ЖИГАР ҲУЖАЙРАСИ ВА ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ МЕХАНИЗМЛАРИНИ МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАШТИРИШНИНГ РИВОЖЛАНИШИ

Турғунов Аброржон Махаматсолиевич
PhD, доцент, Муҳаммад ал-Хоразмий номидаги
Тошкент ахборот технологиялари университети,
a.turgunov@tuit.uz
Абдуллаев Хаётжон Кувондик ўғли
Бердикулов Абдулазиз Абдукодир ўғли
Рахматуллаев Жасурбек Ёкубжон ўғли
Абдулхамидов Аброрбек Икромджон ўғли
Талабалар, Муҳаммад ал-Хоразмий номидаги
Тошкент ахборот технологиялари университети

Аннотация. *Ушбу ишда вирусли инфекцияда фаол иштирок этадиган жигар ҳужайраси ва гепатит В вируслари ўзаро фаолиятини математик моделлаштиришни ривожланиш босқичлари ҳақида маълумотлар келтирилган.*

Калит сўзлар: *вирусли инфектсия, жигар ҳужайраси, гепатит В вируси, ўзаро фаолият, математик моделлаштириш.*

Аннотация. *В данной работе представлены сведения о стадиях развития математического моделирования взаимодействия печени и вируса гепатита В, которые активно участвуют в вирусной инфекции.*

Ключевые слова: *вирусная инфекция, печёночная клетка, вирус гепатита В, взаимодействие, математическое моделирование.*

Abstract. *This study provides information on the development stages of mathematical modeling of the interaction between liver cells and the Hepatitis B virus, which actively participate in viral infection.*

Keywords: *viral infection, liver cell, Hepatitis B virus, interaction, mathematical modeling.*

Юқумли гепатит вируслари билан касалланиш жараёнларининг асосий механизмлари хали тўлиқ ўрганилмаган [1,2]. Бу ўринда замонавий ҳисобий таҳлил услублари ва математик моделлаштириш вирусли гепатит ривожланиши қонуниятларини ўрганишда катта ёрдам бериши мумкин [3,4]. Ушбу мақола жигар ҳужайраси ва гепатит В вируслари орасидаги муносабат механизмларини моделлаштиришга бағишланган.

Организмдаги гепатит В вирусларининг кўпайиш динамикаси математик моделини оддий дифференциал тенгламалар синфидан фойдаланган ҳолда

ишлаб чиқилган. Сурункали гепатит В даврида организмдаги гепатит В вирусининг кўпайиш динамикасини ифодаловчи математик модел тенгламалари қуйидаги шаклда олинган [5]:

$$\begin{aligned} dx/dt &= \lambda - dx - bvx, \\ dy/dt &= bvx - ay, \\ dv/dt &= ky - uv, \end{aligned} \tag{1}$$

бу ерда x – соғлом ҳужайралар; y – касалланган ҳужайралар; v – эркин вируслар; λ, d,b, a, k, u – ўзгармаслар.

(1) тенгламалар тизими гепатит В вируси ва бошқа касалликларни ўрганишда кенг фойдаланилган ва узликсиз такомиллаштирилган [6,7]. Ушбу моделларда ҳужайранинг зарарланиши ва янги вируслар пайдо бўлиши орасидаги вақтга эътибор қаратилмаган. Вақтий муносабатларни ҳисобга олган ҳолда, (1) тенгламалар тизими асосида гепатит В даврида организмдаги гепатит В вирусининг кўпайиш динамикасини кечикувчи аргументли дифференциал тенгламалар тизимига эга бўлган математик модел қуйидаги кўринишга эга:

$$\begin{aligned} dx(t)/dt &= \lambda - dx(t) - b(t)v(t)x(t), \\ dy(t)/dt &= b(t-\tau)v(t-\tau)x(t-\tau)e^{-\tilde{a}\tau} - ay(t), \\ dv(t)/dt &= k(t)y(t) - uv(t), \end{aligned} \tag{2}$$

бу ерда $x(t)$ – зарарланмаган ҳужайралар сони; $y(t)$ – вируслар ишлаб чиқарадиган зарарланган ҳужайралар сони; $v(t)$ – плазмали вируслар; τ – зарарланган ҳужайра ичида зарарланиш вақтидан янги вируслар пайдо бўлгунгача ўтган вақт; λ, d, a, u – ўзгармаслар.

