



УДК 577.31

© 2011

М. П. Черняк

Розвиток хронічної форми хвороби при малих додаткових дозах зараження

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Б. І. Левом)

Досліджено відгук біосистеми з хронічною формою хвороби на малі дози зараження однотипним вірусом. Виявлено, що на стадії майже повного одужання існує загроза летального випадку при незначній дозі додаткового зараження. Розраховано область доз додаткового зараження, які приводять до летального випадку.

Математичне моделювання застосовується для дослідження важливих задач, поставлених сучасною медициною, таких як вірусні інфекції, зокрема гепатит В [1, 2], СНІД [3], онкозахворювання [4] тощо.

Автором була застосована модель антивірусного імунного відгуку для вивчення подальшого розвитку хронічної форми хвороби після додаткового одноразового зараження біосистеми однотипним вірусом. Увага була зосереджена на стадії загострення хвороби, оскільки припускалося, що найважливіші події відбуваються саме на цій стадії хвороби. Було виявлено, що існує критична доза зараження, при якій біосистема гине. Крива критичних доз була розрахована для всього періоду хронічної форми хвороби [5].

Проте вибіркові розрахунки на стадії майже повного одужання біосистеми показали, що важливі і несподівані особливості виявляються саме на цій стадії хронічної форми хвороби. Детальному аналізу і висвітленню цих проблем присвячена дана робота. Дослідження проводилось на базі математичної моделі антивірусного імунного відгуку.

1. Модель. Математична модель антивірусного імунного відгуку описується автономною системою нелінійних звичайних диференціальних рівнянь у 10-вимірному просторі:

$$\begin{aligned} \frac{d\phi}{dt} = & n_3 V(C)V(E) - n_1 \gamma_1 V(F) \frac{\phi}{\phi + L_4} - n_2 \beta_2 V(L_2 - C) \frac{\phi}{\phi + L_3} - \\ & - n_3 \gamma_3 V(L_1 - M) \frac{\phi^2}{\phi^2 + L_5} + \frac{mM_8}{\phi + M_8} + n_4 \beta_1 C - \alpha \phi, \end{aligned} \quad (1)$$

$$\frac{dM}{dt} = \gamma_3 V(L_1 - M) \frac{\phi^2}{\phi^2 + L_5} - \alpha_3 M, \quad (2)$$

$$\frac{dH_1}{dt} = k_1 V(X)V(M) \frac{M_1}{H_1^2 + M_1} \frac{H_1^4}{H_1^4 + K_1} - k_3 V(X)V(M)V(H_1) - \alpha_1 H_1, \quad (3)$$

$$\frac{dH_2}{dt} = k_2 V(X)V(M) \frac{M_2}{H_2^2 + M_2} \frac{H_2^4}{H_2^4 + K_2} - k_4 V(X)V(M)V(H_2)V(B^2) - \alpha_2 H_2, \quad (4)$$

$$\frac{dE}{dt} = l k_3 V(X)V(M)V(H_1) - l_3 V(C)V(E) - \alpha_5 E, \quad (5)$$

$$\frac{dB}{dt} = B_0 k_4 V(X)V(M)V(H_2)V(B^2) - \alpha_6 B, \quad (6)$$

$$\frac{dP}{dt} = P_0 k_4 V(X)V(M)V(H_2)V(B^2) - F_0 V(P) \frac{M_6}{F + M_6} - \alpha_7 P, \quad (7)$$

$$\frac{dF}{dt} = F_0 V(P) \frac{M_6}{F + M_6} - \gamma_1 V(F) \frac{\phi}{\phi + L_4} - \alpha_8 F, \quad (8)$$

$$\frac{dC}{dt} = \beta_2 V(L_2 - C) \frac{\phi}{\phi + L_3} - l_3 V(C)V(E) - (\beta_1 + \alpha_4) C, \quad (9)$$

$$\frac{dX}{dt} = l_3 V(C)V(E) + \beta_1 C + \alpha_3 M - \alpha_9 X, \quad (10)$$

де $V(Z) = Z/(1 + Z)$. Ця система рівнянь повинна бути доповнена початковим станом $S^0 = \{\phi^0, M^0, H_1^0, H_2^0, E^0, B^0, P^0, F^0, C^0, X^0\}$, який підбирається так, щоб були виконані закони збереження, що доповнюють систему:

$$M(t) + m(t) = \text{const} \equiv L_1, \quad (11)$$

$$C(t) + c(t) = \text{const} \equiv L_2, \quad (12)$$

для вірусспрезентуючих клітин у повній концентрації L_1 , де M позначає вірусспрезентуючі клітини, що провзаємодіяли з вірусом, m — вільні вірусспрезентуючі клітини; і для клітин ураженого органа, який включає як уражені клітини C , так і вільні від вірусу клітини c , у загальній концентрації L_2 .

