

## МОДЕЛИРОВАНИЕ СТОХАСТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ НЕЛИНЕЙНОЙ СИСТЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ, ОПИСЫВАЮЩИХ ДИНАМИКУ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Представлены результаты программной реализации численного алгоритма решения стохастических дифференциальных уравнений, описывающих динамику развития инфекционных заболеваний на клеточном уровне, основанного на унифицированном разложении Тейлора - Ито по повторным стохастическим интегралам с их последующей аппроксимацией с помощью полиномиальной системы функций.**

**Ключевые слова:** иммунный ответ, стохастическая модель, математическое моделирование.

### Введение

Инфекционные заболевания являются одной из важных экологических проблем, при определенных условиях становясь значимыми факторами снижения численности человеческих популяций и представляя серьезную опасность для регионов, где они возникают. Предрасположенность к ряду инфекционных заболеваний нарастает в результате снижения функций иммунной системы, связанных с поддержанием постоянства внутренней среды организма человека и обеспечением нормального функционирования всех его систем. Для исследования наиболее важных физиологических процессов, сопровождаемых сложной и многокомпонентной последовательностью реакций, направленных на распознавание, запоминание, элиминацию возбудителя из организма и восстановление гомеостаза, широко используется математическое моделирование.

Анализ математической модели динамики инфекционных заболеваний в детерминированной постановке не является достаточным, поскольку в реальной системе, описывающей общие закономерности иммунного ответа организма человека при инфекционных заболеваниях, существуют случайные флуктуации, обусловленные внешними случайными воздействиями и внутренними источниками шумов. Исследование характеристик стохастических колебаний на основе численного решения нелинейной системы дифференциальных уравнений, описывающих динамику иммунного ответа при инфекционных заболеваниях, позволяет получить больше информации о протекании заболевания с учетом индивидуальных особеннос-

тей больного, что обуславливает актуальность исследований в данном направлении.

### Базовая математическая модель иммунного ответа при инфекционных заболеваниях

Базовая модель развития инфекционного заболевания, предложенная Г.И. Марчуком, основана на принципах функционирования гуморальной иммунной системы организма человека, фундаментальные механизмы которой сформулированы в клонально-селекционной теории Ф. Бернета [1].

Описывая изменение численности клеточных популяций, участвующих в процессе иммунного ответа, на отрезке времени  $[t_0, T]$ , где  $t_0 = 0$  – момент инфицирования, с учетом повреждения и регенерации органов, базовая модель развития инфекционных заболеваний представлена нелинейной системой дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \beta V - \gamma F V, \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta \gamma F V - \mu_f F, \\ \frac{dC}{dt} &= \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_c (C - C^*), \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m, \end{aligned} \quad (1)$$

с начальными условиями

$$V(0) = V^0, \quad F(0) = F^0, \quad C(0) = C^0, \quad m(0) = m^0 \quad (2)$$

и фазовыми ограничениями

$$V(t) \geq 0, \quad F(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad m(t) \geq 0, \quad (3)$$

где переменная  $V = V(t)$  характеризует инфекционное начало (антигены), переменные  $C = C(t)$ ,  $F = F(t)$  – защитные силы организма

(плазматические клетки и антитела соответственно),  $m = m(t)$  ( $0 \leq m(t) \leq 1$ ) – степень поражения организма. Наличие постоянного запаздывания в правой части системы дифференциальных уравнений (1) объясняется временем созревания плазматических клеток –  $\tau > 0$ . Параметры модели:  $\beta > 0$  – скорость (темп) размножения антигенов;  $\gamma > 0$  – коэффициент, учитывающий вероятность встречи вирусов с антителами и силу их взаимодействия;  $\alpha > 0$  – коэффициент стимуляции иммунной системы;  $\rho > 0$  – скорость производства антител одной плазматической клеткой;  $\mu_c, \mu_f > 0$  – величины, обратные продолжительности жизни плазматических клеток и антител соответственно;  $\eta > 0$  – количество антител, необходимое для нейтрализации одного вируса;  $\sigma > 0$  – скорость (темп) поражения органа;  $\mu_m > 0$  – скорость восстановления массы пораженного органа;  $C^* > 0$  – предсуществующий уровень иммунокомпетентных клеток (плазматических клеток) – постоянные положительные величины, характеризующие вид заболевания и иммунный статус больного, значения которых представлены в таблице 1.

Значения параметров модели (1)–(3) определены согласно соотношениям, полученным на основе представленного в работах Г.И. Марчука и его последователей качественного исследования базовой модели иммунного ответа, и уточнены в ходе вычислительных экспериментов по настройке модели на данные обобщенной картины заболевания [2, 7, 9].

