

Барановський С. В., к.т.н., доцент (Національний університет водного господарства та природокористування, м. Рівне),

Бомба А. Я., д.т.н., професор (Національний університет водного господарства та природокористування, м. Рівне)

ЛОГІСТИЧНЕ УЗАГАЛЬНЕННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ДИНАМІКИ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ З УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ

Для дослідження основних закономірностей реагування імунної системи на виявлені в організмі хвороботворні мікроорганізми розроблено низку досить різноманітних математичних моделей. Широковживана найпростіша модель інфекційного захворювання, яка була запропонована Марчуком для опису найбільш загальних закономірностей функціонування імунної системи, побудована у припущенні, що організм є однорідним середовищем, в якому усі діючі фактори розподілені рівномірно, а зростання популяції антигенів відповідає експоненційній моделі. Природно припустити, що розподіл антигенів, концентрація яких змінюватиметься, зокрема і внаслідок їх вивільнення при руйнуванні раніше заражених клітин, не буде рівномірним, а динаміка їх розмноження матиме логістичний характер.

У статті математичну модель Марчука інфекційного захворювання узагальнено для урахування впливу дифузійних збурень та різного типу зосереджених впливів на динаміку інфекційного захворювання в логістичних умовах розмноження популяції антигенів. Розв'язок такого роду модельних сингулярно збурених задач із запізненням зведено до послідовності розв'язків задач без запізнення, для яких отримані представлення шуканих функцій у вигляді асимптотичних рядів як збурення розв'язків відповідних вроджених задач. Представлені результати комп'ютерного моделювання, які демонструють вплив дифузійних «перерозподілів» на розвиток інфекційного захворювання в логістичних умовах розмноження популяції антигенів, наявності зосереджених джерел антигенів та антитіл. Проілюстровано модельне зниження надкритичного значення максимальної концентрації антигенів в епіцентрі зараження внаслідок їх дифузійного «перерозподілу». Зазначено,

що навіть в ситуації, коли початкова концентрація антигенів в осередку зараження перевищуватиме деяке критичне значення імунологічного бар'єру, внаслідок ефекту дифузійного «перерозподілу» за досить невеликий проміжок часу надкритичні значення концентрації антигенів зменшуються до значень, при яких їх подальше знешкодження може забезпечитись наявним рівнем антитіл, або потребуватиме введення ін'єкційного розчину з меншою концентрацією донорських антитіл.

Ключові слова: модель інфекційного захворювання; динамічні системи; асимптотичні методи; сингулярно збурені задачі.

Вступ. Математичні моделі, що широко використовуються для дослідження процесів імунного захисту організму від хвороботворних мікроорганізмів, як правило, побудовані на основі загальних принципів відомої клонально-селекційної теорії Ф. Бернета [1; 2], які описують базові механізми функціонування імунної системи та її взаємодію з антигенами. Як правило, такі моделі представляються системою нелінійних диференціальних рівнянь, що можуть визначати динаміку значної кількості діючих факторів. Зокрема, у найпростішій моделі Марчука Г. І. розвиток процесу інфекційного захворювання визначається чотирма диференціальними рівняннями із запізненням, які описують зміну з часом концентрацій антигенів, плазматичних клітин, антитіл та міри ураження органу-мішені. В межах цієї моделі стан здорового організму описано певним асимптотично стійким стаціонарним розв'язком, який зберігає таку стійкість при невеликих дозах зараження антигеном, що не перевищує відповідного рівня імунологічного бар'єру V^* . Використані у найпростішій моделі інфекційного захворювання базові підходи розвинені та розширені в моделях противірусної та протибактеріальної імунної відповіді, в яких поряд з механізмом гуморальної імунної відповіді враховано ще й механізм імунного захисту клітинного типу [1; 2].

Як і в найпростішій моделі інфекційного захворювання, так і в моделях противірусної і протибактеріальної імунної відповіді, низці їх подальших модифікацій і узагальнень не обумовлювався вплив на розвиток захворювання, зокрема, ефектів просторово-дифузійних перерозподілів. В роботах [3–5] представлено підхід для урахування малих просторово розподілених дифузійних перерозподілів на динаміку інфекційного захворювання, а в [6–8] відповідну модель мо-

дифіковано для урахуванням дифузійних збурень в умовах фармако-та імунотерапії.