Основними змінними моделі є концентрації вірусів ϕ , макрофагів M , T -лімфоцитів — помічників H_1 і H_2 , E -клітин-кілерів, B -лімфоцитів, P -плазматичних клітин, антитіл F , уражених вірусом клітин C , а також фактор ураження X .

Моделю побудована на основі досвіду, набутого при дослідженні біохімічних моделей і напрацьованих на базі цих досліджень методів вивчення біохімічних процесів [6, 7]. Повний опис моделі подано в роботі [8].

Значення параметрів задавались на основі даних попередніх досліджень, у яких вивчались особливості моделі при зміні певних параметрів системи [9, 10], були знайдені сценарії переходу до хаосу, обчислені точки біфуркації, а також розрахована крива критичних доз [5]. Це дозволило зразу вибрати такий стан системи за допомогою підбору значень параметрів, при яких чітко виявляються закономірні особливості процесів при малих дозах зараження біосистеми з хронічною формою хвороби. Значення параметрів вибрані такими:

$$\begin{aligned} L_1 &= 3,9; & L_2 &= 3,3; & L_3 &= 1,25; & L_4 &= 0,5; & L_5 &= 0,7; \\ M_1 &= 0,04; & M_2 &= 3,3; & M_6 &= 0,17; & K_1 &= 1,2; & K_2 &= 0,3; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
k_1 &= 1,53; & k_2 &= 0,2; & k_3 &= 0,016; & k_4 &= 0,1; & l &= 1,7; & l_3 &= 0,07; \\
n &= 4; & n_1 &= 5; & n_2 &= 3; & n_3 &= 5; & n_4 &= 9; & \beta_2 &= 0,035; & \beta_1 &= 0,00041; \\
P_0 &= 0,3; & F_0 &= 0,15; & B_0 &= 0,1; & \gamma_1 &= 0,0045; & \gamma_3 &= 0,0035; \\
\alpha &= 0,0001; & \alpha_1 &= 0,0003; & \alpha_2 &= 0,0009; & \alpha_3 &= 0,0001; & \alpha_4 &= 0,00058; \\
\alpha_5 &= 0,0024; & \alpha_6 &= 0,0004; & \alpha_7 &= 0,0003; & \alpha_8 &= 0,0012; & \alpha_9 &= 0,005; \\
m &= 0; & M_8 &= 0,04.
\end{aligned} \tag{13}$$

2. Розрахунок карти критичних доз при малих дозах зараження. Проаналізуємо відгук біосистеми з хронічною формою хвороби на малі дози зараження однотипним вірусом. Під малими дозами зараження ми розуміємо такі, що на порядок менші за критичну. Критичною є така доза, за якої або при значеннях, вищих за неї, біосистема гине. Розрахунки проводились практично для всіх доз зараження в інтервалі від нуля до критичної протягом усього періоду хронічної форми хвороби, щоб не випустити суттєвого в поведінці системи. Але важливі закономірності виявлені саме при малих дозах зараження.

Хронічна форма хвороби є періодичним процесом зміни станів системи з часом, з загостренням при максимальному значенні вірусної компоненти і майже повним одужанням при мінімальному значенні. Таким чином, математичним образом цього процесу є атрактор, або, як запропоновано називати його в [7], адаптор, згідно з його біофізичною суттю. Виберемо за початкову точку відліку на адапторі точку $S^0 = \{\phi^0, M^0, H_1^0, H_2^0, E^0, B^0, P^0, F^0, C^0, X^0\}$ у стадії загострення, близьку до максимального значення вірусної компоненти ϕ :

$$\begin{aligned}
\phi^0 &= 0,55, & M^0 &= 1,87, & H_1^0 &= 2,13, & H_2^0 &= 4,34, & E^0 &= 0,21, \\
B^0 &= 0,65, & P^0 &= 0,08, & F^0 &= 0,60, & C^0 &= 1,16, & X^0 &= 1,37.
\end{aligned}$$

