

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

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр»

«Дослідження моделі вірусної динаміки»
«Study of the viral dynamics model»

Виконав здобувач денної форми навчання
спеціальності 113 Прикладна математика
Освітня програма «Прикладна математика»

Єрмаков Гліб Ігорович

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

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали, підпис)

Рецензент доктор фіз.-мат. наук, проф. Кічмаренко О.Д.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ ____ від _____ 2025 р.

Захищено на засіданні ЕК №__

протокол № ____ від _____ 2025 р.

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

Завідувач кафедри

Голова ЕК

(підпис)(прізвище, ініціали)

(підпис)

(прізвище, ініціали)

Одеса – 2025

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
ВСТУП	3
1. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ	5
1.1 <i>Задача Коші для диференціального рівняння із запізненням.</i>	5
1.2 <i>Особливості задачі Коші з запізненням</i>	7
1.3 <i>Метод кроків.</i>	8
2. ЧИСЕЛЬНЕ РОЗВ’ЯЗУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ	11
2.1 <i>Інтегрування звичайного диференціального рівняння із запізненням</i>	11
2.2 <i>Методи розв’язання задачі Коші для звичайних диференціальних рівнянь зі сталим запізненням</i>	15
3. ДОСЛІДЖЕННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВІРУСНОЇ ДИНАМІКИ ..	24
3.1 <i>Базова математична модель інфекційного захворювання із запізненням</i> ..	24
3.2 <i>Стійкість систем із запізненням. Перший стаціонарний розв’язок.</i>	31
3.3 <i>Критерій стійкості Михайлова. Другий стаціонарний розв’язок.</i>	35
ВИСНОВКИ	42
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	43
ДОДАТКИ	44
Додаток А.....	44

ВСТУП

В сучасних умовах, коли людство стикається з величезною кількістю вірусних захворювань, зокрема COVID-19, грип, ВІЛ та інші інфекції, питання дослідження математичних моделей вірусної динаміки набуває особливої актуальності. Вона зумовлена у потребі розуміння механізмів поширення інфекційних хвороб, розробки ефективних стратегій лікування та передбачення епідеміологічних ситуацій. Математичні моделі вірусної динаміки дають змогу кількісно оцінити взаємодію патогенів з імунною системою, передбачити перебіг хвороби та випробувати різні методи терапії. Особливо важливими є моделі, що враховують специфіку імунної відповіді, розмноження вірусів та вплив зовнішніх чинників, оскільки вони надають методи для боротьби з пандеміями та новими штамами збудників.

Проте однією з основних складностей при побудові таких моделей є необхідність врахування запізнення у впливі деяких параметрів на перебіг хвороби та тривалість одужання. Наприклад, інкубаційний період, час побудови каскаду плазматичних клітин, затримка імунної відповіді організму не можуть бути знехтувані, оскільки вони суттєво впливають на динаміку розповсюдження захворювання. У зв'язку з цим виникає потреба у використанні диференціальних рівнянь із запізненням, які є важчими для аналізу. Звичайні методи розв'язання систем диференціальних рівнянь не є придатними у такому випадку. Це також значно ускладнює дослідження стійкості стаціонарних станів системи. Саме тому при моделюванні вірусної динаміки потрібно брати до уваги цей чинник та розробляти або адаптувати відповідні математичні інструменти для роботи з такими системами.

У рамках цієї роботи розглянуті: основна теорія звичайних диференціальних рівнянь зі сталим запізненням та задач Коші, чисельні методи для розв'язування звичайних диференціальних рівнянь зі сталим запізненням та систем, дослідження

базової математичної моделі інфекційного захворювання Марчука, методи дослідження стаціонарних станів, зокрема частотний критерій стійкості Михайлова.

РОЗДІЛ 1

ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ

1.1 Задача Коші для диференціального рівняння із запізненням.

Розглянемо скалярне звичайне диференціальне рівняння:

$$u'(t) = f\left(t, u(t), u'(t), u''(t), \dots, u^{(n-1)}(t), w(t), w'(t), w''(t), \dots, w^{(m)}(t)\right),$$

$$w(t) = u(t - \tau). \quad (1.1)$$

Нехай $n > m$. Тоді рівняння називається *диференціальним рівнянням із запізненням*.

Для диференціального рівняння першого порядку з одним сталим запізненням задача Коші ставиться таким чином: треба знайти розв'язок $u(t)$ системи

$$u'(t) = f(t, u(t), u(t - \tau)), \quad (1.2)$$

що задовільняє початкові умови $u(t) = \varphi(t), t_0 - \tau \leq t \leq t_0$, де $\varphi(t)$ - довільна неперервна функція, що називається *початковою*, $\tau > 0$ - *стале запізнення*, t_0 - деяка константа, що називається *початковою точкою*. Геометрично це означає що в розширеному фазовому просторі $R^n \times R^+$ потрібно знайти інтегральну криву, яка починається із заданої кривої $u(t) = \varphi(t), t_0 - \tau \leq t \leq t_0$. Множина $E = \{t: t_0 - \tau \leq t \leq t_0\}$ називається *початковою*. Вважається, що $\varphi(t_0) = u(t_0 + 0)$ («умова склеювання»).

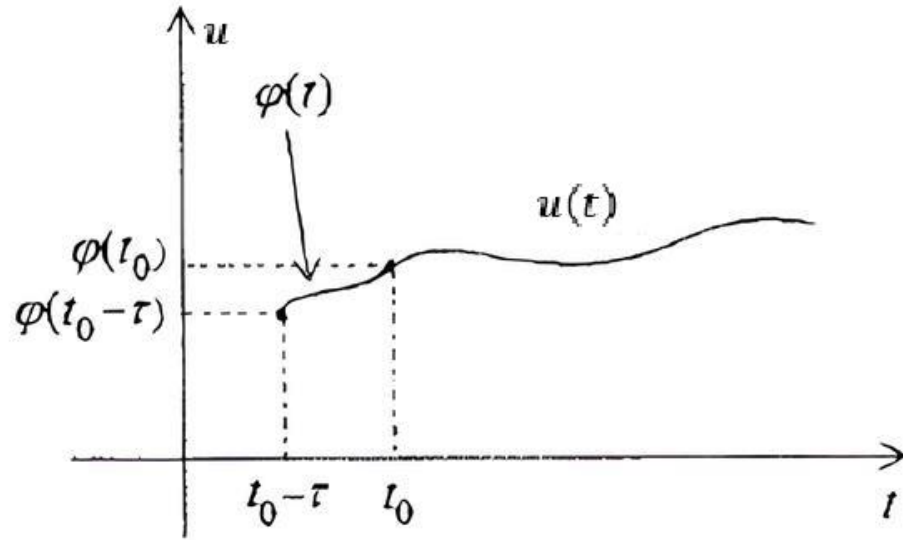


Рис. 1.1

Також можна розглядати систему з кількома запізненнями

$$u'(t) = f(t, u(t), u(t - \tau_1), u(t - \tau_2), \dots, u(t - \tau_m)), \tau_i > 0, i = \overline{1, m}, t > t_0. \quad (1.3)$$

У цьому випадку початкова функція $\varphi(t)$ задається на множині

$$E = \{t: t_0 - \tau_{max} \leq t \leq t_0\}, \text{ де } \tau_{max} = \max\{\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_m\}.$$

Розглянемо питання існування та єдиності задачі розв'язку Коші для диференціальних рівнянь із запізненням.

Теорема 1.1 (про існування та єдиність розв'язку задачі Коші) [1]. Нехай у паралелепіпеді

$$D = \{(t, y, z): |t - t_0| \leq a, |y - \varphi(t_0)| \leq b, |z - \varphi(t_0 - \tau)| \leq b\} \quad (1.4)$$

визначена функція $f(t, y, z)$ яка має такі властивості:

1. Функція $f(t, y, z)$ неперервна за всіма змінними в паралелепіпеді D .
2. Функція $f(t, y, z)$ задовільняє умові Ліпшиця за змінними y, z зі сталою L , тобто

$$|f(t, y_1, z) - f(t, y_2, z)| \leq L|y_1 - y_2|, \quad (1.5)$$

$$|f(t, y, z_1) - f(t, y, z_2)| \leq L|z_1 - z_2|. \quad (1.6)$$

Тоді при $t_0 \leq t \leq t_0 + h$, де $h = \min\left\{a, \frac{b}{N}, \frac{1}{2L}\right\}$, $N = \max\{|f(t, y, z)|\}$, $(t, y, z) \in$

$\in M$, існує, й при тому єдиний, розв'язок диференціального рівняння $u'(t) = f(t, u(t), u(t - \tau))$, що задовільняє початковим умовам $u(t) = \varphi(t), t_0 - \tau \leq t \leq t_0$.

1.2 Особливості задачі Коші з запізненням.

Для подальшої роботи треба відмітити деякі якісні особливості задач Коші для рівнянь із запізненням, що створюють відмінності із задачами Коші для рівнянь без запізнень.

По-перше, як було зазначено вище, початкові умови задаються не лише для точки $t = t_0$, а й на початковій множині $E = \{t: t_0 - \tau \leq t \leq t_0\}$.

По-друге, незважаючи на те, що функції f та φ матимуть неперервні похідні скільки завгодно високого порядку, у загальному випадку розв'язок задачі Коші (1.2) $u(t)$ матиме розриви першого роду у похідних k -го порядку у точках $t = t_0 + (k - 1)\tau$, де $k \in \mathbb{N}$. При цьому, похідні більш низьких порядків у цих точках є неперервними. Таке явище називають *поширенням розривів старших похідних*.

Приклад 1.1 Розглянемо задачу Коші для диференціального рівняння першого порядку з одним сталим запізненням (1.2):

$$\begin{aligned} u'(t) &= f(t, u(t), u(t - \tau)), \\ u(t) &= \varphi(t), t_0 - \tau \leq t \leq t_0. \end{aligned}$$

На відрізку $t_0 \leq t \leq t_0 + \tau$ маємо $u'(t) = f(t, u(t), u(t - \tau))$. На відрізку $t_0 - \tau \leq t \leq t_0$ маємо $u'(t) = \varphi'(t)$. Тоді у точці t_0 з одного боку маємо $u'(t + 0) = f(t_0, \varphi(t_0), \varphi(t_0 - \tau))$, а з іншого – $u'(t_0 - 0) = \varphi'(t_0)$. Звідси ясно, що неперервність першої похідної $u'(t)$ у точці t_0 може бути забезпечена тільки при такому виборі початкової функції $\varphi(t)$, що виконана умова $\varphi'(t_0) =$

$= f(t_0, \varphi(t_0), \varphi(t_0 - \tau))$. Тому, у загальному випадку похідна $u'(t)$ розривна у точці t_0 .

У точці $t_0 + \tau$ похідна $u'(t)$ є неперервною, так як $u(t - \tau)$ неперервна у цій точці. Але похідна $u'(t - \tau)$ розривна у цій точці, а отже є розривною похідна $u''(t)$, яка в свою чергу є неперервною у точці $t_0 + 2\tau$, так як у ній є неперервними $u'(t - \tau)$ та $u(t - \tau)$.

Продовжуючи міркування таким самим чином, отримуємо, що у точці $t_0 + (k - 1)\tau$ похідна $u^{(k)}(t)$ розривна, а похідні меншого порядку неперервні, за умовою, що f – достатньо гладка функція.

Постановка Задачі Коші та якісні особливості дають зрозуміти, що наявність принаймні одного сталого запізнення у диференціальному рівнянні є доволі ускладнюючим фактором для дослідження. Далі розглянемо доволі простий метод для розв'язання рівнянь саме такого типу.

1.3 Метод кроків.

