

Лекция 12. Аурудың ең қарапайым моделінің сапалы  
талдауы. (дәріс беруші- қауымдастырылған  
профессор Маусымбекова С.Д.)

18 апреля 2024 г.

**Жалпы нәтижелер.** (15) теңдеулер жүйесі (16) бастапқы шарттармен бірге иммундық жауаптың фонында инфекцияның даму динамикасын сипаттайды. Теңдеулер жүйесінің барлық тұрақтылары теріс емес. Теріс емес бастапқы шарттар үшін  $t = t_0 = 0$ .

$$V_0 \geq 0, C_0 \geq 0, F_0 \geq 0, m_0 \geq 0. \quad (1)$$

Барлық  $t \geq 0$  үшін (15) — (16) теңдеулер жүйесінің шешімі бар және жалғыз.

**Стационарлық шешімдер.** (15) теңдеулер жүйесіндегі стационарлық шешімдерін табу үшін жүйенің барлық оң жақ бөліктері нөлге теңестіріледі:

$$\begin{aligned} (\beta - \gamma F) V &= 0, \\ \xi(m) \alpha V F - \mu_c (C - C^*) &= 0, \\ \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F &= 0, \\ \sigma V - \mu_m m &= 0. \end{aligned} \quad (2)$$

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.

$$V = 0, C = C^*, F = F^* = \rho C^* / \mu_f, m = 0, \quad (3)$$

сау организмнің жағдайын сипаттайды. Бұл жағдайдың тұрақтылығын талдау үшін белгісіз функцияларды (3) тепе-теңдік күйден аз ауытқу арқылы қарастырылады:

$$V = V', C = C^* + C', F = F^* + F', m = m'. \quad (4)$$

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

$$\begin{aligned} \frac{dV'}{dt} - (\beta - \gamma F^*) V' &= 0, \\ \frac{dC'}{dt} + \mu_c C' &= \alpha F^* V' (t - \tau), \\ \frac{dF'}{dt} + \mu_f F' &= \rho C' - \eta \gamma F^* V', \\ \frac{dm'}{dt} + \mu_m m' &= \sigma V'. \end{aligned} \quad (5)$$

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

$$V' = V_1, C' = C_1, F' = F_1, m' = m_1 \quad (6)$$

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

$$V' = V_1 e^{(\beta - \gamma F^*)t}. \quad (7)$$

(7) шешімі келесі шарт орындалса

$$\beta < \gamma F^*. \quad (8)$$

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

$$V' = V_1 e^{-(\gamma F^* - \beta)t} = V_1 e^{-\beta_1 t}, \quad (9)$$

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

$$C' = C_1 e^{-\mu_c t} \quad (10)$$

(??) теңдеуден алынған  $t \geq \tau$  үшін  $C'(\tau) = C_1 e^{-\mu_c \tau}$  бастапқы шартты және (9)-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

$$C'(t) = C_1 e^{-\mu_c t} + \frac{\alpha F^*}{\mu_c - \beta_1} V_1 [e^{\beta_1(t - \tau)} - e^{-\mu_c(t - \tau)}]; \quad (11)$$

$\beta_1 = \mu_c$  : жағдайында

$$C'(t) = C_1 e^{-\mu_c t} + \alpha F^* V_1 (t - \tau) e^{-\beta_1(t - \tau)}. \quad (12)$$

Үшінші теңдеудің жалпы шешімінің түрі

$$F(t) = e^{-\mu_f t} \left[ \int \rho C'(s) e^{\mu_f s} ds - \int \eta \gamma F^* V'(s) e^{\mu_f s} ds + A \right], \quad (13)$$

мұндағы  $A$  тұрақтысы сәйкес бастапқы шарттармен анықталады. Егер  $\beta_1 > 0$  болса,  $t \rightarrow \infty$  ұмтылғанда  $F'(t) \rightarrow 0$ . (11), (12) ұқсас құрылымы бар (5) 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, (3) стационар шешімінің барлық аз ауытқулары  $\beta < \gamma F^*$  үшін уақыт өткен сайын нөлге ұмтылады, бұл шешімнің асимптотикалық тұрақтылығын білдіреді.