Кўрилаётган жараён моделларини такомиллаштириш жигар ва организм тизимлари фаолиятини ҳисобга олган ҳолда, ҳар хил йўналишларда олиб борилган [5-10]. Мисол тариқасида вирусли касалланиш даврида вирус билан касалланган лекин янги вирус ишлаб чиқармайдиган химояланмаган ҳужайралар ва вақтий кечикишни инобатга олган ҳолда, биологик қонуниятлар ва вируслар фаолиятининг яширин даврини таҳлил қилиш учун Stephen A. Gourley ва бошқалар [7] қуйидаги тенгламалар тизимини ишлаб чиққан

$$\begin{aligned} x'(t) &= \lambda - dx(t) - \frac{\beta v(t)x(t)}{x(t)+y(t)+e(t)}, \\ e'(t) &= -de(t) + \frac{\beta v(t)x(t)}{x(t)+y(t)+e(t)} - \frac{\beta e^{-d\tau}v(t-\tau)x(t-\tau)}{x(t-\tau)+y(t-\tau)+e(t-\tau)}, \\ y'(t) &= \frac{\beta e^{-d\tau}v(t-\tau)x(t-\tau)}{x(t-\tau)+y(t-\tau)+e(t-\tau)} - ay(t), \\ v'(t) &= ky(t) - \mu v(t). \end{aligned} \tag{3}$$

Ушбу тизимда, $x(t)$ – зараланмаган ҳужайралар сони, $y(t)$ – зараланган ҳужайралар сони, $e(t)$ – химояланмаган ҳужайралар сони (яъни, вирус эгаллаган лекин янги вируслар ишлаб чиқармайдиган ҳужайралар) ва $v(t)$ –эркин вируслар сони.

Молекуляр-биологик ва вирусологик илмий изланишлар кўрсатишича [1,2], вирусли гепатитлар ривожланиши жигар ҳужайраси ва гепатит вируслари молекуляр-генетик поғонасида кечади. Организмда гепатит вируслари кўпайиши динамикасини ифодаловчи тенгламалар, юқорида келтирилган математик моделлар каби, популяцион поғонада бўлиб, улар жигар ҳужайраси ва вируслар орасидаги асосий рақобат молекуляр-генетик жараёнлар тарзида кечишини ҳисобга олмайди.

Жигар ҳужайралари ва вируслар молекуляр-генетик тизимлари ўзаро фаолиятини моделлаштириш учун тирик тизимлар регулятор механизмлар фаолиятини (регуляторикасини) моделлаштириш услуби [11,12] ва молекуляр-генетик даражада жигар ҳужайраси билан вируслар регуляторикаси тенгламаларини асос қилиб оламиз [13,14]. Шу борада генлар фаоллигини таҳлиллашда қўллаш учун ишлаб чиқилган Гудвин [15] услуби қўлланилса, жигар ҳужайраси ва вируслар молекуляр-генетик тизимлари регуляторикасини моделлаштиришни қуйидаги тенгламалар асосида амалга ошириш мумкин:

$$\frac{dX_i(t)}{dt} = \frac{\alpha_i \prod_{l=1}^{n} X_l(t-h)}{1+\sum_{l=1}^{n} c_{1il} X_l^{n+m}(t-h) + \sum_{l=1}^{m} c_{2il} Y_l^{n+m}(t-h)} - \frac{1}{\tau_{X_i}} X_i(t);$$

