterogeneity, Volume two: Carcinogenesis and cell & tumor growth*, O. Arino, D. Axelrod, M. Kimmel, editors, Wuerz Publishing, 1995, 167–182.
- Z3 **U.F.**, Global analysis of Marchuk's model of an immune system in some special cases, w *Proceedings of the I National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Zakopane*, ed. AGH, UJ, 1995.
- Z4 **U.F.**, Mathematical model of an immune system in a case of vaccination, w *Proceedings of the II National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Zakopane*, ed. AGH Kraków, 1996.
- Z5 **U.F.**, Professor Wiesław Szlenk – life and activity, w *Proceedings of the IV National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Zwierzyniec*, ed. UW Warszawa 1998.
- Z6 M. Bodnar, **U.F.**, A model of the immune system with stimulation depending on time, w *Proceedings of the IV National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Zwierzyniec*, ed. UW Warszawa 1998.
- Z7 M. Bodnar, **U.F.**, Forest - pest interaction dynamics, w *Proceedings of the V National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Ustrzyki Górne*, ed. AGH, Agriculture University Kraków, 1999.
- Z8 **U.F.**, Some remarks on the stability of chronic state in Marchuk's model depending on time delay, w *Proceedings of the VI National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Zawoja*, ed. AGH Kraków 2000.
- Z9 **U.F.**, Time delays in avascular tumour growth, w *Proceedings of the VII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Zawoja*, ed. AGH Kraków 2001.
- Z10 **U.F.**, A. Marciniak-Czochra, Delay logistic equation with diffusion, w *Proceedings of the VIII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Łajs*, ed. WMIM UW, AGH, 2002.
- Z11 **U.F.**, J. Nowak, A. Mokwa-Borkowska, Some remarks on coral reefs, mathematical modelling and organic architecture of the future, w *Proceedings of the VIII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Łajs*, ed. WMIM UW, AGH, 2002.
- Z12 **U.F.**, Analysis of the model of coral reefs colony, w *Proceedings of the IX National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Piwniczna*, ed. UJ Kraków 2003.
- Z13 **U.F.**, M. Kolev, Time delays in proliferation and apoptosis for solid avascular tumour, w *Mathematical Modelling of Population Dynamics*, ed. R. Rudnicki, Banach Center Publications, Vol. **63** 2004, 187–196.
- Z14 **U.F.**, Comparison of the models for carcinogenesis mutations – one stage case, w *Proceedings of the X National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Święty Krzyż*, ed. University of Computer Engineering and Telecommunications, Kielce, 2004.
- Z15 M. Bodnar, **U.F.**, Time delay in a model of necrotic core formation, w *Proceedings of the X National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Święty Krzyż*, ed. University of Computer Engineering and Telecommunications, Kielce, 2004.
- Z16 **U.F.**, M.J. Piotrowska, Time delays in solid avascular tumour, w *Proceedings of the X National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Święty Krzyż*, ed. University of Computer Engineering and Telecommunications, Kielce, 2004.
- Z17 **U.F.**, Time delays in one-stage model for carcinogenesis mutations, w *Proceedings of the XI*

