

DOI: <https://doi.org/10.36910/6775-2524-0560-2025-60-15>

УДК 519.87

Зеленський Кирило Харитонович¹, д.т.н., професор

<https://orcid.org/0000-0003-1501-8214>

Ліщина Наталія Миколаївна², к.т.н., доцент

<https://orcid.org/0000-0002-5200-536X>

Скуратова Анна Олегівна¹, магістрант

Кіт Григорій Васильович³, к.т.н., доцент

<https://orcid.org/0000-0002-4640-9827>

¹Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

²Луцький національний технічний університет, м. Луцьк, Україна

³Івано-Франківська філія Університету «Україна», м. Івано-Франківськ, Україна

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В

Зеленський К. Х., Ліщина Н. М., Скуратова А. О., Кіт Г. В. Математичне моделювання вірусного гепатиту В. Дослідження просторово-часових моделей вірусних інфекцій стали незамінним інструментом для біологічних дослідників, оскільки вони можуть покращити розуміння динаміки вірусу всередині мішені, зокрема популяції вірусних частинок у взаємодії з іншими популяціями, математичні моделі яких описують відповідними крайовими задачами математичної фізики для рівнянь із частинними похідними. Наявні публікації щодо просторово-часових моделей популяцій гепатиту В обмежуються формулюванням математичних моделей. Тому нашою метою є розробку числово-аналітичних методів пошуку зв'язків нелінійних просторово-часових моделей із подальшим використанням цих розв'язків для синтезу оптимального керування дозами пікарських препаратів, маючи на меті зменшення (або повного знешкодження) впливу вірусів на орган-мішень. Застосування числово-аналітичного ітераційного методу, що ґрунтується на використанні методу інтегральних перетворень, надало можливість отримати наближені розв'язки відповідних крайових задач для систем нелінійних диференціальних рівнянь із частинними похідними, фкі отримані у квадратурах, що надає можливість виконувати синтез оптимального керування у реальному часі (на відміну від можливого застосування для цієї мети відповідних різницьових схем.

Ключові слова: гепатит В, диференціальні рівняння із частинними похідними, імунні системи, ітераційний метод, нелінійні об'єкти

Zelensky K., Lishchyna N., Skuratova A., Kit G. Mathematical modeling of viral hepatitis B. Studies of spatiotemporal models of viral infections have become an indispensable tool for biological researchers, as they can improve the understanding of the dynamics of the virus inside the target, in particular the population of viral particles in interaction with other populations, the mathematical models of which are described by the corresponding boundary value problems of mathematical physics for partial differential equations. Existing publications on spatiotemporal models of hepatitis B populations are limited to the formulation of mathematical models. Therefore, our goal is to develop numerical-analytical methods for the study of nonlinear spatiotemporal models with the subsequent use of these solutions for the synthesis of optimal control of doses of picaric drugs, with the aim of reducing (or completely neutralizing) the impact of viruses on the target organ. The application of the numerical-analytic iterative method, based on the use of the method of integral transformations, made it possible to obtain approximate solutions of the corresponding boundary value problems for systems of nonlinear partial differential equations obtained in quadratures, which makes it possible to simulate the synthesis of optimal control in real time (in contrast to the possible use of the corresponding difference schemes for this purpose.

Keywords: hepatitis B, partial differential equations, immune systems, iterative method, nonlinear objects.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Найпростіша математична модель вірусного захворювання вірусної інфекції, компонентами якої є популяції неінфікованих клітин S , інфікованих клітин I та вірусних частинок V , [4–8]. Ці популяції наявні у моделях будь-якого вірусного захворювання. без впливу імунних компонентів. У цій моделі вважається, що процес дифузійної взаємодії здійснюється тільки з боку вірусних частинок у вигляді взаємопроникнення у здорові або уже інфіковані клітини.