У найпростішій моделі інфекційного захворювання динаміка антигенів визначається приростом за рахунок розмноження пропорційно до наявної кількості та їх нейтралізацією в результаті взаємодії з антитілами. Інших стримуючих необмежене в організмі зростання популяції антигенів у моделі не передбачено. Природно вважати, що зростання популяції антигенів не може бути необмеженим, оскільки за будь-яких умов наявні в організмі ресурси для розмноження вірусних антигенів є обмеженими.

Нижче пропонується узагальнення базової моделі інфекційного захворювання для урахування дифузійних збурень в умовах обмеженого зростання популяції антигенів.

Узагальнення математичної моделі процесу інфекційного захворювання для урахування дифузійних збурень та імунотерапії в умовах обмеженого зростання популяції антигенів. Для забезпечення умов обмеженого зростання популяції антигенів замінимо у моделі інфекційного захворювання доданок, що описує пропорційне кількості зростання антигенів за рахунок розмноження відповідною логістичною залежністю і опишемо просторово-часову динаміку процесу з урахуванням дифузійних збурень та імунотерапії в області $G_Z = \{(x, t) : -\infty < x < +\infty, 0 < t < +\infty\}$ такою сингулярно-збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь (із запізненням):

$$\begin{aligned}V_t' &= \omega_V + \beta V \left(1 - \frac{V}{V^*}\right) - \gamma FV + \varepsilon D_V V_{xx}'' \\C_t' &= \xi(m) \alpha F(t - \tau) \cdot V(t - \tau) - \mu_C (C - C^*) + \varepsilon^2 D_C C_{xx}'' \\F_t' &= \omega_F + \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) \cdot F + \varepsilon D_F F_{xx}'' \\m_t' &= \sigma \cdot V - \mu_m m + \varepsilon^2 D_m m_{xx}''\end{aligned}$$

за умов

$C(x, 0) = C^0(x)$, $m(x, 0) = m^0(x)$, $V(x, \tilde{t}) = V^0(x, \tilde{t})$, $F(x, \tilde{t}) = F^0(x, \tilde{t})$, $-\tau \leq \tilde{t} \leq 0$,
де $V(x, t)$, $C(x, t)$, $F(x, t)$, $m(x, t)$ – відповідно концентрації антигенів, плазматичних клітин, антитіл та значення відносної характеристики ураження органу мішені в точці x в момент часу t , β – темп розмноження антигенів; V^* – максимальне значення концентрації антигенів; γ – коефіцієнт, що враховують результат взаємодії антигенів з антитілами; τ – запізнення в часі; μ_c – величина, обернена тривалості

життя плазматичних клітин; α – коефіцієнт стимулювання імунної системи; C^* – рівень концентрації плазматичних клітин у здоровому організмі; ρ – швидкість виробництва власних антитіл однією плазматичною клітиною; μ_f – величина, обернена тривалості існування антитіл; η – витрати антитіл на нейтралізацію одного антигену; σ – темп ураження клітин органу-мішені; μ_m – швидкість відновлення органу-мішені; $\varepsilon D_V, \varepsilon D_F, \varepsilon^2 D_C, \varepsilon^2 D_m$ – коефіцієнти просторово дифузійного перерозподілу відповідно антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин, ε – малий параметр, який характеризує малий вплив відповідних компонент у порівнянні з іншими (домінуючими) складовими процесу; $C^0(x), m^0(x), V^0(x, \tilde{t}), F^0(x, \tilde{t})$ – обмежені достатньо гладкі функції. Функція

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m \leq m^*, \\ \frac{1-m}{1-m^*}, & m^* < m < 1, \end{cases}$$

забезпечує урахування ефекту зниження ефективності функціонування імунологічного органу при значному ураженні. Якщо m^* – максимальне значення міри ураження органу-мішені, при якому ще можливе нормальна робота імунної системи, то на відрізку $0 \leq m \leq m^*$ значення $\xi(m)$ дорівнює одиниці. При $m^* \leq m < 1$ продуктивність виробництва антитіл імунологічним органом знижується. Функції джерела $\omega_V(x, t), \omega_F(x, t)$ описують, зокрема, зосереджені зміни концентрацій антигенів та антитіл [8] (виникнення таких змін можливе, зокрема, внаслідок потрапляння в організм концентрованої дози активних вірусних частинок, чи їх вивільнення у місцях руйнування інфікованої клітини, введення донорських антитіл тощо). Представимо їх у вигляді точково-імпульсних функцій джерела з максимальними значеннями відповідно в точках x_{V_j}, x_{F_s} у моменти часу t_{V_j}, t_{F_s} :