Анализ изменения траекторий модели (1)–(3) в зависимости от величин параметров по-

Таблица 1. Значения параметров модели при различных формах заболевания

Параметр	Значения при различных формах заболевания				Размерность
	субклиническая	острая	хроническая	летальный исход	
	8	2	1	1,5	сут <sup>-1</sup>
	10	0,8	0,8	0,8	$\frac{мл}{\text{част} \cdot \text{сут}}$
	10000	10000	1000	800	$\frac{\text{клет} \cdot \text{мл}}{\text{част} \cdot \text{молек} \cdot \text{сут}}$
$c$	0,5	0,5	0,5	0,5	сут <sup>-1</sup>
	0,17	0,17	0,17	0,17	$\frac{\text{молек}}{\text{клет} \cdot \text{сут}}$
	10	10	10	10	молек/част
$f$	0,17	0,17	0,17	0,17	сут <sup>-1</sup>
	10	10	10	12	$\frac{мл}{\text{част} \cdot \text{сут}}$
$m$	0,12	0,12	0,12	0,12	сут <sup>-1</sup>
$C$	1	1	1	1	клет / мл
	0,5	0,5	0,5	2,6	сут

зволил выделить четыре качественно различных типа решений, интерпретируемых как четыре основные формы протекания инфекционного заболевания (субклиническая форма, острая форма с выздоровлением, острая форма с летальным исходом, хроническая форма), выяснить ряд закономерностей развития реакций иммунной системы и глубже понять исследуемый процесс.

### Стохастическая модель динамики развития инфекционных заболеваний с возмущенными коэффициентами

Математическая модель (1)–(3) описывает общие закономерности, присущие всем инфекционным заболеваниям, не учитывая индивидуальные особенности иммунного статуса больного. Для исследования зависимости динамики инфекционных заболеваний от множества непрогнозируемых факторов, исключенных из рассмотрения детерминированной модели (1)–(3), предположим, что значения ее некоторых коэффициентов в момент времени  $t \in [0, T]$  не являются однозначно определенными и их можно рассматривать как случайные процессы, математические ожидания которых известны.

Предположим, что случайную составляющую имеют коэффициент скорости размножения антигена  $\beta$  и коэффициент скорости продукции антител лимфоцитами  $\rho$ , которые представим в виде

$$\beta(t) = m_1(t) + \sigma_1 \xi_1(t, \omega), \quad \rho(t) = m_2(t) + \sigma_2 \xi_2(t, \omega),$$

где  $m_1(t) = \tilde{\beta} = const$ ,  $m_2(t) = \tilde{\rho} = const$  – математическое ожидание коэффициентов  $\beta$  и  $\rho$  соответственно,  $\xi_1(t, \omega), \xi_2(t, \omega)$  – стохастические возмущения, представляющие собой независимые гауссовские белозумные случайные процессы,  $\sigma_1, \sigma_2$  – постоянные, характеризующие степень влияния случайного возмущения на значение коэффициентов  $\beta$  и  $\rho$  соответственно.

В этом случае на базе исходной динамической модели иммунного ответа (1)–(3) без учета времени образования клона плазматических клеток  $\tau = 0$  построим стохастическую модель [3, 4], представленную системой нелинейных стохастических дифференциальных уравнений Ито

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \tilde{\beta}V - \gamma FV + \sigma_1 V \xi_1(t, \omega), \\ \frac{dF}{dt} &= \tilde{\rho}C - \eta \gamma FV - \mu_f F + \sigma_2 C \xi_2(t, \omega), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= \alpha FV - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m, \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} V(0, \omega) &= V_0(\omega), \quad F(0, \omega) = F_0(\omega), \quad C(0, \omega) = C_0(\omega), \\ m(0, \omega) &= m_0(\omega). \end{aligned} \quad (5)$$

В общем виде систему (4)–(5) можно записать

$$\dot{X}(t, \omega) = A(X, t)dt + B(X, t)\xi(t, \omega), \quad (6)$$

$$X(0, \omega) = X_0(\omega), \quad (7)$$

где  $A: R^4 \times [0, T] \rightarrow R^4$ ,  $B: R^4 \times [0, T] \rightarrow R^{4 \times 2}$ ,  $\xi(t, \omega)$  – двумерный векторный гауссовский белом шум

случайный процесс,  $X(t) = \begin{pmatrix} V(t) \\ F(t) \\ C(t) \\ m(t) \end{pmatrix} \in R^4$ ,

$$A(X, t) = \begin{pmatrix} \tilde{\beta}V - \gamma FV \\ \tilde{\rho}C - \eta\gamma FV - \mu_f F \\ \alpha FV - \mu_c(C - C^*) \\ \sigma V - \mu_m m \end{pmatrix} \in R^4,$$

$$B(X, t) = \begin{pmatrix} \sigma_1 V & 0 \\ 0 & \sigma_2 C \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \in R^{4 \times 2}.$$

Вектор состояния системы (4)–(5) представляет собой векторный случайный процесс  $(V(t, \omega), F(t, \omega), C(t, \omega), m(t, \omega))$ ,  $t \in [0, T]$ , для нахождения которого воспользуемся численным методом, предложенным Д.Ф. Кузнецовым [8].

**Численный метод решения стохастической системы, описывающей динамику инфекционного заболевания на клеточном уровне**

Для численного решения полученной системы стохастических дифференциальных уравнений (4)–(5) воспользуемся строгим численным алгоритмом, базирующимся на определении стохастического интеграла Ито.