- National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine, Zawoja, ed. University of Computer Engineering and Telecommunications, Kielce, 2005.
- Z18 U.F., Two dimensional cancer angiogenesis model, w *Proceedings of XII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Koninki, ed. University of Computer Engineering and Telecommunications, Kielce, 2006.
- Z19 M. Bodnar, U.F., A model of immune system with time-depended immune reactivity, w *Proceedings of XII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Koninki, ed. University of Computer Engineering and Telecommunications, Kielce, 2006.
- Z20 M. Bodnar, U.F., Hahnfeldt angiogenesis model with time delays, w *Proceedings of the XIII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Serpelice, ed. Jagiellonian University, Kraków, Podlasie University, Siedlce, Society of Natural Science „Bocian”, 2007.
- Z21 U.F., Z. Szymańska, Analysis of the heterothropic - autotrophic organisms model, w *Proceedings of the XIII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Serpelice, ed. Jagiellonian University Kraków, Podlasie University, Siedlce, Society of Natural Science „Bocian”, 2007.
- Z22 M. Bodnar, U.F., Z. Szymańska, Model of AIDS-related tumour with time delay, w *Proceedings of the XIII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Leszno n. Warsaw, ed. WMIM UW, Warszawa, 2008.
- Z23 U.F., Spatial effect on interactions between brain tumour and immune system – influence of diffusion, w *Proceedings of the XIII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Leszno n. Warsaw, ed. WMIM UW, Warszawa, 2008.
- Z24 M. Bodnar, U.F., Modelling of an immune reaction under the influence of interleukin, w *Proceedings of the XV National Conference Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Szczyrk, ed. Politechnika Śląska, Gliwice, 2009.
- Z25 J. Skonieczna, U.F., Stability switches for some class of delayed population models, w *Proceedings of the XV National Conference Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Szczyrk, ed. Politechnika Śląska, Gliwice, 2009.
- Z26 N. Bielczyk, M. Bodnar, U.F., J. Poleszczuk, Delay can stabilise: love affairs dynamics, w *Proceedings of the XVI National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Krynica Górská, ed. AGH Kraków, 2010.
- Z27 U.F., J. Poleszczuk, Derivation of the Hahnfeldt et al. model (1999) revisited, w *Proceedings of the XVI National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Krynica Górská, ed. AGH Kraków, 2010.
- Z28 U.F., M. Piotrowska, MGS Immunotherapy: Simplified Model with delays, w *Proceedings of the XVI National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Krynica Górská, ed. AGH Kraków, 2010.
- Z29 M. Bodnar, U.F., M. Piotrowska, Delayed logistic equation with treatment function, w *Proceedings of the XVII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Zakopane-Kościelisko, ed. Uniwersytet Warszawski, 2011.
- Z30 J. Poleszczuk, M. Piotrowska, U.F., New approach to anti-angiogenic treatment modelling and control, w *Proceedings of the XVII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Zakopane-Kościelisko, ed. Uniwersytet Warszawski, 2011.
- Z31 M.J. Piotrowska, U.F., M. Bodnar, J. Poleszczuk, Carcinogenesis, mutations, delay and diffusion, w *Proceedings of the XVIII National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Krynica Morska, ed. Gdańsk University of Technology, 2012.
- Z32 U.F., Influence of time delays on a two-stage mutations model, w *Proceedings of the XIX National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine*, Jastrzębia Góra, ed. Gdańsk Medical University, 2013.
- Z33 M. Półtorak, U. Foryś, Functioning in close relationships: Mathematical model, w *Proceedings*

of the XX National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Łochów, ed. Institute of Applied Mathematics and Mechanics, University of Warsaw, 2014.