Позначимо зміну концентрації вірусу в крові при додатковому зараженні через ϕ^a . Ця величина може бути як додатною так і від'ємною, коли вживаються заходи для зменшення концентрації вірусу в крові. Тоді повне значення концентрації вірусу в крові буде

$$\phi^s = \phi^0 + \phi^a. \tag{14}$$

При від'ємному ϕ^a повинно задовольнятися співвідношення $|\phi^a| \leq \phi^0$, так щоб повна концентрація була завжди додатною $\phi^s \geq 0$. У розрахунках і на графіках зручніше оперувати величиною ϕ^s . Коли ми говоримо про додаткову дозу зараження, ми завжди маємо на увазі співвідношення (14).

Кожному стану S^i на адапторі хронічної форми хвороби можна зіставити час T^i , починаючи час відліку від $T^i = 0$ при стані S^0 . В момент часу T^i стан системи визначатиметься фазовими змінними $S^i(t) = \{\phi^i(t), M^i(t), H_1^i(t), H_2^i(t), E^i(t), B^i(t), P^i(t), F^i(t), C^i(t), X^i(t)\}$, причому $\{\phi^i(t) \equiv \phi(T^i), M^i(t) \equiv M(T^i), \dots\}$ на траєкторії адаптора хронічної форми хвороби. Часом T^i ми хронометруємо рух по адаптору хронічної форми хвороби, "прив'язуючи" час T^i до стану S^i . І тоді можемо говорити про відповідність часу T^i і стану S^i на адапторі. Коли відбувається збурення додатковою дозою зараження, система сходить з траєкторії хронічної форми хвороби і така відповідність втрачається. T^i вводиться з таких міркувань. У розрахунках зручно фіксувати стани періодичного процесу не через задання значень фазових змінних у 10-вимірному просторі, а через відповідні їм моменти часу T^i , який і буде

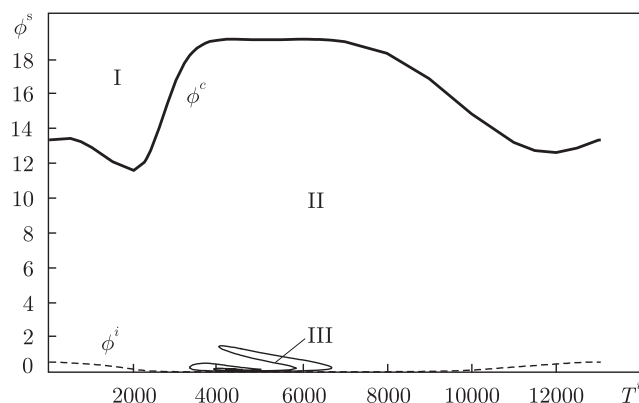


Рис. 1. Карта критичних доз на одному періоді хронічної форми хвороби

задаватися на графіках і в таблиці. Конкретний стан фіксуватимемо позначенням $T^i = 400$, або для зручності T^{400} , не виписуючи конкретних значень змінних у цьому стані. При необхідності їх завжди можна відтворити.

Починаючи з $T^i = 0$, будемо зсуватися по траєкторії адаптора хронічної форми хвороби на деякий час ΔT^i і в новому фіксованому стані досліджувати реакцію системи на додаткову дозу зараження ϕ^s . Задаючи всі можливі дози зараження, так щоб повна концентрація вірусу в крові набувала всіх можливих значень від нуля до критичної $\phi^c > \phi^s \geq 0$, кожний раз будемо спостерігати за подальшим перебігом хвороби, звертаючи особливу увагу на асимптотичний розв'язок системи (1)–(12).

Виникає питання: як густо вибирати точки для дослідження по T^i і по ϕ^s , множина яких є нескінченною? Допомагають справі дві обставини:

- 1) властивості системи є якісно однаковими в певному околі точки (T^i, ϕ^s) , який інколи являє собою доволі велику область;
- 2) в околі критичних значень (T^i, ϕ^s) властивості системи значно змінюються, як правило, амплітуда коливань різко збільшується, що дозволяє помітити цю зміну при значних кроках по $\Delta \phi^s$.

Результати проведених розрахунків зведено в табл. 1 і на рис. 1, 2.

