

Лекция 8. Инфекциялық аурулар динамикасының
қарапайым модельдері. (дәріс беруші-
қауымдастырылған профессор Маусымбекова С.Д.)

Алматы, 2024

Қазіргі кезеңде жұқпалы аурулар адамдар ескеруге тиіс елеулі қатер болып қала береді. Төтенше жағдайларда инфекциялық ауруға шалдығу қаупінің динамикасын білу халықты, оның ішінде профилактикалық және емдік шаралар кешенін дер кезінде іске асыруға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, осы салада эксперименттерді адамдарға жүргізу мүмкін емес, сол себепті бір уақытта жүретін процестер мен құбылыстарды математикалық моделдеу алдыңғы қатарға шығады, оның негізіне сырқаттану туралы статистикалық ақпарат алынады. Аурудың таралуының сапалы болжамына тек сапалы математикалық моделдер негізінде қол жеткізеді. Бұл тарауда SI (S - сезімтал адамдар, Infective - жұқтырғандар) және SIR (Removed - қашықтағандар) секілді инфекциялық аурулар мен эпидемиялардың негізгі математикалық моделдері келтірілген. Бұл моделдер қазіргі уақытта әлемдік денсаулық сақтау ұйымдары пайдаланатын неғұрлым дәлірек моделдерді негіздейді, сонымен қатар аурудың болашақтағы таралуын болжау үшін де, аурудың алдын алу және жою стратегияларын әзірлеуге негіз болады. Сондай-ақ, тарауда Марчук жасаған иммунологиядағы математикалық моделдер келтірілген. Кейбір әдебиеттерде «жұқпалы ауру» термині астында биоценоз мүшелері арасында қалыптасқан қарым-қатынас алынады, оның бірі (антиген) патоген механизмдері арқылы екіншісінде өмір сүре алады, ал бұл (организм) иммундық жүйе арқылы патогендік әрекетке қарсы тұра алады. Жұқпалы аурулардан қорғаудың басты жолдарының бірі – иммунитет жүйесі, оның басты функциясы адам денесінің ішкі ағзасының генетикалық тұрақтылығын сақтау және оның барлық жүйелерінің қалыпты жұмыс істеуін қамтамасыз ету болып табылады.

0.0.1 Жұқпалы аурудың SI моделі

Жұқпалы аурудың ең қарапайым моделі адамдарды S -сезімтал және I - жұқтырған деп бөледі. Сезімтал адамдар сау екенін, ал жұқтырған адамдар ауырып кеткенін елестету қиын емес. Сезімтал адам жұқтырған адаммен байланысу арқылы ауруды жұқтырыуы мүмкін. Келтірілген моделдерде зерттелген популяция бірімен бірі жақсы араласады деп есептелінеді, сондықтан әр адамның басқа адаммен байланыс мүмкіндігі бірдей. SI моделіне арналған дифференциалдық теңдеуді құру Δt кезінде жұқпалы болатын адамдардың санынан басталады. $\beta \Delta t$ - кездейсоқ жұқтырған адам кездейсоқ сезімтал адамға Δt уақытында ауруды жұқтыру ықтималдығы болсын. Содан кейін, S сезімтал және I инфекциялық адамдар саны, Δt уақыт аралығында жаңадан жұқтырған адамдардың саны $\beta \Delta t S I$ болып табылады, сонымен:

$$I(t + \Delta t) = I(t) + \beta \Delta t S(t) I(t),$$

$\Delta t \rightarrow 0$ ұмтылғанда

$$\frac{dI}{dt} = \beta S I. \quad (1)$$

Туылу және өлім-жітімді ескермеген жағдайда популяциядағы жеке тұлғалар саны N , ендеше $S + I = N$ деп санауға болады. (1) – теңдеудің келесі түрде қайта жазуға