$$\begin{cases} \frac{\partial S(x,t)}{\partial t} = \rho - \alpha S(x,t) - \mu_1 S(x,t)V(x,t), \\ \frac{\partial I(x,t)}{\partial t} = \mu_1 S(x,t)V(x,t) - aI(x,t), \\ \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} = d_v \Delta V(x,t) + bI(x,t) - \varepsilon V(x,t), \end{cases} \quad (1)$$

У цій моделі розглядаються основні популяції, властиві усім моделям, що описують виникнення і розвиток вірусних інфекцій (без урахування специфіки конкретних вірусних захворювань). Тут $S(x,t)$ – популяція неінфікованих частинок, $I(x,t)$ – популяція інфікованих вірусом частинок, $V(x,t)$ – популяція вірусних частинок. Параметр ρ представляє швидкість створення неінфікованих клітин. Вільні вірусні частинки інфікують неінфіковані клітини за допомогою передачі вільної клітини (FTC) зі швидкістю $\mu_1 SV$. Інфіковані клітини виробляють віруси зі швидкістю bI . Неінфіковані клітини, активні інфіковані клітини та вільні вірусні частинки гинуть зі швидкістю αS , aI , εV відповідно. d_v – коефіцієнт дифузії, а Δ – оператор Лапласа.

Модель (1) формулюється за припущення, що вірус може інфікувати клітину-мішень лише через контакт із FTC. У випадку ВІЛ інфікована клітина може заразити клітину-мішень через прямий контакт «інфікована клітина».

Система диференціальних рівнянь набуває вигляду:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} + \alpha S = \rho - \mu_1 SV - \mu_2 SI, \\ \frac{\partial I}{\partial t} + aI = \mu_1 SV + \mu_2 SI, \\ \frac{\partial V}{\partial t} + \varepsilon V = d_v \Delta V + bI, \end{cases} \quad (2)$$

де $\mu_2 SI$ представляє рівень захворюваності на ІТС.

Початкові умови для наведеної системи диференціальних рівнянь обираються у вигляді:

$$\begin{aligned} S(x,0) &= 500[1 + 0,2\cos^2\pi x], \quad I(x,0) = 1,5[1 + 0,5\cos^2\pi x], \\ V(x,0) &= 5[1 + 0,5\cos^2\pi x], \quad x \in [0;2]. \end{aligned}$$

Межові умови – однорідні умови Неймана. Параметри моделі вибрано як:

$$\rho = 10, \quad \alpha = 0,01, \quad a = 0,5, \quad b = 5, \quad d_v = 0,01, \quad \mu_1 = 0,001, \quad \mu_2 = 0,0002.$$

Постановка задачі.

Дослідження просторового розподілу означених популяцій із урахуванням взаємопроникнення однієї популяції в іншу (дифузії) має сприяти кращому розумінню процесів, що відбуваються у процесі, що досліджується. Урахування дифузії призводить до такої системи диференціальних рівнянь із частинними похідними, [6]:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} + d_S S = & D_1 \Delta S + b - \beta_1 S V - \beta_2 S I, \\ \frac{\partial I}{\partial t} + (\gamma + d_I) I = & D_2 \Delta I + \beta_1 S V + \beta_2 S I, \\ \frac{\partial V}{\partial t} + d_V V = & D_3 \Delta V + \alpha I, \end{cases} \quad (3)$$

Моделювання системи рівнянь динаміки гепатиту В

Розглянемо випадок сферичної симетрії як найрозповсюдженішої ситуації.