У першій графі табл. 1 відображено стан системи, в якому організм отримує додаткове зараження тим самим вірусом, який призвів до хронічної форми хвороби. Цей стан задається відповідним часом T^i . У другій графі визначено інтервал повної концентрації вірусу ϕ^s , пов'язаний з додатковою дозою зараження ϕ^a співвідношенням (14), при якому біосистема гине. Такий же зміст мають $\Delta \phi_2^s$, $\Delta \phi_3^s$ і $\Delta \phi_4^s$. Відсутність даних у зазначених графах при деяких станах T^i означає, що при цих станах відсутні інтервали летального випадку. Дані для $\Delta \phi_5^s$ узято з попередньої роботи [5]. Це область високих концентрацій вірусу в крові, при яких біосистема завжди гине.

Рис. 1 побудовано згідно з даними табл. 1. Перша графа табл. 1 відповідає осі абсцис рис. 1. Будь-яка точка T^i відповідає певному стану системи. З цього стану рухаючись по горизонтальному рядку таблиці, будуть перетнуті певні інтервали значень ϕ^s , яким на рис. 1 відповідають області значень ϕ^s , при яких біосистема гине. Області малих додаткових доз зараження, при яких біосистема гине, позначені на рис. 1 римською цифрою III, закритична область — I, область додаткового зараження, при якому система повертається на траєкторію попереднього стану хронічної хвороби, — II.

Таблиця 1. Інтервали критичних доз

T^i (стан системи)	$\Delta\phi_1^s$ (малі дози)	$\Delta\phi_2^s$ (малі дози)	$\Delta\phi_3^s$ (малі дози)	$\Delta\phi_4^s$ (малі дози)	$\Delta\phi_5^s$ (критична доза)
1	2	3	4	5	6
0					$\geq 13,35$
500					$\geq 13,43$
750					$\geq 13,24$
1000					$\geq 12,93$
1500					$\geq 12,09$
2000					$\geq 11,59$
2250					$\geq 12,06$
2300					$\geq 12,25$
2400					$\geq 12,74$
2600					$\geq 14,03$
2800					$\geq 15,45$
3000					$\geq 16,78$
3200					$\geq 17,76$
3324					$\geq 18,20$
3325	0,241–0,249				$\geq 18,20$
3327	0,23–0,26				$\geq 18,21$
3330	0,21–0,28				$\geq 18,22$
3350	0,18–0,33				$\geq 18,27$
3400	0,13–0,39				$\geq 18,41$
3500	0,09–0,46				$\geq 18,63$
3600	0,07–0,48				$\geq 18,80$
3700	0,06–0,49				$\geq 18,93$
3800	0,05–0,48				$\geq 19,02$
3896	0,04–0,46				$\geq 19,08$
3897	0,04–0,14	0,16–0,46			$\geq 19,08$
3900	0,04–0,14	0,17–0,46			$\geq 19,08$
3920	0,04–0,12	0,18–0,45			$\geq 19,09$
3950	0,04–0,11	0,19–0,44			$\geq 19,10$
4000	0,04–0,10	0,19–0,43			$\geq 19,12$
4012	0,04–0,09	0,19–0,43			$\geq 19,12$
4013	0,04–0,09	0,19–0,42		1,44–1,45	$\geq 19,13$
4050	0,03–0,09	0,19–0,41		1,37–1,49	$\geq 19,13$
4100	0,03–0,08	0,19–0,40		1,30–1,49	$\geq 19,14$
4150	0,03–0,07	0,18–0,38		1,25–1,48	$\geq 19,15$
4170	0,03–0,07	0,18–0,37		1,23–1,48	$\geq 19,15$
4171	0,03–0,07	0,130–0,131	0,18–0,37	1,23–1,48	$\geq 19,15$
4180	0,03–0,07	0,124–0,136	0,18–0,37	1,22–1,47	$\geq 19,15$
4200	0,03–0,07	0,117–0,139	0,18–0,36	1,21–1,47	$\geq 19,15$
4300	0,03–0,06	0,11–0,137	0,16–0,32	1,12–1,43	$\geq 19,16$
4400	0,03–0,06	0,10–0,128	0,15–0,29	1,04–1,39	$\geq 19,15$
4500	0,03–0,05	0,09–0,10	0,14–0,26	0,97–1,34	$\geq 19,15$
4525	0,03–0,05	0,09–0,10	0,13–0,25	0,95–1,33	$\geq 19,15$
4550	0,03–0,05	0,09–0,11	0,13–0,24	0,94–1,32	$\geq 19,14$
4554	0,03–0,05	0,09–0,111	0,121–0,24	0,93–1,31	$\geq 19,14$
4555	0,03–0,05	0,09–0,24		0,93–1,31	$\geq 19,14$
4600	0,03–0,05	0,09–0,24		0,90–1,29	$\geq 19,14$
4800	0,03–0,05	0,09–0,18		0,78–1,19	$\geq 19,13$
5000	0,03–0,05	0,12–0,13		0,67–1,09	$\geq 19,12$
5007	0,03–0,05	0,123–0,127		0,67–1,09	$\geq 19,12$