- Z34 U.F., Nie tylko złoty podział: czy Fibonacciego to przewidział?, w *Metody matematyczne w zastosowaniach*, ed. Centrum Zastosowań Matematyki, Politechnika Gdańska, Gdańsk 2014, 75–102.
- Z35 U.F., Równanie Gompertza w modelowaniu procesów nowotworowych, w *Metody matematyczne w zastosowaniach tom 3*, ed. Centrum Zastosowań Matematyki, Gdańsk 2015, 85–102.
- Z36 E. Attia, M. Bodnar, U.F., Angiogenesis model with Erlang distributed delay in vessels formation, w *Proceedings of the XXI National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Regietów*, Institute of Applied Mathematics and Mechanics, University of Warsaw, Warszawa 2015.
- Z37 P. Bajger, M. Bodzioch, U.F., Role of cell competition in acquired chemotherapy resistance, w *Proceedings of the 16th International Conference on Computational and Mathematical Methods in Science and Engineering, Cádiz, Spain*, 2016, ed. J. Vigo-Aguiar, 132–141.
- Z38 U.F., Time delays and the Gottman, Murray et al. model of marital interactions, w *Proceedings of the XXII National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Sandomierz*, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce 2016.
- Z39 M. Bodnar, U.F., Two models of drug resistance for low grade gliomas: comparison of the models dynamics, w *Proceedings of the XXIII National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Jugowice*, Politechnika Śląska, Gliwice 2017.
- Z40 B. Jackowska-Zduniak, U.F., Mathematical Model of Two Types of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia: Slow/Fast and Slow/Slow, w: *Dynamical Systems in Theoretical Perspective*, Springer, 2018, 169–182.
- Z41 J. Poleszczuk, U.F., Modelowanie odpowiedzi odpornościowej na rozwój nowotworu, w: *Inżynieria biomedyczna. Podstawy i Zastosowania. Tom 1 Modelowanie procesów fizjologicznych i patofizjologicznych*, 2018, 21, 531–548.
- Z42 U.F., One Simple Model – Various Complex Systems. w: Roy P., Cao X., Li XZ., Das P., Deo S. (eds) *Mathematical Analysis and Applications in Modeling. ICMAAM 2018*. Springer Proceedings in Mathematics & Statistics, vol. 302. Springer, Singapore, 2020.
- Z43 J. Poleszczuk, U.F., M. Bodnar, M.J. Piotrowska, Cancer as a killer tsunami, w *The Art of Theoretical Biology*, Springer, 2020, 62–63.
- D Tłumaczenie z angielskiego (wspólnie z M. Bodnarem) I części książki J.D. Murraya *Mathematical Biology* p.t. „Wprowadzenie do biomatematyki”, PWN, Warszawa 2006.

Pozostałe publikacje:

Literatura

- [1] R. Ahangar, X.B. Lin, Multistage evolutionary model for carcinogenesis mutations, *Electron J Differ Equ Conf* **10** 2003, 33–53.
- [2] *Anatomia patologiczna*, red. S. Kruś, PZWL, 2001.
- [3] L. Arakelyan, Y. Merbl, Z. Agur, Vessel maturation effects on tumour growth: validation of a computer model in implanted human ovarian carcinoma spheroids, *Eur. J. Cancer* **41** 2005, 159–167.
- [4] L. Arakelyan, V. Vainstein, Z. Agur, A computer algorithm describing the process of vessel formation and maturation and its use for predicting the effect of anti-angiogenic and anti-maturation therapy on vascular tumour growth, *Angiogenesis* **5**(3) 2002, 203–214.
- [5] M. Bodnar, On the nonnegativity of solutions of delay differential equations, *Appl. Math. Lett.* **13**(6) 2000, 91–95.
- [6] D. Bratsun, D. Volfson, L. Tsimring, J. Hasty, *Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102** 2005, 14593–14598.
- [7] H.M. Byrne, The effect of time delay on the dynamics of avascular tumour growth, *Math. Biosci.* **144** 1997, 83–117.