Метод кроків – це метод дослідження та чисельного розв'язання рівнянь з одним сталим запізненням. Його суть полягає у покроковому перетворенні рівняння зі сталим запізненням на звичайне на відрізках $t_0 + k\tau \leq t \leq t_0 + (k + 1)\tau$, $k \in \mathbb{N}_0$, що мають однакову довжину τ . Отримані на кожному з відрізків звичайні диференціальні рівняння інтегруються або розв'язуються чисельно.

Розглянемо задачу Коші для диференціального рівняння першого порядку з одним сталим запізненням (1.2):

$$\begin{aligned} u'(t) &= f(t, u(t), u(t - \tau)), \\ u(t) &= \varphi(t), t_0 - \tau \leq t \leq t_0. \end{aligned}$$

На k -му проміжку $T_k: t_0 + (k - 1)\tau \leq t \leq t_0 + k\tau$ диференціальне рівняння із запізненням набуває вигляду

$$u'(t) = f(t, u(t), \varphi_{k-1}(t - \tau)) \quad (1.7)$$

і є звичайним диференціальним рівнянням. $\varphi_{k-1}(t)$ - розв'язок, отриманий на $(k - 1)$ -му проміжку (на першому проміжку береться початкова функція $\varphi_0(t) = \varphi(t)$). Нехай загальним розв'язком отриманого рівняння є функція $u(t) = \varphi_k(t, c)$. На цьому проміжку сталу c знаходимо з умови склеювання розв'язків у точці $t_0 + (k - 1)\tau$, тобто $\varphi_{k-1}(t_0 + (k - 1)\tau) = \varphi_k(t_0 + (k - 1)\tau, c)$. З цієї умови знаходимо сталу $c = c_k$, і на проміжку $T_k: t_0 + (k - 1)\tau \leq t \leq t_0 + k\tau$ розв'язком буде

$$u(t) = \varphi_k(t, c_k) = \varphi_k(t). \quad (1.8)$$

Обчислення на інших кроках здійснюється аналогічно.

Приклад 1.2 Розглянемо диференціальне рівняння з одним сталим запізненням

$$u'(t) = 6u(t - 1), u(t) = t, 0 \leq t \leq 1. \quad (1.9)$$

1. На проміжку $T_1: 1 \leq t \leq 2$ рівняння має вигляд

$$u'(t) = 6(t - 1). \quad (1.10)$$

Проінтегрувавши його, отримаємо $u_1(t) = 3(t - 1)^2 + c$. Сталу c знаходимо з умови склеювання в точці $t_0 = 1$. Отримуємо $1 = 0 + c$. Звідси $c = 1$ і на проміжку $T_1: 1 \leq t \leq 2$ розв'язком рівняння є

$$u_1(t) = 3(t - 1)^2 + 1. \quad (1.11)$$

2. На проміжку $T_2: 2 \leq t \leq 3$ рівняння має вигляд

$$u'(t) = 6(3(t - 2)^2 + 1). \quad (1.12)$$

Проінтегрувавши його, отримаємо $u_2(t) = 6(t - 2)^3 + 6t + c$. Сталу c знаходимо з умови склеювання в точці $t_1 = 2$. Отримуємо $3 + 1 = 12 + c$. Звідси $c = -8$ і на проміжку $T_2: 2 \leq t \leq 3$ розв'язком рівняння є

$$u_2(t) = 6(t - 2)^3 + 6(t - 2) + 4. \quad (1.13)$$

3. На проміжку $T_3: 3 \leq t \leq 4$ рівняння має вигляд

$$u'(t) = 6(6(t - 3)^3 + 6(t - 3) + 4). \quad (1.14)$$

Проінтегрувавши його, отримаємо $u_3(t) = 9(t - 3)^4 + 18(t - 3)^2 + 24t + c$. Сталу c знаходимо з умови склеювання в точці $t_2 = 3$. Отримуємо $6 + 6 + 4 = 72 + c$. Звідси $c = -56$ і на проміжку $T_3: 3 \leq t \leq 4$ розв'язком рівняння є

$$u_3(t) = 9(t - 3)^4 + 18(t - 3)^2 + 24(t - 3) + 16. \quad (1.15)$$

Подальші обчислення виконуються аналогічним чином.

РОЗДІЛ 2

ЧИСЕЛЬНЕ РОЗВ'ЯЗУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

2.1 Інтегрування звичайного диференціального рівняння із запізненням

Розглянемо задачу Коші для звичайного диференціального рівняння зі сталим запізненням:

$$\begin{aligned} u'(t) &= f(t, u(t), u(t - \tau)), & t_0 < t \leq T, \\ u(t) &= \varphi(t), & t_0 - \tau \leq t \leq t_0. \end{aligned} \quad (2.1)$$

Чисельні методи для розв'язання цієї задачі засновані на заміні рівняння для неперервної функції $u(t)$ на наближене рівняння для функцій дискретного аргументу, що задані на дискретному наборі точок на інтервалі $[t_0; T]$. Множина точок $G = \{t_0; t_1; \dots; t_K = T\}$ називається *сіткою*, точки t_k – *точками сітки*, а задана на сітці дискретна функція дискретного аргументу $u_h = \{u_k = u_h(t_k), k = 0, 1, \dots, K\}$ – *сітковою функцією*. Інтервал від однієї точки сітки до наступної називається *кроком сітки* та обозначається $h_{k+1} = t_{k+1} - t_k$. Якщо для будь-яких k маємо $h_k = \text{const}$, то крок сітки *постійний*, інакше – *змінний*. Неперервну апроксимацію функції $u_h(t)$, побудовану за допомогою інтерполяції, позначимо $\tilde{u}_h(t)$.

Проблема чисельного інтегрування задачі (2.1) формулюється наступним чином. Нехай на інтервалі $[-\tau; t_0]$ задана початкова функція $u(t) = \varphi(t)$. Вимагається, обираючи відповідний крок h_k , знайти наближені значення u_k невідомої функції $u(t)$ у точках t_k , де $k = \overline{1, K}$. Слід підбирати такий крок інтегрування, щоб $h_k \leq \tau$, тобто $t_k - \tau \leq t_{k-1}$. Тоді на кожному кроці значення функції $u(t - \tau)$ відоме і дорівнює в залежності від $t - \tau$ або значенню початкової функції $\varphi(t - \tau)$, або значенню неперервної апроксимації $\tilde{u}_h(t - \tau)$. Іншими

словами, на кроці $k + 1$ потрібно розв'язати підзадачу для звичайного диференціального рівняння без запізнення:

$$\begin{aligned} u'(t) &= f(t, u(t), u(t - \tau)), \quad t_k < t \leq t_{k+1}, \\ u(t_k) &= u_k, \text{ де } u_k = u_h(t_k), \\ u(t - \tau) &= \begin{cases} \varphi(t - \tau) \text{ при } t \leq t_0 + \tau, \\ \tilde{u}_h(t - \tau) \text{ при } t_0 + \tau < t \leq t_{k+1}. \end{cases} \end{aligned} \quad (2.2)$$

У результаті чисельного інтегрування підзадачі (2.2) отримуємо значення u_{k+1} сіткової функції u_h та продовження неперервної апроксимації $\tilde{u}_h(t)$ на відрізок $[t_k; t_{k+1}]$, причому $\tilde{u}_h(t_{k+1}) = u_{k+1}$.

Норма у просторі сіткових функцій сіткових функцій вводиться аналогічно нормі простору неперервних функцій:

$$\|u_h\| = \max_{0 \leq k \leq K} |u_k|, \quad u_k = u_h(t_k). \quad (2.3)$$

Для сіткових функцій трьох аргументів норма має вигляд

$$\|f_h\| = \max_{0 \leq k \leq K} |f_k|, \quad f_k = f(t_k, u_k, w_k). \quad (2.4)$$

Кажуть, що чисельний метод *збігається*, якщо

$$\|u_h - u\| \rightarrow 0 \text{ при } h \rightarrow 0, \quad (2.5)$$

та *збігається з порядком* $p > 0$, якщо справедлива оцінка

$$\|u_h - u\| \leq Ch^p, \quad (2.6)$$

де $C > 0$ – деяка константа, що не залежить від h .

Рівняння $u'(t) = f(t, u(t), u(t - \tau))$ зручно записати у короткій операторній формі:

$$\mathcal{L}[u] = f. \quad (2.7)$$

Аналогічним чином можна записати відповідну задачу чисельного інтегрування:

$$\mathcal{L}_h[u_h] = f_h, \quad (2.8)$$

де $\mathcal{L}_h[u_h]$ - оператор різницевого диференціювання.

Назвемо сіткову функцію $\psi_h = \mathcal{L}_h[u] - f_h$ *нев'язкою* або *похибкою* *апроксимації чисельного метода*. Звідки слідує, що шукана функція u задовільняє наближеному рівнянню $\mathcal{L}_h[u_h] = f_h$ з точністю до похибки апроксимації. Кажуть, що *чисельний метод апроксимує вихідне рівняння*, якщо

$$|\psi_h| \rightarrow 0 \text{ при } h \rightarrow 0, \quad (2.9)$$

та *апроксимує з порядком* $p > 0$, якщо справедлива оцінка

$$|\psi_h| \leq Ch^p, \quad (2.10)$$

де $C > 0$ – деяка константа, що не залежить від h .

Схема (2.8) з початковими даними $u(t) = \varphi(t), t_0 - \tau \leq t \leq t_0$ називається *стійкою*, якщо розв'язок u_h неперервно залежить від вхідних даних, що визначаються функціями f та φ , та ця залежність рівномірна відносно кроку сітки. Іншими словами, для будь-якого $\varepsilon > 0$ знайдеться таке $\delta(\varepsilon)$, що не залежить від кроку h (принаймні, для достатньо малих h), що якщо

$$\|f^I - f^{II}\| \leq \delta, \|\varphi^I - \varphi^{II}\| \leq \delta, \quad (2.11)$$

то

$$\|u_h^I - u_h^{II}\| \leq \varepsilon. \quad (2.12)$$

Неперервну залежність розв'язку від f називають *стійкістю за правою частиною*, а неперервну залежність від φ - *стійкістю за початковими даними*.

Чисельні методи, що можна використовувати для звичайних диференціальних рівнянь зі сталим запізненням, мають бути стійкими, добре апроксимувати задачі та збігатися до точного розв'язку.

Робота з такими рівняннями ускладнюється через наявність у них шуканої функції з аргументом $t - \tau$, значення якого може опинитися поза сітки G . Тому необхідно обчислювати неперервні апроксимації $\tilde{u}_h(t)$ сіткової функції u_h . Функцію $\tilde{u}_h(t)$ можна побудувати за допомогою апостеріорної інтерполяції значень u_h , що отримані дискретним методом, або за допомогою *неперервних* методів, що обчислюють $\tilde{u}_h(t)$ на кожному кроці.

Припустимо, що для цієї задачі можна побудувати сітку G таку, щоб була виконана умова: для будь-яких $t_k \in G$ або $t_k - \tau(t_k) < t_0$, або $t_k - \tau(t_k) \in G$. Тоді можна застосовувати методи, що використовують для обчислень тільки точки сітки G . Таким, наприклад, є явний метод Ейлера:

$$u_{k+1} = u_k + h_{k+1}f(t_k, u_k, u_q), \quad q < k. \quad (2.13)$$

У випадку сталого запізнення $\tau = \text{const}$ умова $t_k - \tau \in G$ буде виконана, якщо обирати постійний крок інтегрування h , виходячи з умови $\tau = Nh$, де $N \in \mathbb{N}$.

