

ЛУНИК Т.В., ЧЕРЕВКО І.М.

МОДЕЛЮВАННЯ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ БІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

Запропоновані та обґрунтовані різницеві схеми для числового моделювання початкових задач для диференціальних рівнянь із запізненням. Розроблено веб-додаток для автоматизації моделювання, за наведеними в роботі алгоритмами, динамічних SIR моделей із запізненням, що описують Covid-19 пандемію. Проведені числові експерименти для модельних тестових прикладів.

Ключові слова і фрази: диференціальні рівняння із запізненням, SIR модель із запізненням, різницева схема, числове моделювання.

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна
e-mail: lunyk.tetiana@chnu.edu.ua, i.cherevko@chnu.edu.ua

ВСТУП

Диференціально-різницеві та диференціально-функціональні рівняння є математичними моделями багатьох прикладних задач в системах автоматичного регулювання та керування, хімічних, біологічних, технічних, економічних та інших процесах еволюція яких залежить від передісторії. Введення запізнення в диференціальні рівняння, які описують деякий біологічний процес, є поширеним підходом при побудові адекватних математичних моделей [1, 2, 3]. Так, в біологічних системах еволюція пов'язана з такими довготривалими процесами, як розмноження, розвиток і вимирання, які відбуваються не миттєво, а з певним запізненням. Різноманітність математичних моделей із запізненням в задачі хижак-жертва пов'язано з тим, що саме запізнення може мати найрізноманітніше біологічне трактування [2]. Цікавий клас задач, що описуються системою із запізненням [4], породжує дослідження теорії епідемій, де вся популяція ділиться на групи сприятливих індивідумів, джерела інфекції та ізольованих індивідумів.

Знайти точний розв'язок диференціально-різницевих рівнянь вдається тільки у найпростіших випадках, тому методи побудови наближених розв'язків таких рівнянь мають важливе значення.

У даній роботі для числового моделювання початкових задач для диференціальних рівнянь із запізненням використовуються наближені алгоритми, які є узагальненням

УДК 517.929, 574.34

2010 *Mathematics Subject Classification:* 34K07, 65L03, 92D25.

різницевих схем для розв'язування звичайних диференціальних рівнянь. Різні підходи до побудови аналогічних різницевих схем розглядалися в працях [2, 5, 6, 7, 8].

1 ПОВУДОВА РІЗНИЦЕВИХ СХЕМ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

Будемо розглядати початкову задачу для диференціально-різницевого рівняння запізнюючого типу

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), x(t - \tau)), \quad (1)$$

$$x(t) = \varphi(t), \quad t \in E_{t_0}, \quad (2)$$

де $t \in R$, $x(t) \in R^n$, $\tau > 0$, $E_{t_0} = [t_0, t_0 - \tau]$ – початкова множина.

Розв'язок початкової задачі (1)–(2) в точці t_0 , взагалі кажучи, має тільки праву похідну. Для існування похідної цього розв'язку в початковій точці необхідно і досить, щоб виконувалась умова склейки [9]:

$$\dot{\varphi}(t_0 - 0) = f(t_0, \varphi(t_0), \varphi(t_0 - \tau)). \quad (3)$$

Якщо функція $f(t, u, v)$ – неперервна за сукупністю змінних та задовольняє умову Ліпшиця по другому і третьому аргументу, тоді існує єдиний розв'язок задачі (1)–(2) [9, 10].

Розглянемо схему побудови різницевих схем для числового розв'язання задачі (1)–(2) на відрізку $t \in [0, T]$. Введемо рівномірну сітку

$$\omega = \left\{ t_n = nh, n = -m, -m - 1, \dots, -1, 0, 1, 2, \dots, k, k = \frac{T}{h}, m = \frac{\tau}{h} \right\}.$$

Будемо позначати через y_n наближене значення точного розв'язку $x(t_n)$ в точці $t = t_n$. Проінтегрувавши рівняння (1) від t_n до t_{n+1} , дістанемо

$$x(t_{n+1}) = x(t_n) + \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(t, x(t), x(t - \tau)) dt. \quad (4)$$