$$\frac{dY_j(t)}{dt} = \frac{\beta_j \left(\prod_{l=1}^{m} Y_l(t-h) \right) \left(\prod_{k=1}^{n} X_k(t-h) \right)}{1+\sum_{p=1}^{n} d_{1jp} X_p^{n+m}(t-h) + \sum_{p=1}^{m} d_{2jp} Y_p^{n+m}(t-h)} - \frac{1}{\tau_{Y_j}} Y_j(t); \quad (4)$$

$$i = 1,2,...,n; \;\; j = 1,2,...,m,$$

бу ерда $X_i(t), Y_j(t)$ – t вақт мобайнида жигар ҳужайраси ва вирус молекуляр-генетик тизимлари фаоллигини характерловчи қийматлар; h – молекуляр-генетик тизимларнинг тескари алоқасини амалга ошириш учун зарур бўлган вақт; $\{\alpha, \beta\}$ ва $\{c, d\}$ – қаралаётган тизим генларининг ресурс таъминоти ва чеклаш даражаларини ифодаловчи мусбат параметрлар; $\{\tau\}$ – генлар фаоллиги маҳсулотларини “яшаш вақти”; n, m – мос равишда қаралаётган жигар ҳужайраси ва гепатит вирусларининг генетик тизимлари сони; $i = 1,2,...,n; \;\; j = 1,2,...,m.$

Ушбу (6) тенгламалар тизими ночизиқли дифференциал-айирма тенгламалар бўлиб, ечими Беллман-Кук кетма кет интегралаш усули билан олиниши мумкин [16]. Алоҳида шартларни ҳисобга олиб ечимларнинг ягоналигини, узликсизлигини ва номанфийлигини таъминлаш мумкин.

Амалий моделлаштириш жараёнида, (4) тизимининг ўта мураккаблигини ҳисобга олиб, содда “моделий тизимлар” тузилади. Бунда вирусологик қонуниятларни ҳисобга олиб, тенгламалар сони минималлигига, тенгламалардаги ифодаларнинг ўта соддалигига эришишга ҳаракат қилинади.

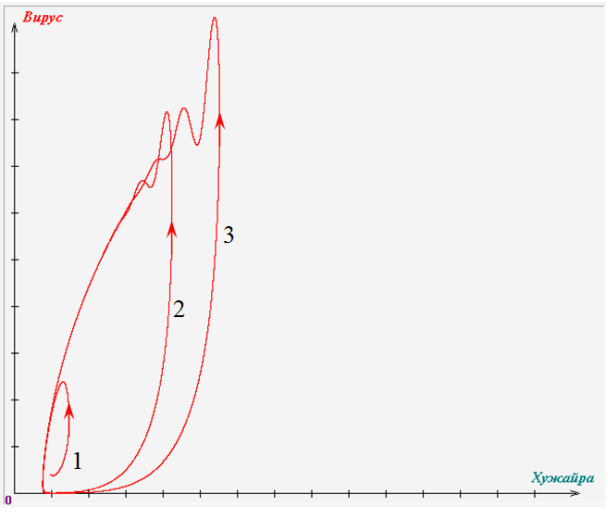
$$\begin{aligned}\varepsilon_1 \frac{dX(t)}{dt} &= \frac{aX(t-1)}{1+X^2(t-1)+cY^2(t-1)} - X(t);\\ \varepsilon_2 \frac{dY(t)}{dt} &= \frac{bY(t-1)X(t-1)}{1+dX^2(t-1)+Y^2(t-1)} - Y(t).\end{aligned} \tag{5}$$