Інша важлива особливість, яку необхідно враховувати при розробці методів чисельного інтегрування звичайних диференціальних рівнянь із запізненням, пов'язана з поширенням розривів похідних. Як було показано у попередньому розділі, розв'язок задачі Коші із запізненням може мати розрив похідної у початковий момент часу t_0 . Цей розрив далі поширюється на похідні більш високого порядку. Щоб чисельний метод мав необхідний порядок точності, розв'язок задачі Коші має бути достатньо гладким на кожному інтервалі інтегрування $[t_k; t_{k+1}]$: метод може мати порядок точності p , якщо розв'язок має

неперервні похідні до порядку $p + 1$ включно. Для виконання цієї умови необхідно, щоб усі точки, у яких існує розрив шуканої функції та її похідних до порядку $p + 1$ включно, були включені у точки сітки. Для сталого запізнення точка розриву порядку m визначається з простого відношення $t_m^* = t_0 + m\tau$.

Підсумовуючи, можна зробити висновок, що наявність запізнення впливає на точність та стійкі властивості чисельних алгоритмів. Тому формальне застосування методів інтегрування звичайних диференціальних рівнянь без запізнення для задач із запізненням не є оптимальним – методи чисельного інтегрування звичайних диференціальних рівнянь із запізненням слід розробляти з урахуванням властивостей заданих рівнянь та поведінки їх розв'язків.

2.2 Методи розв'язання задачі Коші для звичайних диференціальних рівнянь зі сталим запізненням

Розглянемо більш ефективні чисельні методи інтегрування звичайних диференціальних рівнянь, ніж метод кроків, а також їх застосування на задачах Коші для нелінійних звичайних диференціальних рівнянь виду:

$$\begin{aligned} u'(t) &= f(t, u(t), u(t - \tau)), & t_0 < t \leq T, \\ u(t) &= \varphi(t), & -\tau \leq t \leq t_0. \end{aligned} \quad (2.14)$$

Треба відмітити, що всі розглянуті методи допускають природне узагальнення на випадок декількох сталих запізнювань, а також звичайних диференціальних рівнянь та систем вищих порядків.

Метод Ейлера першого порядку апроксимації [2]. Інтегруючи звичайне диференціальне рівняння зі сталим запізненням на інтервалі сітки $[t_k; t_{k+1}]$, запишемо

$$u(t_{k+1}) = u(t_k) + \int_{t_k}^{t_{k+1}} f(t, u(t), u(t - \tau)) dt. \quad (2.15)$$

Апроксимуючи інтеграл у правій частині за методом прямокутників, отримуємо формули:

$$\begin{aligned} u_{k+1} &= u_k + hf(t_k, u_k, u_{k-N}), \quad k = 0, 1, \dots, K-1, \\ u_k &= \varphi(t_k), \quad k = -N, -N+1, \dots, 0, \end{aligned} \quad (2.16)$$

що визначають явний метод Ейлера. Постійний крок сітки h слід обирати виходячи з умови $h = \frac{\tau}{N}$, де N – таке натуральне число, щоб t_{k-N} завжди була точкою сітки. Тоді, якщо зберігати в оперативній пам'яті останні N значень сіткової функції u_h , буде відомим й значення u_{k-N} .

Метод середньої точки другого порядку апроксимації [2]. Існують більш точні модифікації методу Ейлера другого порядку апроксимації. Так, у методі середньої точки спочатку отримують проміжні значення:

$$t_{k+\frac{1}{2}} = t_k + \frac{1}{2}h, \quad u_{k+\frac{1}{2}} = u_k + \frac{1}{2}hf(t_k, u_k, u_{k-N}), \quad (2.17)$$

потім визначають

$$\begin{aligned} u_{k+1} &= u_k + hf\left(t_{k+\frac{1}{2}}, u_{k+\frac{1}{2}}, u_{k-N+\frac{1}{2}}\right) \equiv u_k + \\ &+ hf\left(t_k + \frac{1}{2}h, u_k + \frac{1}{2}hf_k, u_{k-N} + \frac{1}{2}hf_{k-N}\right), \end{aligned} \quad (2.18)$$

де $f_k = f(t_k, u_k, u_{k-N})$, $k = 0, 1, \dots, K-1$; де N – таке натуральне число, таке що $h = \frac{\tau}{N}$.

Метод Рунге-Кутти четвертого порядку апроксимації [2]. Значення u_k сіткової функції u_h обчислюються за формулами:

$$u_{k+1} = u_k + \frac{1}{6}h \left(r_{k+1}^{(1)} + 2r_{k+1}^{(2)} + 2r_{k+1}^{(3)} + r_{k+1}^{(4)} \right),$$

$$\begin{aligned}
r_{k+1}^{(1)} &= f(t_k, u_k, u_{k-N}), \\
r_{k+1}^{(2)} &= f\left(t_k + \frac{1}{2}h, u_k + \frac{1}{2}hr_{k+1}^{(1)}, u_{k-N} + \frac{1}{2}hr_{k+1-N}^{(1)}\right), \\
r_{k+1}^{(3)} &= f\left(t_k + \frac{1}{2}h, u_k + \frac{1}{2}hr_{k+1}^{(2)}, u_{k-N} + \frac{1}{2}hr_{k+1-N}^{(2)}\right), \\
r_{k+1}^{(4)} &= f\left(t_{k+1}, u_k + hr_{k+1}^{(3)}, u_{k-N} + hr_{k+1-N}^{(3)}\right),
\end{aligned} \tag{2.19}$$

де N – таке натуральне число, що $h = \frac{\tau}{N}$.

Розглянемо на прикладах:

Приклад 2.1 Задача Коші для нелінійного звичайного диференціального рівняння зі сталим запізненням

$$\begin{aligned}
u'(t) &= 6u(t-1), \quad t > 1; \\
u(t) &= t, \quad 0 \leq t \leq 1.
\end{aligned} \tag{2.20}$$

Точний розв'язок: $u(t) = \begin{cases} 3(t-1)^2 + 1, & 1 \leq t \leq 2, \\ 6(t-2)^3 + 6(t-2) + 4, & 2 \leq t \leq 3, \\ 9(t-3)^4 + 18(t-3)^2 + 24(t-3) + 16, & 3 \leq t \leq 4. \end{cases}$

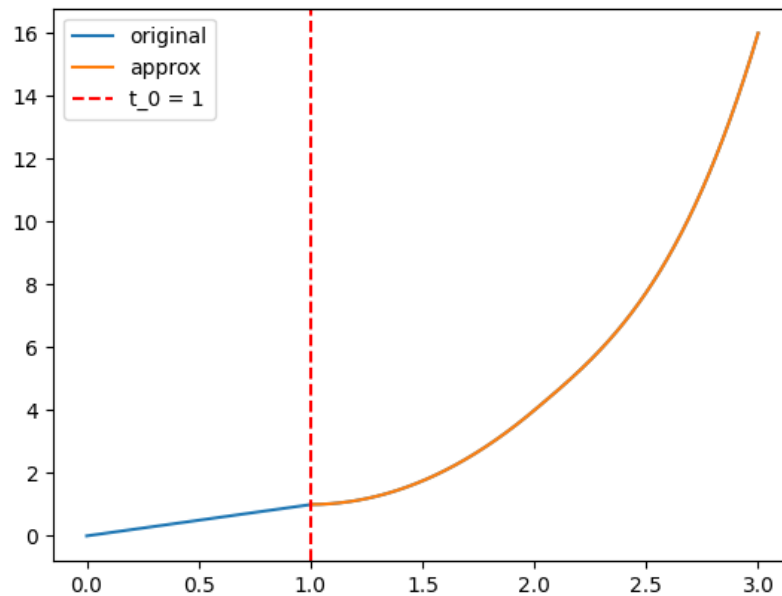


Рис. 2.1 $u(t)$, побудоване чисельним методом

Приклад 2.2 Задача Коші для нелінійного звичайного диференціального рівняння зі сталим запізненням

$$\begin{aligned} u'(t) &= \frac{w^2}{u}, & w &= u(t - \tau), & t > 0; \\ u(t) &= e^{\beta t}, & -\tau &\leq t \leq t_0. \end{aligned} \quad (2.21)$$

При заданому τ значення параметру β визначається чисельно з трансцендентного рівняння

$$\beta - e^{-2\beta\tau} = 0. \quad (2.22)$$

Точний розв'язок: $u(t) = e^{\beta t}, t > 0$.

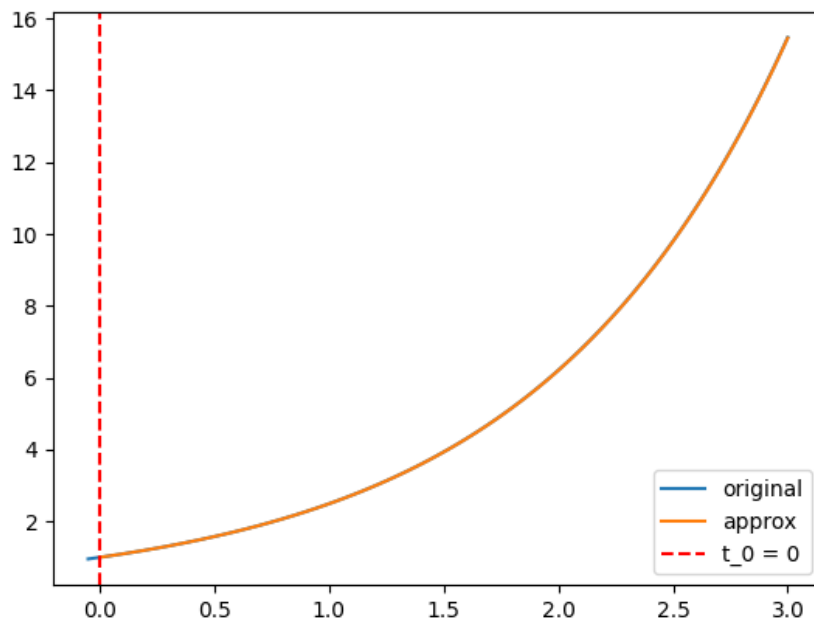


Рис. 2.2 Розв'язок при $\beta = 0.913, \tau = 0.05$

Приклад 2.3 Задача Коші для нелінійного звичайного диференціального рівняння зі сталим запізненням

$$u'(t) = w \exp(u^2 - w^2), \quad w = u(t - \tau), \quad t > 0;$$

$$u(t) = \sqrt{\ln \beta} \cos(\beta t), \quad \beta = \frac{3\pi}{2\tau}, \quad -\tau \leq t \leq t_0. \quad (2.23)$$

Періодичний точний розв'язок: $u(t) = \sqrt{\ln \beta} \cos(\beta t), \quad t > 0.$