### Ауру динамикасының мүмкін нысандары және олардың жіктелуі

(15) 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 келесідей табылады:

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

мұндағы  $V_0$  антигендердің  $t = 0$  уақытындағы алғашқы концентрациясы (инфекцияның дозасы). 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,

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

және барлық  $t \geq 0$

$$V = V^0 e^{\beta t}, \quad F = 0, \quad m = \frac{\sigma V^0}{\beta} (e^{\beta t} - 1). \quad (14)$$

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. Сонда жоғарыда келтірілген теңдеуді қайта жазуға болады:

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

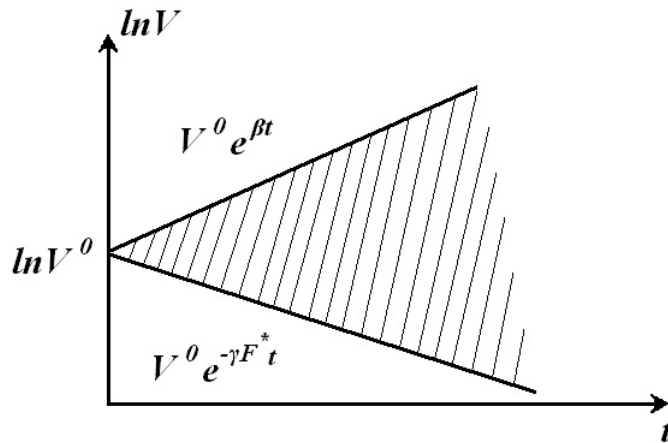
және оның шешімі:

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

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

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

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 2.3.7-суретте көрсетілген көлденең қимаға сәйкес келеді.



2.3.7-сурет

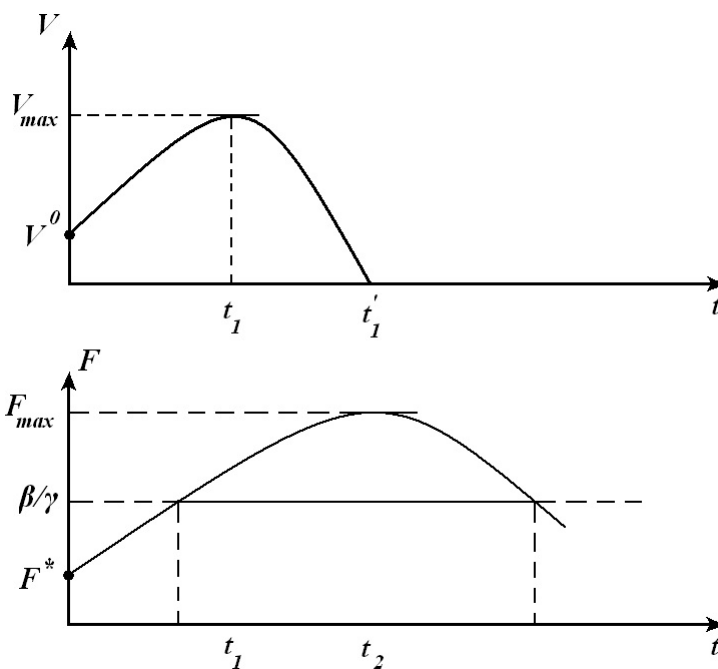
Аурудың аз тривиальды динамикасын қарастырайық.  $t = 0$  кезінде сау ағзаның  $V^0$  антигендердің алғашқы дозасымен ауруды жұқтыру басталып және  $\beta > \gamma F^*$  орындалсын. Содан кейін (??) модельдің бастапқы шарттары мынадай түрге ие болады:

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

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  $F(t)$   $\beta/\gamma$  деңгейінен асып кетеді және  $F(t) > \beta/\gamma$  орындалғанша  $V(t)$  азаяды, өйткені  $dV/dt < 0$ .

$(t_1, t_2)$  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.

