

Лекция 10

Аурулардың қарапайым математикалық моделінің сапалық талдауы. Стационарлық шешімдер.
Ауру динамикасының мүмкін түрлері

Мақсаты: Ауруларға организмнің жауап беру процесінің қарапайым математикалық моделінің стационарлық күйін зерттеу. Ауру динамикасының мүмкін түрлерін қарастыру.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Сонымен сызықтық емес қарапайым дифференциалдық теңдеулер жүйесіне келесідей болмақ:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F) V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m) \alpha V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_c (C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m.\end{aligned}\tag{2.44}$$

(2.44) теңдеулер жүйесіне $t = t_0$ үшін бастапқы шарттар қосылады. Әдетте, кешігуі бар теңдеулер үшін бастапқы шарттар $[t_0 - \tau, t_0]$ аралықта беріледі. Дегенмен, сипатталған процестердің биологиялық мәніне сәйкес, денеде t_0 сәтке дейін вирустар болған жоқ: $t < t_0$ үшін $V(t) \equiv 0$, сондықтан бастапқы шарттар t_0 нүктесінде беріледі. Кейінірек, осы типтегі теңдеулер үшін бастапқы шарттардың берілуі, $t < t_0$ үшін $V(t) \equiv 0$ дегенді білдіреді. Берілген жүйе үшін келесі шарттар орын алады:

$$V(t_0) = V_0, \quad C(t_0) = C_0,$$

$$F(t_0) = F_0, \quad m(t_0) = m_0. \quad (2.45)$$

(2.44) жүйесі (2.45) бастапқы шарттармен бірге *аурудың қарапайым математикалық моделі* деп аталады.

Стационарлық шешімдер. (2.44) теңдеулер жүйесіндегі стационарлық шешімдерін табу үшін жүйенің барлық оң жақ бөліктері нөлге теңестіріледі:

$$(\beta - \gamma F) V = 0,$$

$$\xi(m) \alpha V F - \mu_c (C - C^*) = 0,$$

$$\rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F = 0, \quad (2.47)$$

$$\sigma V - \mu_m m = 0.$$

Мұндағы $V(t - \tau) = V = \text{const}$, $F(t - \tau) = F = \text{const}$, C^* шамасы F^* -пен келесідей байланысады:

$$C^* = \mu_f F^* / \rho,$$

мұндағы C^* пен $F^* - V = 0$ жағдайындағы сау организм үшін C және F мәндері.

мұндағы C^* пен $F^* - V = 0$ жағдайындағы сау организм үшін C және F мәндері.

$$V = 0, C = C^*, F = F^* = \rho C^* / \mu_f, m = 0, \quad (2.48)$$

сау организмнің жағдайын сипаттайды. Бұл жағдайдың тұрақтылығын талдау үшін белгісіз функцияларды (2.48) тепе-теңдік күйден аз ауытқу арқылы қарастырылады:

$$V = V', C = C^* + C', F = F^* + F' \quad m = m'. \quad (2.49)$$

Бұл өрнектер (2.44) теңдеулер жүйесіне қойылады, V' , C' , F' және m' мәндері өте аз шама ретінде қарастырылады, екінші дәрежелі кіші шамалар ескерілмейді.

$$\begin{aligned} \frac{dV'}{dt} - (\beta - \gamma F^*) V' &= 0, \\ \frac{dC'}{dt} + \mu_c C' &= \alpha F^* V' (t - \tau), \\ \frac{dF'}{dt} + \mu_f F' &= \rho C' - \eta \gamma F^* V', \\ \frac{dm'}{dt} + \mu_m m' &= \sigma V'. \end{aligned} \tag{2.50}$$

Бұл теңдеулер жүйесі келесі бастапқы шарттармен шешіледі: $t = 0$ үшін:

$$V' = V_1, C' = C_1, F' = F_1, m' = m_1 \tag{2.51}$$

Бірінші теңдеудің шешімі $V' = V_1$ үшін келесі түрде болады:

$$V' = V_1 e^{(\beta - \gamma F^*)t}. \quad (2.52)$$

(2.52) шешімі келесі шарт орындалса

$$\beta < \gamma F^*. \quad (2.53)$$

уақыт бойынша нөлге ұмтылады. Осы шартты ескере отырып, шешім мына формада жазылады:

$$V' = V_1 e^{-(\gamma F^* - \beta)t} = V_1 e^{-\beta_1 t}, \quad (2.54)$$

Мұндағы $\beta_1 = \gamma F^* - \beta > 0$. $t > 0$ кезде V' нөлге тең емес болғандықтан, $[-\tau, 0)$ интервалында және сәйкесінше, барлық $t < \tau$ үшін $V'(t - \tau) = 0$ орындалады.