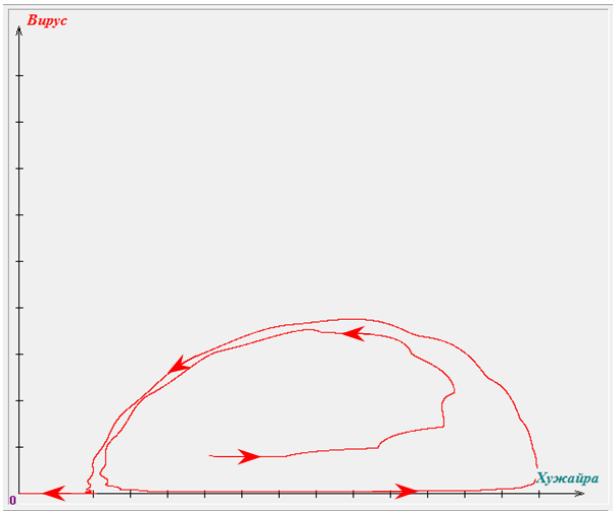
В вирусли гепатит даврида эса, вирус фаоллиги ҳужайра геноми таркибида бўлиши мумкинлигини ва вирус ҳамда ҳужайра геномлари узвий фаоллиги орқали юзага келишини ҳисобга олсак, жигар ҳужайраси ва гепатит В вируси молекуляр-генетик тизимлари регуляторикасини қуйидаги минимал энг содда тенгламалар орқали таҳлил қилиш мумкин:

$$\begin{aligned}\varepsilon_1 \frac{dX(t)}{dt} &= \frac{aX^2(t-1)}{1+X^2(t-1)+cY^2(t-1)} - X(t);\\ \varepsilon_2 \frac{dY(t)}{dt} &= \frac{bY(t-1)X(t-1)}{1+dX^2(t-1)+Y^2(t-1)} - Y(t),\end{aligned} \tag{6}$$

бу ерда $X(t), Y(t)$ – мос равишда, жигар ҳужайраси ва гепатит вируслари молекуляр-генетик тизимлари фаоллигини ифодаловчи қийматлар; $a, b, c, d, \varepsilon_1, \varepsilon_2\ \varepsilon_1, \varepsilon_2$ – модел параметрлари; барча параметрлар мусбат.

Ҳисобий тажрибалар шуни кўрсатдики, гепатит В вируслари таъсирида содир бўлган инфекция даврида жигар ҳужайраси ва гепатит В вируслари ўзаро фаолиятида фаолий устун бўлиш – доминант, биргаликда фаолият олиб бориш – симбиотик, тебранма, даврий, даврий тебранма ва сўниш ҳолатлари кузатилган.





1 – расм. Даврий тебранма ҳолати. 2 – расм. Нолга интилиш ҳолати.

1 – расмда, жигар ҳужайраси ва гепатит В вируслари молекуляр-генетик механизмлари регуляторикаси математик модел тенгламалари параметрларининг баъзи қийматларида жигар ҳужайраси ва гепатит В вируслари ўзаро фаолияти даврий тебранма ҳолати келтирилган. аБунда, дастлар гепатит В вируслари геноми фаоллиги кескин кўтарилиши ва бир оздан сўнг тушганлиги (1 рақами билан белгиланган) кўриниб турибди. Бир оз вақтдан сўнг жигар ҳужайраси геноми фаоллиги кўтарилганлиги сўнгра жигар ҳужайра фаоллиги маълум бир вақтга ўзгармас бўлиб, гепатит В вируси геноми фаоллиги яна кўтарилганлиги ва тушганлиги кузатилди (2 рақами билан белгиланган). Маълум бир вақт ўтгач бу ҳолат яна такрорланди (3 рақами билан белгиланган) ва оҳир оқибат даврий тебранма ҳолати кузатилди.

2 – расмда жигар ҳужайраси ва гепатит В вируслари ўзаро фаолияти нолга интилиш ҳолати келтирилган. Бу ҳолатда эса, дастлаб жигар ҳужайраси геноми фаоллигини кескин кўтарилгани, гепатит В вируси геноми фаоллиги эса маълум вақт ўзгармас бўлиши сўнгра гепатит В вируси геноми фаоллиги кўтарилганлиги кузатилган. Бу ҳол маълум маънода такрорланади. Бир оз вақтдан сўнг жигар ҳужайраси ва гепатит В вируси геномлари нолга интилди. Бундай ҳолларда гепатит В вируси таъсирида жигар ҳужайраси нобуд бўлиши кузатиши мумкин.

Хулоса.