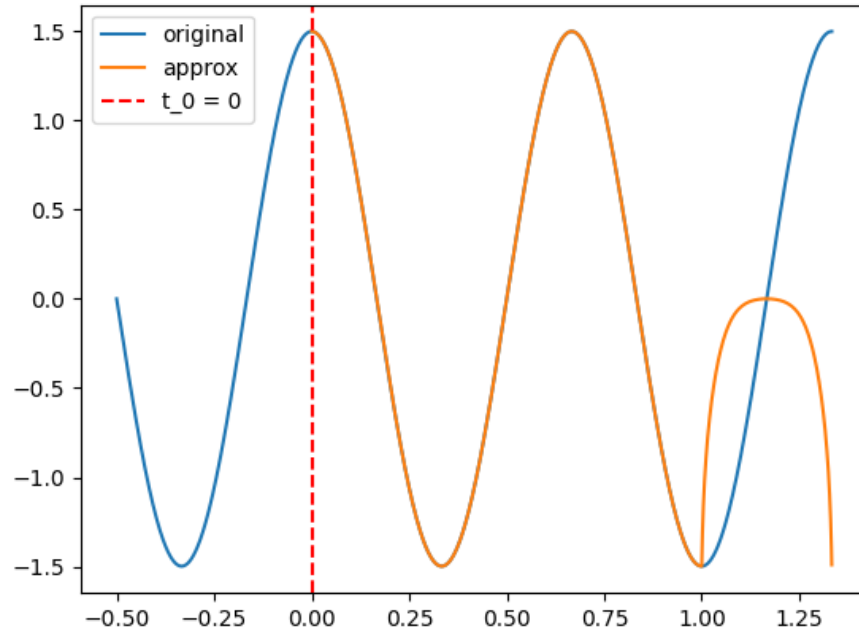


Рис. 2.3 Розв'язок при $\tau = 0.5$

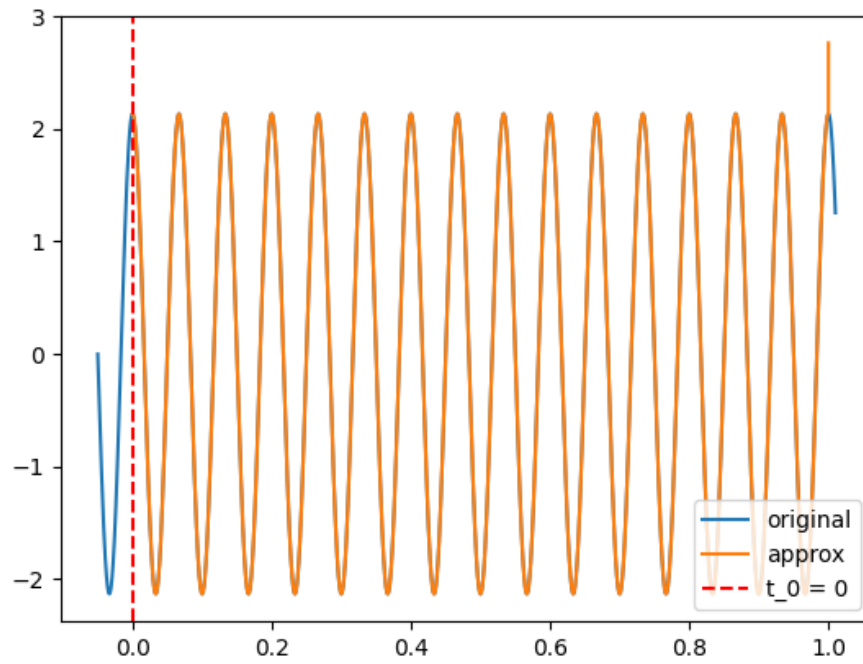


Рис. 2.4 Розв'язок при $\tau = 0.05$

Для прикладів 2.1 та 2.2 задачі Коші вдалося розв'язати на усьому часовому інтервалі усіма зазначеними методами з відносними похибками $4.12488 * 10^{-6}$ та $9.025 * 10^{-7}$ відповідно. При інтегруванні задачі з прикладу 2.3 кожен із зазначених вище методів описує декілька періодів, а потім переривається з помилкою. Зі збільшенням запізнення τ інтервали адекватних розв'язків розширюються.

Відмітимо, що розв'язок $u(t) = \sqrt{\ln \beta} \cos(\beta t)$ швидко осцилює при малих τ та є сингулярним відносно параметра запізнення (оскільки цей розв'язок не має границі при $\tau \rightarrow 0$). Ця обставина обмежує можливості використаних чисельних методів при малих τ . Зрив чисельного методу при помірних значеннях τ , скоріше за все, пов'язаний з нестійкістю розглянутого періодичного розв'язку. Непрямим підтвердженням цього припущення може служити нестійкість (у лінійному наближенні) єдиного стаціонарного розв'язку $u = 0$ цього рівняння.

Розглянемо приклади застосування на системах звичайних диференціальних рівнянь зі сталими запізненнями.

Приклад 2.4 Модель Вольтера-Лотки зі сталим запізненням [3].

$$\begin{cases} u_1'(t) = \left(1 - \frac{1}{3} * u_2(t-1)\right) u_1(t), \\ u_2'(t) = \frac{1}{2} * \left(1 - \frac{1}{2} * u_1(t-1)\right) u_2(t), \\ u_1(t_0) = 2 - e^t, u_2(t_0) = e^t. \end{cases} \quad (2.24)$$

Це модель вигляду:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(t)(r_1 - a_{11}x(t) - a_{12}y(t - \tau_1)), \\ \frac{dy}{dt} = y(t)(-r_2 + a_{21}x(t - \tau_2) - a_{22}y(t)), \end{cases} \quad (2.25)$$

де $x(t)$ та $y(t)$ – щільності популяцій, r_1 – мальтузіанський коефіцієнт лінійного росту жертви за відсутності хижака, r_2 – коефіцієнт смертності жертви за

відсутності їжі, a_{11} – параметр саморегуляції популяції жертви, a_{12} – параметр тиску хижака на жертву, a_{22} – параметр, що описує канібалізм у хижаків.

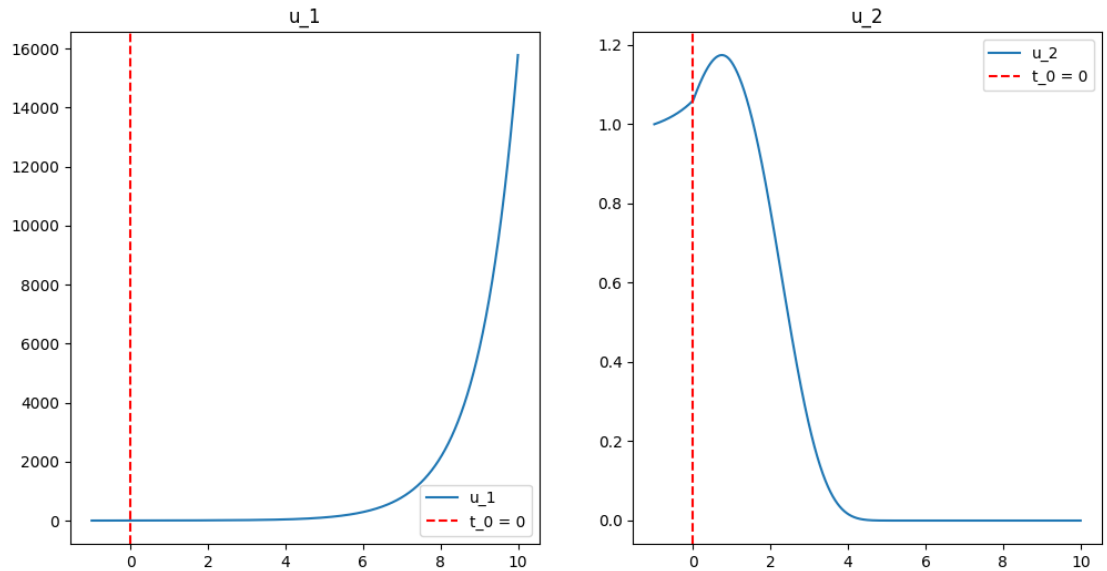


Рис. 2.5 Розв'язок (Python)

У якості точних розв'язків візьмемо функції $u_1(t)$ та $u_2(t)$, що вийшли при розв'язанні моделі вбудованим методом *dde23* у мові MATLAB. *dde23* – це розширення методу *ode23* для нежорстких систем звичайних диференціальних рівнянь, що використовує метод кроків.

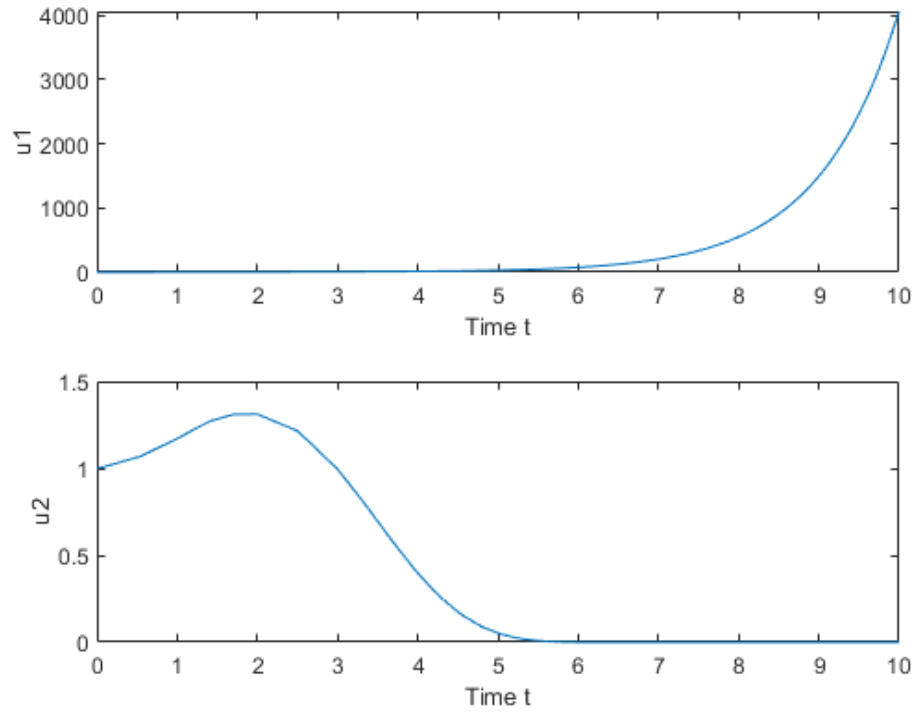


Рис. 2.6 Розв'язок (MATLAB)

Побудовані за допомогою Python функції $u_1(t)$ та $u_2(t)$ мають відносні похибки 0.00274 та 0.00347 відповідно.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВІРУСНОЇ ДИНАМІКИ

3.1 Базова математична модель інфекційного захворювання із запізненням

Розглянемо основний об'єкт дослідження цієї роботи – базову математичну модель інфекційного захворювання Марчука [4]. У рамках цієї моделі інфекційне захворювання розглядається як конфлікт між популяцією збудників хвороби та імунною системою організму. У зв'язку з цим виділимо найбільш суттєві характеристики процесу.

1. $V(t)$ – концентрація патогенних антигенів (збудників хвороби), що мають здатність до розмноження.
2. $F(t)$ – концентрація антитіл. Під антитілами мається на увазі популяція специфічних об'єктів імунної системи (імунокомпетентних клітин), що знешкоджують патоген.
3. $C(t)$ – концентрація плазмоклітин (популяції продуцентів та носіїв антитіл).
4. $m(t)$ – відносна характеристика ураження органу. Якщо M – характеристика здорового органу (виражена у масі чи площі), а M_1 – така ж сама характеристика здорової частини ураженого органу, то $m = 1 - \frac{M_1}{M}$. Для повністю ураженого органу $m = 1$, а для здорового – $m = 0$.

Перейдемо до побудови рівнянь моделі. Перше рівняння моделі характеризує динаміку антигенів в організмі.

$$\frac{dV}{dt} = \beta V - \gamma FV \quad (3.1)$$

Перший член у лівій частині рівняння описує приріст антигенів dV за проміжок часу dt . Він пропорційний V та деякій константі β – темпу розмноження антигену.

Член γFV описує кількість клітин, що знешкоджують збудників хвороби. Він пропорційний до кількості антитіл та антигенів. γ – коефіцієнт, що враховує ймовірність зустрічі патогену з антитілами та силу їх взаємодії.

Друге рівняння моделі описує динаміку концентрації антитіл.

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma V F - \mu_f F \quad (3.2)$$

Перший член справа ρC описує генерацію антитіл плазмоклітинами за проміжок часу dt , ρ – швидкість вироблення антитіл однією плазмоклітиною. Другий член $\eta \gamma V F$ описує зменшення числа антитіл за інтервал часу dt за рахунок зв'язку з патогеном. Як було показано у рівнянні (3.1), кількість знешкоджених антитілами антигенів дорівнює γFV . Це значення помножається на константу η – кількість антитіл, що необхідна для нейтралізації одиниці патогену. Третій член $\mu_f F$ описує зменшення популяції антитіл за рахунок старіння. μ_f – коефіцієнт, обернений до тривалості життя антитіла.

