

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Факультет математики, фізики та інформаційних технологій
Кафедра оптимального керування та економічної кібернетики

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр»

« Дослідження математичної моделі інфекційного захворювання »

« Study of a mathematical model of infectious disease »

Виконала: здобувачка денної форми навчання

спеціальності 113 Прикладна математика

Освітня програма «Прикладна математика»

Хоробрих Ніна Євгеніївна

Керівник: канд. фіз.-мат. наук, доц. Таїрова М.С.

Рецензент: канд. фіз.-мат. наук, доц. Стехун А. О.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ ____ від _____ 2023 р.

Захищено на засіданні ЕК №__

протокол № ____ від _____ 2023 р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бали)

Завідувач кафедри

Голова ЕК

(підпис)(прізвище, ініціали)

(підпис)

(прізвище, ініціали)

Одеса – 2023

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ТА ПРОБЛЕМИ	4
1.1 Основні компоненти імунної відповіді	4
1.2 Загальна схема інфекційного захворювання.....	6
1.3 Деякі проблеми та гіпотези.....	7
2. ПОБУДОВА НАЙПРОСТІШОЇ МОДЕЛІ ЗАХВОРЮВАННЯ	8
3. АНАЛІЗ НАЙПРОСТІШОЇ МОДЕЛІ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	14
3.1 Загальні результати	14
3.2. Стаціонарні розв'язки	15
3.3 Побудова розв'язків моделі	18
3.4 Результати моделювання	22
3.5 Дослідження на стійкість у разі хронічного захворювання	26
4. АНАЛІЗ МОДЕЛІ ЗАХВОРЮВАННЯ З УРАХУВАННЯМ ВПЛИВУ ТЕМПЕРАТУРНОЇ РЕАКЦІЇ	28
ВИСНОВКИ.....	33
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	34
ДОДАТОК А	35
ДОДАТОК Б.....	36

ВСТУП

У сучасному світі ми стикаємося з появою все більшої кількості нових інфекційних захворювань, які ставлять під загрозу не лише здоров'я, але й життя людей. Тому, дослідження в області інфекційних захворювань виявляється надзвичайно актуальним і важливим напрямком сучасної науки. Імунна система займається захистом організму від вторгнення цих патогенів і пошкоджених клітин. Вона представляє собою вплетену мережу фізіологічних, біохімічних і імунологічних процесів, які спільно діють для захисту від шкідливих чинників, включаючи інфекційні агенти. Розробка та розуміння математичних моделей цих процесів підвищують розуміння того, як імунна система відповідає на різні типи інфекцій та допомагають в розробці ефективних стратегій лікування.

На сучасному рівні розвитку імунології різні захворювання розглядаються з єдиних позицій як процес взаємодії імунної системи із збудниками хвороби. Це дає можливість побудови моделей абстрактного захворювання, у яких відбито механізми розвитку певного класу хвороби. Як правило, ці математичні моделі є нелінійними системами звичайних диференціальних рівнянь і містять велику кількість параметрів, що характеризують імунний статус організму та властивості антигену.

За допомогою оцінки параметрів можна моделювати управління імунною відповіддю та будувати програми лікування для кожного пацієнта.

Дослідження динаміки імунної відповіді та побудова управлінь проводиться з урахуванням базової математичної моделі інфекційного захворювання, запропонованої Г.І. Марчуком, оскільки в даній моделі відображені найістотніші закономірності функціонування імунної системи при інфекційних захворюваннях. Базова модель має ряд відмінних особливостей, разом виділяють її з безлічі інших моделей.

В роботі було наведено розглянуто основні теоретичні відомості загальної моделі, проблеми та гіпотези, змодельовані реакції організму.

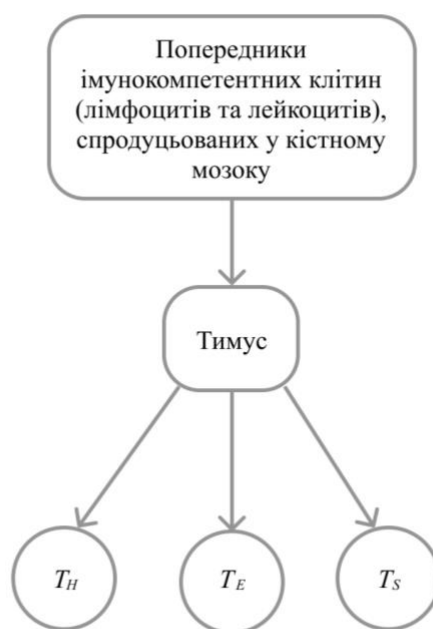
1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ТА ПРОБЛЕМИ

Імунологія займається захисними механізмами організму та їх порушеннями. Імунна система — це складний набір фізичних, біохімічних та імунологічних процесів, що відбуваються в часі та просторі, результат яких залежить від великої кількості внутрішньо- та міжклітинних параметрів. Імунологічні дослідження спрямовані на те, щоб зрозуміти, що контролює здатність імунної системи виробляти захисну реакцію проти чужорідних антигенів патогена, уникаючи патологічної реакції на аутоантигени.

Математичне моделювання в імунології нині інтенсивно розвивається. Аналіз результатів моделювання дозволяє досліджувати динаміку імунної відповіді при інфекційному захворюванні, будувати прогнози перебігу та результату хвороби, а також давати рекомендації щодо вибору найбільш відповідного лікування. Імунна відповідь пов'язана з універсальним характером захисту організму проти бактеріальних та вірусних атак, так само і як проти отруєнь продуктами вірусно-бактеріальною діяльністю або інтоксикацією чужорідними агентами біологічної природи. Завдяки цьому знання механізму імунної відповіді дає розуміння процесу захворювання та методи його ефективного лікування.

1.1 Основні компоненти імунної відповіді

Попередники імунокомпетентних клітин, також як і попередники клітин крові, виробляються у кістковому мозку. За клітинний імунітет відповідає Т-лімфоцити (Т-клітини). Ці імунні клітини названі так із-за тимуса, в якому вони піддаються основним стадіям своєї диференціації. Активність Т-клітин спрямована проти ураженої вірусом клітини організму, вони приймають активну участь у процесі відторгнення чужої тканини та допомагають у формуванні гуморальної імунної відповіді.



*Рис. 1.1 Схema диференціювання стовбурових клітин
T-лімфоцити. T_H -лімфоцити-хелпери, T_H -лімфоцити-ефектори,
 T_H -лімфоцити-супресори*

Гуморальна імунна реакція орієнтована на активізацію В-лімфоцитів, які дозрівають у кістковому, на відміну від T -клітин, що зріють в тимусі. Деякі стовбурові клітини, які залишаються в кістковому мозку, перетворюються в зрілі макрофаги та інші типи лейкоцитів периферичної крові. Оглянемо функції різних популяцій T -лімфоцитів в імунній відповіді. T_H -хелпери взаємодіють зі специфічним антигеном і сприяють перетворенню в плазматичні клітини. Ефекторні лімфоцити T_E відповідають за генетичну правильність власних клітин організму. Щодо T_S -супресорів, вони забезпечують стабільність імунної системи до власних антигенів організму і різних антигенів, що проживають в організмі, таких як кишкові бактерії, непатогенні мікроорганізми і так далі. Вони відіграють важливу роль у регулюванні імунної відповіді. Припустимо, що В-лімфоцити та макрофаги M диференціюються згідно з однаковими функціями.

При відсутності інших патогенів, в організмі постійно утворюються плазматичні клітини, які виробляють імуноглобуліни IgM, IgG, IgA, IgD та IgE (антитіла). Вони спроможні зв'язувати та нейтралізувати антигени.

Далі розглянемо спрощений механізм імунної реакції на антиген. Під час бактеріального або вірусного захворювання спостерігається період латентного (прихованого) розвитку хвороби, коли антигени, які проникли в організм, розмножуються без вираженої реакції імунної системи. Процес антителигенезу починається за участю трьох типів клітин: макрофагів, В-лімфоцитів і Т-лімфоцитів. Макрофаги виконують головну роль у поданні антигену лімфоцитам. Це означає, що антигени, зустрічаючись з макрофагами *M*, поглинаються ними, та піддаються обробці, після чого макрофаги формують “оболонку” з антигенних детермінант на своїй поверхні. Макрофаги віддають цю “оболонку” В-лімфоцитам, завдяки чому антигенні детермінанти *V* зв'язуються з поверхневими рецепторами В-лімфоцитів імуноглобінної природи (IgM, IgG).

В присутності T_H -хелпера, активованого антигеном, відбувається стимуляція В-лімфоцита, який починає ділитися та диференціюватися в сторону плазматичних клітин. Цей процес утворення клона плазматичних клітин триває від кількох годин до кількох днів.

Гуморальний імунітет має виняткову роль у життєдіяльності організму. Однак клітинний імунітет, здійснюваний за допомогою T_E -лімфоцитів (ефекторів), які знищують переродженні або чужі організму клітини, є не менш важливим.

1.2 Загальна схема інфекційного захворювання

В деяких випадках у людини може блокуватися розповсюдження антигенів, при цьому процес хвороби сповільнюється та не проявляється у показниках, характеризуючи функціональні або патологічні зміни в організмі. Цей стан може продовжуватися місяці та роки, хоча людина не має ніяких

ознаків хвороби. Проте, якщо він інфікується за цей період вірусами або бактеріями, а в результаті виникає гостре вірусне або бактеріальне захворювання, то через деякий час може виникнути нова, ускладнена форма захворювання, яка вже вірогідно більш небезпечна. Така ситуація виникає, наприклад, у період епідемії грипу.