Тоді власні значення і власні функції відповідних операторів збігаються із власними значеннями і власними функціями [1]:

$$u(r, \theta, t) = \frac{1}{\sqrt{r}} \sum_{n=1}^N e^{-D_u \lambda_{nl}^2 t} J_{n+1/2}(\lambda_{nl} r) P_n(\theta) \bar{f}_{nl}. \quad (4)$$

Обмеженням за $r=0$ розв'язком цього рівняння є функції Бесселя півцілого порядку $J_{n+1/2}(\lambda r)$. Із використанням межевої умови за $r=a$ приходимо до рівняння

$$J_{n+1/2}(\lambda r) = 0.$$

Ядро перетворення:

$$R(\lambda_{nl} r) = \frac{1}{C_{nl}} J_{n+1/2}(\lambda_{nl} r), \quad C_{nl} = \frac{a}{2} [J'_{n+1/2}(\lambda_{nl} a)]^2,$$

де C_{nl} – норми функцій Бесселя, $l = \overline{1, N}$ – кількість власних значень для кожної функції Бесселя.

Для наочності наведемо вирази для перших функцій Бесселя півцілого аргументу.

$$J_{1/2}(x) = \sqrt{\frac{2}{\pi x}} \sin x, \quad J_{3/2}(x) = \sqrt{\frac{2}{\pi x}} \left(\frac{\sin x}{x} - \cos x \right);$$

$$J_{5/2}(x) = \sqrt{\frac{2}{\pi x}} \left[\left(\frac{3}{x^2} - 1 \right) \sin x - \frac{3}{x} \cos x \right].$$

На рис. 1 наведемо графіки функцій Бесселя півцілого аргументу для $n=5$.

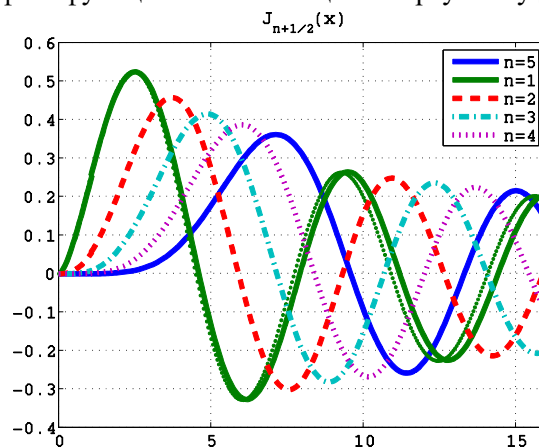


Рис. 1. Графіки $J_{n+1/2}(x)$

Позначимо

$$\alpha^S = d_s + D_S \lambda_{nk}^2, \quad \alpha^I = \gamma + d_I + D_I \lambda_{nk}^2, \quad \alpha^V = d_V + D_V \lambda_{nk}^2.$$

Із урахуванням цих позначень відповідно до (4) у лінійному випадку матимемо такі розв'язки.

$$S^{(0)}(r, \theta, t) = \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^N J_{n+1/2}(\lambda_{nk} r) P_n(\theta) \left[\frac{\bar{b}_{nk}}{\alpha_{nk}^S} + \left(\bar{f}_{nk}^S - \frac{\bar{b}_{nk}}{\alpha_{nk}^S} \right) e^{-\alpha_{nk}^S t} \right]; \quad (5)$$

$$I^{(0)}(r, \theta, t) = \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^N J_{n+1/2}(\lambda_{nk} r) P_n(\theta) \bar{f}_{nk}^I e^{-\alpha_{nk}^I t}. \quad (6)$$

$$V^{(0)}(r, \theta, t) = \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^N J_{n+1/2}(\lambda_{nk} r) P_n(\theta) \bar{f}_{nk}^V e^{-\alpha_{nk}^V t}. \quad (7)$$

Розглянемо нелінійні частини наведеної системи диференціальних рівнянь із частинними похідними у першому наближенні.

$$N_S^{(0)}(r, \theta, t) = -(\beta_1 S^{(0)} V^{(0)} + \beta_2 S^{(0)} I^{(0)}); \quad (8)$$

$$N_V^{(0)}(r, \theta, t) = (\beta_1 S^{(0)} V^{(0)} + \beta_2 S^{(0)} I^{(0)}); \quad (9)$$

$$N_I^{(0)}(r, \theta, t) = \alpha I^{(0)}.$$

Згідно із загальною схемою розв'язання нелінійної задачі Коші матимемо:

$$S^{(m+1)}(t) = S^{(0)}(t) - L^{-1} \left\{ \frac{1}{p + \alpha^S} L \left[\beta_1 S^{(m)}(t) \cdot V^{(m)}(t) + \beta_2 S^{(m)}(t) \cdot I^{(m)}(t) \right] \right\}; \quad m = 0, 1, 2, \dots \quad (10)$$

Вирази для решти популяцій мають аналогічний вигляд.