$$\omega_V(x, t) = \sum_{j=1}^{n_V} A_{V_j} e^{-\alpha_{V_j}(x-x_{V_j})^2} e^{-\beta_{V_j}(t-t_{V_j})^2}, \quad \omega_F(x, t) = \sum_{s=1}^{n_F} A_{F_s} e^{-\alpha_{F_s}(x-x_{F_s})^2} e^{-\beta_{F_s}(t-t_{F_s})^2}.$$

Зазначимо, що урахування такого роду зосереджених впливів, поряд з іншим, розширює межі використання моделі (1)–(2), зокрема, на випадки, коли початкові умови визначаються значеннями стаціонарного розв'язку базової моделі Марчука Г. І., які описують стан здорового організму:

$$C(x, 0) = \bar{C}, \quad m(x, 0) = 0, \quad V(x, \tilde{t}) = 0, \quad F(x, \tilde{t}) = \bar{F}, \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0.$$

Скориставшись метод кроків [9], зведемо розв'язок задачі (1)–(2) із запізненням до послідовності розв'язків задач без запізнення (вважатимемо, що система (1) є безрозмірною [8]). Зокрема, на проміжках $r\tau < t \leq (r+1)\tau$ ($r = 0, 1, 2, \dots$) маємо:

$$\left\{ \begin{array}{l} V'_{0t} = \omega_V + \beta V_0 \left(1 - \frac{V_0}{V^*} \right) - \gamma F_0 V_0 + \varepsilon D_V V''_{0xx}, \\ C'_{0t} = \alpha \xi(m) F^0(x, t - \tau) V^0(x, t - \tau) - \mu_C (C_0 - C^*) + \varepsilon^2 D_C C''_{0xx}, \\ F'_{0t} = \rho C_0 - (\mu_F + \eta \gamma V_0) F_0 + \varepsilon D_F F''_{0xx}, \\ m'_{0t} = \sigma V_0 - \mu_m m_0 + \varepsilon^2 D_m m''_{0xx}, \\ C_0(x, 0) = C^0(x), \quad m_0(x, 0) = m^0(x), \quad V_0(x, 0) = V^0(x, 0), \\ F_0(x, 0) = F^0(x, 0), \quad 0 < t \leq \tau; \end{array} \right.$$

.....

$$\left\{ \begin{array}{l} V'_{rt} = \omega_V + \beta V_r \left(1 - \frac{V_r}{V^*} \right) - \gamma F_r V_r + \varepsilon D_V V''_{rxx}, \\ C'_{rt} = \alpha \xi(m) F_{r-1}(x, t - \tau) V_{r-1}(x, t - \tau) - \mu_C (C_r - C^*) + \varepsilon^2 D_C C''_{rxx}, \\ F'_{rt} = \rho C_r - (\mu_F + \eta \gamma V_r) F_r + \varepsilon D_F F''_{rxx}, \\ m'_{rt} = \sigma V_r - \mu_m m_r + \varepsilon^2 D_m m''_{rxx}, \\ C_r(x, r\tau) = C_{r-1}(x, r\tau), \quad m_r(x, r\tau) = m_{r-1}(x, r\tau), \quad V_r(x, r\tau) = V_{r-1}(x, r\tau), \\ F_r(x, r\tau) = F_{r-1}(x, r\tau), \quad r\tau < t \leq (r+1)\tau. \end{array} \right.$$

Необхідний порядок гладкості відповідних розв'язків при $t = 0$, $t = \tau$, ..., $t = r\tau$, ... забезпечимо накладанням, окрім звичних умов гладкості щодо функцій початкових умов моделі ще й умов їх узгодженості при $t = -\tau$ та $t = 0$ [9]. Зокрема, має виконуватись умова

$$C'_{0t}(x, 0) = \alpha \xi(m) F^0(x, -\tau) V^0(x, -\tau) - \mu_C (C_0(x, 0) - C^*) + \varepsilon D_C C''_{0xx}(x, 0).$$