На основе доказанной Д.Ф. Кузнецовым теоремы [8] построим для процесса Ито  $\eta(t) = X(t)$  разложение в унифицированный ряд Тейлора - Ито по повторным стохастическим интегралам до малых порядка  $\frac{5}{2}$ . Унифицированное разложение Тейлора - Ито для компонент решения  $X(t)$  системы (6) примет вид

$$\begin{aligned} V(s) &= V(t) + (s-t)(\beta V - \gamma FV) + \\ &+ \frac{(s-t)^2}{2} ((\beta - \gamma F)^2 V - \gamma V(\rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F)) + \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &+ \sigma_1 VI_1^0(s, t) + \sigma_1^2 VI_{11}^{00}(s, t) + \sigma_1^3 VI_{111}^{000}(s, t) + \\ &+ \sigma_1^4 VI_{1111}^{0000}(s, t) + (s-t)\sigma_1(\beta - \gamma F)VI_1^0(s, t) + \\ &+ (s-t)\sigma_1^2(\beta - \gamma F)VI_{11}^{00}(s, t) - \sigma_2 \gamma VCI_2^1(s, t) - \\ &- (s-t)\sigma_2 \gamma VCI_2^0(s, t) - \sigma_1 \sigma_2 \gamma VCI_{21}^{10}(s, t) - \\ &- \sigma_1 \sigma_2 \gamma VCI_{12}^{01}(s, t) - (s-t)\sigma_1 \sigma_2 \gamma VCI_{12}^{00}(s, t) - \\ &- (s-t)\sigma_1 \sigma_2 \gamma VCI_{21}^{00}(s, t) + H_5^V(s, t), \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} F(s) &= F(t) + (s-t)(\rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F) + \\ &+ \frac{(s-t)^2}{2} (-\eta\gamma FV(\beta - \gamma F) - (\eta\gamma V + \mu_f) \cdot \\ &\cdot (\rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F) + \rho(\alpha FV - \mu_c(C - C^*))) - \\ &- (s-t)\sigma_1 \eta\gamma FVI_1^0(s, t) - \sigma_1 \eta\gamma FVI_1^1(s, t) - \\ &- (s-t)\sigma_1^2 \eta\gamma FVI_{11}^{00}(s, t) - \sigma_1^2 \eta\gamma FVI_{11}^{01}(s, t) - \\ &- \sigma_2 (\eta\gamma VC + \mu_f C + \alpha FV - \mu_c(C - C^*))I_2^1(s, t) + \\ &+ \sigma_2 CI_2^0(s, t) - (s-t)\sigma_2 C(\eta\gamma V + \mu_f)I_2^0(s, t) + \\ &+ \sigma_2^2 \alpha VCI_{22}^{10}(s, t) - \sigma_2^2 \alpha VCI_{22}^{01}(s, t) + \\ &+ \sigma_1 \sigma_2 \alpha FVI_{12}^{10}(s, t) - \sigma_1 \sigma_2 \eta\gamma VCI_{12}^{01}(s, t) - \\ &- \sigma_1 \sigma_2 V\eta\gamma CI_{21}^{01}(s, t) - \alpha FI_{12}^{01}(s, t) - \\ &- (s-t)\sigma_1 \sigma_2 \eta\gamma VCI_{12}^{00}(s, t) - \\ &- (s-t)\sigma_1 \sigma_2 \eta\gamma VCI_{21}^{00}(s, t) + H_5^F(s, t), \end{aligned} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} C(s) &= C(t) + (s-t)(\alpha FV - \mu_c(C - C^*)) + \\ &+ \frac{(s-t)^2}{2} (\alpha FV(\beta - \gamma F) + \alpha V(\rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F) - \\ &- \mu_c(\alpha FV - \mu_c(C - C^*))) + (s-t)\sigma_1 \alpha FVI_1^0(s, t) + \\ &+ \sigma_1 \alpha FVI_1^1(s, t) + (s-t)\sigma_1^2 \alpha FVI_{11}^{00}(s, t) + \\ &+ \sigma_1^2 \alpha FVI_{11}^{01}(s, t) + \sigma_2 \alpha VCI_2^1(s, t) + (s-t)\sigma_2 \alpha VCI_2^0(s, t) + \\ &+ \sigma_1 \sigma_2 \alpha VCI_{12}^{01}(s, t) + \sigma_1 \sigma_2 \alpha VCI_{21}^{01}(s, t) + \\ &+ (s-t)\sigma_1 \sigma_2 \alpha VCI_{12}^{00}(s, t) + (s-t)\sigma_1 \sigma_2 \alpha VCI_{21}^{00}(s, t) + \\ &+ H_5^C(s, t), \end{aligned} \quad (10)$$

$$\begin{aligned} m(s) &= m(t) + (s-t)(\sigma V - \mu_m m) + \frac{(s-t)^2}{2} (\sigma V(\beta - \gamma F) - \\ &- \mu_m(\sigma V - \mu_m m)) + (s-t)\sigma_1 \sigma VI_1^0(s, t) + \sigma_1 \sigma VI_1^1(s, t) + \\ &+ (s-t)\sigma_1^2 \sigma VI_{11}^{00}(s, t) + \sigma_1^2 \sigma VI_{11}^{01}(s, t) + H_5^m(s, t). \end{aligned} \quad (11)$$