Припустимо, в організмі в латентному стані існує популяція заблокованих антигенів, слабо взаємодіюча з організмом. Для блокування їх діяльності організмом безперервно виробляються специфічні антитела IgG, IgA та інші необхідні компоненти захисту. Віруси грипу, що проникли в дихальні шляхи, пройшли внутрішньоклітинні захисні засоби та користуюсь для відтворення своєї популяції генетичний матеріал клітин, виснажують та знищують орган-мішень. Коли процес загострюється, в процес вступає імунна система організму, яка виробляє засоби захисту у вигляді специфічних імуноглобулінів та лімфоцитів-ефекторів, знищуючих уражені клітини. Вся імунна система бореться з новим ворогом. Таким чином, створюються сприятливі умови для посиленого розмноження раніше заблокованих антигенів.

Також існує ще одна можливість появи ускладнень форми хвороби, зараження вірусом іноді викликає імунодепресію по відношенню до антигену, який був внесений до організму пізніше, ніж сталося зараження вірусом.

1.3 Деякі проблеми та гіпотези

Розвиток імунології як розділу фундаментальної біології нерозривно пов'язані з ім'ям І.І. Мечникова, наукові дослідження якого представляють класичний приклад органічного поєднання у вирішенні теоретичних та прикладних клінічних питань. Імунологія відкриває нові шляхи і в терапії, де оптимальна стратегія лікування все більше буде спиратися на імунологічний статус пацієнта. Особливу увагу будуть приділяти людям з вродженими чи придбаним імунодефіцитом. Саме ці пацієнти потребують особливої профілактики проти захворювань, важко переносними у зв'язку з

імунонедостатністю тих або інших компонентів. Також великої уваги потребують діти у період формування імунної системи, коли організм у період боротьби з інфекційними захворюваннями пізнає найбільшу напругу та ймовірність відмови імунної системи завелика.

Імунна система є складною та нелінійною, зі зворотним зв'язком, комбінаторною складністю та надмірністю, що підтверджують експериментальні дані. Чисто описовий та якісний підхід недостатній для повного розуміння цих процесів. Останнім часом великі обсяги даних та інформаційний розквіт викликали зацікавленість, оскільки вони відкривають можливості автоматизованих рішень в біології та медицині. Одним з підходів є моделювання на основі даних або зворотне моделювання, що використовує статистичний аналіз для отримання нових знань. Важливо зауважити, що статистичний аналіз є лише одним із багатьох інструментів, які математика може надати в імунології, і не може пояснити механізми цих процесів.

2. ПОБУДОВА НАЙПРОСТІШОЇ МОДЕЛІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Найпростіша математична модель інфекційного захворювання, запропонована Г.І. Марчуком у 1975 р., описує фундаментальні механізми імунного захисту, сформульовані у клонально-селекційній теорії Ф. Бернета. Модель включає фазові змінні, які є безперервними функціями:

- 1) Концентрацію патогенних антигенів, що розмножуються $V(t)$. Ця змінна вказує на кількість шкідливих агентів, що присутні у організмі.
- 2) Концентрацію антитіл $F(t)$. Під антитілами розуміються компоненти імунної системи, такі як імуноглобуліни та клітинні рецептори, які спрямовані на нейтралізацію антигенів. Змінна $F(t)$ відображає наявність та активність цих антитіл у системі.
- 3) Концентрація плазматичних клітин $C(t)$. Це популяція клітин, які включають імунокомпетентні клітини та клітини, що продуцентують

імуноглобуліни. Вони грають важливу роль у виробленні та поширенні антитіл у системі.

- 4) Відносна характеристика ураженого органа $m(t)$. Вказує на ступінь пошкодження органу, що спричинено інфекційним захворюванням. Вона є узагальненою мірою ушкодження, спричиненого інфекційним захворюванням. Визначається як частка зруйнованих антигеном клітин органу-мішені.

Розглянемо кожне рівняння системи окремою.

Перше рівняння описує зміну числа антигенів в організмі та має такий вигляд:

$$dV = \beta V dt - \gamma F V dt \quad (2.1)$$

Перший член цього рівняння ($\beta V dt$) відображає приріст антигенів dV за інтервал часу dt в наслідок їх розмноження. Він пропорційний V та деякому числу β , яке будемо називати коефіцієнтом розмноження антигенів. Член $\gamma F V dt$ описує число антигенів, нейтралізованих антитілами F за інтервал часу dt ; γ – коефіцієнт, пов'язаний з ймовірністю нейтралізацією антигена антитілами при зустрічі з ними.

Перейдемо к опису *другого рівняння*, яке описує зріст плазматичних клітин. Для цього використана гіпотеза формування каскадних популяцій плазматичних клітин. імунокомпетентний B -лімфоцит стимулюється комплексом антигену з Ig -рецептором у присутності сигналу від специфічного T -хелпера, активованого антигеном на макрофагах, і спричиняє початок каскадного процесу формування клітин, що синтезують антитіла для нейтралізації антигенів цього типу. У моделі під антитілами розуміються субстрати, здатні зв'язуватися з антигенами, тому кількість лімфоцитів, стимульованих таким способом, буде пропорційною FV . Таким чином, отримуємо відношення, що описує приріст плазматичних клітин понад нормальний рівень C^* - постійний рівень плазматичних клітин у здоровому організмі:

$$d(C - C^*) = dC = Q(t - \tau)dt, \quad (2.2)$$

$$Q(t)\alpha FV \quad (2.3)$$

Більш повне рівняння буде мати вигляд

$$dC = \alpha F(t - \tau)V(t - \tau)dt - \mu_c(C - C^*)dt \quad (2.4)$$

Тут перший член правої частини описує генерацію плазмоклітин, τ – час, протягом якого здійснюється формування каскада плазматичних клітин, α – який враховує ймовірність зустрічі антигена-антитіла, збудження каскадної реакції та кількість нових утворених клітин. Другий член цієї формули описує зменшення числа плазматичних клітин за рахунок старіння, μ_c – коефіцієнт, що дорівнює оберненому значенню їх тривалості життя.

Третє рівняння описує баланс числа антитіл, реагуючих з антигеном.

$$dF = \rho Cdt - \eta \gamma FVdt - \mu_f Fdt. \quad (2.5)$$

Перший член справа, ρCdt , описує генерацію антитіл плазматичними клітинами протягом інтервалу часу dt . Коефіцієнт ρ представляє швидкість виробництва антитіл однією плазматичною клітиною. Другий член, $\eta \gamma FVdt$, відображає зменшення кількості антитіл протягом інтервалу часу dt шляхом зв'язування з антигенами. Третій член, $\mu_f Fdt$, описує зменшення популяції антитіл через старіння. Тут μ_f – коефіцієнт, який є оберненим значенням часу розпаду антитіл.

У побудованих рівняннях не враховано послаблення життєдіяльності організму під час захворювання, що призводить до зменшення активності органів, що постачають імунологічний матеріал: лейкоцити, лімфоцити, антитіла та інші, необхідні для боротьби з розмноженням антигенів. Однак, можна припустити, що продуктивність цих органів пов'язана з розміром ураженого органа-мишені. З метою врахування цього фактору, вводиться нова фазова змінна – відносна характеристика ураженого органа. Нехай M – характеристика здорового органу (маса чи площа), а M' – відповідна характеристика частини ураженого органу. Введемо величину m за формулою:

$$m = 1 - \frac{M'}{M} \quad (2.6)$$

Для неураженого органу ця відносна характеристика буде дорівнювати нулю, а для повністю ураженого – одиниці. Для цієї характеристики розглянемо рівняння, що буде *четвертим рівнянням* системи

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m \quad (2.7)$$

Перший член у правій частині характеризує ступінь ураження органу. За інтервал часу dt збільшення відносної величини ураженого органу пропорційно кількості антигенів, яке описується σV , де σ – деяка константа, своя для кожного захворювання. Зменшення цієї характеристики відбувається за рахунок відновлювальної діяльності організму. Цей член буде залежати від m з коефіцієнтом пропорційності μ_m , що характеризує зворотну величину періоду відновлення органу в e разів.

Зрозуміло, що при сильному ураженні життєво важливих органів продуктивність виробництва антитіл зменшується. Це може бути фатальним для організму і призвести до смерті. У багатьох випадках саме цей фактор є вирішальним. У моделі враховується вплив ураження життєво важливих органів, замінивши коефіцієнт α в рівнянні (2.4) на добуток $\alpha \xi(m)$.