Замість у вирази (7)–(9) розв'язки у лінійному наближенні (10). Оскільки власні функції за просторовими змінними в усіх рівняннях збігаються, випишемо суму добутків власних функцій:

$$n_{n,k,j} = \int_0^R \int_{-1}^1 \sum_{n'=1}^N J_{n+1/2}(\lambda_{n,n'} r) P_n(\theta) \times \\ \times \sum_{k'=1}^N J_{k+1/2}(\lambda_{k,k'} r) P_k(\mu) \sum_{j,j'=1}^N J_{j+1/2}(\lambda_{j,j'} r) P_j(\mu) dr d\mu.$$

Ці інтеграли обчислюються поза ітераційною схемою.

Нелінійна складова для $N_{n,k}^S(t)$ (індекси опустимо):

$$N^S(t) = -(c_1^S + c_2^S e^{-\alpha^S t}) \left(\beta_1 \bar{f}^V e^{-\alpha^V t} + \beta_2 \bar{f}^I e^{-\alpha^I t} \right) = \\ = d_1 e^{-\alpha^V t} + d_2 e^{-\alpha^I t} + d_3 e^{-(\alpha^S + \alpha^V) t} + d_4 e^{-(\alpha^S + \alpha^I) t} = \sum_{k=1}^4 d_k e^{-\gamma_k t}. \quad (11)$$

Застосування перетворення Лапласа до нелінійних частин системи рівнянь надає можливість отримати розв'язки у "стандартному" вигляді ланок другого степеню, [2, 3]:

$$L[N_t^S] = - \sum_{k=1}^4 \frac{d_k}{p + \gamma_k} \cdot \frac{\bar{f}^S}{p + \alpha^S} \approx \frac{b_0^S + b_1^S p}{b_3^S + b_4^S p + b_5^S p^2} + \frac{b_2^S}{p}.$$

У просторі оригіналів матимемо у першому наближенні для функцій від часу:

$$T^{S(1)}(t) = t_0^S + e^{-t_4^S t} [t_1^S g_1(t_5^S t) + t_2^S g_2(t_5^S t)]. \quad (12)$$

$$T^{I(1)}(t) = e^{-t_4^I t} [t_1^I g_1(t_1^I t) + t_2^I g_2(t_2^I t)]. \quad (13)$$

$$T^{V(1)}(t) = e^{-t_4^V t} [t_1^V g_1(t_1^V t) + t_2^V g_2(t_2^V t)]. \quad (14)$$

За рахунок апроксимації дробово-раціональних виразів ланками другого степеню розв'язок системи рівнянь можна записати як Значення цих інтегралів разом із інтегралами від функцій Лежандра cl_k використовуються для виконання інтегральних перетворень при розв'язанні системи рівнянь у лінійному наближенні ($\bar{\bar{b}}_{nkl}$ та $\bar{\bar{f}}_{nkl}$).

$$bs_{n,j} = \int_0^R \int_0^R j_{n+1/2}(sb_{n,j} \cdot x) \cdot j_{n+1/2}(sb_{n,j} \cdot x) dx$$

Тепер можна записати розв'язок системи диференціальних рівнянь (3) у першому наближенні.