В качестве численного метода для моделирования решений системы (4)–(5) выберем соотношения (8)–(11) на равномерной дискретной сетке  $\{\tau_j\}_{j=0}^N$ , построенной для отрезка  $[0, T]$ ,

такой, что  $\tau_j = j\Delta$ ,  $\tau_N = N\Delta = T$ . Обозначив  $V(\tau_j) = V_j$ ,  $F(\tau_j) = F_j$ ,  $C(\tau_j) = C_j$ ,  $m(\tau_j) = m_j$  и положив в разложениях (8)–(11)  $s = (k+1)\Delta$ ,  $t = k\Delta$ ,  $k = 0, 1, \dots$ , используя разложения повторных стохастических интегралов  $I_1^0(s, t), I_1^1(s, t), I_2^0(s, t), I_2^1(s, t), I_{11}^{00}(s, t), I_{11}^{01}(s, t), I_{12}^{00}(s, t), I_{21}^{00}(s, t), I_{12}^{10}(s, t), I_{21}^{01}(s, t), I_{22}^{10}(s, t), I_{12}^{01}(s, t), I_{22}^{01}(s, t), I_{111}^{000}(s, t), I_{1111}^{0000}(s, t)$  по полиномиальному базису [8], получим следующие выражения для численного метода моделирования решения системы (4)–(5):

$$\begin{aligned}
 V_{k+1} = & V_k + \Delta(\beta V_k - \gamma F_k V_k) + \frac{\Delta^2}{2}((\beta - \gamma F_k)^2 V_k - \\
 & - \gamma W_k (\rho C_k - \eta \gamma F_k V_k - \mu_f F_k)) + \\
 & + \sigma_1 V_k I_1^0(\tau_{k+1}, \tau_k) + \sigma_1^2 V_k I_{11}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \sigma_1^3 V_k I_{111}^{000}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \sigma_1^4 V_k I_{1111}^{0000}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 \Delta \sigma_1 (\beta - \gamma F_k) V_k I_1^0(\tau_{k+1}, \tau_k) + & \Delta \sigma_1^2 (\beta - \gamma F_k) V_k I_{11}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \\
 - \sigma_2 \gamma W_k C_k I_2^1(\tau_{k+1}, \tau_k) - & \Delta \sigma_2 \gamma W_k C_k I_2^0(\tau_{k+1}, \tau_k) - \\
 - \sigma_1 \sigma_2 \gamma W_k C_k I_{21}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k) - & \sigma_1 \sigma_2 \gamma W_k C_k I_{12}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \\
 \Delta \sigma_1 \sigma_2 \gamma W_k C_k I_{12}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) - & \Delta \sigma_1 \sigma_2 \gamma W_k C_k I_{21}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k), \quad (12) \\
 F_{k+1} = & F_k + \Delta(\rho C_k - \eta \gamma F_k V_k - \mu_f F_k) + \\
 & + \frac{\Delta^2}{2}(-\eta \gamma F_k V_k (\beta - \gamma F_k) - (\eta \gamma W_k + \mu_f) \cdot \\
 & \cdot (\rho C_k - \eta \gamma F_k V_k - \mu_f F_k) + \rho(\alpha F_k V_k - \mu_c (C_k - C^*))) - \\
 & - \Delta \sigma_1 \eta \gamma F_k V_k I_1^0(\tau_{k+1}, \tau_k) - \sigma_1 \eta \gamma F_k V_k I_1^1(\tau_{k+1}, \tau_k) - \\
 & - \Delta \sigma_1^2 \eta \gamma F_k V_k I_{11}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \sigma_1^2 \eta \gamma F_k V_k I_{11}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \\
 & - \sigma_2 (\eta \gamma W_k C_k + \mu_f C_k + \alpha F_k V_k - \mu_c (C_k - C^*)) I_2^1(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \sigma_2 C_k I_2^0(\tau_{k+1}, \tau_k) - \Delta \sigma_2 C_k (\eta \gamma W_k + \mu_f) I_2^0(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \sigma_2^2 \alpha V_k C_k I_{22}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \sigma_2^2 \alpha V_k C_k I_{22}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \sigma_1 \sigma_2 \alpha F_k V_k I_{12}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \sigma_1 \sigma_2 \eta \gamma W_k C_k I_{12}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \\
 & - \sigma_1 \sigma_2 V_k \eta \gamma C_k I_{21}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \alpha F_k I_{12}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \\
 & - \Delta \sigma_1 \sigma_2 \eta \gamma W_k C_k I_{12}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \\
 & - \Delta \sigma_1 \sigma_2 \eta \gamma W_k C_k I_{21}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k), \quad (13)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 C_{k+1} = & C_k + \Delta(\alpha F_k V_k - \mu_c (C_k - C^*)) + \frac{\Delta^2}{2}(\alpha F_k V_k (\beta - \gamma F_k) + \\
 & + \alpha V_k (\rho C_k - \eta \gamma F_k V_k - \mu_f F_k) - \\
 & - \mu_c (\alpha F_k V_k - \mu_c (C_k - C^*))) + \Delta \sigma_1 \alpha F_k V_k I_1^0(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \sigma_1 \alpha F_k V_k I_1^1(\tau_{k+1}, \tau_k) + \Delta \sigma_1^2 \alpha F_k V_k I_{11}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \sigma_1^2 \alpha F_k V_k I_{11}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \sigma_2 \alpha V_k C_k I_2^1(\tau_{k+1}, \tau_k) +
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & + \Delta \sigma_2 \alpha V_k C_k I_2^0(\tau_{k+1}, \tau_k) + \sigma_1 \sigma_2 \alpha V_k C_k I_{12}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \sigma_1 \sigma_2 \alpha V_k C_k I_{21}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \Delta \sigma_1 \sigma_2 \alpha V_k C_k I_{12}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \Delta \sigma_1 \sigma_2 \alpha V_k C_k I_{21}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k), \quad (14)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 m_{k+1} = & m_k + \Delta(\sigma V_k - \mu_m m_k) + \frac{\Delta^2}{2}(\sigma V_k (\beta - \gamma F_k) - \\
 & - \mu_m (\sigma V_k - \mu_m m_k)) + \Delta \sigma_1 \sigma V_k I_1^0(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \sigma_1 \sigma V_k I_1^1(\tau_{k+1}, \tau_k) + \Delta \sigma_1^2 \sigma V_k I_{11}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) + \\
 & + \sigma_1^2 \sigma V_k I_{11}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k). \quad (15)
 \end{aligned}$$