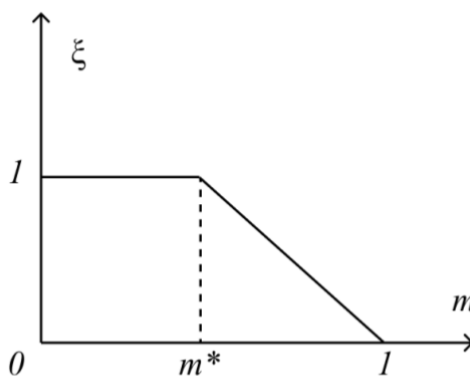


Рис.. (2.1) Графік функції $\xi(m)$ – ураження життєво важливого органу

Типова схема для функції $\xi(m)$ наведена на малюнку (2.1). На цьому графіку крива $\xi(m)$ в інтервалі $0 \leq m \leq m^*$ дорівнює одиниці. Це означає, що працездатність імунологічних органів у цьому інтервалі не залежить від тяжкості хвороби. Однак при $m^* \leq m \leq 1$ їх продуктивність швидко знижується, що

відповідає лінійній ділянці кривої в цьому інтервалі. Звичайно, у реальних умовах графік $\xi(m)$ може мати більш складну форму, але в цілому він завжди складатиметься з постійного значення $\xi = 1$ на початку зміни аргумента m та спадного значення, можливо, за нелінійною залежністю при подальшому збільшенні цього аргумента. Крутизна цієї ділянки кривої та значення m^* будуть різними в залежності від конкретного захворювання. Функція $\xi(m)$ має такий вигляд:

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < m^* \\ \frac{m-1}{m^*-1}, & m^* \leq m \leq 1 \end{cases} \quad (2.8)$$

Після опису кожного з рівнянь, перейдемо до самої моделі. Розділивши кожне рівняння на dt , маємо таку систему звичайних диференціальних рівнянь із запінюючим аргументом:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_c(C - C^*) \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V)F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m. \end{aligned}$$

Додаємо до системи (2.1.8) початкові дані при $t = t^0$.

Зазвичай, для рівнянь з запізненням, початкові умови задаються на інтервалі $[t^0 - \tau, t^0]$. Однак, з біологічного погляду, до моменту зараження t^0 вірусами в організмі вони ще не присутні: $V(t) \equiv 0$ при $t < t^0$. Тому можна задати початкові умови в точці t^0 . В подальшому, коли говориться про початкові умови для такого типу рівнянь, їх задання в точці означає, що $V(t) \equiv 0$ при $t < t^0$. Маємо:

$$\begin{aligned} V(t^0) &= V^0, C(t^0) = C^0 \\ F(t^0) &= F^0, m(t^0) = m^0 \end{aligned} \quad (2.10)$$

Отже, систему (2.9) з початковими умовами (2.10) назвемо *базовою математичною моделлю захворювання*.

Варто мати на увазі, що в простій моделі використовується об'єднана популяція імунокомпетентних та антитілопродукуючих клітин $C(t)$. Коли в організмі відсутні віруси, значення $C(t) = C^* > 0$, що фактично представляє нормальний стан імунокомпетентних клітин у здоровому організмі. В разі, коли такі клітини відсутні, тобто $C^* = 0$, організм є толерантним (неприйнятним) до даного антигену. Однак може здатися, що організм не має інформації про цей антиген і, відповідно, не має імунокомпетентних клітин проти нього. У таких випадках можливо, що в реакцію включаються імунокомпетентні клітини з подібними до нього рецепторами, які здатні спричинити імунну відповідь проти цього антигену. Припустимо, що в організмі присутній ненульовий рівень клітин C^* зі своїми рецепторами F^* , які здатні викликати імунну реакцію. Цей випадок можна віднести до згаданого вище.

Відомо, що $0 \leq m(t) \leq 1$, але цей факт неявно відображений у моделі. Передбачається, що якщо орган повністю уражений, то патогенним антигенам більше немає чого уражати в цьому органі, тобто $\frac{dm}{dt} = 0$, якщо $m(t) = 1$ ($t > t^0$). Для спрощення моделювання приймемо початковий момент $t^0 = 0$, і надалі будемо припускати, що початкові умови є невід'ємними, а всі параметри моделі є постійними і позитивними величинами.

Наведемо таблицю з параметрами та описом кожного з них.

Параметр	Біологічний сенс параметра	Розмірність
α	Міра активізації імунної системи відповідно до присутності антигенів	$\frac{\text{мл} \cdot \text{кліт.}}{\text{част.}^2 \cdot \text{діб}}$
β	Темп репродукції антигенів в організм	діб^{-1}
γ	Коефіцієнт, який враховує ймовірність зустрічі антигенів з антитілами та силу їх взаємодії	$\frac{\text{мл}}{\text{част.} \cdot \text{діб}}$
η	Розхід антитіл, що витрачаються на нейтралізацію одиниці антигена	-
μ_c	Кількість антитіл, що витрачаються на нейтралізацію одиниці антигена.	діб^{-1}

μ_f	Темп природного розпаду антитіл	діб ⁻¹
μ_m	Темп відновлення органа-мишені після пошкодження	діб ⁻¹
ρ	Швидкість виробництва антитіл однією плазматичною клітиною	діб ⁻¹
σ	Швидкість, з якою антигени пошкоджують клітини органа-мишені.	$\frac{\text{мл}}{\text{част.} \cdot \text{діб}}$
τ	Часовий проміжок, необхідний для ініціації каскаду плазматичних клітин відповідно до присутності антигенів	діб
C^*	Стандартний рівень імунокомпетентних клітин (плазматичних клітин) в здоровому організмі	$\frac{\text{кліт}}{\text{мл}}$

Таблиця 2.1. Параметри найпростішої моделі інфекційного захворювання

3. АНАЛІЗ НАЙПРОСТІШОЇ МОДЕЛІ ЗАХВОРЮВАННЯ

3.1 Загальні результати

Система рівнянь (2.1.9) разом з початковими даними (2.1.10) описує динаміку розвитку патогенної інфекції на тлі імунної відповіді. Припускаючи, що всі константи в системі рівнянь є невід'ємними, що безпосередньо відповідає їх біологічному сенсу. Безперервною та позитивною є також функція $\xi(m)$. Тоді при невід'ємних початкових значеннях при $t = t^0 = 0$

$$V^0 \geq 0, \quad C^0 \geq 0, \quad F^0 \geq 0, \quad m \geq 0 \quad (3.1.1)$$

рішення задачі (2.1.9), (2.1.10) існує та єдине при всіх $t \geq 0$. Ця властивість гарантує повторюваність або відтворення експериментів і виключає біологічно неможливу ситуацію, коли концентрація або кількість будь-якого компонента моделі досягне нескінченного значення протягом скінченного часу.

Доказано, що при вказаних припущеннях при всіх $(t) \geq 0$ рішення задачі (2.1.9), (2.1.10) буде неперервним та невід'ємним:

$$V(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad F, \quad m(t) \geq 0 \quad (3.1.2)$$

Ця властивість підкреслює біологічний сенс фазових змінних в моделі, оскільки вони відображають концентрації різних компонентів реального процесу, які завжди мають не від'ємні значення. Теорема про існування та

єдиності рішення для поставлених задач (2.9) і (2.10) відкриває можливість використання простої моделі інфекційного захворювання для тлумачення клінічних ситуацій.

3.2. Стаціонарні розв'язки

Система рівнянь (2.1.9) допускає стаціонарні рішення. Для їх знаходження прирівнюємо усі похідні нулю. Отримуємо:

$$\begin{aligned}\beta V - \gamma FV &= 0, \\ \xi(m)\alpha VF - \mu_c(C - C^*) &= 0, \\ \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V)F &= 0, \\ \sigma V - \mu_m m &= 0\end{aligned}\tag{3.2.1}$$

Через незалежність величин F та V від часу припущено $V(t - \tau) = V = \text{const}$, $F(t - \tau) = F = \text{const}$. Величина C^* пов'язана з F^* відношенням

$$C^* = \frac{\mu_f F^*}{\rho},$$

де C^* та F^{**} – значення C та F для здорового організму при $V = 0$. Одне зі стаціонарних рішень є тривіальне, яке описує стан здорового організму:

$$V = 0, C = C^*, F = \frac{\rho C^*}{\mu_f} = F^*, m = 0.\tag{3.2.2}$$

Концентрація антигенної популяції та уражена маса органа дорівнюють нулю, а кількість плазматичних клітин C та антигенів F відповідають імунологічному статусу здорової людини.

Для демонстрації асимптотичної стійкості цього стану при $\beta < \gamma F^*$, розглянемо невеликі обурення невідомих функцій від стану рівноваги, поклавши

$$V = V', C = C^* + C', F = F^* + F', m = m'\tag{3.2.3}$$

В такому випадку, концентрація антигенної популяції та уражена маса органа

дорівнюють нулю, а кількість плазматичних клітин C та антигенів F відповідають імунологічному статусу здорової людини.