$$S^{(1)}(r, \theta, t) = \sum_{n,n'=1}^N J_{n+1/2}(\lambda_{n,n'} r) P_n(\theta) \sum_{k,j=1}^N n_{n,k,j} T_{n,k,j}^{S(1)}(t). \quad (15)$$

$$I^{(1)}(r, \theta, t) = \sum_{n,n'=1}^N J_{n+1/2}(\lambda_{n,n'} r) P_n(\theta) \sum_{k,j=1}^N n_{n,k,j} T_{n,k,j}^{I(1)}(t). \quad (16)$$

$$V^{(1)}(r, \theta, t) = \sum_{n,n'=1}^N J_{n+1/2}(\lambda_{n,n'} r) P_n(\theta) \sum_{k,j=1}^N n_{n,k,j} T_{n,k,j}^{V(1)}(t). \quad (17)$$

Розподіл у першому наближенні популяції $S^{(1)}(r, \theta, t)$, $V^{(1)}(r, \theta, t)$, $I^{(1)}(r, \theta, t)$

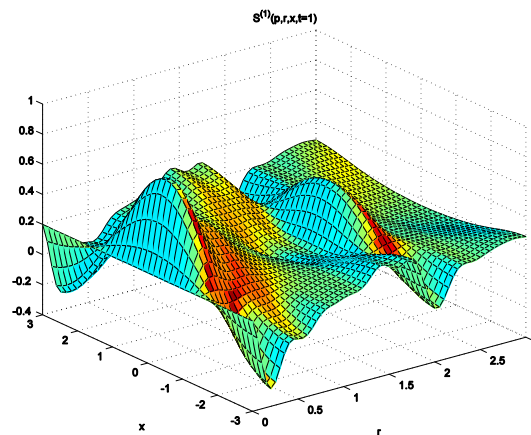


Рис. 2. Розподіл $S^{(1)}(r, \theta, t = 1)$

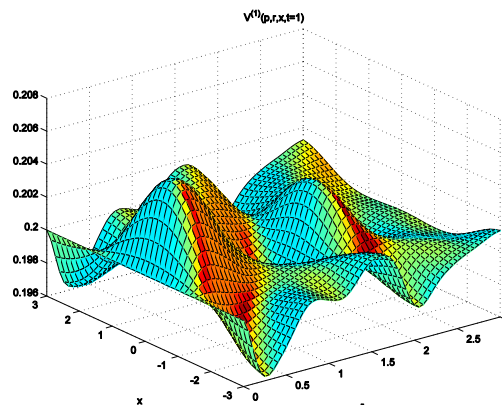
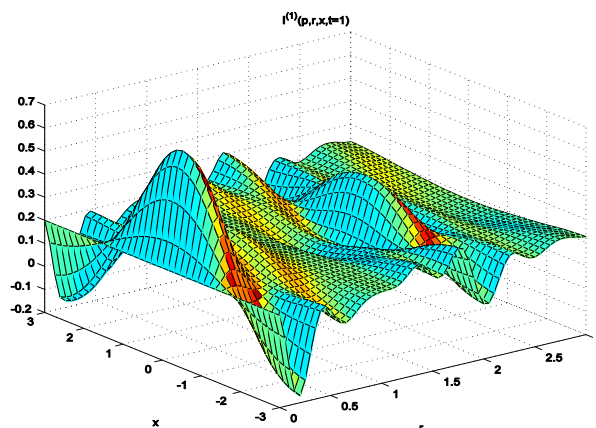


Рис. 3. Розподіл $V^{(1)}(r, \theta, t = 1)$ Рис. 4. Розподіл $I^{(1)}(r, \theta, t = 1)$

Оцінка похибки на m -й ітерації виконується за формулою

$$\frac{Pu^{(m+1)}(r, \theta, t) - u^{(m)}(r, \theta, t)P}{Pu^{(m+1)}(r, \theta, t)P} < \varepsilon. \quad (18)$$