Третє рівняння моделі буде описувати приріст плазмоклітин.

$$\frac{dC}{dt} = \xi(m) \alpha V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_c (C - C^*) \quad (3.3)$$

Використовується базова гіпотеза про формування каскадних популяцій плазматичних клітин. Згідно з нею В-лімфоцити активуються при зв'язуванні антигена з їх рецепторами за наявності сигналу від Т-помічників. Це запускає каскадний процес утворення клітин, що виробляють антитіла. У моделі припускається, що кількість лімфоцитів, стимульованих таким чином, пропорційна $V F$. Це значення помножається на константу α – коефіцієнт, що враховує зустріч антитіл з антигеном, збудження каскадної реакції та число новоутворених клітин, а також значення $\xi(m)$ – функції, що характеризує роботу імунної системи при значному ураженні органу. τ – час, необхідний для формування каскаду

плазмоклітин. Другий член рівняння описує зменшення плазматичних клітин за рахунок старіння. μ_c – коефіцієнт, обернений до тривалості життя плазмоклітин. C^* – постійний рівень плазматичних клітин у здоровому організмі.

Логічно, що при значному ураженні життєво важливих органів здатність імунної системи до утворення нових антитіл падає. Як це було зазначено вище, цей фактор враховується за рахунок функції $\xi(t)$. За характером ця функція є незростаючою, а також її значення є невід’ємними. При $0 \leq t \leq t^*$ функція $\xi(t)$ дорівнює одиниці. Це значить, що працездатність імунної системи при даних ушкодженнях не залежить від тяжкості хвороби. Але далі, при $t^* \leq t \leq 1$ працездатність стрімко падає, при чому $\xi(1) = 0$. Характер спаду функції на цьому інтервалі, а також значення t^* залежить від певного захворювання.

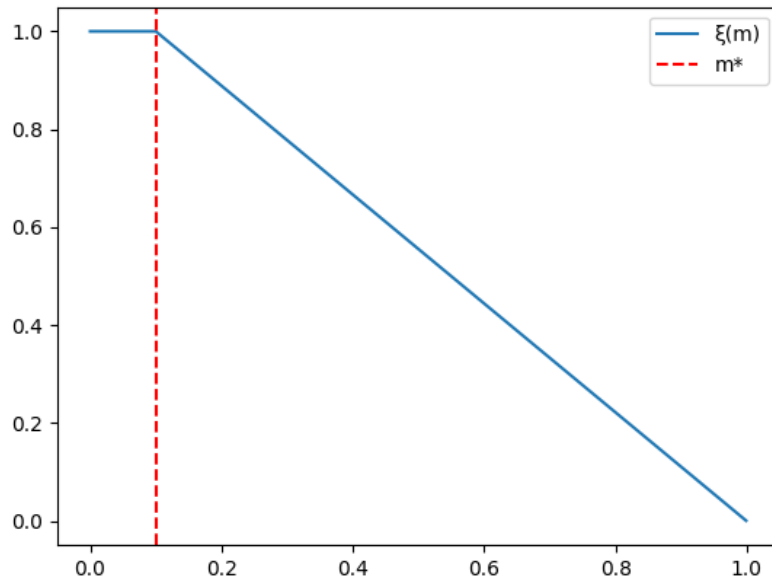


Рис. 3.1 Приклад графіку функції $\xi(t)$

Четверте рівняння описує характеристику ураження органу.

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m \quad (3.4)$$

Перший член правої частини характеризує ступінь ураження органу. Припускається, що за інтервал часу dt збільшення відносної величини ураженого органу пропорційна кількості антигенів, що описується членом σV , де σ – темп ураження органу. Зменшення цієї характеристики відбувається за рахунок відновлювальної діяльності організму. Цей член буде залежати від m з коефіцієнтом пропорційності μ_m – швидкістю відновлення маси ураженого органу.

Таким чином, прийшли до системи звичайних нелінійних диференціальних рівнянь:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dF}{dt} = \rho C - (\eta\gamma V + \mu_f)F, \\ \frac{dC}{dt} = \xi(m)\alpha V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m, \end{array} \right. \quad (3.5)$$

з заданими на інтервалі $t_0 - \tau \leq t \leq t_0$ початковими умовами:

$$V(t_0) = V^0, F(t_0) = F^0, C(t_0) = C^0, m(t_0) = m^0. \quad (3.6)$$

Систему (3.5) разом з початковими умовами (3.6) називатимемо *базовою математичною моделлю інфекційного захворювання*. Вважатимемо, що початкові умови є невід’ємними, усі параметри моделі є постійними додатними величинами. Також вважається, що $0 \leq m \leq 1$, хоча в моделі ця умова не відображена явним чином. Матимемо на увазі, що якщо орган повністю уражений, то патогенним антигенам більше нічого вражати, тобто $\frac{dm}{dt} = 0$, якщо $m(t) = 1$.

Ця модель передбачає три форми перебігу захворювання:

1. *Субклінічна форма*. Така форма хвороби відбувається приховано, та вона не пов’язана з фізіологічним розладом організму. Це звичайний контакт організму з вже відомим антигеном, імунна система має достатньо ресурсів

для його елімінації. В цьому випадку популяція вірусів знищується, не досягнувши концентрацій, що викликає помітні імунну та фізіологічну реакції організму.

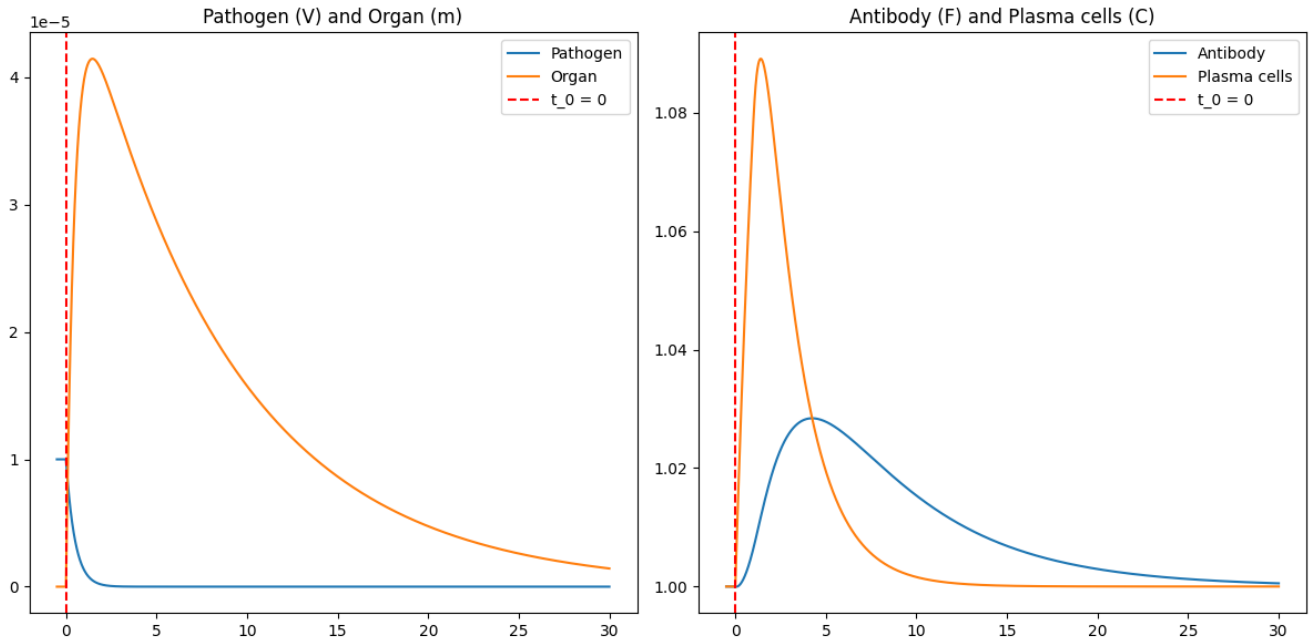


Рис. 3.2 Моделювання субклінічної форми захворювання

2. *Гостра форма захворювання.* Якщо антиген вперше проникає до організму, то збільшення його концентрації супроводжується процесом його розпізнавання та формуванням плазматичних клітин. Цей процес, як правило, виявляється доволі повільним, та за цей час концентрація досягає рівня, що перевищує рівень відчутних фізіологічних та патологічних змін. У такому випадку маємо справу з нормальним гострим типом захворювання – це класична форма перебігу захворювання із підвищенням температури, інтоксикацією організму, з великими чи середніми патологічними змінами ураженого органу.

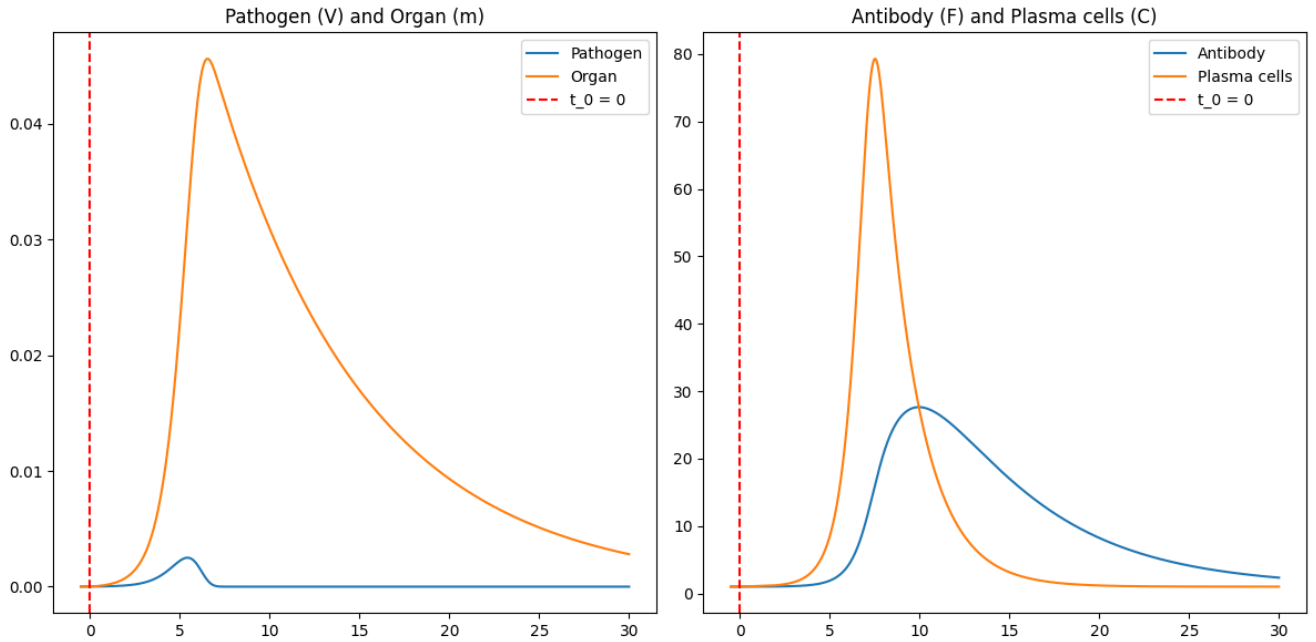


Рис. 3.3 Моделювання гострої форми захворювання з одужанням

При гострій формі захворювання також можливий летальний випадок. Це відбувається, коли імунна відповідь по різних причинах затрималась настільки, що в ураженому антигеном органі сталися значні патологічні зміни та він вже не в змозі забезпечити нормальну працездатність, за якої виробляється необхідна кількість імуннозначних компонентів.