Підставимо ці вирази в систему рівнянь (2.1) та, вважаючи V', C', F' та m' малими, відкинемо величини другого порядку малості. У результаті отримаємо систему:

$$\begin{aligned}\frac{dV'}{dt} - (\beta - \gamma F^*)V' &= 0, \\ \frac{dC'}{dt} + \mu_c C' &= \alpha F^* V' (t - \tau), \\ \frac{dF'}{dt} + \mu_f F' &= \rho C' - \eta \gamma F^* V', \\ \frac{dm'}{dt} + \mu_m m' &= \sigma V'\end{aligned}\tag{3.2.4}$$

Цю систему рівнянь вирішують при таких початкових даних:

$$V' = \varepsilon_1, \quad C' = \varepsilon_2, \quad F' = \varepsilon_3, \quad m' = \varepsilon_4 \text{ при } t = 0\tag{3.2.5}$$

Вирішуючи перше з рівнянь (3.1) при $V' = \varepsilon_1, t = 0$, отримаємо:

$$V' = \varepsilon_1 e^{(\beta - \gamma F^*)t}\tag{3.2.6}$$

Для того щоб це рішення з часом наближалось до нуля, необхідно та достатньо, щоб виконувалось нерівність $\beta < \gamma F^*$. Тепер запишемо у вигляді:

$$V' = \varepsilon_1 e^{-(\gamma F^* - \beta)t} = \varepsilon_1 e^{-\beta_1 t}\tag{3.2.7}$$

V' відмінно від нуля тільки при $t \geq 0$, то на інтервалі $[-\tau, 0)$ $V' = 0$. Це означає, що рішення другого з рівнянь (2.3) при $t < \tau$ буде мати вигляд

$$C' = \varepsilon_2 e^{-\mu_c t}\tag{3.2.8}$$

При $t \geq \tau$ з урахуванням початкової умови $C'(\tau) = \varepsilon_2 e^{-\mu_c \tau}$ отриманого з (3.2.4), та того, що стосовно (3.3), $V'(t - \tau) = \varepsilon_1 e^{-\beta_1(1-\tau)}$, рішення для $C'(t)$ має наступний вигляд:

1. якщо $\beta_1 \neq \mu_c$

$$C'(t) = \varepsilon_2 e^{-\mu_c t} + \frac{\alpha F^*}{\mu_c - \beta_1} \varepsilon_1 [e^{-\beta_1(t-\tau)} - e^{-\mu_c(t-\tau)}];$$

2. якщо $\beta_1 = \mu_c$ (3.2.9)

$$C'(t) = \varepsilon_2 e^{-\mu_c t} + \alpha F^* \varepsilon_1 (t - \tau) e^{-\beta_1(t-\tau)}$$

Можна помітити, що в обох випадках, коли виконується нерівність $\beta < \gamma F^*$ малий відхил від стаціонарного рішення $C'(t)$ наближається до нуля протягом певного часу. Загальне рішення третього рівняння виглядає наступним чином:

$$F'(t) = e^{-\mu_j t} \left[\int \rho C'(s) e^{\mu_f s} ds - \int \gamma \eta F^* V'(s) e^{\mu_f s} ds + A \right], \quad (3.2.10)$$

де постійна A визначається через відповідні початкові умови. Розглянемо аналогічну ситуацію для четвертого рівняння, використовуючи всі можливі співвідношення між коефіцієнтами моделі (3.2.10). робивши відповідні порівняння, можемо побачити, що рішення четвертого рівняння має аналогічну структуру до (3.2.9), що $F'(t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$, якщо $\beta_1 > 0$:

1. якщо $\beta_1 \neq \mu_m$

$$m'(t) = \varepsilon_4 e^{-\mu_m t} + \frac{\sigma}{\mu_m - \beta_1} \varepsilon_1 [e^{-\beta_1 t} - e^{-\mu_m t}];$$

2. якщо $\beta_1 = \mu_m$ (3.2.11)

$$m'(t) = \varepsilon_4 e^{-\mu_m t} + \sigma \varepsilon_1 t e^{-\beta_1 t}$$

Таким чином, усі малі обурення стаціонарного рішення при $\beta < \gamma F^*$ з часом наближаються до нуля, що означає асимптотичну стійкість цього рішення.

Тепер розглянемо ситуацію, коли здоровий організм заражається малою дозою антигена $V^0 = \varepsilon_1$, який відхиляється в момент $t = 0$ від стаціонарного рішення і тільки змінна V зазнає змін. Можна оцінити “малість” дози зараження, при якій не втрачається стійкість системи. Ця доза задовольняє нерівності

$$0 < V^0 < \frac{\mu_f (\gamma F^* - \beta)}{\beta \eta \gamma} = V^* \quad (3.2.12)$$

Величину V^* можна назвати імунологічним бар'єром. Якщо доза зараження V_0 задовольняє умову $V_0 < V^*$, то імунологічний бар'єр пройдено, і може відбутися розвиток хвороби. Проте, якщо зараження здорового організму малою дозою антигенів, імунологічний бар'єр не може бути пройденим. Незалежно від дози зараження, розвиток хвороби не відбувається. Кількість антигенів з часом зменшується, наближаючись до нуля, і уражений орган поступово відновлюється. Стаціонарні рішення, що імітують хронічні хвороби мають вигляд:

$$V_2 = \frac{\mu_c(\mu_f\beta - \gamma\rho C^*)}{\beta(\alpha\rho - \mu_c\eta\gamma)}, \quad V_2 = \frac{\alpha\mu_f\beta - \eta\mu_c\gamma^2 C^*}{\gamma(\alpha\rho - \mu_c\eta\gamma)}, \quad F_2 = \frac{\beta}{\gamma}, \quad m_2 = \frac{\sigma}{\mu_m} V_2$$

Це є стаціонарні нетривіальні рішення.

3.3 Побудова розв'язків моделі

Підходи до побудови чисельних методів вирішення початкового завдання для диференціальних рівнянь із запізненням засновані на спільному використанні методів чисельного вирішення звичайних диференціальних рівнянь та апроксимації змінних із запізнілим аргументом.

Базова математична модель інфекційного захворювання являє собою систему звичайних диференціальних рівнянь з постійним запізненням виду:

$$\frac{dx}{dt} = F(x, x(t - \tau)) \quad (3.3.1)$$

з початковою умовою при $t \in [t_0 - \tau, t_0]$

$$x(t) = \tilde{x}(t), \quad (3.3.2)$$

для якої виконані умови існування та єдиності рішення при $t \geq t_0$.

Рішення задачі (3.3.1) та (3.3.2) $x(t)$ безперервно при $t \geq t_0$, з часом згладжується, а в точках $t_k = t_0 + k\tau$ ($k = 0, 1, 2, \dots$) похідні рішення

$$x^{(i)}(t) = \frac{d^i x(t)}{dt_i}, \quad i = (1, 2, 3, \dots)$$

зазнають розривів 1-го роду:

$$\Delta x_k^{(i)}(t_k + 0) - x^{(i)}(t_k - 0)$$

Знайдемо рішення задачі (3.3.1) - (3.3.2) на відрізку $[t_0, T]$. Точки

$$t_k = t_0 + k\tau \left(k = 0, 1, 2, \dots, \left[\frac{T-t_0}{\tau} \right], [a] - \text{ціла частина числа } a \right)$$

розбивають відрізок $[t_0, T]$ на ділянки, на кожній з них відповідно до методу кроків, для заміни (3.3.1) на систему диференціальних рівнянь без відхилень аргументу. Для інтегрування даних систем на відповідних ділянках можна використовувати методи чисельного інтегрування звичайних диференціальних рівнянь без відхилень аргументу.

У процесі обчислень потрібно послідовно переходити через точки розриву $\{t_k\}$ ($k = 1, 2, 3, \dots$) і при виході з них використовувати інформацію про праві похідні рішення у відповідних точках. Для цього використовуємо схему Рунге-Кутта другого порядку апроксимації з фіксованим кроком $h = \tau / m$.

$$t_i = t_0 + ih, i = 1, 2, \dots,$$

$$x_{i+1} = x_i + 0,5(k_1^i + k_2^i), i = 0, 1, \dots,$$

де

$$k_1^i = \begin{cases} hF(x_i, \tilde{x}(t_i - \tau)), & i = 0, 1, \dots, \\ hF(x_i, x_{i-m}), & i \geq m, \end{cases}$$

$$k_2^i = \begin{cases} hF(x_i, \tilde{x}(t_i - \tau)), & i = 0, 1, \dots, \\ hF(x_i, k_1^i x_{i-m} + k_1^i), & i \geq m, \end{cases}$$

Дана схема зручна тим, що вона не вимагає апроксимації змінних, що запізнюються.

Точка t_0 є точкою розриву функції $\tilde{x}(t)$ першого роду, тому що в результаті початкового обурення значення однієї фазової змінної змінюється стрибком.

Отже, підходячи в процесі інтегрування до точки

$t_0 = t_1 + \tau$ зліва, так що $t_{1+n} = t_1 + h = \tau$, необхідно при обчисленні

$F(x(t), x(t - \tau))$ використовувати відповідно значення лівосторонньої межі

$F(x(\tau), x(0))$, що пов'язано з особливостями чисельного інтегрування шматково-безперервних функцій.

Для визначення прийнятного кроку інтегрування h введемо на розгляд таку інтегральну характеристику:

$$I_m = \int_0^T m(t) dt$$

На координатній площині (h^2, I_m) зобразимо поле точок за різних значення кроку інтегрування h .