- [8] K.L. Cooke, Stability analysis for a vector disease model, *Rocky Mt. J. Math.* **7** 1979, 253–263.
- [9] K.L. Cooke, P. van den Driessche, On zeroes of some transcendental equations, *Funkcj. Ekvacioj*, **29** 1986, 77–90.
- [10] O. Diekmann, S. van Giles, S. Verduyn Lunel, H.O. Walter, *Delay Equations: Functional-, Complex-, and Nonlinear Analysis*, Springer-Verlag, New York, 1995.
- [11] A. d’Onofrio, A. Gandolfi, Tumour eradication by antiangiogenic therapy: analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al. (1999), *Math Biosci.* **191**(2) 2004, 159–184.
- [12] A. Ergun, K. Camphausen, L. M. Wein, Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitors, *Bull. Math. Biol.* **65**(3) 2003, 407–424.
- [13] S. Feyissa, S. Banerjee, Delay-induced oscillatory dynamics in humoral mediated immune response with two time delays, *Nonlinear Analysis: Real World Applications* **14**(1) 2013, 35–52.
- [14] B. Gompertz, On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on the new mode of determining the value of life contingencies, *Philos. Trans. R. Soc. London* **115** 1825, 513–585.
- [15] K. Gopalsamy, *Stability and oscillations in delay differential equations of population dynamics*, Springer, 1992.
- [16] J. M. Gottman, J. D. Murray, C. C. Swanson, K. R. Tyson, R. Swanson, *The mathematics of marriage: dynamic nonlinear models. Description of the emotional states of communicating people by mathematical model*, MIT Press, Cambridge, 2002.
- [17] H. Greenspan, Models for growth of solid tumour by diffusion, *Stud. Appl. Math.* **52** 1972, 317–340.
- [18] P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman, L. Hlatky. Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy, *Cancer Res.* **59**(19) 1999, 4770–4775.
- [19] J. Hale, *Theory of functional differential equations*, Springer-Verlag, New York, 1977.
- [20] J. Hale, S.M.V. Lunel, *Introduction to functional differential equations*, Springer-Verlag, Berlin, 1993.
- [21] Y. Hino, S. Murakami, T. Naito, *Functional Differential Equations with Infinite Delay*, Springer-Verlag, New York, 1991.
- [22] A. Hodgkin, A.F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *The Journal of Physiology* **117** 1952.
- [23] G. E. Hutchinson, Circular casual systems in ecology, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **50** 1948, 221–246.
- [24] J.C. Kamgang, G. Sallet, Computation of threshold conditions for epidemiological model sand global stability of the disease-free equilibrium (DFE), *Mathematical Biosciences* **213** 2008, 1–12.
- [25] N. Kronik, Y. Kogan, V. Vainstein, Z. Agur, Improving alloreactive CTL immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics, *Cancer Immunol. Immunother.* **57** 2008, 425–439.
- [26] N. Kronik, Y. Kogan, M. Elishmereni, K. Halevi-Tobias, S. Vuk-Pavlovic, Z. Agur, Predicting outcomes of prostate cancer immunotherapy by personalized mathematical models, *PLoS ONE* **5**(12):e15,482, 2010.
- [27] Y. Kuang, *Delay differential equations with application in population dynamics*, Academic Press, Boston, 1993.
- [28] A.K. Laird, Dynamics of tumour growth, *Br J Cancer* **18** 1964, 490–502.
- [29] A.K. Laird, Dynamics of tumour growth: comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell, *Br J Cancer* **19** 1965, 278–291.
- [30] V. Lakshmikantham, D.D. Bainov, P.S. Simeonov, *Theory of Impulsive Differential Equations*, World Scientific, Singapore, 1989.
- [31] G.I. Marchuk, *Mathematical models in immunology* (in Russian), Nauka, Moscow, 1980.
- [32] J.D. Murray, *Mathematical Biology: I. An Introduction*, Springer, Berlin-Heidelberg, 2007.
- [33] M.J. Piotrowska, An immune system-tumour interactions model with discrete time delay: Model analysis and validation, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* **34** 2016, 185–198.
- [34] R. Schuster, H. Schuster, Reconstruction models for the Ehrlich Ascites tumor for the mouse, in *Mathematical Population Dynamics*, Wuertz, ed. by Arino, O. and Axelrod, D. and Kimmel, M., 1995, 335–348.
- [35] S. Strogatz, Love affairs and differential equations, *Math. Magazine* **65**(1) 1988, 35.

-
- [36] S. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos*, Westview Press, 1994.
- [37] P. Verhulst, Notice sur la loi que population suit dans son accroissement, *Corr. Math. Et Phys.* **10** 1838, 113–121.
- [38] H.O. Walther, The 2-dimensional attractor of $x'(t) = -\mu x + f(x(t-1))$, *American Mathematical Society* **113**(544) 1995, 1–63.
- [39] E. Wright, A non-linear difference-differential equation, *J. Reine Angew. Math.* **194** 1955, 66–87.
- [40] K. Yanagihara, A. Noma, H. Irisawa, Reconstruction of Sino-atrial Node Pacemaker Potential Based on the Voltage Clamp Experiments, *Japanese Journal of Physiology* **30** 1980, 841–857.