Таблиця 1. Продовження

1	2	3	4	5	6
5008	0,03–0,05			0,67–1,09	$\geq 19,12$
5300	0,03–0,06			0,53–0,96	$\geq 19,12$
5500	0,03–0,08			0,44–0,87	$\geq 19,13$
5700	0,04–0,11			0,34–0,79	$\geq 19,14$
5851	0,04–0,19			0,21–0,73	$\geq 19,14$
5852	0,04–0,73				$\geq 19,14$
5900	0,05–0,71				$\geq 19,15$
6000	0,05–0,67				$\geq 19,15$
6100	0,06–0,63				$\geq 19,15$
6300	0,08–0,54				$\geq 19,14$
6400	0,09–0,49				$\geq 19,14$
6600	0,14–0,36				$\geq 19,11$
6650	0,17–0,31				$\geq 19,10$
6680	0,20–0,27				$\geq 19,10$
6688	0,224–0,244				$\geq 19,10$
6689					$\geq 19,10$
7000					$\geq 19,01$
8000					$\geq 18,34$
9000					$\geq 16,88$
10000					$\geq 14,85$
11000					$\geq 13,21$
11500					$\geq 12,74$
12000					$\geq 12,63$
12500					$\geq 12,88$
13000					$\geq 13,34$
13062					$\geq 13,35$

Щоб подати коротко результат обчислень, введемо такі позначення. Нехай $S^i(t)$ — множина всіх станів на адапторі хронічної форми хвороби; $M(t)$ — множина точок асимптотичного розв'язку системи, збуреної додатковим зараженням ϕ^s ; P — асимптотичний розв'язок, представлений точкою в фазовому просторі системи; $L(\phi^s, t)$ — оператор еволюції, який призводить до зміни станів системи; ϕ^s показує, що в певний час система збурюється додатковим зараженням. В обчислювальному експерименті оператор еволюції $L(\phi^s, t)$ задається автономною системою нелінійних диференціальних рівнянь. У розглянутому природному явищі сама біосистема з головним учасником подій — імунною системою, які і здійснюють гомеостаз системи на зовнішнє збурення у вигляді додаткового зараження ϕ^s , якраз і є таким оператором.

Тоді головний результат (див. табл. 1, рис. 1, 2) можна подати таким чином:

$$L(\phi^s, t): S^i(t) \longrightarrow M(t) = \begin{cases} S^i(t), & \text{якщо } \phi^s \in \text{II}, \\ P, & \text{якщо } \phi^s \in \text{I} \cup \text{III}. \end{cases} \quad (15)$$

Запис (15) означає: якщо біосистема з хронічною формою хвороби зазнає збурень додатковим зараженням у будь-якому стані $S^i(t)$ так, що концентрація вірусу в крові зростає до значення ϕ^s , то з часом, на асимптотиці, біосистема або повертається на попередній хронічний стан розвитку, якщо повна концентрація вірусу в крові не належить області летальних доз, тобто $\phi^s \in \text{II}$, або біосистема гине, якщо повна концентрація вірусу в крові попадає в область летальних доз $\phi^s \in \text{I} \cup \text{III}$.