Для знаходження розв'язків сингулярно збурених задач (4–5) скористаємось асимптотичним методом [3–8]. Причому перехід від «незбурених» задач до «збурених» здійснимо так, щоб базові форми закономірностей, які описують процес інфекційного захворювання, лишились початково прийнятними, і, не починаючи «спочатку», отримані базові «незбурені» розв'язки доповнювати різними поправками. Зважаючи на це, представимо розв'язки задач (4–5) у вигляді

асимптотичних рядів:

$$V_r(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{ir}(x, t) + R_{V_{nr}}(x, t, \varepsilon), \quad C_r(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{ir}(x, t) + R_{C_{nr}}(x, t, \varepsilon),$$

$$F_r(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_{ir}(x, t) + R_{F_{nr}}(x, t, \varepsilon), \quad m_r(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{ir}(x, t) + R_{m_{nr}}(x, t, \varepsilon)$$

як збурення розв'язків відповідних вироджених задач [3–8], де $r = 0, 1, 2, \dots$, $V_{ir}(x, t)$, $C_{ir}(x, t)$, $F_{ir}(x, t)$, $m_{ir}(x, t)$ – члени регулярної частини асимптотики, $R_{V_{nr}}(x, t, \varepsilon)$, $R_{C_{nr}}(x, t, \varepsilon)$, $R_{F_{nr}}(x, t, \varepsilon)$, $R_{m_{nr}}(x, t, \varepsilon)$ – відповідні залишкові члени. Задачі для знаходження функцій $V_{ir}(x, t)$, $C_{ir}(x, t)$, $F_{ir}(x, t)$, $m_{ir}(x, t)$ отримуємо після застосування стандартної «процедури прирівнювання» [10]. У випадку $\xi(m) = 1$ (коли рівень ураження імунологічного органу є незначним ($0 \leq m \leq m^*$) і не спричиняє зменшення продуктивності виробництва антитіл) для $r > 0$ ($r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$) маємо:

$$\left\{ \begin{array}{l} V_{0,r,t}' = \omega_V + \beta V_{0,r} \left(1 - \frac{V_{0,r}}{V^*} \right) - \gamma F_{0,r} V_{0,r}, \\ C_{0,r,t}' = \Psi_{C,r} - \mu_C (C_{0,r} - C^*), \\ F_{0,r,t}' = \rho C_{0,r} - (\mu_F + \eta \gamma V_{0,r}) F_{0,r}, \\ m_{0,r,t}' = \sigma V_{0,r} - \mu_m m_{0,r}, \\ V_{0,r}(x, r\tau) = V_{0,r-1}(x, r\tau), \quad F_{0,r}(x, r\tau) = F_{0,r-1}(x, r\tau), \\ C_{0,r}(x, r\tau) = C_{0,r-1}(x), \quad m_{0,r}(x, r\tau) = m_{0,r-1}(x), \end{array} \right. \quad (8)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} V_{i,r,t}' = \beta c_{0,r} V_{i,r} - \gamma (a_{0,r} F_{i,r} + b_{0,r} V_{i,r}) + \Phi_{V_{i,r}}, \\ C_{i,r,t}' = \Psi_{C,r} - \mu_C C_{i,r} + \Phi_{C_{i,r}}, \\ F_{i,r,t}' = \rho C_{i,r} - \mu_F F_{i,r} - \eta \gamma (a_{0,r} F_{i,r} + b_{0,r} V_{i,r}) + \Phi_{F_{i,r}}(x, y, t), \\ m_{i,r,t}' = \sigma V_{0,r} - \mu_m m_{0,r} + \Phi_{m_{i,r}}, \\ V_{i,r}(x, r\tau) = 0, \quad F_{i,r}(x, r\tau) = 0, \quad C_{i,r}(x, r\tau) = 0, \\ m_{i,r}(x, r\tau) = 0, \quad i = 1, 2, \dots, n. \end{array} \right.$$