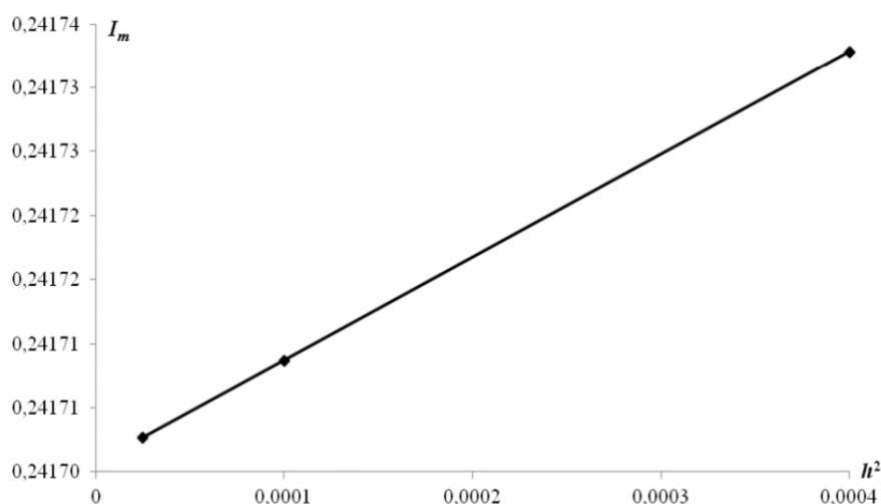


Рис. 3.3.1 Залежність I_m від h^2

Лінійну залежність I_m від h^2 можна виявити при $h \in [0,005; 0,02]$. Таким чином, обчислення будемо проводити при $h = 0,01$.

Обчислювальні експерименти, наведені в роботах Г. І. Марчука, показують, що базова модель допускає чотири типу рішень що якісно відрізняються один від одного. Кожен тип рішення інтерпретується як форма

перебігу захворювання: субклінічна, гостра з одужанням, хронічна, летальний кінець. Вид рішення (або форма захворювання) однозначно визначається початковими умовами та значеннями параметрів моделі, які отримали назву імунологічного стану організму. Таким чином, базова математична модель інфекційного захворювання дозволила класифікувати можливі форми хвороби за набором параметрів, виділити їх основні риси та сформулювати деякі висновки про природу виникнення та характер перебігу цих форм.

Розглянемо результати моделювання, що відповідають різним формам захворювання. Для чисельного аналізу наведемо базову математичну модель інфекційного захворювання до безрозмірного виду:

$$\frac{dv}{dt} = a_1 v - a_2 f v,$$

$$\frac{ds}{dt} = a_3 \xi(m) f(t - \tau) v(t - \tau) \theta(t - \tau) - a_5 (s - 1),$$

$$\frac{df}{dt} = a_4 (s - f) - a_8 f v,$$

$$\frac{dm}{dt} = a_6 v - a_7 m, \text{ де } v = \frac{V}{V_m}, s = \frac{C}{C^*}, f = \frac{F}{F^*}, V_m - \text{ деякий масштабний множник}$$

для концентрації антигенів, наприклад, біологічно допустима концентрація антигенів в організмі. Моделювання ситуації зараження здорового організму проходить малою дозою антигенів. Початкові умови задаються у вигляді

$$v(0) = v_0, s(0) = 1, f(0) = 1, m(0) = 0$$

Параметри моделі у безрозмірному вигляді представлені в таблиці (3.1.1) Значення параметрів, що характеризують різні форми захворювання, взяті з роботи Марчука Г.І. “Математичні моделі в імунології”. При моделюванні вважається, що антигени виводяться з організму повністю, якщо їх концентрація досягає значень, менших деякого малого числа $\varepsilon > 0$.

Форма захворювання	Параметри									
	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	a_7	a_8	τ	v_0
	β	γF^*	$V_m F^*/C^*$	μ_f	μ_c	σV_m	μ_m	$\eta \gamma V_m$		V_0/V_m
Субклінічна	8	10	10000	0,17	0,5	10	0,12	8	0,5	10^{-6}
Гостра	2	0,8	10000	0,17	0,5	10	0,12	8	0,5	10^{-6}
Летальний кінець	1,54	0,77	880	0,15	0,5	12	0,12	8	2,5	10^{-6}

Табл. 3.1.1 Параметри моделі у безрозмірному вигляді

3.4 Результати моделювання

В рамках базової математичної моделі інфекційного захворювання протікання тії чи іншої форми хвороби пов'язано з динамікою антигенів. Змоделюємо вид фазових траєкторій концентрації антигенів, характерний основних форм захворювання.

Для побудови графіків фазових траєкторій концентрації антигенів потрібно візуалізувати динаміку змінної V (концентрація антигенів) з часом. Аналогічно працює з кожним рівнянням системи.

Побудуємо систему диференціальних рівнянь із затримкою, параметри якої відповідають умовам моделі.

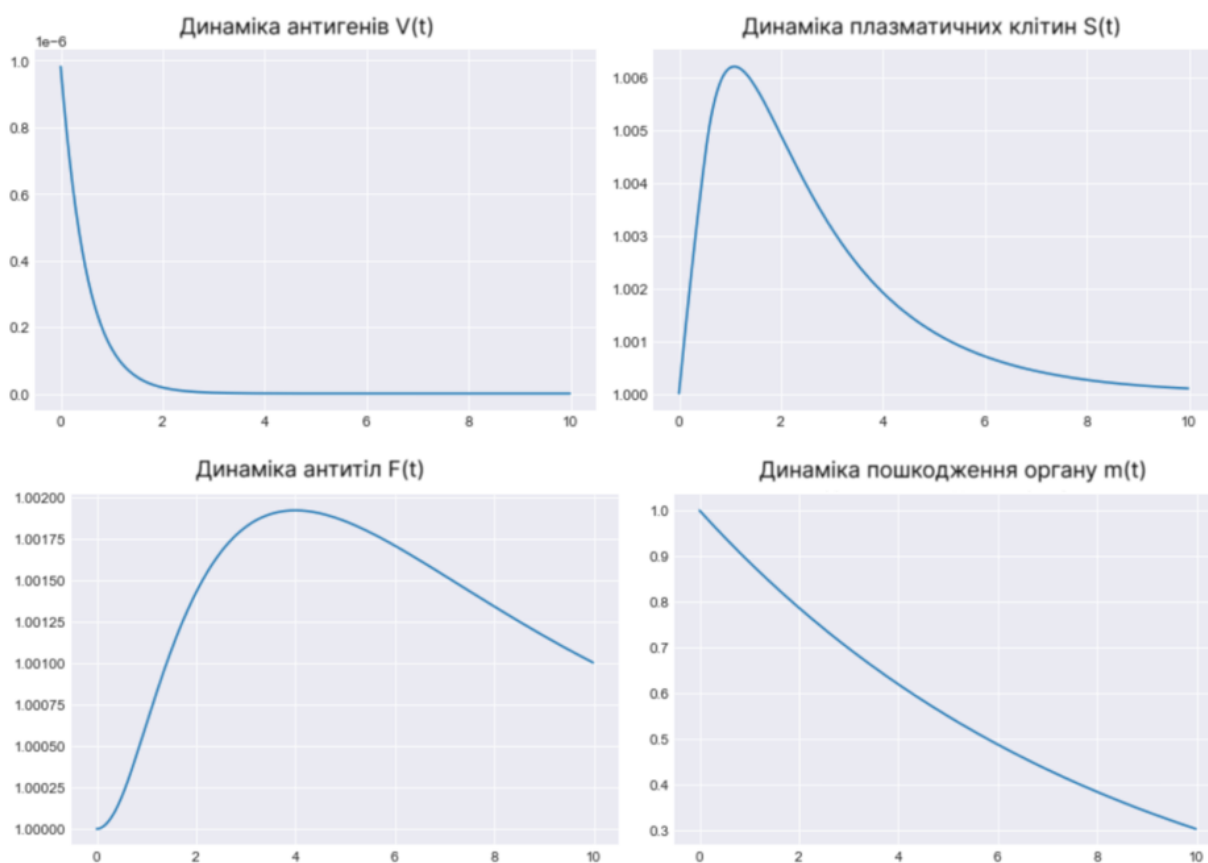


Рис. 3.4.1 Динаміка інфекційного захворювання субклінічної форми

Проаналізуємо отриманні результати:

$V(t)$: Початково високий рівень антигенів, який різко впав на 2-й день, може вказувати на те, що імунна система швидко та ефективно впоралася з інфекцією. Це хороший знак, оскільки вказує на те, що організм успішно бореться із захворюванням.

$S(t)$: Різке зростання кількості плазматичних, з наступним плавним зниженням, може вказувати на активацію імунної системи у відповідь на інфекцію. Після того, як інфекція була пригнічена, число плазматичних клітин почало знижуватися, що є нормальним явищем, оскільки організму більше не потрібна така велика кількість цих клітин.

$F(t)$: Досягнення піку числа антитіл на 4-й день, з подальшим зниженням, також є добрим знаком. Це вказує на те, що імунна система успішно виробила достатню кількість антитіл для боротьби з інфекцією, і після того, як інфекція була пригнічена, число антитіл почало знижуватися.

$m(t)$: рівномірне зниження відносної характеристики ураження органу-мішені може вказувати на те, що орган відновлюється після ураження інфекцією. Це також є добрим знаком, оскільки вказує на відновлення здоров'я органу.