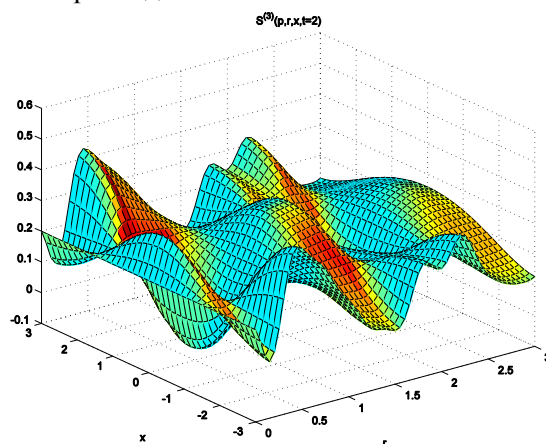
Оскільки інтеграли від добутків власних функцій обчислюються поза ітераційною процедурою, для оцінки точності розв'язку на m -й ітерації досить оцінити похибку за формулою:

$$\delta^{(m)}(r, \theta, t) = \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^N bl_{n,k} \cdot \int_0^T [T_{n,k}^{S(m+1)}(t) - T_{n,k}^{S(m)}(t)]^2 dt}{\sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^N bl_{n,k} \int_0^T [T_{n,k}^{S(m+1)}(t)]^2 dt} < \varepsilon.$$

Побудова наближень

Алгоритм побудови наближення на другій ітерації, природно, відрізняється від алгоритму на першій ітерації, оскільки на другій ітерації використовуються наближення (15)–(17).

На третій ітерації маємо такі розподіли:

Рис. 5. Розподіл $S^{(3)}(r, \theta, t = 2)$

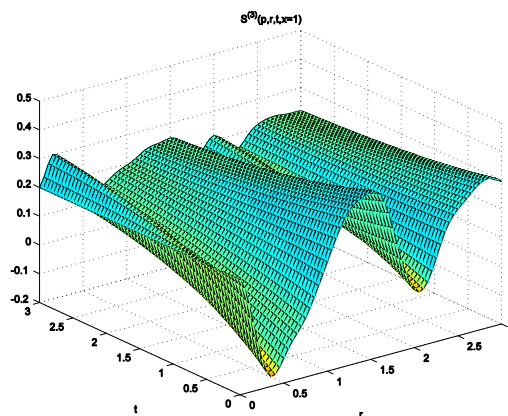


Рис. 6. $S^{(3)}(r, \theta, t=1)$

Розподіл $I^{(3)}$

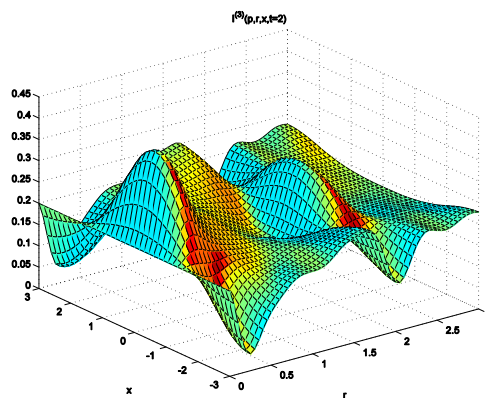


Рис. 7. Розподіл $I^{(3)}(r, \theta, t=2)$

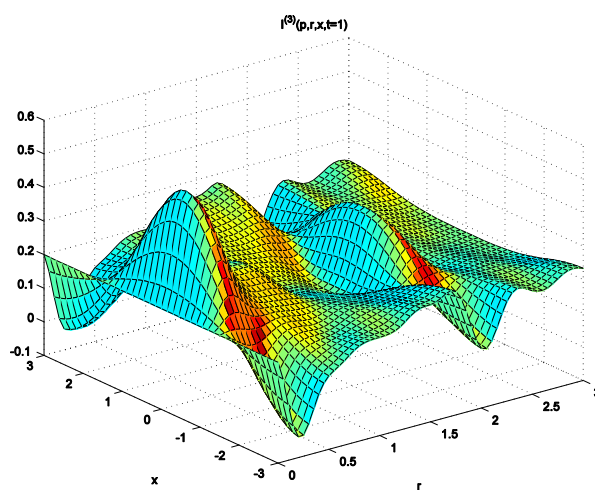
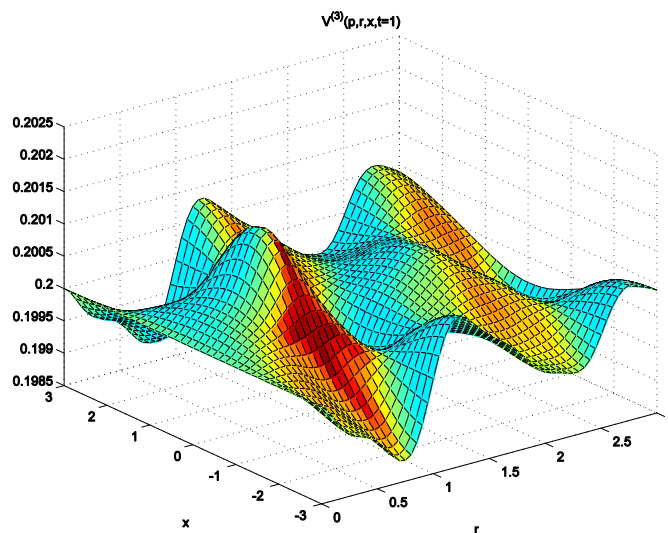
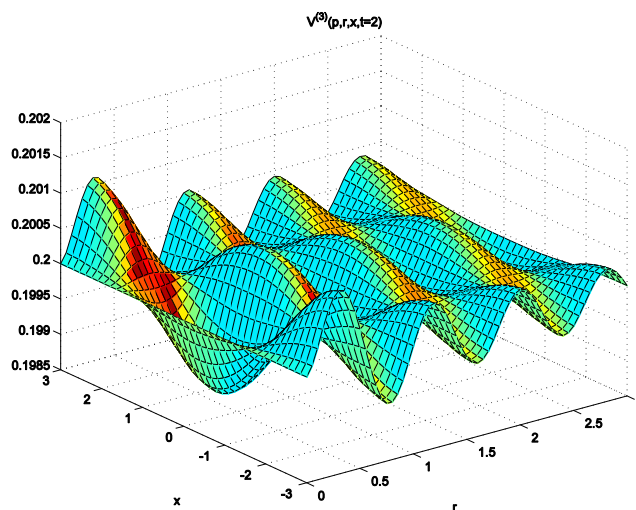


Рис. 8. Розподіл $I^{(3)}(r, \theta, t=1)$

Розподіл $V^{(3)}$:

Рис. 9. Розподіл $V(3)(r, \theta, t = 1)$ Рис. 10. Розподіл $V(3)(r, \theta, t = 2)$ **Висновки.**

1. Запропоновано ітераційний числово-аналітичний метод розв'язання системи нелінійних диференціальних рівнянь із частинними похідними, що описують динаміку популяцій у випадку захворювання на гепатит В.
2. Наведені графіки розв'язків свідчать про суттєву залежність динаміки популяцій від часу.
3. Отримані наближені розв'язки відносно цих популяцій надають можливість виявляти внутрішню динаміку розвитку популяцій із урахуванням просторового розподілення.
4. Розв'язки, що отримано у квадратурах мають суттєву перевагу порівняно із застосуванням традиційних різницевих схем, Крім того, застосування різницевих схем до систем нелінійних диференціальних рівнянь із частинними похідними обмежено з точки зору їхнього порядку, що суттєво впливає на точність отриманих розв'язків.
5. Отримані розв'язки у квадратурах надають можливість вирішувати задачі оптимального керування у реальному часі, що суттєво для швидкоплинних динамічних об'єктів.