(2.50) жүйесіндегі екінші теңдеудің шешімі $t < \tau$ үшін келесідей жазылады:

$$C' = C_1 e^{-\mu_c t} \quad (2.55)$$

(2.44) теңдеуден алынған $t \geq \tau$ үшін $C'(\tau) = C_1 e^{-\mu_c \tau}$ бастапқы шартты және (2.54)-ке сәйкес $V'(t - \tau) = V_1 e^{-\beta_1(t - \tau)}$, ескере отырып, $C'(t)$ үшін шешім келесі түрде болады:

$\beta_1 \neq \mu_c$: жағдайында

$$C'(t) = C_1 e^{-\mu_c t} + \frac{\alpha F^*}{\mu_c - \beta_1} V_1 [e^{\beta_1(t - \tau)} - e^{-\mu_c(t - \tau)}]; \quad (2.56)$$

$\beta_1 = \mu_c$: жағдайында

$$C'(t) = C_1 e^{-\mu_c t} + \alpha F^* V_1 (t - \tau) e^{-\beta_1(t - \tau)}. \quad (2.57)$$

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Үшінші теңдеудің жалпы шешімінің түрі

$$F(t) = e^{-\mu_f t} \left[\int \rho C'(s) e^{\mu_f s} ds - \int \eta \gamma F^* V'(s) e^{\mu_f s} ds + A \right], \quad (2.58)$$

мұндағы A тұрақтысы сәйкес бастапқы шарттармен анықталады. Егер $\beta_1 > 0$ болса, $t \rightarrow \infty$ ұмтылғанда $F'(t) \rightarrow 0$. (2.56), (2.57) ұқсас құрылымы бар (2.50) жүйесінің төртінші теңдеуінің шешімі де дәл осылай алынады:

а) $\beta_1 \neq \mu_m$: жағдайында

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

б) $\beta_1 = \mu_m$: жағдайында

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

Сонымен, (2.48) стационар шешімінің барлық аз ауытқулары $\beta < \gamma F^*$ үшін уақыт өткен сайын нөлге ұмтылады, бұл шешімнің асимптотикалық тұрақтылығын білдіреді.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Ауру динамикасының мүмкін нысандары және олардың жіктелуі

(2.44) ауруға жауаптың моделін талдау белгілі бір коэффициенттер жиынтығында антигендер концентрация $V(t)$ шешімін сапалы бағалауға мүмкіндік береді. $V(t)$ шешімінің шекаралары болып табылатын екі шектік жағдай қарастырылады.

Ағза белгілі ерекшеліктері бар антиденелерді шығармайды деп қарастырылады, яғни барлық $t \geq 0$ және $\rho \equiv 0$ үшін $F(t) = F^0 = 0$. Бұл жағдайда $V(t)$ үшін теңдеу мынадай түрде болады:

$$\frac{dV}{dt} = \beta V.$$

Бұл теңдеудің шешімі келесідейтабылады:

$$V(t) = V^0 e^{\beta t},$$

мұндағы V_0 антигендердің $t = 0$ уақытындағы алғашқы концентрациясы

Органның зақымдану динамикасы келесі теңдеумен сипатталады:

$$\frac{dm}{dt} + \mu_m m = \sigma V^0 e^{\beta t},$$

$t = 0$ үшін $m = 0$ болса, оның шешімі:

$$m = \frac{\sigma V^0}{\beta + \mu_m} (e^{\beta t} - e^{-\mu_m t}).$$

Зақымдалған органда қалпына келтіру процестерінің болмауы, яғни $\mu_m = 0$ болса,

$$m = \frac{\sigma V^0}{\beta} (e^{\beta t} - 1)$$

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

және барлық $t \geq 0$

$$V = V^0 e^{\beta t}, \quad F = 0, \quad m = \frac{\sigma V^0}{\beta} (e^{\beta t} - 1). \quad (2.59)$$