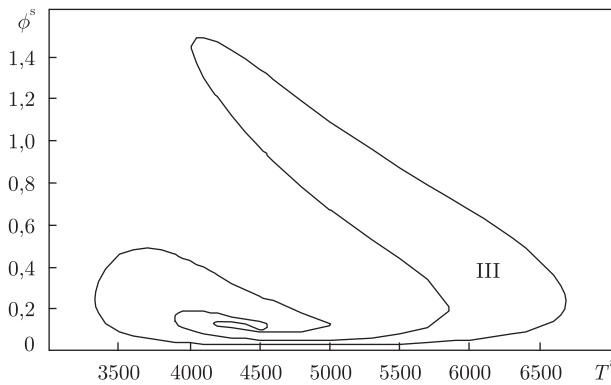


Рис. 2. Фрагмент карти критичних доз при малих дозах зараження

Це твердження є результатом проведених розрахунків. Для кожного стану S^i летальні дози розраховані. Для всіх станів на адапторі вони представляють певну область летальних значень (на рис. 1 області I і III). Потрібно підкреслити, що розрахунки проведені при значеннях параметрів (13). При інших значеннях параметрів картина може змінитися.

Повернення траєкторії системи до свого атрактора є важливою властивістю кожного атрактора (для біосистем — адаптора [7]), який завжди має свою область притягання. Подібна властивість у живих системах називається гомеостазом, яку здійснюють численні функціональні підсистеми. Те, що біосистема повертається до хронічної форми хвороби, а не до одужання, є прикритим фактом і наслідком вибору значень параметрів (13). У роботах Г. І. Марчука [11], з посиланнями на фахівців, стверджується, що лікування хронічної форми хвороби є надзвичайно складною справою, що підтверджується цими розрахунками. Ним було запропоновано вилікування хронічної форми хвороби методом загострення хвороби додатковою дозою зараження. Як бачимо, не для всякого стану організму (на адапторі) і не при всяких характеристиках організму (заданих параметрами (13) у даному модельному обчисленні) це можливо. Крім того, є загроза при такому методі натрапити на летальну дозу додаткового зараження, що, відповідно, призведе до летального наслідку. Особливо небезпечними в такому разі є малі дози зараження, які, начебто, не несуть реальної загрози.

Можна навести приклади подібного реагування організму на зовнішнє втручання в стан біосистеми, яке спричинює відхилення від траєкторії нормального функціонування організму:

Перший — коли люди здають донорську кров. При нормальних (різних) дозах відбору, навіть ті люди, які відчули слабкість на перших хвилинах, через день, два повністю повертаються на траєкторію здорового стану. Коли доза відбору перевищує норму, різну для різних людей, траєкторія біосистеми прямує до летального випадку.

Другий. При вірусних інфекціях, як правило, біосистема повертається: а) на траєкторію здорового функціонування без негативних наслідків; б) вірусна інфекція зникає, але залишаються негативні наслідки — траєкторія функціонування організму дещо змінюється; в) траєкторія функціонування біосистеми змінюється і переходить в хронічну форму; г) траєкторія виходить на летальний результат.

Таким чином, спостережувані природні події підтверджують реальність отриманих результатів. Це також підтверджує доцільність прийнятої в обчислювальному експерименті ідеалізації відносно одноразовості і миттєвості отриманої дози зараження [5].