Наступна форма захворювання – гостра:

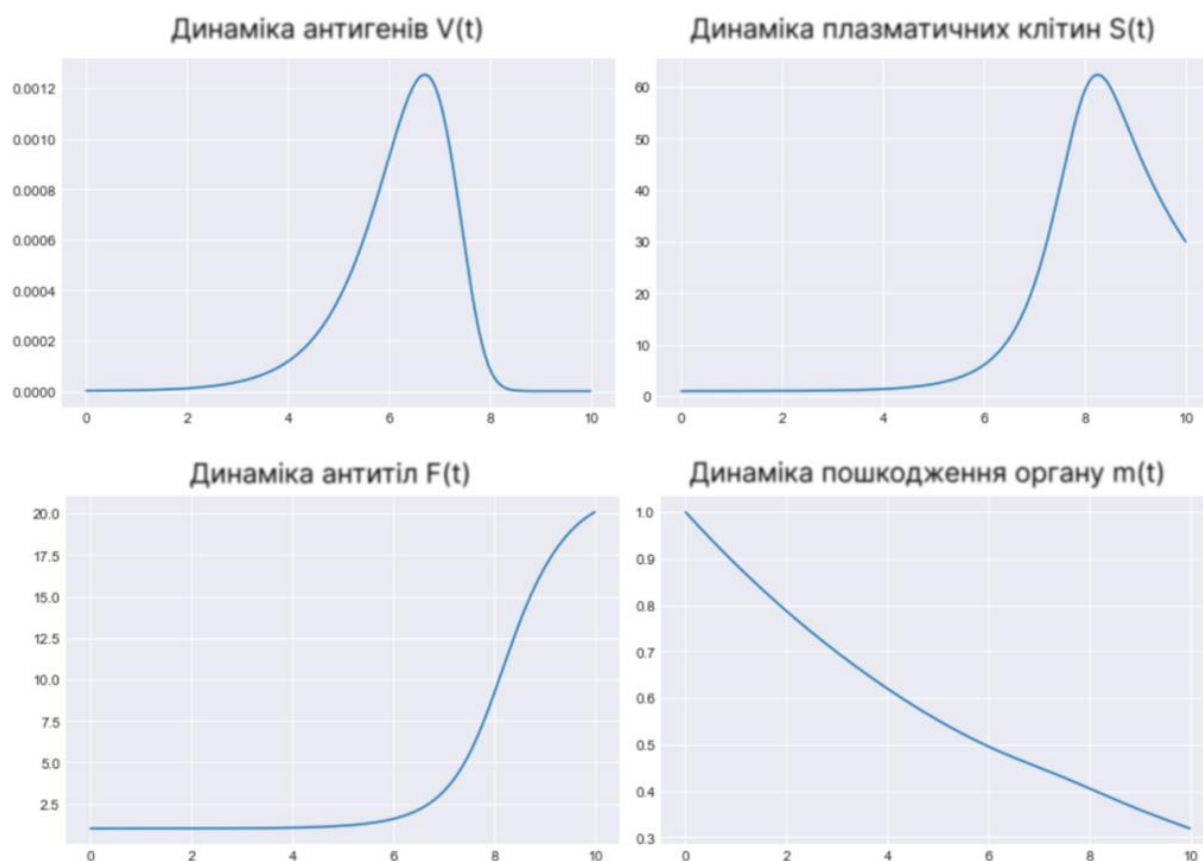


Рис. 3.4.2 Динаміка інфекційного захворювання гострої форми

$V(t)$: Різке зростання числа антигенів відповідає активному стадії інфекції, коли патоген активно розмножується в організмі. Після цього число антигенів знижується, що відображає ефективну роботу імунної системи, яка видаляє антигени з організму.

$S(t)$: Зростання числа Т-клітин спостерігається з певним запізненням, що відповідає часу, необхідному для активації імунної системи відповідно до рівня антигенів в організмі.

$F(t)$: Плавне зростання числа антитіл, яке досягає максимуму після піку інфекції, відображає активність імунної системи, яка виробляє антитіла для боротьби з антигенами.

$m(t)$: Плавне зниження числа макрофагів може відображати їх використання в процесі імунної відповіді.

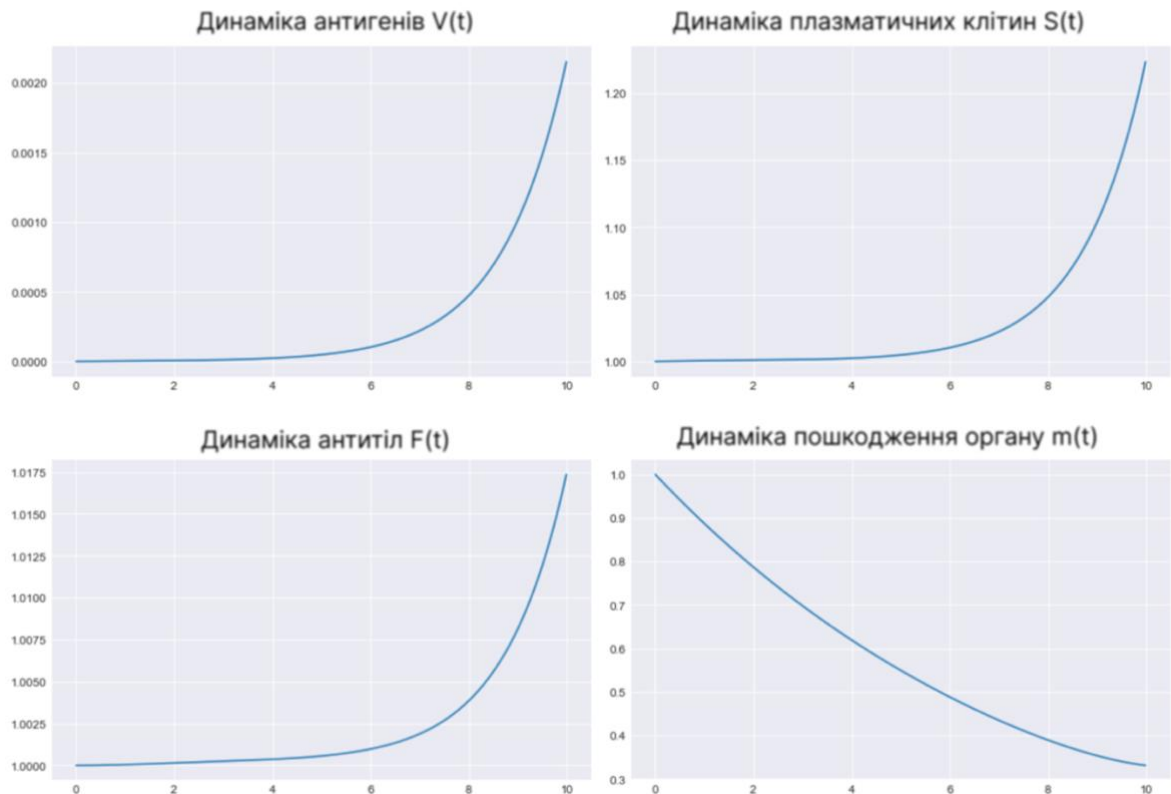


Рис. 3.4.3 Динаміка інфекційного захворювання з летальним кінцем

$V(t)$: Різне зростання числа антигенів, відображає активну стадію інфекції, коли патоген активно розмножується в організмі. Відсутність зниження числа антигенів після цього піку може вказувати на недостатність імунної відповіді, що може призвести до важкого перебігу захворювання.

$S(t)$: Зростання числа Т-клітин спостерігається з певним запізненням, що відповідає часу, необхідному для активації імунної системи відповідно до рівня антигенів в організмі. Однак, незважаючи на зростання, імунна система не здатна ефективно боротися з інфекцією, що може вказувати на її недостатність або на високу вірулентність патогена.

$F(t)$: Це зростання може бути недостатнім для ефективного видалення антигенів, що може призвести до важкого перебігу захворювання.

$m(t)$: Плавне зниження числа макрофагів може відображати їх використання в процесі імунної відповіді. Зниження числа макрофагів може вказувати на виснаження імунної системи, що також може призвести до важкого перебігу захворювання. Їх виснаження може призвести до недостатньої відповіді на інфекцію.

3.5 Дослідження на стійкість у разі хронічного захворювання

Для хронічного захворювання вимагаємо виконання умови $m_0 < m^*$. Користуюсь системою алгебраїчних рівнянь (3.1.1), знаходимо положення рівноваги:

$$\begin{aligned} V_0 &= \frac{\mu_c \mu_f (\beta - \gamma F^*)}{\beta (\alpha \rho - \mu_c \eta \gamma)}, \\ C_0 &= \frac{\alpha \mu_f - \eta \mu_c \gamma^\alpha C^*}{\gamma (\alpha \rho - \mu_c \eta \gamma)}, \\ F_0 &= \frac{\beta}{\gamma}, \quad m_0 = \frac{\sigma V_0}{\mu_m} \end{aligned}$$

Для його реалізації потрібно накласти додаткові обмеження $V_0 > 0$ і $C_0 > 0$. Для цього положення рівноваги система лінійного наближення для рівняння збуреного руху має вигляд:

$$\begin{aligned} \frac{dV'}{dt} - \beta V'(t) + \gamma F'(t) V_0(t) + \gamma F_0 V'(t) &= 0, \\ \frac{dC'(t)}{dt} - \mu_c C'(t) - \alpha (V_0 F'(t - \tau) + F_0 V'(t - \tau)) &= 0, \\ \frac{dF'(t)}{dt} + (\mu_f + \eta \gamma V_0) F'(t) - \rho C'(t) + \eta \gamma F_0 V'(t) &= 0, \\ \frac{dm'(t)}{dt} + \mu_m m'(t) - \sigma V'(t) &= 0 \end{aligned}$$