Замінімо інтеграл у рівності (4) квадратурною формулою

$$\int_{t_n}^{t_{n+1}} f(t, x(t), x(t - \tau)) dt \approx h [(1 - \theta)f(t_n, y_n, v_n) + \theta f(t_{n+1}, y_{n+1}, v_{n+1})],$$

де $\theta \in [0, 1]$ – параметр, v_n – апроксимація $x(t - \tau)$ при $t = t_n$:

$$x(t_n - \tau) \approx v_n = \begin{cases} \varphi(t_n - \tau), & \text{якщо } n < m, \\ y_{n-m}, & \text{якщо } n \geq m. \end{cases} \quad (5)$$

У результаті одержимо сім'ю θ різницевих схем

$$y_{n+1} = y_n + h [(1 - \theta)f(t_n, y_n, v_n) + \theta f(t_{n+1}, y_{n+1}, v_{n+1})]. \quad (6)$$

Якщо $\theta = 0$, тоді одержуємо

$$y_{n+1} = y_n + hf(t_n, y_n, v_n), \quad (7)$$

узагальнення явної різницевої схеми Ейлера. У випадку $\theta = 1$ дістаємо узагальнення неявної різницевої схеми Ейлера

$$y_{n+1} = y_n + hf(t_{n+1}, y_{n+1}, v_{n+1}), \quad (8)$$

а при $\theta = \frac{1}{2}$ маємо узагальнення різницевої схеми трапецій (неявна різницева схема Адамса другого порядку) для інтегрування диференціальних рівнянь із запізненням.

Зауваження 1. Якщо запізнення τ та крок h не є раціонально залежними, то апроксимація $x(t - \tau)$ в точці $t = t_n$ здійснюється за правилом

$$x(t_n - \tau) \approx v_n = \begin{cases} \varphi(t_n - \tau), & \text{якщо } t_n - \tau < 0, \\ v_n^i, & \text{якщо } t_n - \tau \geq 0. \end{cases}$$

Значення v_n^i обчислюється за таким алгоритмом:

- 1) знаходимо номер i такий, що $t_i \leq t_i - \tau < t_{i+1}$;
- 2) значення v_n^i знаходимо використовуючи лінійну інтерполяцію за точками

$$(t_i, y_i), (t_{i+1}, y_{i+1}) : \quad v_n^i = \frac{t_n - \tau - t_i}{h} y_{i+1} + \frac{t_{i+1} - t_n + \tau}{h} y_i.$$

Зауваження 2. У загальному випадку початкової задачі для диференціальних рівнянь із багатьма запізненнями

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_l)), \quad l \in N, \quad t \in [0, T],$$

$$x(t) = \varphi(t), \quad t \in [-\tau_l, 0].$$

де $\tau_l \geq \tau_{l-1} \geq \dots \geq \tau_1 > 0$, можна застосувати таку, аналогічну (6), різницеву схему

$$y_{n+1} = y_n + h [(1 - \theta)f(t_n, y_n, v_{n1}, v_{n2}, \dots, v_{nl}) + \theta f(t_{n+1}, y_{n+1}, v_{n+1,1}, v_{n+1,2}, \dots, v_{n+1,l})],$$

$$n = 0, 1, \dots, N - 1.$$

Тут v_{nj} – апроксимація $x(t - \tau_j)$ при $t = t_n$, яку обчислюємо за таким алгоритмом:

$$v_{nj} = \begin{cases} \varphi(t_n - \tau_j), & \text{якщо } t_n - \tau_j < 0, \\ v_{nj}^i, & \text{якщо } t_n - \tau_j \geq 0. \end{cases}$$

Значення v_{nj}^i обчислюємо так:

- 1) Знаходимо номер i такий, що $t_i \leq t_n - \tau_j < t_{i+1}$;
- 2) Знаходимо $v_{nj}^i = \frac{t_n - \tau_j - t_i}{h} y_{i+1} + \frac{t_{i+1} - t_n + \tau_j}{h} y_i, \quad j = \overline{1, l}$.