болады:

$$\frac{dI}{dt} = \beta NI (1 - I/N),$$

Бұл өсу жылдамдығы βN және өткізу қабілеті бар - N логистикалық теңдеу болып табылады. Сондықтан, $t \rightarrow \infty$ ұмтылғанда $I \rightarrow N$, яғни популяция толық жұқтырылған болады. SI моделі жұқтырған адам қайта қалпына келіп, қайтадан сезімтал бола алатындай SIS үлгісіне дейін кеңейтілуі мүмкін. Вирус жұқтырғанның Δt уақытында қалпына келу ықтималдығы $\gamma \Delta t$ ретінде беріледі. Содан кейін Δt уақытында қалпына келтірілген жұқтырғандардың жалпы саны $I \times \gamma \Delta t$ ретінде беріледі, бұл жағдайда:

$$I(t + \Delta t) = I(t) + \beta \Delta t S(t) I(t) - \gamma \Delta t I(t)$$

$\Delta t \rightarrow 0$ ұмтылғанда,

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \quad (2)$$

$S + I = N$ ескеріп, S -ті (2) теңдігінен алып тастауға болады, онда қайта пайда болу қатынасы келесідей болмақ:

$$R_0 = \beta N / \gamma.$$

(2) теңдеуі қайта жазылады:

$$\frac{dI}{dt} = \gamma (R_0 - 1) I (1 - I/N (1 - 1/R_0))$$

Бұл да өсу қарқыны $\gamma (R_0 - 1)$ және $N (1 - 1/R_0)$ өтімділік қабілеті бар логистикалық теңдеу болып табылады. Егер ауру өсім қарқыны теріс болса, яғни $R_0 < 1$ болса, ауру басталмайды және өсу жылдамдығы оң болса, яғни $R_0 > 1$ эндемиялық болады. Эндемиялық ауру үшін $R_0 > 1$ болса, жұқтырған адамдар саны өтімділік қабілетке жақындайды: $t \rightarrow \infty$ ұмтылғанда, $I \rightarrow N(1 - 1/R_0)$. Қайта пайда болу коэффициенті R_0 - ге биологиялық түсіндірме беруге болады. $l(t) - t = 0$ кезінде бастапқыда жұқтырған адам t уақытында әлі де жұқтырылған болуының ықтималдығы. $t + \Delta t$ уақытында жұқтырылу ықтималдығы t кезіндегі жұқтырылу ықтималдығына Δt уақыт аралығында қалпына келмеу ықтималдығын көбейткенге тең, яғни:

$$l(t + \Delta t) = l(t)(1 - \gamma \Delta t).$$

$\Delta t \rightarrow 0$ ұмтылғанда,

$$\frac{dl}{dt} = -\gamma l.$$

$l(0) = 1$ бастапқы шарт орындалған кезде теңдеу шешімі келесідей анықталады:

$$l(t) = e^{-\gamma t}$$

Екінші рет жұқтырғандардың күтілетін саны келесі ықтималдылықпен анықталады: t уақытында алғашқы жұқтырылғандар саны өзгермейді, Δt уақытында екінші қайта

жұқтырғандар санына көбейтіледі, яғни $l(t) \times S(t) \beta \Delta t$. Бір адамнан қайта жұқтырғандардың жалпы саны популяция санынан (N) аз болады. Демек, бір жұқтырғаннан тараған екінші қайта жұқтырғандардың саны келесі теңдеумен анықталады:

$$\int_0^{\infty} \beta l(t) S(t) dt \approx \beta N \int_0^{\infty} l(t) dt = \beta N \int_0^{\infty} e^{-\gamma t} dt = \frac{\beta N}{\gamma} R_0,$$

Инфекция активті болған жағдайда $S(t) \approx N$. Егер бір жұқтырған индивидуум бірден артық екінші қайта жұқтырғандарды тудыратын болса, $R_0 > 1$ және ауру эндемиялық болады.

Жұқпалы аурулардың таралуы көптеген өзара әрекеттесетін факторлармен байланысты күрделі процесс болып табылады. Математикалық эпидемиологияның негізгі рөлі – патогендердің таралуына арналған моделдер жасау. Бұл моделдер аурудың таралуының күрделі динамикасын түсіну үшін математикалық негіз болып табылады. Келесі бөлімде классикалық SIR моделі сипатталады.

0.0.2 SIR эпидемия моделі

1927 жылы алғаш рет Кермак және Маккендрик жариялаған SIR моделі инфекциялық аурудың таралуының ең танымал математикалық моделі болып табылады. Бұл жерде популяциядағы жеке тұлғалардың үш түрі бар: сезімталдар – S , жұқтырылғандар – I және қашықтағандар – R (removed). Қашықтағандар қандай да бір себептермен сезімтал емес және жұқтырылмайды. Мысалы, олар аурудан сауықандар, егілгендер, немесе популяцияның қалған бөлігінен оқшауланғандар немесе осы аурудан қайтыс болғандар.