А в умовах значного ураження імунологічного органу ($m^* \leq m < 1$) маємо:

$$\left\{ \begin{array}{l} V_{0,r,t}' = \omega_V + \beta V_{0,r} \left(1 - \frac{V_{0,r}}{V^*} \right) - \gamma F_{0,r} V_{0,r}, \\ C_{0,r,t}' = \frac{\Psi_{C,r}}{1-m^*} (1 - m_{0,r}) - \mu_C (C_{0,r} - C^*), \\ F_{0,r,t}' = \rho C_{0,r} - (\mu_F + \eta \gamma V_{0,r}) F_{0,r}, \\ m_{0,r,t}' = \sigma V_{0,r} - \mu_m m_{0,r}, \\ V_{0,r}(x, r\tau) = V_{0,r-1}(x, r\tau), \quad F_{0,r}(x, r\tau) = F_{0,r-1}(x, r\tau), \\ C_{0,r}(x, r\tau) = C_{0,r-1}(x), \quad m_{0,r}(x, r\tau) = m_{0,r-1}(x), \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} V_{i,r,t}' = \beta c_{0,r} V_{i,r} - \gamma (a_{0,r} F_{i,r} + b_{0,r} V_{i,r}) + \Phi_{V_{i,r}}, \\ C_{i,r,t}' = -\frac{\Psi_{C,r}}{1-m^*} m_{i,r} - \mu_C C_{i,r} + \Phi_{C_{i,r}}, \\ F_{i,r,t}' = \rho C_{i,r} - \mu_F F_{i,r} - \eta \gamma (a_{0,r} F_{i,r} + b_{0,r} V_{i,r}) + \Phi_{F_{i,r}}(x, y, t), \\ m_{i,r,t}' = \sigma V_{0,r} - \mu_m m_{0,r} + \Phi_{m_{i,r}}, \\ V_{i,r}(x, r\tau) = 0, \quad F_{i,r}(x, r\tau) = 0, \quad C_{i,r}(x, r\tau) = 0, \\ m_{i,r}(x, r\tau) = 0, \quad i = 1, 2, \dots, n, \end{array} \right.$$

Тут $a_{0,r}(x, t) = V_{0,r}(x, t)$, $b_{0,r}(x, t) = F_{0,r}(x, t)$, $c_{0,r}(x, t) = 1 - \frac{2V_{0,r}(x, t)}{V^*}$;

$$\Psi_{C,r}(x, t) = \alpha F_{r-1}(x, t - \tau) V_{r-1}(x, t - \tau) ;;$$

$$\Phi_{V_{1,r}}(x, t) = D_V V_{0,r}''(x, t), \quad \Phi_{F_{1,j}}(x, t) = D_F F_{0,r}''(x, t);$$

$$\Phi_{V_{i,r}}(x, t) = -\sum_{k=1}^{i-1} V_{k,r}(x, t) \left(\gamma F_{i-k,r}(x, t) + \frac{\beta V_{i-k,r}(x, t)}{V^*} \right) + D_V V_{i-1,r}''(x, t),$$

$$\Phi_{C_{i,r}}(x, t) = D_C C_{i-2,r}''(x, t),$$

$$\Phi_{F_{i,r}}(x, t) = -\eta \gamma \sum_{k=1}^{i-1} V_{k,r}(x, t) F_{i-k,r}(x, t) + D_F F_{i-1,r}''(x, t),$$

$$\Phi_{m_{i,r}}(x, t) = D_m \cdot m_{i-2,r}''(x, t).$$

В процесі ітерацій на проміжках $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$ розв'язок кожної із таких задач знаходимо чисельними методами (наприклад, методами Рунге-Куты), використовуючи вже відомі розв'язки задач на

попередніх етапах. Оцінювання залишкових членів $R_{nj}^v(x, t, \varepsilon)$, $R_{nj}^s(x, t, \varepsilon)$, $R_{nj}^f(x, t, \varepsilon)$, $R_{nj}^m(x, t, \varepsilon)$ та визначення просторово-часових проміжків збіжності для прогнозування конкретних процесів здійснюється на основі принципу типу максимуму, аналогічно до [10; 11].

Результати числових експериментів. На рис. 1 представлено модельну динаміку концентрації антигенів залежно від значення V^* в епіцентрі зараження при хронічній формі захворювання у випадку без урахування дифузійних збурень. Зі зменшенням рівня V^* значення модельної концентрації антигенів в епіцентрі зараження також зменшується. Аналогічно змінюється і динаміка інших модельних факторів інфекційного захворювання. Як і слід було очікувати, прогнозований розвиток інфекційного захворювання в хронічній формі в умовах, коли вдається обмежити зростання популяції антигенів характеризуватиметься меншими рівнями загострення.