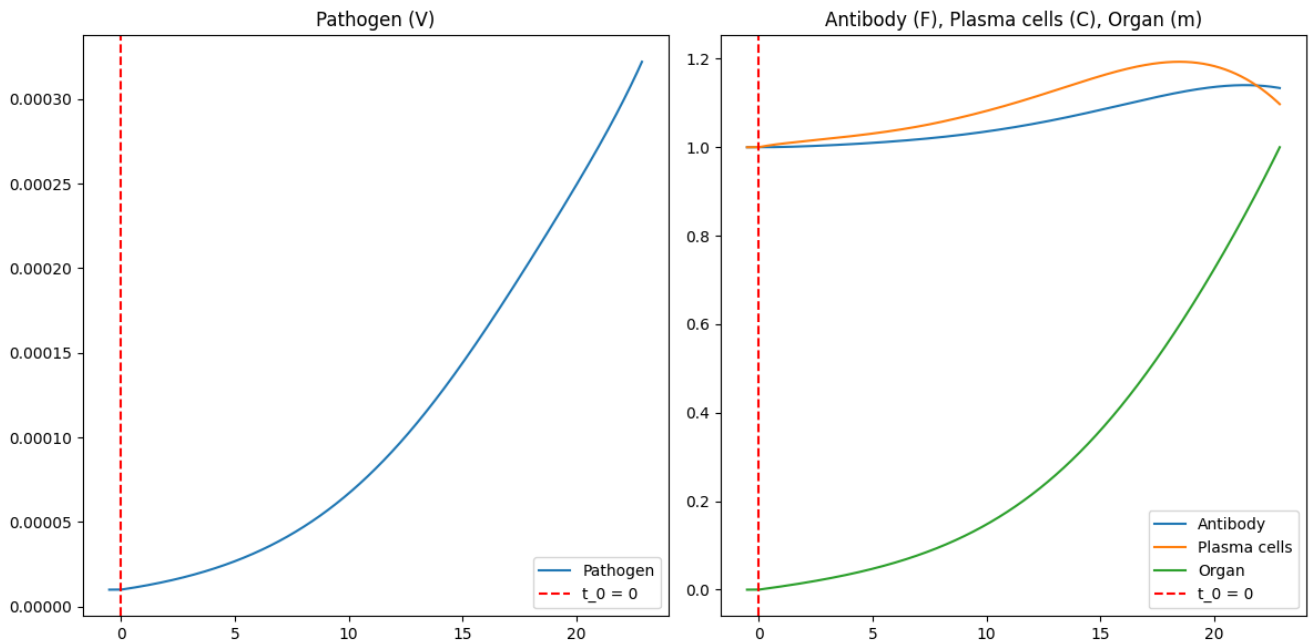


Рис. 3.4 Моделювання гострої форми захворювання з летальним випадком

3. *Хронічна форма захворювання.* Хронічне захворювання є стійкою формою імунного процесу та мають або майже циклічну, або незалежну від часу динаміку. В такому випадку концентрація антигена прямує до деякої величини $V^* > 0$. Стаціонарний асимптотичний рівень антигенів та антитіл досягається завдяки балансу між патогеном, що кожної секунди утворюється та патогеном, що кожної секунди знищується. На знешкодження антигенів витрачається певна кількість антитіл, що неперервно виробляється в організмі. Таким чином встановлюється рівновага між антигенами та всіма компонентами, що беруть участь в імунному процесі.

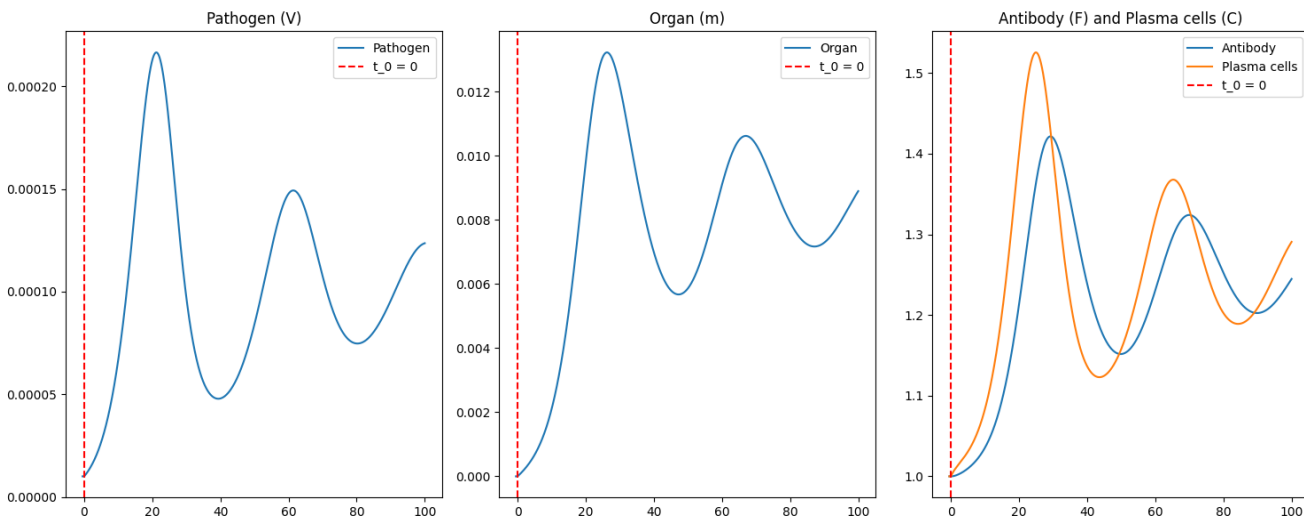


Рис. 3.5 Моделювання хронічної форми захворювання

3.2 Стійкість систем із запізненням. Перший стаціонарний розв'язок.

Питання стійкості стаціонарних розв'язків системи (3.5) є суттєвим для планування терапії, а також для передбачення поведінки довгострокового перебігу захворювання. Дослідимо цю систему, вважаючи, що орган не ушкоджений настільки сильно, що імунна система втрачає свою працездатність до протидії патогену, тобто $\xi(m) = 1$. Також, в силу незалежності величин V та F від часу вважаємо $V(t - \tau) = V = const$ та $F(t - \tau) = F = const$. Тоді система (3.5) набуває вигляд

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dF}{dt} = \rho C - (\eta\gamma V + \mu_f)F, \\ \frac{dC}{dt} = \alpha VF - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m. \end{cases} \quad (3.7)$$

Прирівняємо праві частини диференціальних рівнянь до нуля:

$$\begin{cases} (\beta - \gamma F)V = 0, \\ \rho C - (\eta\gamma V + \mu_f)F = 0, \\ \alpha VF - \mu_c(C - C^*) = 0, \\ \sigma V - \mu_m m = 0. \end{cases} \quad (3.8)$$

Отримали два стаціонарних стани:

$$V_1 = 0, \quad F_1 = F^* = \frac{\rho C^*}{\mu_f}, \quad C_1 = C^*, \quad m_1 = 0 \quad (3.9)$$

та

$$\begin{aligned} V_2 &= \frac{\mu_c(\mu_f\beta - \gamma\rho C^*)}{\beta(\alpha\rho - \mu_c\eta\gamma)}, & F_2 &= \frac{\beta}{\gamma}, \\ C_2 &= \frac{\alpha\mu_f\beta - \mu_c\eta\gamma^2 C^*}{\gamma(\alpha\rho - \mu_c\eta\gamma)}, & m_2 &= \frac{\sigma V_2}{\mu_m} \leq m^*. \end{aligned} \quad (3.10)$$

(3.9) характеризує стан здорового організму, в якому вірусів немає ($V_1 = 0$), та орган абсолютно здоровий ($m_1 = 0$). Стан (3.10) інтерпретуватимемо як хронічну форму захворювання, якщо виконується $V_2 > 0$. Достатньою умовою для $V_2 > 0$ буде виконання однієї з таких умов:

$$\begin{cases} \alpha\rho > \mu_c\eta\gamma, \\ \mu_f\beta > \gamma\rho C^*, \end{cases} \quad (3.11)$$

або

$$\begin{cases} \alpha\rho < \mu_c\eta\gamma, \\ \mu_f\beta < \gamma\rho C^*. \end{cases} \quad (3.12)$$

При $\mu_f\beta = \gamma\rho C^*$ розв'язки (3.9) та (3.10) співпадають, якщо $\alpha\rho \neq \mu_c\eta\gamma$. Умова $m_2 \leq m^*$ гарантує, що $\xi(m_2) = 1$.

Дослідимо стійкість стаціонарних станів. Нехай $X = \{V, F, C, m\}$, а $\bar{X} =$

$= \{\bar{V}, \bar{F}, \bar{C}, \bar{m}\}$ – стаціонарний розв’язок моделі. Лінеаризуємо систему (3.5) в околі точки $X = \bar{X}$ за допомогою заміни змінних $x = \{V - \bar{V}, F - \bar{F}, C - \bar{C}, m - \bar{m}\} =$
 $= \{v, f, c, o\}$. Тоді отримуємо систему першого наближення

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = (\beta - \gamma\bar{F})v - \gamma\bar{V}f, \\ \frac{df}{dt} = \rho c - (\eta\gamma\bar{V} + \mu_f)f - \eta\gamma\bar{F}v, \\ \frac{dc}{dt} = \alpha\bar{F}v(t - \tau) + \alpha\bar{V}f(t - \tau) - \mu_c c, \\ \frac{do}{dt} = \sigma v - \mu_m o. \end{cases} \quad (3.13)$$

Вектор відкинутих при лінеаризації нелінійних членів: $R(x, x(t - \tau)) =$

$= \{R_1, R_2, R_3, R_4\} = \{-\gamma f v, -\eta\gamma f v, \alpha v(t - \tau), f(t - \tau), 0\}$. Позначимо $u = x(t - \tau)$ та введемо норми:

$$\|x\| = \sum_{i=1}^4 |x_i|, \quad \|u\| = \sum_{i=1}^4 |u_i|, \quad \|R(x, u)\| = \sum_{i=1}^4 |R_i|. \quad (3.14)$$

Тоді $\|R(x, u)\| = \sum_{i=1}^4 |R_i| = \gamma(\eta + 1)|fv| + \alpha|v(t - \tau)f(t - \tau)| \leq A\|x\|^2 +$

$+ \alpha\|u\|^2$, де $A = \gamma(\eta + 1) > 0$, й вочевидь, що $\frac{\|R(x, u)\|}{\|x\| + \|u\|} \rightarrow 0$ при $\|x\| + \|u\| \rightarrow 0$.

Це означає, що для дослідження стійкості стаціонарних розв’язків системи (3.5) достатньо дослідити на стійкість систему її першого наближення (3.13). Для цього скористаємося наступною теоремою:

Теорема 3.1 (необхідні й достатні умови стійкості лінійних стаціонарних систем) [1]. Нехай розглядається лінійна система $\dot{x}(t) = Ax(t) + Bx(t - \tau)$ зі сталими матрицями A та B . Має місце таке твердження:

1. Для того, щоб нульовий розв'язок $x(t) \equiv 0$ лінійної системи зі сталими коефіцієнтами був асимптотично стійким, необхідно й достатньо, щоб усі корені характеристичного рівняння мали від'ємну частину, тобто $Re\lambda_i(A) < 0$.
2. Якщо хоча б один корінь має додатну дійсну частину, тобто існує λ_s таке, що $Re\lambda_s(A) > 0$, то розв'язок нестійкий.