где  $I_{i_1}^0(\tau_{k+1}, \tau_k) = \sqrt{\Delta} \zeta_0^{(i_1)}$ ,

$$I_{i_1}^1(\tau_{k+1}, \tau_k) = -\frac{\Delta^{3/2}}{2} \left[ \zeta_0^{(i_1)} + \frac{1}{\sqrt{3}} \zeta_1^{(i_1)} \right],$$

$$I_{11}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) = \frac{\Delta}{2} \left[ (\zeta_0^{(i)})^2 - 1 \right],$$

$$I_{111}^{000}(\tau_{k+1}, \tau_k) = \frac{\Delta^{3/2}}{6} \left[ (\zeta_0^{(i)})^3 - 3(\zeta_0^{(i)}) \right],$$

$$I_{1111}^{0000}(\tau_{k+1}, \tau_k) = \frac{\Delta^2}{24} \left[ (\zeta_0^{(i)})^4 - 3(\zeta_0^{(i)})^2 + 3 \right],$$

$$I_{i_1 i_1}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) = -\frac{\Delta^2}{4} \left[ \frac{4}{3} (\zeta_0^{(i)})^2 + \frac{1}{\sqrt{3}} \zeta_0^{(i)} \zeta_1^{(i)} + \right.$$

$$\left. + \frac{1}{3\sqrt{5}} \zeta_0^{(i)} \zeta_2^{(i)} + \sum_{i=1}^q \left( \frac{1}{\sqrt{(2i+1)(2i+5)(2i+3)}} \zeta_i^{(i)} \zeta_{i+2}^{(i)} - \frac{1}{(2i-1)(2i+3)} (\zeta_i^{(i)})^2 \right) - 2 \right],$$

$$I_{22}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k) = -\frac{\Delta^2}{2} \zeta_0^{(2)} \left( \zeta_0^{(2)} + \frac{1}{\sqrt{3}} \zeta_1^{(2)} \right) - I_{22}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k),$$

$$\begin{aligned}
 I_{i_1 i_2}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) = & \frac{\Delta}{2} \left[ \zeta_0^{(i_2)} \zeta_0^{(i_1)} + \sum_{i=1}^q \frac{1}{\sqrt{4i^2 - 1}} \cdot \right. \\
 & \left. \cdot (\zeta_{i-1}^{(i_1)} \zeta_i^{(i_2)} - \zeta_i^{(i_1)} \zeta_{i-1}^{(i_2)}) \right],
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 I_{i_1 i_2}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k) = & -\frac{\Delta^2}{4} \left[ \frac{2}{3} \zeta_0^{(i_1)} \zeta_0^{(i_2)} + \frac{1}{3\sqrt{5}} \zeta_2^{(i_1)} \zeta_0^{(i_2)} - \right. \\
 & \left. - \frac{2}{3\sqrt{5}} \zeta_2^{(i_2)} \zeta_0^{(i_1)} + \right.
 \end{aligned}$$

$$\left. \sum_{i=1}^q \left( \frac{1}{\sqrt{4i^2 - 1}} \zeta_i^{(i_1)} \zeta_{i-1}^{(i_2)} - \frac{1}{\sqrt{(2i+1)(2i+3)}} \zeta_i^{(i_1)} \zeta_{i+1}^{(i_2)} + \frac{1}{\sqrt{(2i+1)(2i+5)(2i+3)}} ((i+1) \zeta_i^{(i_2)} \zeta_{i+2}^{(i_1)} - \right. \right.$$