Сәйкес дифференциалдық теңдеулер жүйесі келесідей болады:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI,$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I,$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I,$$

$S + I + R = N$ – популяцияның тұрақты саны. Ыңғайлы болу үшін теңдеулер жүйесі өлшемсіз түрге келтіріледі, мұнда N – популяция саны үшін характерлік өлшем, уақыт үшін характерлік өлшем – γ :

$$\bar{S} = \frac{S}{N}, \quad \bar{I} = \frac{I}{N}, \quad \bar{R} = \frac{R}{N}, \quad \bar{t} = \gamma t,$$

Қалпына қайта келу жылдамдығының негізгі параметрі келесідей анықталады:

$$R_0 = \beta N \gamma \tag{3}$$

SIR үлгісінің өлшемсіз теңдеулері мына түрде қайта жазылады:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{S}}{dt} &= -R_0\bar{S}\bar{I}, \\ \frac{d\bar{I}}{dt} &= R_0\bar{S}\bar{I} - \gamma\bar{I}, \\ \frac{d\bar{R}}{dt} &= \bar{I},\end{aligned}\tag{4}$$

$\bar{S} + \bar{I} + \bar{R} = 1$ - өлшемсіз шектеу.

$(\hat{S}_*, \hat{I}_*, \hat{R}_*)$ - (4) жүйесінің стационарлық нүктелері болсын.

$$d\hat{S}/d\hat{t} = d\hat{I}/d\hat{t} = d\hat{R}/d\hat{t} = 0$$

деп болжап, $d\hat{R}/d\hat{t} = 0$ теңдеуінен $\hat{I} = 0$ алынады. Онда $\hat{I} = 0$ болғанда, $\hat{R} = 1 - \hat{S}$ теңдігі орындалады және барлық стационарлық нүктелер $(\hat{S}_*, \hat{I}_*, \hat{R}_*) = (\hat{S}_*, 0, 1 - \hat{S}_*)$ түрінде беріледі.

Біріншіден, эпидемия қандай жағдайда болады? Екіншіден, егер індет пайда болса, онда халықтың қандай бөлігі ауырады? Айтылған екі маңызды мәселені шешу үшін SIR моделі қарастырылады. Эпидемия зардап шеккен халықтың аздаған саны сезімтал популяцияға араласып инфекция жұқтырғандар санының едәуір көбеюіне әкеліп соқтырғанда пайда болады. Стационарлық нүктенің тұрақтылығын анықтауға болады. Сызықты тұрақтылық мәселесі тек (4) –жүйесіндегі \hat{I} - ге арналған теңдеуді ескере отырып шешілуі мүмкін. $\hat{I} \ll 1$ және $\hat{S} = \hat{S}_*$ болғандықтан:

$$\frac{d\hat{I}}{d\hat{t}} = (R_0\hat{S}_* - 1)\hat{I},$$

— зардап шеккен популяция үлесі, егер $R_0\hat{S}_* - 1 > 0$ болса эпидемия пайда болады. (3) жағдайында және $\hat{S}_0 = S_0/N$, мұндағы S_0 сезімтал адамдардың бастапқы саны, егер $R_0\hat{S}_0 = \frac{\beta S_0}{\gamma} > 1$ шарты орындалса эпидемия туындайды, яғни сезімтал адамдарға енгізілген жұқтырған бір адам орта есеппен бірнеше адамға зиян келтіреді.

Екінші сұраққа жауап. Мысалы барлық бастапқы халық ауруға сезімтал деп болжанса, $\hat{S}_0 = 1$. (4) теңдеулерінің шешімі уақыт бойынша стационарлық нүктеге (жұқтырғандардың саны нөлге тең болады) асимптоталық түрде жақындайды деп күтілуде, және бұл стационарлық нүкте $(\hat{S}, \hat{I}, \hat{R}) = (1 - R_\infty, 0, R_\infty)$ деп анықталады, R_∞ - халықтың ауыратын үлесіне тең. Сандық нәтиже алуда (4) теңдеуінің келесі түрін пайдаланған дұрыс. Ереже бойынша

$$d\hat{S}/d\hat{t} = \left(d\hat{S}/d\hat{R} \right) \left(d\hat{R}/d\hat{t} \right)$$