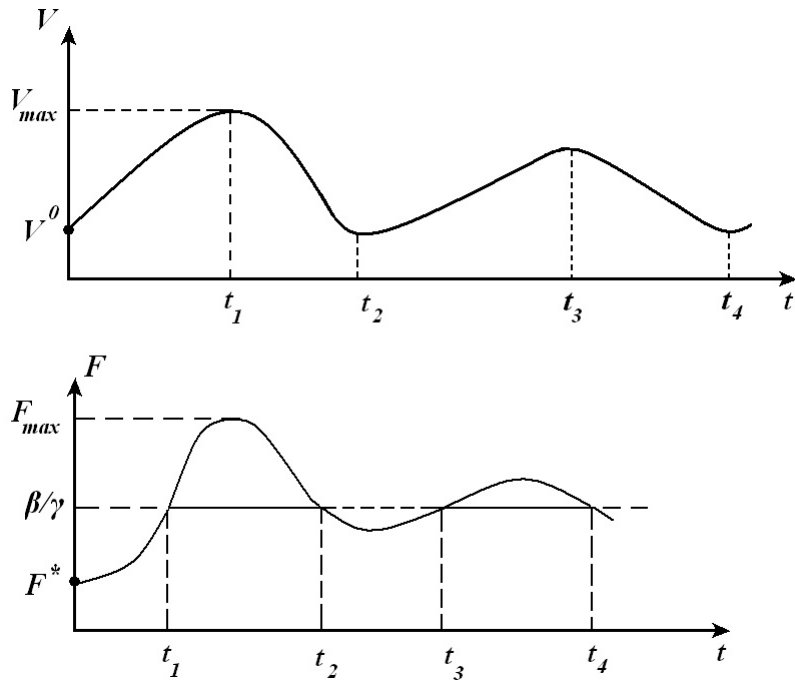
$(t_1, t_2)$  интервалы жеткілікті тар болса, онда  $t = t_2$  нүктесінде  $F(t_2) = \beta/\gamma$  және кіші мәндерге түсіп үлгермей  $V(t)$  өзінің минимумына  $V_{min}$  жетеді, ал  $t > t_2$  үшін  $V(t)$  қайтадан өсе бастайды, өйткені  $t = t_1 + \varepsilon$  үшін  $dV/dt > 0$  үшін, мұндағы  $\varepsilon$  - 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.



2.3.8-сурет

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.

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



2.3.9-сурет

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:

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.

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 айрықшаланады., 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.

## Сұрақтар:

1. Инфекциялық аурудың қарапайым математикалық моделін сипаттаңыз.
2. Жүйенің тепе-теңдік күйінің тұрақтылығын бағалаңыз.
3. Негізгі параметрлердің динамикасы негізінде жұқпалы аурудың математикалық моделінен туындайтын әр түрлі нәтижелерді сипаттаңыз.
4. Жұқпалы аурудың математикалық моделін жасау кезінде жасалған жорамалдарды дәлелдеңіз.
5. Негізгі параметрлерін талдау негізінде жұқпалы аурудың созылмалы түрін бағалаңыз.
6. Негізгі параметрлердің динамикасы негізінде жұқпалы аурудың мүмкін жағдайларын сипаттаңыз.

## Жаттығулар:

1.  $\beta < \gamma F^*$  жағдайындағы аурудың қарапайым моделінің теңдеулерінің сандық шешімін көрсету (індеттің субклиникалық түрі), сонымен қатар тиімді немесе «қалыпты» жауапты жағдайларды ( $\alpha\rho < \mu_c\eta\gamma$ ) және әлсіз жауап немесе «иммунитет тапшылығын» бөліп көрсетіңіз ( $\alpha\rho > \mu_c\eta\gamma$ ).
2. Белсенді (қалыпты) иммундық жауап инфекцияның дамуына жол бермеуі немесе оның дамуын жылдам тоқтатуы мүмкін екенін көрсетіңіз. Иммундық жауаптың бұл динамикасы аурудың өткір түрінің жазылумен аяқталуына келетін жағдайға ұқсайды.
3. Әлсіз иммундық жауап кезінде антигеннің ( $V_0 > V^*$ ) иммундық кедергіні асып кетуі организмнің жойылуына әкелетінін көрсетіңіз.
4. Аурудың өткір түрі. Иммунитеті қалыпты жүйесі бар ағзаның жағдайында аурудың өткір нысанының жазылу күйіне өтуін суреттейтін шешімді алыңыз. Бұл жағдайда  $\beta < \gamma F^*$ , демек, аурудың патогендеріне иммундық кедергі жоқ.
5. Аурудың гипертотоксикалық формасы. Иммундық тапшылыққа байланысты иммундық жауаптың кешігуі жағдайында болатын процессті суреттейтін модельдің сандық шешімін алыңыз. Айтылған жағдайда  $\tau d > \tau$ .



6. Аурудың созылмалы формасы. Аурудың созылмалы формасын суреттейтін математикалық модельдің сандық шешіміналыңыз: а)  $V(0)$  мөлшері аз шама жағдайында, б) антиген өсуінің қарқынына байланысты  $\beta$  ( $\beta_1 < \beta_2 < \beta_3$ ).
7. **Проект.** Дене температурасының аурудың динамикасына әсері.

**Әдебиеттер:**

1. J. R. Chasnov Mathematical Biology, The Hong Kong University of Science and Technology, Department of Mathematics, 2009– 113 P.
2. Г. Ю. Ризниченко Лекции по математическим моделям в биологии, Москва. Ижевск, НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2010 – 556 с.
3. Г. Марчук. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты, 3-е изд. М.: Наука, 1991. – 276 с.