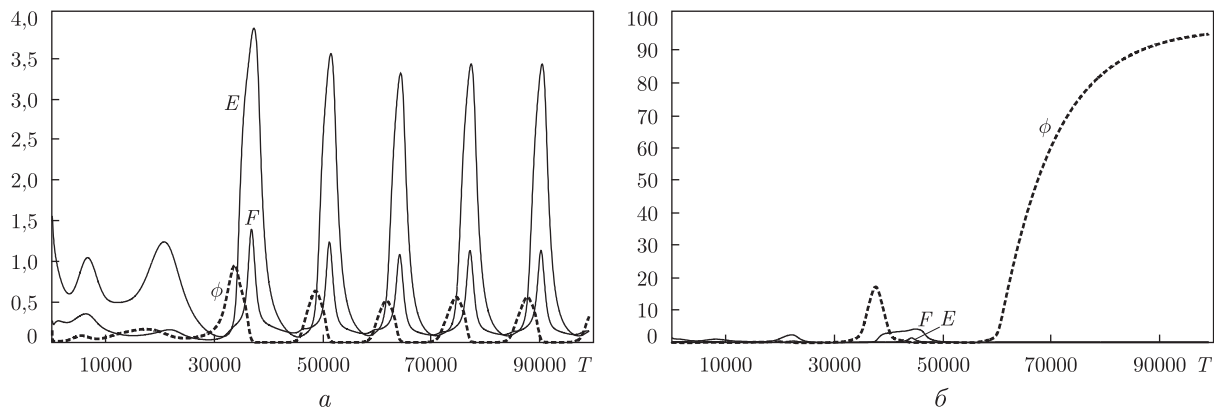


Рис. 3. Еволюція системи при малих дозах зараження

На рис. 3, *a* показано еволюцію системи після отримання малої дози зараження $\phi^s = 0,15$ у стані T^{4000} . Після такого збурення система втрачає періодичність і деякий час у системі відбувається боротьба між вірусом, що постійно розмножується, та імунною системою, яка знешкоджує заражені вірусом клітини власного органа за допомогою *E*-кілерів клітинної підсистеми і знешкоджує віруси в крові *F*-антитілами гуморальної підсистеми. При $\phi^s = 0,15$ система організовує достатній імунний відгук і поновлює попередній періодичний рух. При T^{4000} і $\phi^s = 0,3$ (див. табл. 1) біосистема не може стримати наростання вірусів і гине.

Таким чином, у роботі розглянуто біосистему з хронічною формою хвороби, яка може бути збурена додатковою дозою зараження однотипним вірусом у будь-якій точці траєкторії хронічної форми хвороби. Подальший перебіг хвороби досліджено за допомогою математичної моделі антивірусного імунного відгуку.

Найбільш вражаючим результатом проведених досліджень є те, що при хронічній формі хвороби існує загроза летального випадку саме в стадії майже повного одужання, коли хвороба не відчувається, і саме малими дозами зараження, що приводять до концентрації вірусу в крові на порядок менше, ніж на траєкторії хронічної форми хвороби. Так, летальний випадок настає після додаткового зараження при повній концентрації вірусу в крові 0,03, тоді як у стадії загострення концентрація вірусу в крові досягає 0,55 у відсутності збурення додатковою дозою зараження. Тобто якщо високі дози з області I, які на порядок перевищують максимальну концентрацію на адапторі хронічної форми хвороби, отримати досить важко, то з області III, які на порядок менші від максимальної на адапторі, — досить легко. І це становить певну загрозу для хворого на цій стадії хвороби. Дані результати виявили ряд нових проблем, які потребують додаткових досліджень.

1. Марчук Г. И. Простейшая математическая модель вирусного заболевания / ВЦСО АН СССР. – Препр. – Новосибирск, 1975. – 22 с.
2. Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А. Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В // Математические вопросы кибернетики. – Москва: Наука, 1989. – Вып. 2. – С. 5–70.
3. Kirschner D. Using Mathem. to Understand HIV Imm. Dynamics // Not. AMS. – 1996. – 43, No 2. – P. 191–202.
4. Cristini V., Lowengrub J., Nie Q. Nonlinear simulation of tumor growth // J. Math. Biol. – 2003. – 46. – P. 191–224.
5. Черняк М. П. Розвиток хронічної форми хвороби при додатковому одноразовому зараженні біосистеми однотипним вірусом // Доп. НАН України. – 2011. – № 1. – С. 157–165.

6. *Гачок В. П.* Кинетика биохимических процессов. – Киев: Наук. думка, 1988. – 219 с.
7. *Гачок В. П.* Странные аттракторы в биосистемах. – Киев: Наук. думка, 1989. – 237 с.
8. *Gachok V. P., Tchernyak N. P.* The mathematical modelling of the cell-mediated and humoral antiviral immune response. 1. Self-organizing regimes // *Phys. Alive*. – 1995. – **3**, No 1. – P. 40–49.
9. *Gachok V. P., Tchernyak N. P.* The chaos in the single virus infection // *Ibid*. – 1998. – **6**, No 2. – P. 46–52.
10. *Жохін А. С., Черняк М. П.* Застосування обчислень показників Ляпунова для дослідження хаотичних станів в моделі імунного відгуку // *Фізика живого*. – 2005. – **13**, № 2. – С. 29–40.
11. *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. – 3-е изд. – Москва: Наука, 1991. – 304 с.

*Інститут теоретичної фізики
ім. М. М. Боголюбова НАН України, Київ*

Надійшло до редакції 19.04.2010

M. P. Tchernyak

The evolution of a chronic disease under a small additional dosage of infection

The paper studies the response of a biosystem with the chronic form of an infectious disease to a small additional dose of infection. It is determined that there is a risk of fatal disease at the stage of a nearly complete recovery under a small dosage of the additional infection. The domains of additional dosages, under which the biosystem perishes, are computed.