$$\begin{aligned}
 & - (i+2)\zeta_{i+2}^{(i_2)}\zeta_i^{(i_1)} + \frac{1}{(2i-1)(2i+3)}\zeta_i^{(i_1)}\zeta_i^{(i_2)} \Bigg], \\
 I_{i_1 i_2}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) = & -\frac{\Delta^2}{4} \left[ \frac{4}{3}\zeta_0^{(i_1)}\zeta_0^{(i_2)} + \frac{2}{\sqrt{3}}\zeta_0^{(i_1)}\zeta_1^{(i_2)} + \right. \\
 & \left. + \frac{2}{3\sqrt{5}}\zeta_0^{(i_1)}\zeta_2^{(i_2)} - \frac{1}{3\sqrt{5}}\zeta_2^{(i_1)}\zeta_0^{(i_2)} + \right. \\
 & + \sum_{i=1}^q \left( \frac{1}{\sqrt{(2i+1)(2i+3)}}\zeta_i^{(i_1)}\zeta_{i+1}^{(i_2)} - \frac{1}{\sqrt{4i^2-1}}\zeta_i^{(i_1)}\zeta_{i-1}^{(i_2)} - \right. \\
 & \left. - \frac{1}{(2i-1)(2i+3)}\zeta_i^{(i_1)}\zeta_i^{(i_2)} + \right. \\
 & \left. + \frac{1}{\sqrt{(2i+1)(2i+5)(2i+3)}}\left( (i+2)\zeta_i^{(i_1)}\zeta_{i+2}^{(i_2)} - \right. \right. \\
 & \left. \left. - (i+1)\zeta_{i+2}^{(i_1)}\zeta_i^{(i_2)} \right) \right], \quad i_1 = 1, 2; \quad i_2 = 1, 2; \quad i_1 \neq i_2.
 \end{aligned}$$

$\{\zeta_i^{(j)}, i = 0, 1, \dots, q+2; j = 1, 2\}$  – система независимых гауссовских случайных величин с нулевым математическим ожиданием и единичной дисперсией, которая генерируется на шаге интегрирования с номером  $k$  и является независимой с аналогичными системами случайных величин, которые генерируются на всех предшествующих шагах интегрирования по отношению к шагу интегрирования с номером  $k$ ,  $\Delta$  – шаг интегрирования численного метода. Число  $q$  для различных видов повторных стохастических интегралов выбирается из условий

$$\begin{aligned}
 M \left\{ \left( I_{i_1 i_1}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) - I_{i_1 i_1}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) \right)^2 \right\} = & M \left\{ \left( I_{i_1 i_1}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k) - \right. \right. \\
 & \left. \left. - I_{i_1 i_1}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k) \right)^2 \right\} \leq \frac{\Delta^4}{16} \left[ \frac{3}{16} \left( \frac{\pi^4}{90} - \sum_{i=1}^q \frac{1}{i^4} \right) + \right. \\
 & \left. + \left( \frac{1}{2} - \sum_{i=1}^q \frac{1}{4i^2-1} \right)^2 \right] \leq C\Delta^5, \quad (16)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 M \left\{ \left( I_{i_2 i_1}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k) - I_{i_2 i_1}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k) \right)^2 \right\} = & M \left\{ \left( I_{i_2 i_1}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) - I_{i_2 i_1}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k) \right)^2 \right\} \leq \\
 \leq \frac{5\Delta^4}{16} \left( \frac{1}{2} - \sum_{i=1}^q \frac{1}{4i^2-1} \right) \leq C\Delta^5, \quad (17)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 M \left\{ \left( I_{i_2 i_1}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) - I_{i_2 i_1}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k) \right)^2 \right\} \leq & \\
 \leq \frac{\Delta^2}{4} \left( \frac{1}{2} - \sum_{i=1}^q \frac{1}{4i^2-1} \right) \leq C\Delta^5, \quad (18)
 \end{aligned}$$

где постоянная  $C$  должна быть задана,  $i_1 \neq i_2$ . Выберем для простоты  $C = 1$ .

Результаты выбора числа  $q$  с помощью соотношения (16)–(18) для различных видов повторных стохастических интегралов помещены в таблицах 2–4.

### Моделирование иммунных реакций организма человека при инфекционных заболеваниях под воздействием случайных возмущений

Произведем численное моделирование решения системы (4)–(5) с помощью соотношений (12)–(15) при параметрах модели, характеризующих, например, динамику хронической формы заболевания, представленных в таблице 1, и исходных данных  $V_0(\omega) = 10^{-5}$ ,  $C_0(\omega) = 1$ ,  $F_0(\omega) = 1$ ,  $m_0(\omega) = 0$ , на временном интервале 500 дней с шагом интегрирования  $\Delta = 0,5$ , для которого достаточно выбрать  $q = 1$ . При возмущениях коэффициентов  $\beta$  и  $\rho$ , учитывающих скорость размножения антигена и скорость продукции антител лимфоцитами, меньших 0,004, результаты численного моделирования динамики инфекционного заболевания показали, что траектории решения системы (4)–(5), лежат внутри некоторой трубки, построенной в малой окрестности детерминированной системы (1)–(3), при этом максимальное отклонение траекторий возмущенной системы от траекторий детерминированной системы не превосходит 4% (таблица 5). С ростом возмущения  $(\sigma_1, \sigma_2) = \{(0.008, 0.008); (0.012, 0.012); (0.02, 0.02); (0.04, 0.04)\}$  коэффициентов  $\beta$  и  $\rho$  при хронической форме заболевания заметна более сильная флуктуация процессов  $V(t, \omega)$ ,  $F(t, \omega)$ ,  $C(t, \omega)$ ,  $m(t, \omega)$ , которая усиливается при увеличении  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$ . Значения максимальных отклонений траекторий возмущенной системы от траекторий детерминированной системы представлены в таблице 5.