Шундай қилиб, жигар ҳужайрасидаги гепатит вируслари фаолиятини тахлил қилиш, гепатит вируслари динамикаси математик моделларини ишлаб чиқиш ҳамда ишлаб чиқилган математик моделларни янада такомиллаштириш жигар ҳужайраси ва гепатит В вируслари ўзаро фаолиятини молекуляр-генетик поғонада илмий изланишлар олиб боришга ва жигар ҳужайраси ва гепатит вируслари ўзаро фаолияти регулятор механизмларини ҳисобий тадқиқ қилишга имкон берди.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Серов В.В., Апросина А.Г. Хронический вирусный гепатит. – М.; Медицине. 2002. С. 68–76.

2. Комилов Ф.Х., Алиев Б.Р., Назарова Р.П. Сурункали В ва дельта гепатитлар, Тошкент. 2010. “ВОРИС–НАШРИЁТ”. – 208 с.

3. Nowak M. A., Bangham C. R. M. Population dynamics of immune responses to persistent viruses, Science, 1996. 272. P. 74–79.

4. Aliev B.R., Hidirov B.N., Saidalieva M., Hidirova M.B. Mathematical and computer modeling of molecular-genetic mechanisms of liver cells infection by hepatitis B virus // World Scientific Books, 2007. P. 89–103.

5. Martin A. Nowak, Sebastian Bonhoeffer, Andrew M. Hill, Richard Boehme, Howard C. Thomas and Hugh Mcdadet. Viral dynamics in hepatitis B virus infection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996. Vol. 93. P. 4398–4402.
6. Andreas V. M. Herz, Sebastian Bonhoeffer, Roy M. Anderson, Robert M. May and Martin A. Nowak. Viral dynamics in vivo: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996. Vol. 93. P. 7247–7251.
7. Stephen A. Gourley, Yang Kuang and John D. Nagy. Dynamics of a delay differential model of hepatitis B virus // Journal of Biological Dynamics, 2007. P. 1–13.
8. Steffen Eikenberry, Sarah Hews, John D. Nagy, Yang Kuang. The dynamics of a delay model of hepatitis b virus infection with logistic hepatocyte growth // Mathematical Biosciences And Engineering, 2009. Volume 6. Number 2. P. 283–299.
9. K. Hattaf, N. Yousfi. Hepatitis B Virus Infection Model with Logistic Hepatocyte Growth and Cure Rate // Applied Mathematical Sciences, 2011. Vol. 5. № 47. P. 2327–2335.
10.Culshaw R.V., Ruan S. A delay-differential equation model of HIV infection of CD4(+) T-cells // Math. Biosci., 2000. 165(1). P. 27–39.
11.Хидиров Б.Н. Об одном подходе к моделированию регуляторных механизмов живых систем // Математическое моделирование, 2004. Т. 16. № 7. С. 77–91.
12.Hidirov B.N. Modelling of regulation mechanisms of living system // Scientiae Mathematicae Japonicae, 2003. Vol. 58. № 2. P. 407–413.
13.Хидиров Б.Н., Алиев Б.Р., Тургунов А.М. Моделирование регуляторики взаимосвязанной деятельности молекулярно-генетических систем клетки печени и вирусов гепатита // Доклады Республиканской научно-технической конференции, «Современное состояние и перспективы развития информационных технологий», Ташкент. 2011. том II. С. 245–250.
14.Ходжаев Ш.Х., Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н.. Сайдалиева М. Математическое моделирование молекулярно-генетических механизмов взаимодействия клеток печени и вирусов гепатита // Узб. журнал «Проблемы информатики и энергетики». – Ташкент, 2005. № 1. С. 7–15.
15.Гудвин Б. Временная организация клетки. М.: Мир. 1966. – 250 с.
16.Беллман Р., Кук К. Дифференциально-разностные уравнения М.: Мир. 1967. – 548 с.
17.Турғунов А.М., Алиев Б.Р. Гепатоцит ва гепатит В вируслари ўзаро фаолиятини моделлаштириш // «ТАТУ хабарлари», Тошкент. 2012. № 2. С. 60–64.