Таким чином, для дослідження стійкості необхідно розкрити характеристичне рівняння $\det(A + e^{-\lambda\tau}B - \lambda E) = 0$ та дослідити його корені. Застосуємо цей принцип для дослідження стійкості системи (3.13). Тоді, характеристичний квазіполіном системи (3.13) має вигляд

$$W(\lambda) = \begin{vmatrix} \beta - \gamma\bar{F} - \lambda & -\gamma\bar{V} & 0 & 0 \\ -\eta\gamma\bar{F} & -\eta\gamma\bar{V} - \mu_f - \lambda & \rho & 0 \\ \alpha\bar{F}e^{-\lambda\tau} & \alpha\bar{V}e^{-\lambda\tau} & -\mu_c - \lambda & 0 \\ \sigma & 0 & 0 & -\mu_m - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (3.15)$$

З (3.15) для стаціонарного стану (3.9) маємо

$$W(\lambda) = (\beta - \gamma F^* - \lambda)(\mu_f + \lambda)(\mu_c + \lambda)(\mu_m + \lambda) = 0. \quad (3.16)$$

Корені рівняння (3.16):

$$\lambda_1 = \beta - \gamma F^*, \quad \lambda_2 = -\mu_f, \quad \lambda_3 = -\mu_c, \quad \lambda_4 = -\mu_m. \quad (3.17)$$

За умовою всі параметри моделі є постійними додатними величинами, тому стійкість стаціонарного стану (3.9) залежить лише від кореня λ_1 . Отже, цей стан буде асимптотично стійким за умови $\beta < \gamma F^*$.

Фізично це можна інтерпретувати наступним чином: стаціонарний стан, що відповідає здоровому організму буде стійким, якщо γF^* – максимальна швидкість нейтралізації патогену при здоровому стані перевищує β – темп розмноження патогену.

3.3 Критерій стійкості Михайлова. Другий стаціонарний розв'язок.

Дослідимо другий стаціонарний стан (3.10) моделі. Для нього з (3.15) маємо характеристичне рівняння $W(\lambda) = -(\mu_m + \lambda)Z(\lambda)$, де

$$Z(\lambda) = -\lambda^3 - a\lambda^2 - b\lambda + d + (g\lambda - f)e^{-\lambda\tau}, \quad (3.18)$$

$$a = \mu_c + \eta\gamma V_2 + \mu_f = \mu_c + \frac{\gamma\rho C_2}{\beta} > 0, \quad b = \mu_c(\eta\gamma V_2 + \mu_f) - \eta\gamma\beta V_2,$$

$$d = \mu_c\eta\gamma\beta V_2 > 0, \quad g = \alpha\rho V_2 > 0, \quad f = \alpha\rho\beta V_2 > 0. \quad (3.19)$$

$W(\lambda)$ має від'ємний дійсний корень $\lambda_1 = -\mu_m$, тому залишається дослідити корені квазіполінома $Z(\lambda)$. Як можна побачити, пошук коренів $Z(\lambda)$ або їх оцінка є доволі непростими задачами. Тому для дослідження стійкості скористаємося частотним критерієм.

Розглянемо звичайне лінійне диференціальне рівняння порядку n з постійними дійсними коефіцієнтами

$$a_0 y^{(n)} + a_1 y^{(n-1)} + \dots + a_n y^{(0)} = 0 \quad (3.20)$$

з відповідним йому характеристичним рівнянням

$$f(\lambda) = a_0 \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_n = 0. \quad (3.21)$$

Критерій Михайлова дозволяє знайти розположення коренів характеристичного рівняння (3.21) на комплексній площині та визначити асимптотичну стійкість рівняння (3.20). Поклавши $\lambda = i\omega$, отримуємо $f(i\omega) = u(\omega) + iv(\omega)$, де дійсна частина $u(\omega) = a_n - a_{n-2}\omega^2 + a_{n-4}\omega^4 - \dots$, уявна $v(\omega) = a_{n-1}\omega - a_{n-3}\omega^3 + \dots$. Величину $f(i\omega)$ при заданому значенні параметру ω можна зобразити у вигляді вектора на комплексній площині Ouv з початком в точці $(0; 0)$. При зміні ω у інтервалі $(-\infty, +\infty)$ кінець цього вектора опише деяку криву, яка називається *кривою (годографом) Михайлова*. Так як функція $u(\omega)$ є парною, то крива

Михайлова симетрична відносно вісі Ou й тому достатньо побудувати частину кривої, що відповідає зміні параметру ω від нуля до $+\infty$. Якщо поліном (3.21) має m коренів з додатною дійсною частиною та $n - m$ коренів з від'ємною, то кут φ повороту вектора $f(i\omega)$ при зміні ω від нуля до $+\infty$ дорівнює $\varphi = \frac{(n-2m)\pi}{2}$. Логічно, що для стійкості розв'язку рівняння (3.20) необхідно й достатньо, щоб усі корені рівняння (3.21) мали від'ємні дійсні частини, тобто m має дорівнювати нулеві.

Теорема 3.2 (критерій Михайлова) [5]. Для стійкості замкнутої системи необхідно й достатньо, щоб радіус-вектор годографа Михайлова при зміні ω від нуля до $+\infty$, почавши обертання з точки яка лежить на дійсній вісі праворуч від нуля, обертаючись проти годинникової стрілки і ніде не перетворюючись на нуль, пройшов послідовно n квадрантів, комплексної площини, повернувшись на кут $\frac{\pi n}{2}$.

Розглянемо на прикладі:

Приклад 3.1 Дослідимо стійкість нульового розв'язку диференціального рівняння

$$y''' + 3y'' + 4y' + 2y = 0. \quad (3.22)$$

Йому відповідає характеристичне рівняння

$$\lambda^3 + 3\lambda^2 + 4\lambda + 2 = 0. \quad (3.23)$$

Розіб'ємо (3.23) на дійсну та уявну частини:

$$u(\omega) = -3\omega^2 + 2, \quad v(\omega) = -\omega^3 + 4\omega. \quad (3.24)$$

Знайдемо корені рівнянь $u(\omega)$ та $v(\omega)$:

$$u(\omega) = -3\omega^2 + 2 = 0, \quad \omega = \sqrt{\frac{2}{3}};$$

$$v(\omega) = -\omega^3 + 4\omega = 0, \quad \omega = 0 \text{ та } \omega = 2. \quad (3.25)$$

Знайдемо точки відповідного годографу Михайлова, де він перетинає дійсну та уявну вісі:

$$\begin{aligned}\omega_1 = 0: u(0) = 2, v(0) = 0 &\rightarrow (2; 0); \\ \omega_2 = \sqrt{\frac{2}{3}}: u\left(\sqrt{\frac{2}{3}}\right) = 0, v\left(\sqrt{\frac{2}{3}}\right) = \frac{10\sqrt{6}}{9} &\rightarrow \left(0; \frac{10\sqrt{6}}{9}\right); \\ \omega_3 = 2: u(2) = -10, v(2) = 0 &\rightarrow (-10; 0).\end{aligned}\tag{3.26}$$

Отримали: годограф Михайлова починається з точки $(2; 0)$, проходить по першій координатній чверті при $0 < \omega < \sqrt{\frac{2}{3}}$, перетинає уявну вісь в точці $\left(0; \frac{10\sqrt{6}}{9}\right)$,

проходить по другій координатній чверті при $\sqrt{\frac{2}{3}} < \omega < 2$, перетинає дійсну вісь в точці $(-10; 0)$ та залишається в третій координатній чверті при $\omega > 2$, так як

$u \rightarrow -\infty$ та $v \rightarrow -\infty$ при $\omega \rightarrow +\infty$, при цьому годограф не перетинає початок координат. Кут повороту вектора дорівнює $\varphi = \frac{3\pi}{2} = \frac{(n-2m)\pi}{2}$. Звідси

$(n - 2m) = 3$ й так як $n = 3$, то $m = 0$, тобто всі корені лежать в лівій дійсній півплощині. Отже розв'язок є стійким.

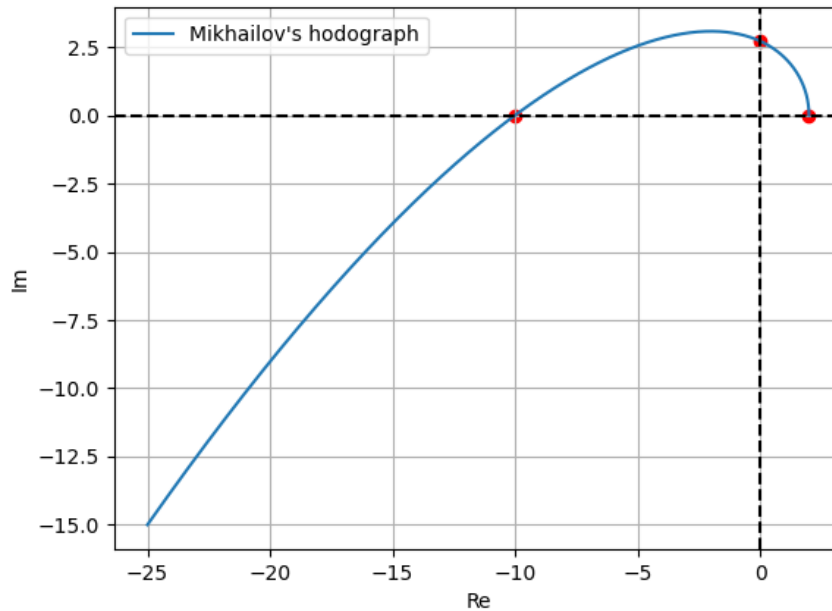


Рис. 3.6 Годограф Михайлова для прикладу 3.1

Цей критерій має узагальнення для рівнянь із запізненням. Однак його умови дещо змінюються [6]:

1. Годограф Михайлова може мати частини з обертанням за годинниковою стрілкою.
2. Початкова точка годографа необов'язково починається з додатної дійсної піввісі.

Єдина вимога полягає в тому, щоб крива повернулася на кут $\frac{\pi n}{2}$. Тому, для рівняння (3.18) справедлива така теорема.

Теорема 3.3 [7]. Характеристичний квазіполіном $Z(i\omega)$ не матиме коренів у правій півплощині, якщо повний приріст його аргументу при зміні ω від нуля до $+\infty$ дорівнює $\frac{3\pi}{2}$.

Остаточно, доведемо теорему про умову стійкості розв'язку (3.10).

Теорема 3.4 [7]. Достатньою умовою стаціонарного розв'язку $\bar{X}_2 =$
 $= \{V_2, F_2, C_2, m_2\}$ при $\mu_c \tau \leq 1$ є виконання нерівності

$$0 < \frac{f - d}{a - g\tau} < b - g - f\tau. \quad (3.27)$$

Доведення. Перед усім за рахунок $\mu_c \tau \leq 1$ з (3.10) та (3.19) слідує

$$a - g\tau > \frac{\gamma\rho C_2(1 - \mu_c\tau)}{\beta} \geq 0, \quad (3.28)$$

$$a = \frac{b + \eta\gamma\beta V_2 + \mu_c^2}{\mu_c} \geq b\tau. \quad (3.29)$$

Розіб'ємо $Z(i\omega)$ на дійсну та уявну частини:

$$u(\omega) = a\omega^2 + d - f \cos(\omega\tau) + g\omega \sin(\omega\tau), \quad (3.30)$$

$$v(\omega) = \omega^3 - b\omega + g\omega \cos(\omega\tau) + f \sin(\omega\tau), \quad (3.31)$$

$$\frac{du}{d\omega} = 2a\omega + (g + f\tau) \sin(\omega\tau) + g\tau\omega \cos(\omega\tau), \quad (3.32)$$

$$\frac{dv}{d\omega} = 3\omega^2 - b + (g + f\tau) \cos(\omega\tau) - g\tau\omega \sin(\omega\tau). \quad (3.33)$$

Визначимо характер руху вектора $Z(i\omega)$ на комплексній площині при зміні ω від нуля до $+\infty$.

При $\omega = \omega_1 = 0$ $u(\omega_1) = d - f < 0$ в силу (3.27) та (3.28), $\frac{du}{d\omega} = 0$, $v(\omega_1) = 0$,
 $\frac{dv}{d\omega} = -b + g + f\tau < 0$ в силу (3.27).