2 ЗБІЖНІСТЬ РІЗНИЦЕВИХ СХЕМ

Будемо вважати, що різницєва схема є збіжною, якщо

$$\max_{0 \leq n \leq k} \|y_n - x(t_n)\| \rightarrow 0 \text{ при } h \rightarrow 0.$$

Розглянемо збіжність узагальненої різницєвої схеми Ейлера (7).

Теорема 1. *Якщо розв'язок початкової задачі (1)–(2) двічі неперервно-диференційована функція, то різницєва схема (7) збіжна з першим порядком малості по h .*

Доведення. Підставляючи точний розв'язок задачі (1)–(2) у різницєву схему (7) одержимо нев'язку в точці $t = t_n$:

$$\varphi(t_n) = \frac{x(t_{n+1}) - x(t_n)}{h} - f(t_n, x(t_n), v_n), \quad (9)$$

Розкладаючи $x(t_{n+1})$ в ряд Тейлора в околі t_n маємо

$$x(t_{n+1}) = x(t_n) + h\dot{x}(t_n) + \ddot{x}(\xi)\frac{h^2}{2}, \quad \xi \in [t_n, t_{n+1}].$$

Тоді для довільного $n = \overline{0, k-1}$ дістаємо

$$\|\varphi(t_n)\| \leq \frac{h}{2} \max_{t \in [0, \tau]} \|x''(t)\|.$$

Тепер позначимо $\varepsilon_n = x(t_n) - y_n$ і одержимо вираз величини ε_{n+1} через ε_n . Віднімаючи (9) від (7) маємо

$$\varepsilon_{n+1} - \varepsilon_n = hf(t_n, x(t_n), v_n) - hf(t_n, y_n, v_n) + h\varphi(t_n).$$

Тепер

$$\begin{aligned} \|\varepsilon_{n+1}\| &\leq \|\varepsilon_n\| + hL\|x(t_n) - y_n\| + h\|\varphi(t_n)\| = \|\varepsilon_n\|(1 + hL) + h\|\varphi(t_n)\| \leq \\ &\leq \|\varepsilon_n\|(1 + hL) + \frac{h^2}{2}M_2, \end{aligned}$$

де $M_2 = \max_{t \in [0, \tau]} \|x''(t)\|$, L – стала Лїпшиця функції $f(t, u, v)$ за другим аргументом.

Використовуючи метод математичної індукції дістаємо

$$\begin{aligned} \|\varepsilon_n\| &\leq (1 + hL)^n \|\varepsilon_0\| + \frac{(1 + hL)^{n-1} - 1}{1 + hL - 1} \frac{h^2 M_2}{2} \leq \\ &\leq (1 + hL)^n \|\varepsilon_0\| + \frac{(1 + hL)^{n-1} - 1}{2L} M_2 h \leq e^{nhL} \|\varepsilon_0\| + \frac{e^{nhL} - 1}{2L} M_2 h. \end{aligned}$$

Оскільки $nh = t_n$, та вважаючи, що $\varepsilon_0 = 0$, маємо

$$\|\varepsilon_n\| \leq \frac{e^{t_n L} - 1}{2L} M_2 h.$$

Отже, при $h \rightarrow 0$, $\|\varepsilon_n\| \rightarrow 0$, тому різницєва схема (7) збіжна. Теорема доведена. \square

Зауваження 3. Аналогічним чином можна показати, що узагальнена неявна різницєва схема Ейлера (8) є збіжною.

3 КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ СИСТЕМ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

Для автоматизації моделювання систем із запізненням за допомогою наведених в роботі числових алгоритмів розроблено прикладне програмне забезпечення. Для його розробки використано мову програмування Python та фреймворк Python Flask Framework. Розроблений додаток представляє собою набір структурованих сторінок для розв'язання диференціально-різницевого рівняння та побудови графіків знайдених розв'язків. Для керування додатком розроблено інтерактивне меню, що забезпечує можливість вибору задачі для розв'язання. Передбачено можливість користувачу введення не тільки числових параметрів, а також функцій з дотриманням синтаксису Python, які будуть використовуватись як повноцінна частина коду.