мұндай шешім өлімге әкеліп соғатын ауруға сәйкес келеді, себебі антигендердің өсуін өтейтін факторлар жоқ. Қарастырылып отырған жағдай шектеулі болып табылады. Іс жүзінде мұндай жағдайлар өте сирек кездеседі. Алайда кейде иммундық жүйенің антигенге реакциясы соншалықты әлсіз болатыны сонша мұнда сипатталған мінсіз жағдай жақсы жақындату болып табылады. Бұл жағдай, мысалы, иммундық жүйесі антигенге қарсы реакциядан бас тартқан адамдарда немесе жүре пайда болған немесе туа біткен иммундық ақаулары бар, не кейбір қарт адамдарда орын алады.

Екінші шектеулі жағдай антиденелерді қалыптастыру механизмін қоспай антигендерге тән организмде болатын антиденелердің деңгейі организмге енген барлық антигендерді жою үшін жеткілікті болған кезде күшті иммундық жауап кезінде жүзеге асырылады. Бұл жағдайда $V(t)$ үшін теңдеу формасы келесідей:

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F) V,$$

мұнда $\beta \ll \gamma F$. V^0 жұқтырау дозасын кішкентай деп есептесе, F^* қалыпты антиденелердің деңгейімен анықталған F тұрақты мән ретінде қарастыруға болады.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Сонда жоғарыда келтірілген теңдеуді қайта жазуға болады:

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F^*) V,$$

және оның шешімі:

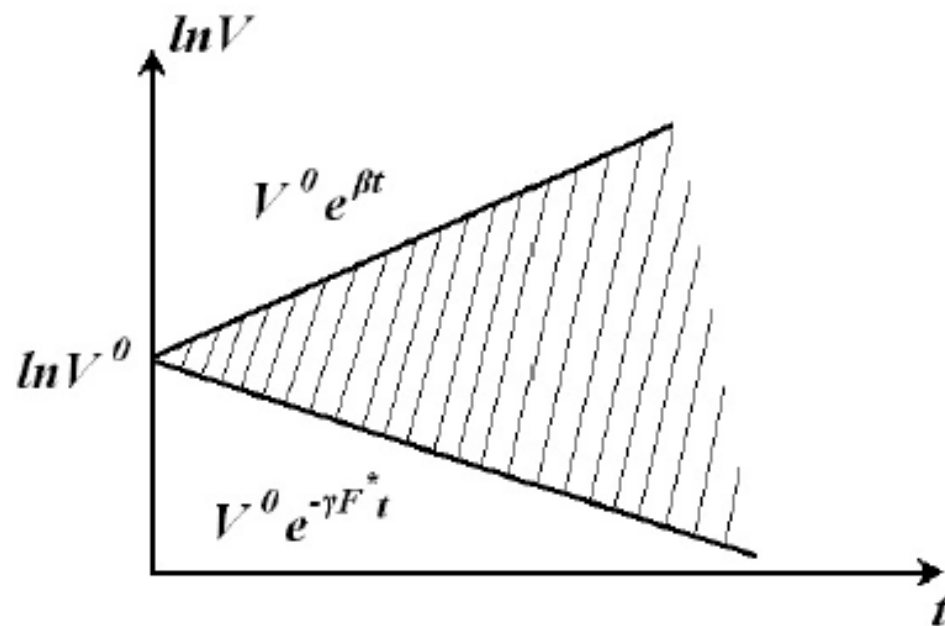
$$V = V^0 e^{-(\gamma F^* - \beta)t}.$$

Бұл организмдегі антигендердің популяциясы экспоненталық төмендейді. Шектеулі жағдайда ($\beta = 0$), шешім келесідей болады:

$$V = V^0 e^{-\gamma F^* t}.$$

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Сонымен, өлімге әкелетін және жоғары иммунологиялық тосқауылға сәйкес келетін екі шектеулі шешім табылды. Модельдік коэффициенттер мен бастапқы жағдайлар мәндерін ескере отырып, аурудың әртүрлі динамикасының тобы **3.7** суретте көрсетілген көлденең қимаға сәйкес келеді.