При $\omega > \omega_1$ $\frac{du}{d\omega} > \omega(2a - (f\tau + g)\tau - g\tau) > \omega(a - g\tau + (b - g - f\tau)\tau) > 0$
в силу (3.27) – (3.29), (3.32). Ця умова в силу неперервності u та $u(\omega_1) < 0$ гарантує

існування єдиної точки $\omega = \omega_2 > \omega_1$, для якої $u(\omega_2) = 0$. З умов $u(\omega_2) = 0$, (3.27) та (3.28) слідує

$$\omega_2^2 < \frac{f-d}{a-g\tau} < b-g-f\tau. \quad (3.34)$$

Зрозуміло, що при $\omega \leq \omega_2$ $u(\omega) \leq 0$, а

$$v(\omega) < \omega(\omega_2^2 - b + g + f\tau) < 0 \quad (3.35)$$

в силу (3.31) та (3.34). Таким чином, при зміні ω від нуля до ω_2 $u(\omega) \leq 0$ причому рівність можлива лише при $\omega = \omega_2$, та $v(\omega) < 0$. А отже, вектор $Z(i\omega)$ опише за цих умов кут, що дорівнює $\frac{\pi}{2}$.

Нехай $\omega > \omega_2$. З (3.31) видно, що при достатньо великих $\omega > \omega_2$ виконується $v(\omega) > 0$. Це дає, в силу неперервності v та (3.35), існування хоча б одного значення $\omega = \omega_3 > \omega_2$, для якого $v(\omega) = 0$. Нехай $\omega = \omega_3 > \omega_2$ – точка, в якій вперше виконалося $v(\omega) = 0$. Оскільки $\frac{du}{d\omega} > 0$ при всіх $\omega > \omega_1$, то це означає, що вектор $Z(i\omega)$ опише кут, що дорівнює $\frac{\pi}{2}$, при зміні ω від ω_2 до ω_3 .

При $\omega \rightarrow \infty$ v додатна та росте швидше за u , причому зріст u є надлінійним. В силу $\frac{du}{d\omega} > 0$ при $\omega > \omega_1 = 0$ вектор $Z(i\omega)$ не перетне уявну вісь при $\omega \rightarrow \infty$. Ці умови забезпечують приріст аргументу $Z(i\omega)$, що дорівнює $\frac{\pi}{2}$, при зміні ω від ω_3 до нескінченності. Таким чином, вектор $Z(i\omega)$ опише кут, що дорівнює $\frac{3\pi}{2}$, при зміні ω від нуля до нескінченності, що за теоремою 3.3 означає стійкість розв'язку (3.10).

Теорему доведено.

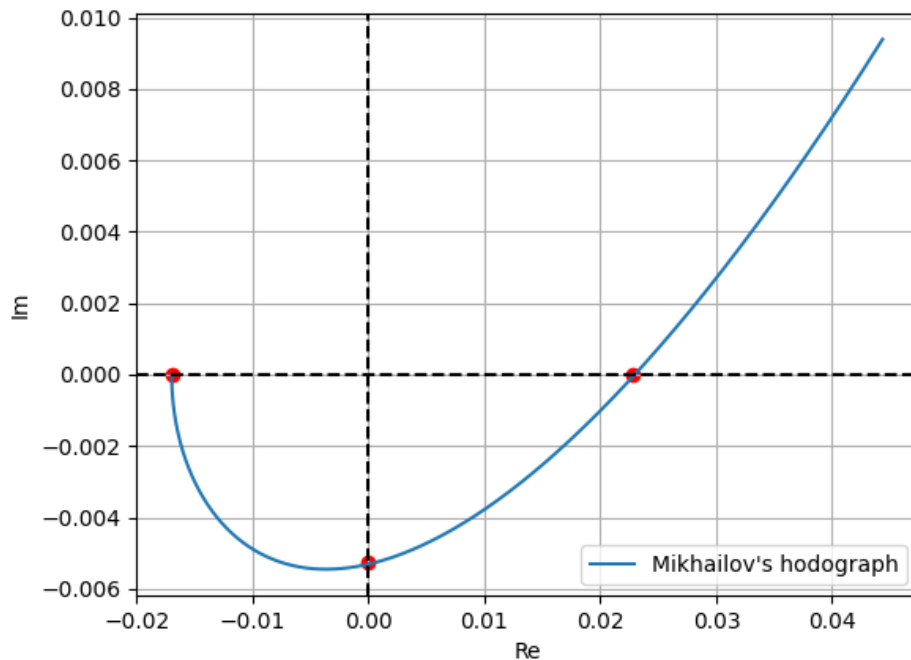


Рис. 3.7 Годограф Михайлова рівняння (3.18)

Таким чином, маємо (3.27) як умову стійкості розв'язку (3.10) при $\mu_c \tau \leq 1$, яка на відміну від умови стійкості стану (3.9) суттєво залежить від параметру запізнення τ . Спробуємо надати їй фізичну інтерпретацію. $f - d$ описує динаміку взаємодії вірусу з імунною відповіддю, $a - g\tau$ описує ефективну характеристику витрат імунної відповіді, умова $\frac{f-d}{a-g\tau} > 0$ гарантує, що імунна система здатна дати результативну відповідь на поточну концентрацію патогену V_2 . $b - g - f\tau$ характеризує загальне перевантаження системи, тобто умова $\frac{f-d}{a-g\tau} < b - g - f\tau$ вимагає, щоб ефективність імунної системи не перевантажувала її. Умова $\mu_c \tau \leq 1$ гарантує, що час формування каскаду популяції плазмоклітин не перевищує тривалість їх життя.

ВИСНОВКИ

У ході цієї кваліфікаційної роботи було розглянуто математичну модель вірусної динаміки з урахуванням запізнення у відповідних процесах. Проведене дослідження підтвердило важливість математичного моделювання вірусної динаміки для розуміння механізмів розвитку інфекційних захворювань та розробки стратегій їх лікування. Було показано, що використання диференціальних рівнянь із запізненням дозволяє точніше відтворювати реальні процеси, такі як формування каскаду плазматичних клітин, де часові затримки відіграють вирішальну роль. Проте такі моделі потребують спеціальних підходів до аналізу, оскільки класичні методи часто виявляються непридатними.

У роботі були розглянуті ключові аспекти дослідження таких систем – від теоретичних основ існування та єдиності розв'язків до практичних методів їхнього чисельного інтегрування. Зокрема, був досліджений метод кроків, метод Рунге-Кутти та інші чисельні підходи, які дозволяють ефективно працювати з рівняннями із запізненням. Особливу увагу приділено аналізу стійкості, де було продемонстровано застосування критерію Михайлова для систем із запізненням. Це дозволило виявити умови, за яких модель вірусної динаміки демонструє стійку поведінку, що є критично важливим для прогнозування довготривалості захворювання.

Результати роботи вказують на потребу подальшого вдосконалення чисельних методів і розширення їх застосування для більш складних моделей, таких як системи з кількома запізненнями або з рівняннями більшого порядку. Перспективним напрямком є інтеграція цих підходів у практичну медицину, наприклад, для оптимізації схем лікування або розробки вакцин. Таким чином, подальші дослідження в цій галузі можуть внести вагомий внесок у боротьбу з інфекційними хворобами та покращення громадського здоров'я.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хусаїнов Д. Я., Шатирко О. В. Динамічні системи з післядією : навч. посіб. Київ : ВПЦ «Київський університет», 2018. 153 с.
2. A.D. Polyanin, V.G. Sorokin, A.I. Zhurov, Delay Ordinary and Partial Differential Equations, CRC Press, Boca Raton–London, 2024.
3. Ruan S. On Nonlinear Dynamics of Predator-Prey Models with Discrete Delay. Miami : University of Miami, 2009.
4. Marchuk, G.I. Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases; Springer Science & Business Media: Berlin/Heidelberg, Germany, 2013.
5. Попович М. Г., Ковальчук О. В. Теорія автоматичного керування : Підручник. Київ : «Либідь», 2007. 656 с.
6. L. Keith Barker NASA-TM-78803 Mikhailov Stability Criterion for Time-delayed Systems : NASA, Scientific and Technical Information Office, Langley Research Center, 1979.
7. Belykh, L.N. Analysis of Some Mathematical Models in Immunology. М . : Nauka, 1988.

ДОДАТКИ

Додаток А

Приклади програмних реалізацій чисельних методів

Метод Ейлера:

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

tau = 0.05
b = 3*np.pi/(2*tau)
def phi(t):
    return np.sqrt(np.log(b))*np.cos(b*(t-tau))

x = np.sqrt(np.log(b))
t = 0
dt = 0.00001
t_end = 3

time = []
val = []

time.append(t)
val.append(x)
N = int(1/dt)
i = 0
while t < t_end:
    if((i-N) < 0):
        x += dt*phi(t)*np.exp(x*x+phi(t)*phi(t))
    else:
        x += dt*val[i - N]*np.exp(x*x+val[i - N]*val[i - N])
    time.append(t)
    val.append(x)
    t += dt
    i += 1
val = np.array(val)
plt.plot(time, val)
plt.show()
```

Метод середньої точки:

```

import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

tau = 0.05
b = 3*np.pi/(2*tau)
def phi(t):
    return np.sqrt(np.log(b))*np.cos(b*(t-tau))

x = np.sqrt(np.log(b))
t = 0
dt = 0.00001
t_end = 3

time = []
val = []

time.append(t)
val.append(x)
N = int(1/dt)
i = 0
while t < t_end:
    if((i-N) < 0):
        dx1 = dt*phi(t)*np.exp(x*x+phi(t)*phi(t))
        dx2 = dt*phi(t+dx1/2)*np.exp((x+dx1/2)*(x+dx1/2)+phi(t+dx1/2)*phi(t+dx1/2))
    else:
        dx1 = dt*val[i - N]*np.exp(x*x+val[i - N]*val[i - N])
        dx2 = dt*(val[i - N]+dx1/2)*np.exp((x+dx1/2)*(x+dx1/2)+(val[i -
N]+dx1/2)*(val[i - N]+dx1/2))
    x += dx2
    time.append(t)
    val.append(x)
    t += dt
    i += 1
val = np.array(val)
plt.plot(time, val)
plt.show()

```

Метод Рунге-Кутты:

```

import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

tau = 0.05
b = 3*np.pi/(2*tau)
def phi(t):
    return np.sqrt(np.log(b))*np.cos(b*(t-tau))

x = np.sqrt(np.log(b))
t = 0
dt = 0.00001
t_end = 3

time = []
val = []

time.append(t)
val.append(x)
N = int(1/dt)
i = 0
while t < t_end:
    if((i-N) < 0):
        dx1 = dt*phi(t)*np.exp(x*x+phi(t)*phi(t))
        dx2 = dt*phi(t+dx1/2)*np.exp((x+dx1/2)*(x+dx1/2)+phi(t+dx1/2)*phi(t+dx1/2))
        dx3 = dt*phi(t+dx2/2)*np.exp((x+dx2/2)*(x+dx2/2)+phi(t+dx2/2)*phi(t+dx2/2))
        dx4 = dt*phi(t+dx3)*np.exp((x+dx3)*(x+dx3)+phi(t+dx3)*phi(t+dx3))
    else:
        dx1 = dt*val[i - N]*np.exp(x*x+val[i - N]*val[i - N])
        dx2 = dt*(val[i - N]+dx1/2)*np.exp((x+dx1/2)*(x+dx1/2)+(val[i -
N]+dx1/2)*(val[i - N]+dx1/2))
        dx3 = dt*(val[i - N]+dx2/2)*np.exp((x+dx2/2)*(x+dx2/2)+(val[i -
N]+dx2/2)*(val[i - N]+dx2/2))
        dx4 = dt*(val[i - N]+dx3)*np.exp((x+dx3)*(x+dx3)+(val[i - N]+dx3)*(val[i -
N]+dx3))
    x += (dx1 + 2*dx2 + 2*dx3 + dx4) / 6
    time.append(t)
    val.append(x)
    t += dt
    i += 1
val = np.array(val)
plt.plot(time, val)
plt.show()

```