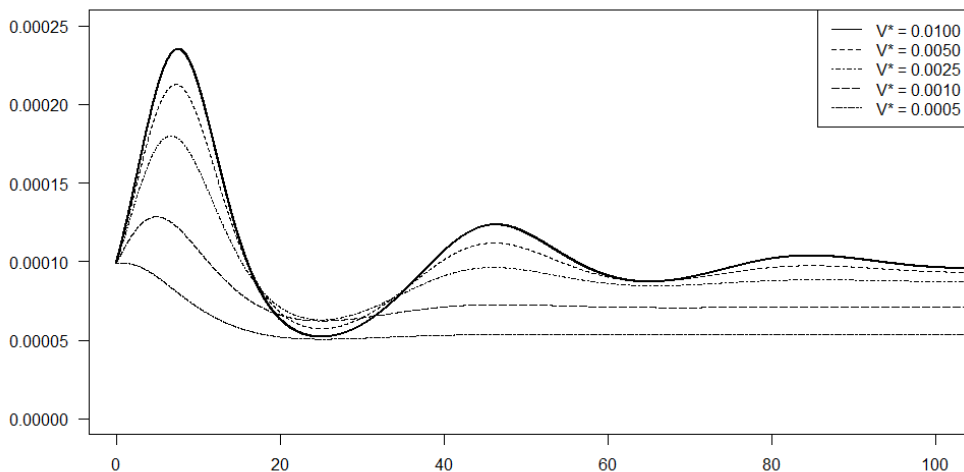


Рис. 1. Модельна динаміка концентрації антигенів при різних значеннях V^* в умовах хронічної форми захворювання без урахування дифузійних збурень

На рис. 2 проілюстровано модельну динаміку концентрації антигенів в епіцентрі зараження в умовах хронічної форми захворювання при різних рівнях інтенсивності дифузійного «перерозподілу». В рамках пропонованої моделі у випадку «відсутності» дифузійного «розмивання» концентрація антигенів в епіцентрі зараження швидко зростає, що призводить до загострення хвороби та спричиняє збі-

льшення з часом концентрації плазматичних клітин та антитіл, які забезпечують знешкодження патогенних вірусів та подальше зниження їх концентрація. У випадку ж урахування дифузійного «перерозподілу» швидкість зміни і максимум концентрації антигенів в епіцентрі зараження зменшується, а отже, знизиться і рівень загострення інфекційного захворювання.

Одним з ефективних методів лікування інфекційних захворювань є імунотерапія, яка передбачає введення в організм певної дози донорських антитіл. На рис. 3 представлено просторово часові динаміки концентрацій антигенів з розвитком інфекційного захворювання у хронічній формі у випадку наявності зосереджених джерел антигенів та декількох джерел донорських антитіл з максимальними значенням в одній точці ($x_V = x_{F1} = x_{F2} = x_{F3}$), але в різні моменти часу ($t_V < t_{F1} < t_{F2} < t_{F3}$) з урахуванням дифузійного «перерозподілу» ($\varepsilon = 0.01$) при різних значеннях V^* . Отримані результати демонструють очікуваний ефект підвищення ефективності процедур імунотерапії в умовах обмеження зростання популяції антигенів.

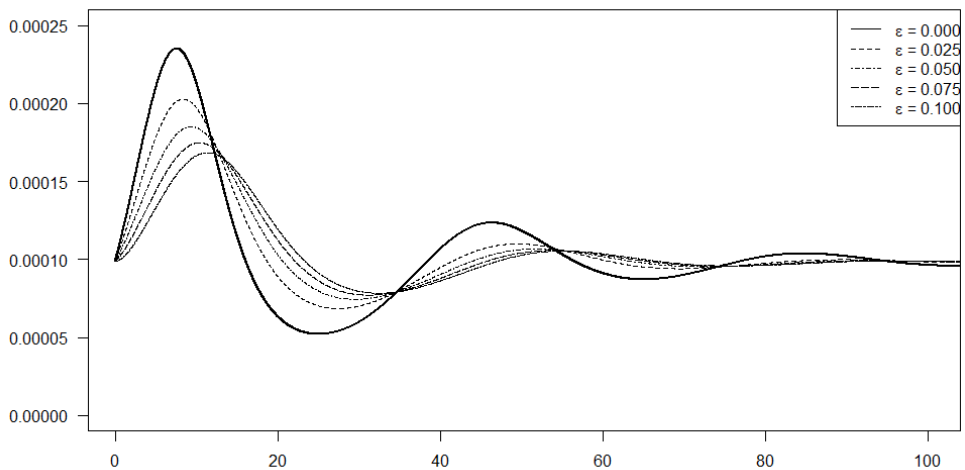


Рис. 2. Модельна динаміка концентрації антигенів при різних рівнях інтенсивності дифузійного впливу в умовах хронічної форми захворювання