3.7 Сурет

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Арудың аз тривиальды динамикасын қарастырайық. $t = 0$ кезінде сау ағзаның V^0 антигендердің алғашқы дозасымен аруды жұқтыру басталып және $\beta > \gamma F^*$

орындалсын. Содан кейін (2.44) модельдің бастапқы шарттары мынадай түрге ие болады:

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

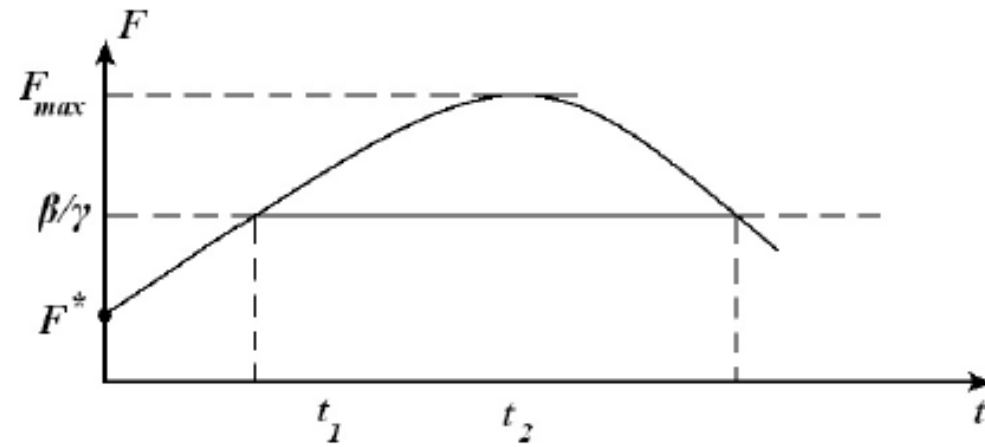
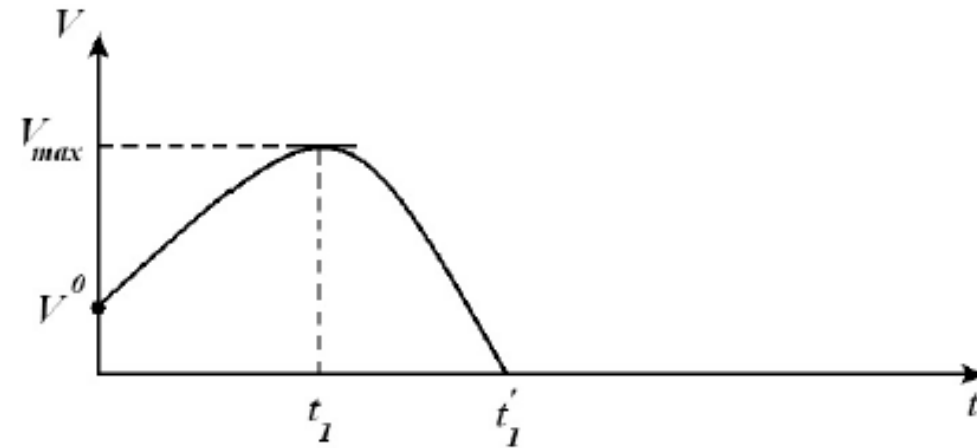
Антигендер концентрациясы $t > 0$ кезінде өседі, өйткені $\beta > \gamma F^*$, $t = 0$ нүктесінің маңында туынды $dV/dt > 0$. $t = t_1 > 0$ кезінде $V(t)$ өзінің максимумына жетеді, яғни $V(t_1) = V_{max}$, мұндағы $F(t_1) = \beta/\gamma$. $t > t_1$ үшін $F(t)$ β/γ деңгейінен асып кетеді және $F(t) > \beta/\gamma$ орындалғанша $V(t)$ азаяды, өйткені $dV/dt < 0$.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

(t_1, t_2) жеткілікті үлкен уақыт аралығында $F(t) > \beta/\gamma$ орындалады және $V(t)$ осы аралықта кіші мәндерге (іс жүзінде нөлге дейін) ұмтылады. Бұл жағдай 2.3.8 суретте көрсетілген. Бұл түрдегі шешімді аурудың өткір түрі деп аталады.