, олай болса:

$$\frac{d\hat{S}}{d\hat{R}} = \frac{d\hat{S}/d\hat{t}}{d\hat{R}/d\hat{t}} = -R_0\hat{S},$$

Бдырау әдісімен интегралданады:

$$\int_1^{\hat{R}-\hat{R}_\infty} \frac{d\hat{S}}{\hat{S}} = -R_0 \int_0^{\hat{R}_\infty} d\hat{R},$$

яғни \hat{R}_∞ үшін келесі теңдеу алынады:

$$1 - \hat{R}_\infty - e^{-R_0\hat{R}_\infty} = 0,$$

Бұл теңдеу Ньютон әдісімен шығарылады:

$$F(\hat{R}_\infty) = 1 - \hat{R}_\infty - e^{-R_0\hat{R}_\infty},$$

$$F'(\hat{R}_\infty) = -1 + R_0e^{-R_0\hat{R}_\infty};$$

Шешім келесі түрде анықталады:

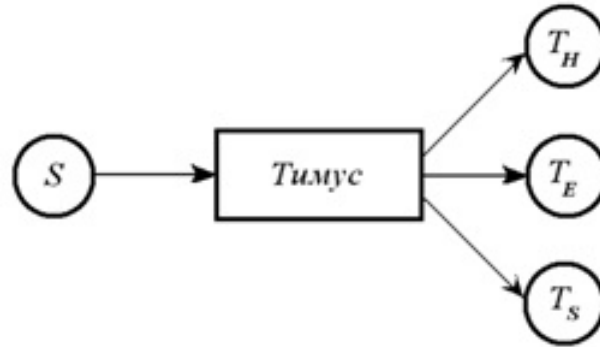
$$\hat{R}_\infty^{n+1} = \hat{R}_\infty^n - \frac{F(\hat{R}_\infty^{(n)})}{F'(\hat{R}_\infty^{(n)})}$$

Бұл шешім тұрақты R_0 және бастапқы $R_\infty^{(0)}$ шарты үшін алынған.

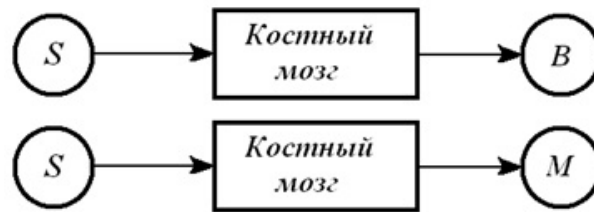
0.0.3 Аурулардың қарапайым математикалық моделін құру

Бұл бөлімде Марчук ұсынған иммундық жауап беру жүйесінің сипаттамасы беріледі. Иммундық-компонентті жасушалардың (лимфоциттер және лейкоциттер) негізін қалаушылар, қан жасушаларының негізін қалаушылар тәрізді сүйек кемігінде өндіріледі. Бұл клеткаларды S деп белгіленеді. Бұл клеткалардың бір бөлігі айыр безіне түскен кезде T — лимфоциттер клондарының түзуілуіне себеп болады, олар өз кезегінде T_h лимфоциттер көмекшілеріне, T_e лимфоциттер эффекторына (киллер) және T_c лимфоциттер супрессорына бөлінеді (2.3.1-сурет).

Сүйек кемігі жасушаларының тағы бір бөлігі B лимфоцит негізін қалаушыларды құрастырады, олар өз кезегінде B лимфоциттеріне айналады. Бағаналы клеткаларының бір бөлігі сүйек кемігінде қалып, жетілген макрофагтарға және перифериялық қан лейкоциттерінің басқа түрлеріне айналады (2.3.2-сурет). T лимфоциттердің популяциясының әрқайсысы иммундық процесте өздерінің функциясын орындайды. Осылайша, T_h лимфоцит-көмекшілер арнайы антигенмен өзара әрекеттесіп B жасушаларының плазмалық жасушаларға айналдыруына ықпал етеді. T_e лимфоциттер эффекторлар негізінен ағзадағы жасушалардың генетикалық тазалығына жауап береді. Олар



2.3.1-сурет



2.3.2-сурет

мутация немесе антиген нәтижесінде генетикалық құрылымын өзгертіп, бұзылған жасушаларды құртады. T_c — супрессорлар дененің өз антигендері мен организмдегі түрлі антигендерге сезімталдық деңгейін сақтайды. Иммундық реакцияны реттеуде де супрессорлар үлкен рөл атқарады. B — лимфоциттер мен макрофагтар әртүрлі функцияларымен ерекшеленеді.