Список бібліографічного опису:

1. Зеленський К. Х., Ліщина Н. М. Математичне моделювання просторово-часових біомедичних процесів. Монографія. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського. 2024. 256 с. URL: Elakpi.ua/handle/123456789/72683.
2. Зеленський К. Х. Числово-аналітичне моделювання у біології та медицині. Підручник для студентів спеціальності «Комп'ютерні науки». Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського. 2024. 273 с. URL: Elakpi.ua/handle/123456789/72541.
3. Зеленський К. Х. Mathematical modelling of crystallization of polymer solutions. Системні дослідження та інформаційні технології. 2023, № 1. С. 68-82 DOI: 10.20535/SRIT.2308-8893.2023.1.12.

4. Miao H., Abdurahman X., Teng Z. Dynamical analysis of a delayed reaction-diffusion virus infection model with logistic growth and humoral immune impairment. *Chaos Solitons Fractals*, 110. 2018. pp. 280-291.
5. Yousfi N. Modeling the adaptive immune response in HBV infectio/N.Yousfi, K. Hattaf, A. Tridane// *J. Math. Biol.* 63, 2011. pp. 933-957.
6. Wang N. Spatial dynamics for an SIRE epidemic model with diffusion and prevention in contaminated environments/N. Wang, W. Chen, Z. Teng// *Stud. Appl. Math.* 149. 2022. pp. 1-36.
7. Wang K. Dynamics of an HBV model with diffusion and delay/ K. Wang, W. Wang, S. Song// *J. Theor. Biol.* 253(1). 2008. pp. 36-4.
8. Zada I., Jan N. Mathematical analysis of hepatitis B epidemic model with optimal control. *Advances in Difference Equations*, 2021. 2021:451.
9. Zhang S. Global dynamics of an hbv model with spatial diffusion and antibody response/S. Zhang, R. Xu//*Commun. Math. Biol. Neurosci.* 2016. 16 p.

References:

1. Zelensky K. Kh., Lishchina N. M. Mathematical modeling of spatio-temporal biomedical processes. Monograph. Kyiv: Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute. 2024. 256 p. URL: Ela.kpi.ua/handle/123456789/72683.
2. Zelensky K. Kh. Numerical-analytical modeling in biology and medicine. Textbook for students of the specialty "Computer Science". Kyiv: Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute. 2024, 273 p. URL: Ela.kpi.ua/handle/123456789/72541/
3. Zelensky K. Kh. Mathematical modeling of crystallization of polymer solutions. *System Research and Information Technologies*, 2023, No. 1. P. 68-82. DOI: 10.20535//SRIT.2308-8893.2023.1.12.
4. Miao H., Abdurahman X., Teng Z. Dynamical analysis of a delayed reaction-diffusion virus infection model with logistic growth and humoral immune impairment. *Chaos Solitons Fractals*, 110. 2018. pp. 280-291.
5. Yousfi N. Modeling the adaptive immune response in HBV infectio/N.Yousfi, K. Hattaf, A. Tridane// *J. Math. Biol.*, 63, 2011, pp. 933-957.
6. Wang N. Spatial dynamics for an SIRE epidemic model with diffusion and prevention in contaminated environments/N. Wang, W. Chen, Z. Teng // *Stud. Appl. Math.* 149. 2022. pp. 1-36.
7. Wang K. Dynamics of an HBV model with diffusion and delay/ K. Wang, W. Wang, S. Song// *J. Theor. Biol.* 253(1). 2008. pp. 36-44.
8. Zada I. Mathematical analysis of hepatitis B epidemic model with optimal control/I. Zada, N. Jan//*Advances in Difference Equations*, 2021, 2021:451.
9. Zhang S. Global dynamics of an hbv model with spatial diffusion and antibody response/S. Zhang, R. Xu//*Commun. Math. Biol. Neurosci.* 2016. 16 p.