(t_1, t_2) интервалы жеткілікті тар болса, онда $t = t_2$, нүктесінде $F(t_2) = \beta/\gamma$ және кіші мәндерге түсіп үлгермей $V(t)$ өзінің минимумына V_{min} жетеді, ал $t > t_2$ үшін $V(t)$ қайтадан өсе бастайды, өйткені $t = t_1 + \varepsilon$ үшін $dV/dt > 0$ үшін, мұндағы ε - кіші шама. Болашақта бұл процесс өзгермейді және $V(t)$ -ның жергілікті максимум мен минимумының өзара ауысуы орын алады (2.3.9-сурет). Мұндай түрдегі шешім аурудың созылмалы түрі.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

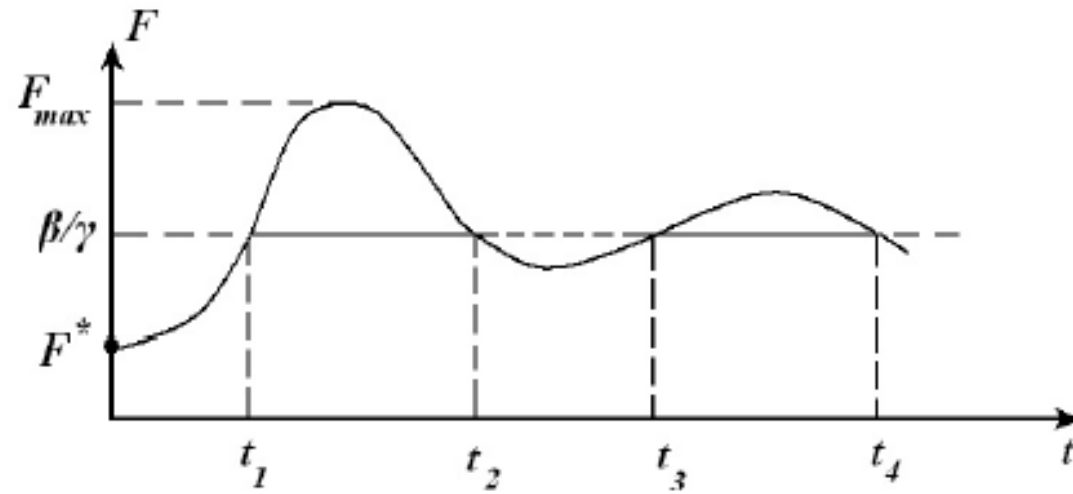
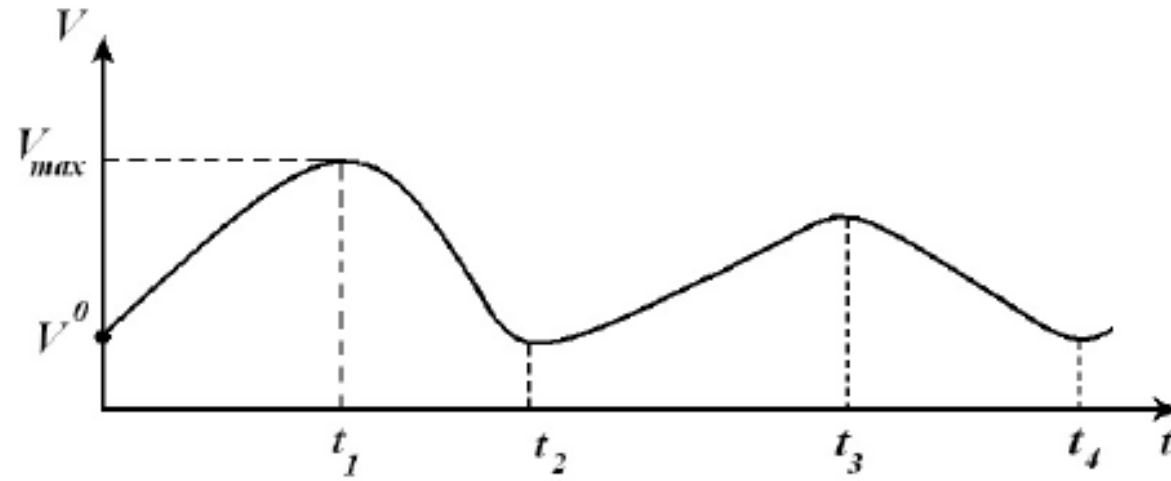


2.3.8

Биомедицинадағы математикалық
 моделдеу, қауымдастырылған
 профессор Маусымбекова С.Д.