Сау организмде антигендерді байланыстыратын және бейтараптандыратын қабілетті иммуноглобулиндерді шығаратын плазма жасушаларының пайда болуы үнемі орын алады. Бактериялы немесе вирустық ауру организмге еніп кеткен антигендер иммундық жүйеден тығыз түрде көрсетілген реакцияға тап болмайынша, аурудың жасырын даму кезеңін болжайды. Осы кезеңде иммундық жүйе арнайы антигеннің бейтараптандыру реакциясына бейімделеді. Оның мәні мынада: антителогенез процесі жасушалардың үш түрінің: макрофаг, B — лимфоцит, T — лимфоцит бірлескен операциясы болып табылады. Антигенді беретін негізгі жасуша - макрофаг. M — макрофаг жасушалары V — антигенін кездестіріп, оларды жұтып қояды, өңдейді, содан кейін макрофагтар оның бетінде антигендік детерминанттар құрсауын құрайды. Бұл жағдай 2.3.3-суретте бейнеленген.

Макрофагдар бұл құрсауды B — лимфоциттерге береді, нәтижесінде V — антигендік детерминанттарды — лимфоциттердің бетіне байланыстырады (2.3.4-сурет).

Плазма жасушаларының клондарының қалыптасуының мұндай каскадты процесі бірнеше сағаттан бірнеше күнге дейін созылады (2.3.6-сурет).

Осылайша, антителигенез процессіне B -лимфоциттерді қосу үшін, T_h лимфоцит-көмекшілер арқылы беттік рецепторлардың антигенге қосылу арқылы пайда болатын сигналдар кешені қажет.

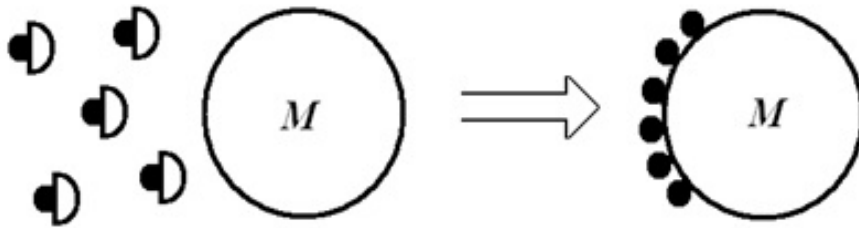
Иммунитеттің жоғарыда аталған процесі гуморальдық деп аталады, бірақ қайтадан пайда болған немесе сыртқы жасушаларды бұзатын T_e лимфоциттерінің көмегімен орындалатын жасушалық иммунитет организм үшін маңызды болып табылады. Қолданыстағы математикалық моделдер антигенге иммундық жауаптың келесі классификациясын болжайды: субклиникалық үлгі, қалпына келудің өткір түрі, өлімге әкелетін нәтиже, созылмалы үлгі.

Иммунитеттің жауабын сипаттайтын жұқпалы аурудың ең қарапайым математикалық моделі иммундық жауапқа тартылған компоненттердің әрқайсысы үшін баланстық қатынастардың негізінде құрылады. Ең қарапайым моделді құру кезінде антиген проблемасына қатысты жасушалық және гуморальдық иммунитеттер арасында айырмашылық болмайды. Бұл модельде дененің иммундық жауап өнімдерін қолданатын макрофагтардың жеткілікті қорлары, сондай-ақ иммундық жүйенің қалыпты жұмыс істеуі үшін қажетті басқа да арнайы емес факторлар бар деп болжанады. Модельде үш компонент қарастырылған: антиген, антиденелер және антиденелерді шығаратын плазмалық жасушалар. Антигендер ретінде патогендік бактериялар немесе вирустар әрекет етеді. Ауырған кезде антигендер шабуылына ұшыраған органның зақымдану дәрежесі өте маңызды, себебі ол иммундық жүйенің белсенділігінің төмендеуіне әкеледі. Бұл математикалық модельдерде көрініс табуы керек.