При различных реализациях системы независимых гауссовских случайных величин  $\{\zeta_i^{(j)}, i = 0, 1, \dots, q+2; j = 1, 2\}$  получаются различные решения системы стохастических дифференциальных уравнений (4)–(5), траектории которых лежат внутри трубки, построенной в некоторой окрестности решения детерминированной системы (1)–(3). При малых значениях параметров, характеризующих степень влияния случайного возмущения на значения коэффициентов, для которых отклонение траекто-

Таблица 2. Выбор минимального числа  $q$  в случае полиномиального базиса для аппроксимации  $I_{i_1 i_1}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k), I_{i_1 i_1}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k)$

	$(2,701 \cdot 10^{-3}; \quad )$	$(8,573 \cdot 10^{-4}; 2,701 \cdot 10^{-3})$	$(4,065 \cdot 10^{-4}; 8,573 \cdot 10^{-4})$	$(2,348 \cdot 10^{-4}; 4,065 \cdot 10^{-4})$
q	1	2	3	4
	$(1,522 \cdot 10^{-4}; 2,348 \cdot 10^{-4})$	$(1,065 \cdot 10^{-4}; 1,522 \cdot 10^{-4})$	$(7,862 \cdot 10^{-5}; 1,065 \cdot 10^{-4})$	$(6,038 \cdot 10^{-5}; 7,862 \cdot 10^{-5}) \dots$
q	5	6	7	8 ...

Таблица 3. Выбор минимального числа  $q$  в случае полиномиального базиса для аппроксимации  $I_{i_1 i_1}^{10}(\tau_{k+1}, \tau_k), I_{i_2 i_1}^{01}(\tau_{k+1}, \tau_k)$ , где  $i_1 \neq i_2$

	$(0,052; \quad )$	$(0,031; 0,052)$	$(0,022; 0,031)$	$(0,017; 0,022)$
q	1	2	3	4
	$(0,014; 0,017)$	$(0,012; 0,014)$	$(0,01; 0,012)$	$(0,00919; 0,01) \dots$
q	5	6	7	8 ...

Таблица 4. Выбор минимального числа  $q$  в случае полиномиального базиса для аппроксимации  $I_{i_1 i_1}^{00}(\tau_{k+1}, \tau_k)$ , где  $i_1 \neq i_2$

	$(0,347; \quad )$	$(0,292; 0,347)$	$(0,261; 0,292)$	$(0,24; 0,261)$
q	1	2	3	4
	$(0,225; 0,24)$	$(0,213; 0,225)$	$(0,203; 0,213)$	$(0,194; 0,203) \dots$
q	5	6	7	8 ...

Таблица 5. Максимальное отклонение траекторий возмущенной системы от траекторий детерминированной системы в зависимости от величины параметров  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$

Значение $\sigma_1$	Значение $\sigma_2$	Отклонение V, %	Отклонение F, %	Отклонение C, %	Отклонение m, %
0	0	0	0	0	0
0,004	0,004	0,0016	2,0512	3,7786	0,1061
0,008	0,008	0,0047	5,6215	10,9918	0,2575
0,012	0,012	0,0055	6,0425	13,1087	0,3066
0,02	0,02	0,0089	10,1583	21,105	0,5033
0,04	0,04	0,0145	23,5803	34,5566	0,8339

рий возмущенной системы от траекторий детерминированной системы не превышает 4%, среднее значение решений стохастической системы (4)–(5) по нескольким реализациям независимых гауссовских случайных величин приближается к соответствующему решению детерминированной системы (1)–(3), согласно чему стохастический характер ряда параметров, позволяющих учитывать факторы, влияющие на исследуемый процесс, исключенные из рассмотрения при построении детерминированной модели (1)–(3), не определяют развитие процесса, а лишь вызывают отклонение траекторий от общих закономерностей протекания заболевания, что является справедливым не только для хронической, но и для остальных форм заболеваний, параметры протекания которых носят случайный характер вследствие их зависимости от множества непрогнозируемых факторов.

### Заключение

Рассмотренные результаты позволили систематизировать и объяснить различные факты, касающиеся механизмов протекания инфекционных заболеваний, согласно которым при разных значениях параметров, характеризующих степень влияния случайного возмущения на значения коэффициентов, получены различные решения стохастической модели, траектории которых лежат внутри трубки, построенной в некоторой окрестности траектории решения детерминированной модели, с диаметром, определяемым отклонениями траекторий возмущенной системы от траектории детерминированной системы и зависимым от интенсивности возмущений параметров, при меньших значениях которых наблюдается меньшая флуктуация случайных колебаний. Если принять максимальное от-

клонение траекторий возмущенной системы от траекторий детерминированной системы на 4% допустимым, то можно считать, что возмущения коэффициентов, близкие к нулю, не

являются существенными и для описания общих закономерностей развития инфекционных заболеваний можно использовать детерминированную модель.