Складаємо характеристичне рівняння, використовуючи рішення Ейлера:

$$\begin{aligned} V' &= ve^{\lambda t}, & C' &= ce^{\lambda t}, \\ F' &= fe^{\lambda t}, & m &= me^{\lambda t} \end{aligned}$$

Маємо систему алгебраїчних лінійних рівнянь:

$$\begin{aligned} (\lambda - \beta)v + \gamma V_0 f + \gamma F_0 v &= 0 \\ (\lambda + \mu_c)c - \alpha V - e^{-\lambda \tau} f - \rho c + \eta \gamma F_0 e^{-\lambda \tau} v &= 0, \\ (\lambda + \mu_f + \eta \gamma V_0)f - \rho c + \eta \gamma F_0 v &= 0, \\ (\lambda + \mu_m)m - \sigma v &= 0 \end{aligned}$$

Її детермінант задає характеристичне рівняння:

$$\begin{aligned} & \begin{vmatrix} \lambda - \beta + \gamma F_0 & 0 & \gamma V_0 & 0 \\ -\alpha F_0 e^{-\lambda \tau} & \lambda + \mu_c & -\alpha V_0 e^{-\lambda \tau} & 0 \\ \eta \gamma F_0 & -\rho & \lambda & 0 \\ -\sigma & 0 & 0 & \lambda + \mu_m \end{vmatrix} = \\ &= (\lambda + \mu_m) \begin{vmatrix} \lambda - \beta + \gamma F_0 & 0 & \gamma V_0 \\ -\alpha F_0 e^{-\lambda \tau} & \lambda + \mu_c & -\alpha V_0 e^{-\lambda \tau} \\ \eta \gamma F_0 & -\rho & \lambda + \mu_m + \eta \gamma V_0 \end{vmatrix} = \\ &= (\lambda + \mu_m) \left((\lambda - \beta + \gamma F_0) \begin{vmatrix} \lambda + \mu_c & -\alpha V_0 e^{-\lambda \tau} \\ -\rho & \lambda + \mu_m + \eta \gamma V_0 \end{vmatrix} + \gamma V_0 \begin{vmatrix} -\alpha F_0 e^{-\lambda \tau} & \lambda + \mu_c \\ \eta \gamma F_0 & -\rho \end{vmatrix} \right) \end{aligned}$$

Перший множник не впливає на стійкість положення рівноваги, тому його відкидаємо. Тоді характеристичне рівняння набуває вигляду

$$\begin{aligned} & (\lambda - \beta + \gamma F_0) \left((\lambda + \mu_c)(\lambda + \mu_f + \eta \gamma V_0) - \alpha V_0 e^{-\lambda \tau} \sigma \right) + \\ & + \gamma V_0 (\alpha \rho F_0 e^{-\lambda \tau} - (\lambda + \mu_c) \eta \gamma F_0) = 0 \end{aligned}$$

Останнє рівняння перетворюється на наступну форму:

$$(\lambda + \mu_c)(\lambda - a)(\lambda - b) - k(\lambda - \beta)e^{-\lambda \tau} = 0, \beta > a, b > a > 0$$

а з урахуванням позначень

$$\begin{aligned} k &= \alpha \rho V_0, \\ a &= \frac{1}{2} \left(\sqrt{(\mu_f + \eta \gamma V_0)^2 + 4 \eta \gamma V_0 \beta} - (\mu_f + \eta \gamma V_0) \right), \\ b &= \frac{1}{2} \left(\sqrt{(\mu_f + \eta \gamma V_0)^2 + 4 \eta \gamma V_0 \beta} + (\mu_f + \eta \gamma V_0) \right), \end{aligned}$$

характеристичне рівняння набуває вигляду

$$(\lambda + \mu_c)(\lambda - a)(\lambda - b) \\ (\lambda + \mu_c)(\lambda - a)(\lambda - b) - k(\lambda - \beta)e^{-\lambda\tau} = 0, \beta > a, b > a > 0$$

Для знаходження умов стійкості положень рівноваги скористаємося методом D -розбиття по параметру k . Точка $k = 0$ належить області $D(1)$. Крива D -розбиття описується в параметричній формі формулою

$$k = k(i\omega) = \frac{(\mu_c + i\omega)(\beta + i\omega)(b + i\omega)(a - i\omega)}{\beta^2 + \omega^2} e^{i\omega\tau}$$

при $-\infty < \omega < +\infty$

4. АНАЛІЗ МОДЕЛІ ЗАХВОРЮВАННЯ З УРАХУВАННЯМ ВПЛИВУ ТЕМПЕРАТУРНОЇ РЕАКЦІЇ

Роль температурної реакції організму у динаміці захворювань є суттєвою, особливо у контексті взаємодії з патогенними мікроорганізмами та формування імунної відповіді. Низка факторів - включаючи живі культури бактерій, вакцини, чужорідні білки та продукти клітинних ушкоджень - мають потенціал впливати на теплорегуляцію організму, стимулюючи підвищення температури.

Основною причиною підвищення температури є пірогенна дія, що є характеристикою більшості бактерій. Термін "піроген" від грецького "*pyr*" - "*вогонь*" - позначає речовини, які можуть викликати гарячкову або жароподібну відповідь. Ця дія зазвичай асоціюється з вивільненням ліпідно-полісахаридного ендотоксину під час розпаду мікроорганізмів, активуючи теплорегуляторні механізми та спричиняючи підвищення температури. Також до пірогенів можна віднести екзотоксини та інші продукти життєдіяльності бактерій, які вони виділяють у навколишнє середовище.

Підвищення температури в організмі має комплексний вплив на динаміку інфекційного процесу. З однієї сторони, воно може обмежувати активність багатьох вірусів і бактерій, як це відбувається, наприклад, з вірусом грипу, чия

активність знижується при підвищеній температурі, ускладнюючи його розмноження та проникнення в клітини.

З іншої сторони, збільшення температури, у межах певних рамок, може сприяти прискоренню хімічних реакцій, відповідно до правила Арреніуса – Ван-Гоффа, сприяючи метаболічним процесам, активізації ферментів та стимулюванню імунологічної реактивності.

Тепер переходимо до розгляду математичної моделі, яка відображає вплив температурної реакції на імунну відповідь. Припустимо, що інфекційне захворювання можна описати базовою математичною моделлю, розглянуту раніше:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_C(C - C^*) \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V)F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m.\end{aligned}\tag{4.1}$$

З початковими даними $t = t^0$:

$$\begin{aligned}V^0 &= 0, \quad C^0 = 0, \quad F^0 = 0, \quad m = 0, \\ \varphi(t) &= V(t)F(t) = 0, \quad t^0 - \tau \leq t < t^0\end{aligned}\tag{4.2}$$

Основні компоненти рівнянь: $V(t)$ – кількість антигену (віруси, бактерії тощо), який здатний розмножуватися і вражати орган-мішень; $F(t)$ – кількість специфічних імунних агентів (антитіла, рецептори клітин тощо), які здатні зв'язуватися з антигеном та нейтралізувати його; $C(t)$ – імунокомпетентні клітини, які здатні сприймати антигенний стимул та у відповідь на нього виробляти специфічні імунні агенти; $m(t)$ – відносна характеристика ураження органу-мішені ($0 \leq m \leq 1$); $\xi(m)$ – шматково-лінійна функція, що враховує вплив ураження органу-мішені на продуктивність лімфоїдних органів ($0 \leq \xi(m) \leq 1$; $\xi(0) = 1$, $\xi(1) = 0$).

Припускається, збільшення температури тіла стимулює синтез всіх білків, включаючи імуноглобуліни. Для простоти вважатимемо, що коефіцієнт стимуляції прямо пропорційний температурі:

$$\beta(Q) = \frac{\beta_0}{1 + \beta_1(Q - Q^*)}, \quad (4.3)$$

де β_0 – коефіцієнт розмноження антигену при нормальній температурі тіла; $\theta = Q^* = 36,6^\circ\text{C}$; $\beta_1 = \text{const} > 0$. Далі припустимо, що підвищення температури стимулює синтез всіх білків, зокрема і імуноглобулінів. Вважатимемо, що коефіцієнт стимуляції лінійно залежить від температури:

$$\alpha(Q) = \alpha_0(1 + \alpha_1(Q - Q^*)), \quad (4.4)$$

де α_0 – коефіцієнт стимуляції при $Q = Q^*$; $\alpha_1 = \text{const} > 0$.

З цими даними формулюється наступна гіпотеза щодо механізму зміни температури під час інфекційного захворювання. Залежність температури тіла від концентрації FV -комплексів можна описати так: якщо концентрація таких комплексів нижча за певне порогове значення $(VF)^*$, температура не змінюється. Але якщо їх концентрація перевищує $(VF)^*$, то підвищення температури буде пропорційним концентрації FV . Рівняння, що описує зміну температури під час захворювання, можна записати у такій формі:

$$\begin{aligned} \frac{dQ}{dt} &= \alpha_T VF - \mu_T(Q - Q^*), \\ Q(t^0) &= Q^*, \quad \alpha_T = \begin{cases} 0, & VF < (VF)^* \\ \text{const} > 0, & VF \geq (VF)^* \end{cases} \end{aligned} \quad (4.5)$$

де $(VF)^*$ – максимально допустима концентрація VF -комплексів, яка ще не стимулює підвищення температури.