Сонымен $\Delta t = t'_1 - t_1$ және $\Delta T = t_2 - t_1$ аралықтарының ұзақтығы арасындағы байланыс аурудың нәтижесін анықтайды. Егер $\Delta T > \Delta t$, онда бұл аурудың өткір түрі (сурет 2.3.8), егер $\Delta T = \Delta t$, онда бұл аурудың созылмалы түрі (2.3.9 сурет). Өндірілген F_{max} антиденелерінің максималды саны неғұрлым жоғары болса, $\Delta T = t_2 - t_1$ соғұрлым көп, демек, аурудың созылмалы түрінің пайда болу ықтималдығы аз.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**



2.3.9 Сурет

Биомедицинадағы математикалық
 моделдеу, қауымдастырылған
 профессор Маусымбекова С.Д.

Осылайша, аурудың түріне dV/dt антигендерінің туындысы теріс болуы және оның белгісі қаншадықты өзгермейтіндігі әсер етеді. Әлбетте, егер $V(t) > 0$ және $F(t) > \beta/\gamma$ кезінде $dV/dt < 0$. Ұсынылған модельде әрдайым $V(t) \geq 0$ тең болады және теңсіздік $V^0 = 0$ жағдайда ғана нөлге тең болады. Организмнің инфекциясы орын алған деп болжанғандықтан, яғни $V^0 > 0$ болса, онда dV/dt теріс мәнінің қажетті және жеткілікті шарты $F(t) > \beta/\gamma$ теңсіздігінің орындалуы болып табылады. Егер иммунологиялық тосқауыл өтілмесе ($V^0 < V$), онда келесі жағдайлар мүмкін:

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

1 жағдай	Шексіз үлкен уақыт аралығында $dV/dt < 0$. Осы түрдегі шешім аурудың субклиникалық түрі деп аталады. $\beta > \gamma F^* dV/dt > 0$ жағдайында t нөлге жақын және $V(t)$ артады. $t = t_1$ нүктесінде $V(t)$ максимумға жетеді, содан кейін төмендейді.
2 жағдай	(t_1, t_2) жеткілікті үлкен уақыт интервалында $dV/dt < 0$. Бұл аурудың өткір түрі (2.3.8-суретті қараңыз).
3 жағдай	(t_1, t_2) жеткілікті аз уақыт интервалында $dV/dt < 0$. Бұл аурудың созылмалы түрі (2.3.9 суретті қараңыз). Егер t_1 нүктесі болмаса, онда төртінші жағдай орын алады.
4 жағдай	Шексіз үлкен уақыт аралығында $dV/dt > 0$. Бұл өлімге әкелетін нәтижеге сәйкес келеді.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Сонымен, математикалық моделдеу есептің төрт түрлі шешімін бере алады, бұл шешімдерді ауру динамикасының формалары ретінде қарастыруға болады. Аурудың субклиникалық формасы организмнен антигендердің тұрақты түрде шығуымен айрықшалаанады., оның себебі антигендер иммундық бөгетті өте алмайды. Аурудың өткір формасы антигендер концентрациясының өте үлкен жылдамдықпен көбеюімен ерекшеленеді. Аурудың қайталанатын формасы үшін антигендердің нөл емес популяциясының бар екендігі және оның динамикасының бәсең болуы шарт. Ал өлімге әкелетін ауру формасы органның қатты зақымдануымен, оның өз функциясын орындай алмауымен байланысты.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Сұрақтар:

- Иммундық жауап беру жүйесін сипаттаңыз.
- Ауруларға организмнің жауап беру процесінің қарапайым математикалық моделін құруда негізгі белгісіздерді атаңыз.
- Аталған параметрлерге арнап теңдеулер құрыңыз.

Әдебиет: негізгі, қосымша.

1 Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии (изд. 2-е, испр. и дополн.) Издательство РХД, 2011 г. 560 стр. ISBN 978-5-93972-847-8.

2 Murry J.D. Mathematical Biology, New York, Springer-Verlag, 3d edition, vol. I, 2007, vol. II, 2008.

3. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. Москва, «Мир», 1983

4. Маусымбекова С.Д. Биомедицинадағы математикалық моделдеу. Қазақ университеті, 2018, Алматы.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**