Розглянемо динамічну SIR модель, досліджену в роботі [8], що дозволяє прогнозувати реальні випадки COVID-19. Модель SIR – це система диференціальних рівнянь, що описують поширення захворювання в популяції розміру N , яка має три "компартименти". Кожен компартмент є функцією часу t : $S(t)$ – кількість сприйнятливих осіб, які ще не інфіковані хворобою, $I(t)$ – кількість інфекційних осіб, а $R(t)$ – кількість осіб, які одужали від захворювання та мають імунітет.

Вважається, що сприйнятливі особи ніколи раніше не були інфіковані; однак вони можуть заразитися через контакти з інфекційними особами зі швидкістю, пропорційною сталій β . Тим часом деякі інфекційні особи одужують і стають імунними зі швидкістю, пропорційною константі γ . Нарешті, інші інфіковані особи мігрують через епідемію зі швидкістю, пропорційною константі α , як показано на рисунку 1 [8].

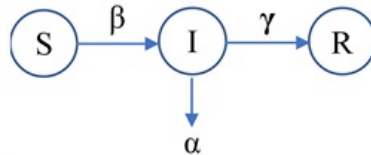


Рис. 1. SIR модель

Модель передбачає, що чисельність популяції є фіксованою (без народження), одужавши особини отримують тотальний імунітет, а рівень смертності дуже малий порівняно із загальною чисельністю. Вважаємо, що хвороба має інкубаційний період вірусу $\tau_1 > 0$ (орієнтовно 3 дні), а період відновлення $\tau_2 > 0$ (орієнтовно 1-3 тижні). Інкубаційний період являє собою час затримки від контакту до розвитку симптомів вірусу. Частота білінійної передачі буде функцією $t - \tau_1$. Період відновлення являє собою час затримки від зараження до отримання повного імунітету та переміщення в групу сприйнятливих до зараження осіб і буде функцією $t - \tau_2$.

Динаміку моделі процесу можна описати так [8]

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t - \tau_1)I(t - \tau_1), \quad (10)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(t - \tau_1)I(t - \tau_1) - \gamma I(t - \tau_2) - \alpha I(t), \quad (11)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t - \tau_2), \quad (12)$$

У системі рівнянь (10)–(12) передбачається, що сприйнятлива людина взаємодіє з інфікованою людиною і не переміщається в інфікований компартмент до закінчення певного часу "інкубаційного періоду" у випадку COVID-19. Інкубаційний період τ_1 відбувається лише при переході з сприятливого компартменту до інфікованого. Аналогічно, τ_2 – це період переходу інфікованої особи з інфікованого відділення до відділення тих, хто виздоровіли.

Ефективність моделі перевірялася авторами в роботі [8] шляхом порівняння її прогнозів з реальними даними в Німеччині. Дані були зібрані до 7 липня 2020 року є вихідними даними типу часових рядів, які показують значні щоденні коливання. Параметри β , γ і α змінюються для оптимальної підгонки кривої.

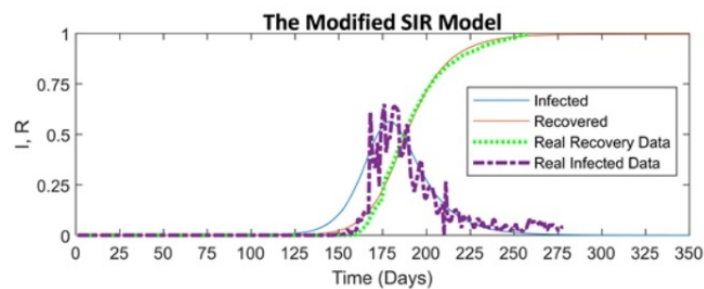


Рис. 2. Розв'язки, одержані в роботі [8]

За допомогою розробленого додатку знайдено наближений розв'язок цієї моделі з початковими параметрами $\beta = 0.17$, $\gamma = 0.03$, $\alpha = 0.01$, $\tau_1 = 3$, $\tau_2 = 9$ та початковими функціями $\varphi(x) = 1$, $\psi(x) = 0.1$, $\xi(x) = 0$ для країни Німеччина. Результати обчислень наведено у вигляді графіку на рисунку 3.