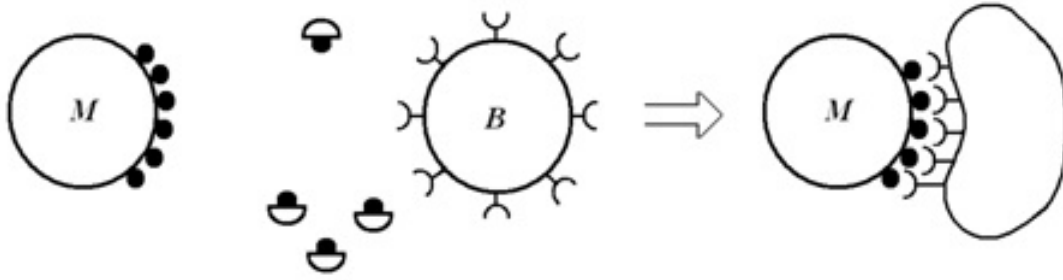
Жұқпалы аурулардың негізгі факторлары: $V(t)$ - көбейіп отыратын патогенді антигендердің концентрациясы, $F(t)$ - антиденелердің концентрациясы. Антиденелер деп антигендерді (иммуноглобулиндер, жасушалардың рецепторлары) бейтараптандыратын иммундық жүйенің субстраттары айтылады. $C(t)$ - плазмалық жасушалардың концентрациясы, $m(t)$ - зардап шеккен органның салыстырмалы сипаттамасы.

Денедегі антигендердің санының өзгеруін сипаттайтын теңдеудің формасы:

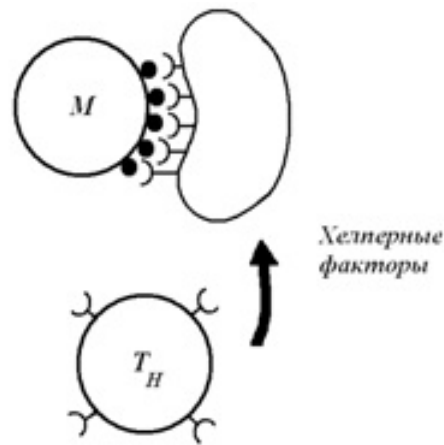
$$dV = \beta V dt - \gamma FV dt, \quad (5)$$



2.3.3-сурет



2.3.4-сурет



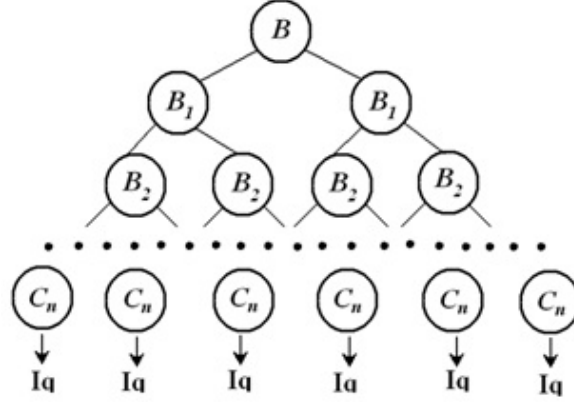
2.3.5-сурет

Бұл жерде теңдеудің сол жағындағы бірінші мүше антигендердің dt уақыт аралығында dV өсуін сипаттайды. Ол V және *антигендердің көбею коэффициенті* деп аталатын белгілі бір санға β пропорционалды. $\gamma FV dt$ - dt уақыт аралығында F антиденелер арқылы бейтараптандырылған антигендердің санын сипаттайды, γ - антиденелерді антигендермен кездескен кездегі бейтараптандыру ықтималдығына байланысты коэффициент. (5) қатынасты dt -ға бөлу арқылы келесі теңдеу алынды:

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F) V. \quad (6)$$

Плазма жасушаларының каскадтық популяциясының қалыптасуының ең қарапайым гипотезасын қолдану арқылы плазмадағы клеткалардың қалыпты деңгейден C^* жоғары деңгейін сипаттайтын теңдеу алынады. Сау денеде плазма жасушаларының тұрақты деңгейі:

$$d(C - C^*) = dC = Q(t - \tau) dt, \quad (7)$$



2.3.6-сурет

$$Q(t) = \alpha FV. \quad (8)$$

Толық теңдеудің формасы:

$$dC = \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) dt - \mu_c(C - C^*) dt. \quad (9)$$