4.05.2010

#### Список использованной литературы:

1. Бернет, Ф. Клеточная иммунология / Ф. Бернет. – М.: Мир, 1971. – 544 с.
2. Белых, Л.Н. Анализ математических моделей в иммунологии / Л.Н. Белых, Г.И. Марчук. – М.: Наука, 1988. – 192 с.
3. Болодурина, И.П. Стохастическая модель динамики развития инфекционных заболеваний, находящихся под воздействием случайных возмущений / И.П. Болодурина, Ю.П. Луговскова // Техника и технологии в XXI веке: современное состояние и перспективы развития: монография. – Книга 4. – Новосибирск: ЦРНС, 2009. – 286 с.
4. Болодурина, И.П. Стохастическая модель инфекционных заболеваний, основанных на принципах функционирования иммунной системы / И.П. Болодурина, Ю.П. Луговскова // Обзорные прикладной и промышленной математики. 2009. Т. 16. Вып. 6. С. 1028-1029.
5. Волков, И.К. Случайные процессы: Учебник для вузов / И.К. Волков, С.М. Зуев, Г.М. Цветкова. – М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2006. – 448 с.
6. Гихман, И.И. Стохастические дифференциальные уравнения и их приложения / И.И. Гихман, А.В. Скороход. – Киев: Наукова думка, 1982. – 612 с.
7. Дасгупт, Д. Искусственные иммунные системы и их применение / Д. Дасгупт. Пер. с англ. под ред. А.А. Романюхи. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. – 344 с.
8. Кузнецов, Д.Ф. Численное моделирование стохастических дифференциальных уравнений и стохастических интегралов / Д.Ф. Кузнецов. – СПб: Наука, 1999. – 459 с.
9. Марчук, Г.И. Математические модели в иммунологии / Г.И. Марчук. – М.: Наука 1980. – 264 с.
10. Розов, А.К. Стохастические дифференциальные уравнения и их применение / А.К. Розов. – СПб.: Политехника, 2005. – 303 с.

#### Сведения об авторах:

Болодурина Ирина Павловна, заведующая кафедрой прикладной математики  
Оренбургского государственного университета, доктор технических наук, профессор  
460018, г. Оренбург, пр-т Победы, 13, ауд. 3208, тел. (3532) 340536, e-mail: prmat@mail.osu.ru

Луговскова Юлия Петровна, ассистент кафедры прикладной математики  
Оренбургского государственного университета, кандидат физико-математических наук,  
460018, г. Оренбург, пр-т Победы, 13, ауд. 3211, тел. (3532) 372536, e-mail: ulia\_lugovskova@inbox.ru

Bolodurina I.P., Lugovskaya Y.P.

The simulation of the stochastic fluctuations of the nonlinear system of the differential equations, describing the dynamics of immune response with the infectious diseases.

The work represents the results of the program realization of the numerical algorithm of the solution of the stochastic differential equations, describing the dynamics of the development of infectious diseases at the cellular level, based on the standardized decomposition by Taylor- Ito in terms of the repeated stochastic integrals with their subsequent approximation with help of the polynomial set of functions.

The key words: immune response, stochastic model, the mathematical simulation

#### Bibliography:

1. Burnet, F. Cellular Immunology / FM Burnet. - Moscow: Mir, 1971. - 544.
2. White, LN Analysis of mathematical models in immunology / LN White, GI Marchuk. - Moscow: Nauka, 1988. - 192.
3. Bolodurina, IP A stochastic model of the dynamics of infectious diseases under the influence of random perturbations / IP Bolodurina, JP Lugovskova // Technology in the XXI Century: Current Status and Prospects of Development: Monograph. - Book 4. - Novosibirsk: TSRNS, 2009. - 286.
4. Bolodurina, IP Stochastic model of infectious diseases, based on the principles of the immune system / IP Bolodurina, JP Lugovskova // Review of Applied and Industrial Mathematics. 2009. T. 16. Vol. 6. S. 1028-1029.
5. Volkov, IK Random Processes: Textbook for Universities / IK Volkov, SM Zuev, GM Tsvetkova. - M.: MSTU them. NE Bauman, 2006. - 448.
6. Gikhman, II Stochastic Differential Equations and Their Applications, II Gikhman, AV Walker. - Kiev: Naukova Dumka, 1982. - 612 sec.
7. Dasgupta, D. Artificial Immune Systems and Their Applications, D. Dasgupta. Trans. from English. Ed. AA Romanyukha. - M.: FIZMATLIT, 2006. - 344.
8. Kuznetsov, JF Numerical simulation of stochastic differential equations and stochastic integrals, DF Kuznetsov. - St. Petersburg: Nauka, 1999. - 459 sec.
9. Marchuk, GI Mathematical models in immunology / GI Marchuk. - Moscow: Nauka 1980. - 264 pp.
10. Rozov, AK Stochastic Differential Equations and Their Applications, AK Rozov. - St.: Polytechnic, 2005. - 303.