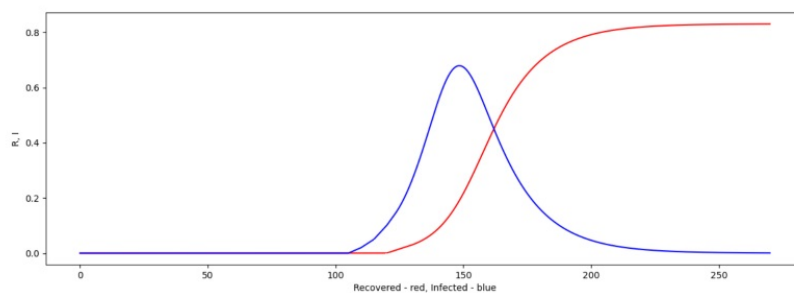


Рис. 3. Розв'язок модифікованої SIR моделі

Знайдені розв'язки демонструють зміну кількості хворих та одужавших людей щодо часу у відсотковому відношенні до загальної кількості населення Німеччини.

Порівнюючи знайдені розв'язки із одержаними у роботі [8] можемо зробити висновки, що SIR модель допомагає досить точно змоделювати ситуацію, що виникає внаслідок поширення вірусу на невеликому часовому проміжку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- [1] Gopalsamy K. Stability and oscillations in delay differential equations of population dynamics. The Netherlands. Kluwer Academic Pub. Dordrecht. 1992. 512 p.
- [2] Pimenov V.G. Functional-differential equations in biology and medicine. Ural University, Yekaterinburg, 2008. 91 p. (in Russian)
- [3] Arino J. and van den Driessche. *Time delays in epidemic models : modeling and numerical considerations*. Delay Differential Equations and Applications. 2006. 539–578.
- [4] Bailey H. Mathematics in biology and medicine. Mir, Moscow, 1970. 326 p. (in Russian)
- [5] Bellen A., Zenaro M. Numerical methods for delay differential equations. Oxford University Press, New York, 2003. 395 p.
- [6] Cryer C.W. *Numerical methods for functional differential equations*. Delay and Functional Differential Equations and their Applications. Academic Press, New York, 1972. 17–101.
- [7] Kuang J., Cong Y. Stability of Numerical Methods for Delay Differential Equations. Elsevier Science, 2007. 295 p.
- [8] Ebraheem H., Alkhateeb N., Badran H., Sultan E. *Delayed Dynamics of SIR Model for COVID-19*. Open Journal of Modelling and Simulation. 2021. **9**. 146–158.
- [9] Elsgolts L.E., Norkin S.B. Introduction to the Theory and Application of Differential Equations with Deviating Arguments. Nauka, Moscow, 1971. 296 p. (in Russian)
- [10] Hale J. Theory of functional-differential equations. Mir, Moscow, 1984. 421 p. (in Russian)

Надійшло 15.12.2021

Lunyk T.V., Cherevko I.M. *Delay modeling of mathematical models of biology and immunology*, Bukovinian Math. Journal. **9**, 2 (2021), 92–98.

Systems of differential-difference equations are mathematical models of many applied problems of biology, ecology, medicine, economics. The variety of mathematical models of real dynamic processes is due to the fact that their evolution does not occur instantaneously, but with some delays that have different biological interpretations. The introduction of delay allows you to build adequate mathematical models and describe new effects and phenomena in physics, ecology, immunology and other sciences.

The exact solution of differential-difference equations can be found only in the simplest cases, so algorithms for finding approximate solutions of such equations are important.

In this paper, a family of difference schemes is constructed for the approximate finding of solutions to initial problems with delay. Special cases are generalized Euler difference schemes. The conditions for the convergence of the generalized explicit Euler difference scheme are established.

To automate the numerical simulation of systems with delays, an application program has been developed, which is used to approximate the solutions of SIR models with two delays.