(9) теңдеудің оң жақтағы бірінші мүшесі плазма жасушаларының генерациясын сипаттайды, τ — плазма жасушаларының каскадының қалыптасу уақыты, α — антиген-антиденің кездесу ықтималдығын ескеретін, каскадтық реакцияның және жаңадан пайда болған жасушалардың саны ықтималдығын ескеретін коэффициент. Теңдеудің оң жағындағы екінші мүшесі қартаюға байланысты плазма жасушаларының санының азайуын сипаттайды, μ_c — олардың өмір сүру ұзақтығына қарсы коэффициент. (9) қатынасын dt -ға бөлу арқылы келесі теңдеу алынады:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_c(C - C^*). \quad (10)$$

Антигендермен әрекеттесетін антиденелер санының балансына арналған теңдеу келесі қатынастан туындайды:

$$dF = \rho C dt - \eta \gamma FV dt - \mu_f F dt. \quad (11)$$

$\rho C dt$ - dt уақыт аралығында плазмалық жасушалар арқылы антиденелерді генерациялауды сипаттайды, ρ - бір плазмалық жасуша арқылы антиденелерді өндіру жылдамдығы болса, $\eta \gamma FV dt$ антигендер салдарынан dt уақыт аралығында антиденелер санының азайуын сипаттайды. (η бір антигенді бейтараптандыруға қажетті антиденелердің саны). $\mu_f F dt$ - үшінші мүше - қартаюға байланысты антиденелердің популяциясының төмендеуін сипаттайды, мұндағы μ_f - антиденелердің ыдырау уақытына кері пропорционалды коэффициент. (11) қатынасты dt - ға бөлу арқылы келесі теңдеу алынады:

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V) F. \quad (12)$$

Нысана органның зақымдалуымен байланысты гипотеза мұндай органның өнімділігі нысана органның зақымдануының салыстырмалы сипаттамасына арналған теңдеуді сараптауға әкеледі. Келесі Формула бойынша m мәнін енгіземіз:

$$m = 1 - \frac{M'}{M}. \quad (13)$$

Бұл нысана органның зақымдануының салыстырмалы сипаттамасы болады, мұнда M — сау органның сипаттамасы (массасы немесе ауданы), ал M' — зақымдалған органның сау бөлігінің сипаттамасы. Зақымдалмаған орган үшін бұл табиғи түрде "нөлге" тең және толық зардап шеккен орган үшін ол "бірге" тең болады. Моделге төртінші теңдеу келесідей енгізіледі.

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m. \quad (14)$$

(14) теңдеудің бірінші мүшесі органның зақымдану дәрежесін сипаттайды. dt уақыт аралығы үшін, зардап шеккен органның салыстырмалы мөлшерінің ұлғаюы - σV мүшесі арқылы сипаттатын антигендердің мөлшеріне пропорционалды, мұндағы σ - әр аурудың өзіне тән тұрақты. Бұл сипаттаманың төмендеуі ағзаның қалпына келтіру қызметінің арқасында туындайды. Бұл мүше μ_m пропорционалды коэффициенті бойынша m -нен тәуелді болады, ол өз кезегінде органның қалпына келтіру кезеңіне e есе кері мәнді сипаттайды. Бұл модельде органдардың зақымдалу коэффициентін өнімділікпен ауыстыру арқылы теңдеуінде зақымдану факторын ескеруге болады.

Осылайша, сызықтық емес қарапайым дифференциалдық теңдеулер жүйесіне келесідей болмақ:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F) V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m) \alpha V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_c (C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V) F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m. \end{aligned} \quad (15)$$

(15) 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:

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

$$F(t_0) = F_0, m(t_0) = m_0. \quad (16)$$

(15) жүйесі (16) бастапқы шарттармен бірге *аурудың қарапайым математикалық моделі* деп аталады. (15) жүйесі үшін бастапқы уақыт $t_0 = 0$ қабылданады және болашақта бастапқы шарттар теріс емес деп саналады, ал моделдің барлық параметрлері тұрақты және оң болып табылады.

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.