Розглянемо відповідну систему

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_C(C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C(1 - e^{-V})\theta(1 - m) - (\mu_f + \eta\gamma V)F, \end{aligned} \quad (4.6)$$

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m$$

$$\frac{dQ}{dt} = \alpha_T VF - \mu_T (Q - Q^*)$$

Тут $Q(t)$ – температура організму в момент t , $Q^* = 36.6^\circ\text{C}$, α_T, μ_T – коефіцієнти, що характеризують термодинамічні процеси в організмі, α_0 – коефіцієнт стимуляції при $Q = Q^*$, $\alpha_1 = \text{const} > 0$, β_0 – коефіцієнт розмноження антигену при температурі організму $Q = Q^*$, $\beta_1 = \text{const} > 0$.

Проілюструємо залежність від концентрації FV-комплексів при використанні рівнянь (4.5) та (4.6).

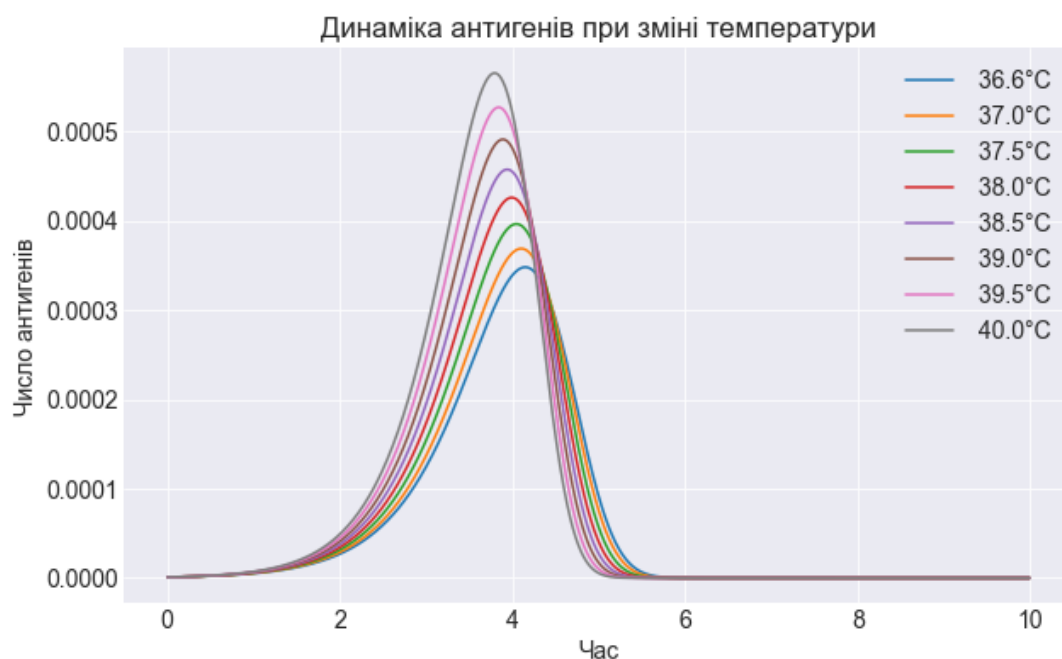


Рис. 4.1 Динаміка числа антигенів при зміні температури

Цей графік відображає динаміку числа антигенів V в організмі при різних температурах тіла Q . Кожна лінія на графіку відповідає певній температурі тіла, яка вказана в легенді.

На початку, при вищих температурах, число антигенів зростає швидше. Це може бути пояснено тим, що підвищення температури тіла може стимулювати репродукцію патогенів (антигенів), що призводить до більшої кількості антигенів в організмі. Це відображено в моделі через параметр α_9 , який

відповідає за вплив температури на репродукцію антигенів. Однак, з часом, число антигенів починає зменшуватися. Це відбувається швидше при вищих температурах. Це може бути пояснено тим, що підвищення температури також може стимулювати імунну відповідь організму, що призводить до більш ефективного видалення антигенів. Це відображено в моделі через рівняння, що описує динаміку антитіл F , які взаємодіють з антигенами і призводять до їх видалення.

Таким чином, цей графік демонструє, що температура тіла може впливати на динаміку числа антигенів, причому вища температура може призвести до більш швидкого зростання і наступного зниження числа антигенів. Це відображає важливу роль температури в імунній відповіді на інфекцію.

ВИСНОВКИ

У дипломній роботі розглянуто математичну модель базової інфекційної хвороби запропоновану Г.І. Марчуком, в даній моделі відображені найістотніші закономірності функціонування імунної системи при інфекційних захворюваннях.

Перший розділ у роботі був присвячений теоретичним відомостям про імунну відповідь людини на інфекційне захворювання. У другому розділі було розглянуто найпростішу модель запропоновану Г.І. Марчуком, детально описане кожне рівняння системи та параметр задіяний у цих рівняннях. Третій та четвертий розділи містять у собі практичну частину, був отриманий чисельний розв'язок базової моделі, було досліджено на стійкість у разі хронічного захворювання та був розглянут вплив температурної реакції на динаміку захворювання. За допомогою мови програмування Python змодельовані графіки динаміки відповіді імунної відповіді – розповсюдження антигенів, антитіл, плазматичних клітин та динаміку пошкодження органа під час інфекційного захворювання в різних формах (субклінічна, гостра та з літальним кінцем). Також було розглянуто вплив температурної реакції на захворювання – .

Математичні моделі дозволяють зрозуміти складний баланс імунної системи, вони допомагають швидше та краще досліджувати захворювання. Більш складні моделі захворювань ґрунтуються саме на цій моделі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Марчук Г.І. Математичні моделі у імунології. – М.: Наука, 1980. – 264 с.
2. Adomian, G. Solution of the Marchuk model of infectious diseases and immune response. – Mathem. Modelling 7, 1986, 803–807 с.
3. Л. Е. Введение в теорию дифференциальных уравнений с аргументом, что
відхиляється / Л. Е. Ельсгольд, С.Б. Норкін – Главная редакция физико-
математической литературы издательства «Наука», 1971.
4. The JitCDDE module Documentation – 2016
<https://jitcdde.readthedocs.io/en/stable/>
5. Бочаров Г.А. Дослідження математичної моделі противірусного Т-
клітинної імунної відповіді // Обчислювальні процеси та системи. Вип. 3/під ред.
Г.І. Марчука. - М.: Наука, 1985. - С. 199 – 207
6. Sarah M. Andrew, Christopher T.H. Baker - Rival approaches to mathematical
modelling in immunology / Journal of Computational and Applied Mathematics – 2007

```

from jitcdde import y, t, jitcdde
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

tau = 0.5
a1 = 8
a2 = 0.8
a3 = 10000
a4 = 0.1
a5 = 0.5
a6 = 12
a7 = 0.12
a8 = 8
v0 = 1e-6
t0 = 0

f = [
    a1*y(0) - a2*y(2)*y(0),
    a3*y(2)*y(0,t-tau) - a5*(y(1) - 1),
    a4*(y(1) - y(2)) - a8*y(2)*y(0),
    a6*y(0) - a7*y(3)
]
initial_conditions = [v0, 1, 1, 1]
DDE = jitcdde(f)
DDE.constant_past(initial_conditions)
DDE.step_on_discontinuities()
times = np.arange(t0, 10, 0.01)
solution = np.array([DDE.integrate(time) for time in times])

plt.figure(figsize=(14, 9))
plt.grid(True)
plt.style.use('seaborn-darkgrid')

plt.subplot(221)
plt.plot(times, solution[:,0])
plt.title('Динаміка антигенів')
plt.grid(True)

plt.subplot(222)
plt.plot(times, solution[:,1])
plt.title('Динаміка плазматичних клітин')
plt.grid(True)

plt.subplot(223)
plt.plot(times, solution[:,2])
plt.title('Динаміка антитіл')
plt.grid(True)

plt.subplot(224)
plt.plot(times, solution[:,3])
plt.title('Динаміка пошкодження органу')
plt.grid(True)

plt.tight_layout()
plt.show()

```

```

from jitcdde import y, t, jitcdde
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

tau = 0.5
a1 = 8
a2 = 10
a3 = 10000
a4 = 0.17
a5 = 0.5
a6 = 10
a7 = 0.12
a8 = 8
a9 = 0.1
v0 = 1e-6
t0 = 0
temperatures = [36.6, 37.0, 37.5, 38.0, 38.5, 39.0, 39.5, 40.0]

f = [
    a1*y(0) - a2*y(2)*y(0) + a9*y(4)*y(0),
    a3*y(2)*y(0,t-tau) - a5*(y(1) - 1),
    a4*(y(1) - y(2)) - a8*y(2)*y(0),
    a6*y(0) - a7*y(3),
    a9*y(2)*y(0) - a7*(y(4) - 36.6)
]

initial_conditions = [v0, 1, 1, 1, 36.6]

DDE = jitcdde(f)
DDE.constant_past(initial_conditions)
DDE.step_on_discontinuities()

times = np.arange(t0, 10, 0.01)

plt.figure(figsize=(10, 6))
for temp in temperatures:
    DDE.constant_past([v0, 1, 1, 1, temp])
    solution = np.array([DDE.integrate(time) for time in times])
    plt.plot(times, solution[:, 0], label=f'Температура = {temp}°C')

plt.xlabel('Час')
plt.ylabel('Число антигенів')
plt.title('Динаміка антигенів при зміні температури')
plt.legend()
plt.show()

```