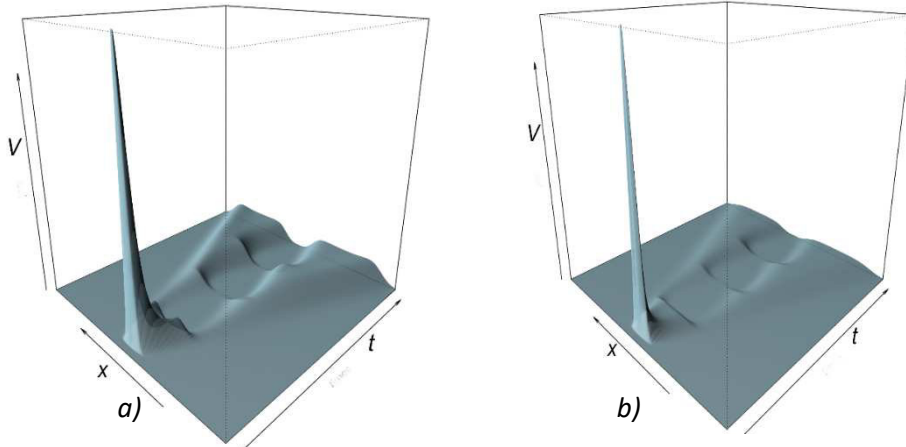


Рис. 3. Просторово-часова динаміка концентрації антигенів за наявності зосередженого джерела антигенів та декількох джерел донорських антитіл при а) $V^* = 0.01$; б) $V^* = 0.00001$

Висновки. На основі узагальнення математичної моделі інфекційного захворювання представлено підхід для урахування впливу дифузійних збурень, імунотерапії та зосереджених впливів на динаміку інфекційного захворювання в природних умовах логістичної обмеженості зростання популяції антигенів. Модельну сингулярно збурену задачу із запізненням зведено до послідовності задач без запізнення, для яких отримані представлення шуканих функцій у вигляді асимптотичних рядів як збурення розв'язків відповідних вироджених задач.

За результатами комп'ютерного моделювання продемонстровано, що ефект дифузійного «перерозподілу» протягом відносно невеликого проміжку часу призводить до зменшення максимальних надкритичних значень концентрації антигенів в епіцентрі зараження, а отже, їх подальша нейтралізація в зоні зараження може бути забезпечена нижчим рівнем імунного захисту, або при необхідності застосування імунотерапії потребуватиме використання меншої кількості донорських антитіл. Таким чином, у межах представленої моделі внаслідок ефекту дифузійного «перерозподілу» протікання інфекційного захворювання матиме менш «гострий» характер.

Наведена обчислювальна процедура може бути застосована в спеціалізованих експертних системах при розробці алгоритмів прий-

няття комплексу рішень типу: чи можемо в залежності від вхідних значень інтенсивності дифузійного «перерозподілу», розподілу та інтенсивності імпульсних джерел вірусних антигенів, параметрів зростання їх популяції тощо у кожному конкретному випадку відмовитись від зовнішнього втручання та повністю покластись на наявний рівень імунного захисту, або, якщо необхідним є здійснення зовнішнього лікувального впливу, зокрема, за допомогою введення донорських антитіл, встановлювати їх достатню концентрацію у кожній ін'єкції, спосіб та раціональну частоту їх введення.

Перспективним є розвиток пропонованого підходу для урахування просторово розподілених дифузійних «перерозподілів», імунотерапії (фармакотерапії), зосереджених впливів в умовах обмеженості зростання популяції антигенів, а також різних діючих факторів імунного захисту при дослідженні процесів захворювань на основі більш загальних моделей, зокрема моделей Марчука – Петрова противірусної і протибактеріальної імунної відповіді [1].

1. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М. : Наука, 1991. 304 с.
2. Бернет Ф. М. Клеточная иммунология / пер. с англ. М. : Мир, 1971. 542 с.
3. Modeling small-scale spatial distributed influences on the development of infectious disease process / A. Ya. Bomba, S. V. Baranovsky, M. S. Pasichnyk, O. V. Pryshchepa. *Mathematical modeling and computing*. 2020. Vol. 7, No. 2. P. 310–321.
4. Modelling of the Infectious Disease Process with Taking into Account of Small-Scale Spatially Distributed Influences / A. Ya. Bomba, S. V. Baranovsky, M. S. Pasichnyk, O. V. Pryshchepa. *Computer Sciences and Information Technologies (CSIT 2020): Proceedings of the 15th International Scientific and Technical Conference (Lviv-Zbarazh, Ukraine, 23–26 September, 2020)*. Lviv-Zbarazh, 2020. Vol. 2. P. 62–65.
5. Барановський С. В., Бомба А. Я. Узагальнення математичної моделі противірусної імунної відповіді Марчука–Петрова з урахуванням впливу малих просторово розподілених дифузійних збурень. *Математичне та комп'ютерне моделювання. Сер. Технічні науки*. Вип. 21. Кам'янець-Подільський : КПНУ, 2020. С. 5–24.
6. Modeling of Infectious Disease Dynamics under the Conditions of Spatial Perturbations and Taking into account Impulse Effects / A. Ya. Bomba, S. V. Baranovsky, M. S. Pasichnyk, K. Malash. *Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2020): Proceedings of the 3rd International Conference (Växjö, Sweden, November 19–21, 2020)*. Växjö, Sweden, 2020. P. 119–128.
7. Бомба А. Я., Барановський С. В. Моделювання малих просторово розподілених впливів на динаміку інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії. *Журнал обчислювальної та прикладної математики*. 2020. № 1 (133). С. 5–17.
8. Bomba A. Ya., Baranovskii S. V.,

Pryshchepa O. V. Modeling influence of small-scale diffusion perturbations on the development of infectious diseases under immunotherapy. *Modeling, Control and Information Technologies* : proceedings of the International scientific and practical conference, 5–7 November 2020, Rivne, Ukraine. Rivne : National University of Water and Environmental Engineering, 2020. P. 15–18. **9.** Эльсгольц Л. Э., Норкин С. Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М. : Наука, 1971. 296 с. **10.** Бомба А. Я., Барановський С. В., Присяжнюк І. М. Нелінійні сингулярно збурені задачі типу «конвекція-дифузія». Рівне : НУВГП, 2008. 254 с. **11.** Bomba A. Ya. Asymptotic method for approximately solving a mass transport problem for flow in a porous medium. *Ukrainian Mathematical Journal*. 1982. Vol. 34, Iss. 4. P. 400–403.

REFERENCES:

1. Marchuk G. I. *Matematicheskie modeli v immunologii. Vyichislitelnyie metody i eksperimentyi*. M. : Nauka, 1991. 304 s. **2.** Bernet F. M. *Kletochnaya immunologiya / per. s angl.* M. : Mir, 1971. 542 c. **3.** Modeling small-scale spatial distributed influences on the development of infectious disease process / A. Ya. Bomba, S. V. Baranovsky, M. S. Pasichnyk, O. V. Pryshchepa. *Mathematical modeling and computing*. 2020. Vol. 7, No. 2. P. 310–321. **4.** Modelling of the Infectious Disease Process with Taking into Account of Small-Scale Spatially Distributed Influences / A. Ya. Bomba, S. V. Baranovsky, M. S. Pasichnyk, O. V. Pryshchepa. *Computer Sciences and Information Technologies (CSIT 2020): Proceedings of the 15th International Scientific and Technical Conference (Lviv-Zbarazh, Ukraine, 23–26 September, 2020)*. Lviv-Zbarazh, 2020. Vol. 2. P. 62–65. **5.** Baranovskiy S. V., Bomba A. Ya. Uzahalnennia matematychnoi modeli protyvirusnoi imunnoi vidpovidi Marchuka–Petrova z urakhuvanniam vplyvu malykh prostоровo rozpodilenykh dyfuziinykh zburen. *Matematychna ta kompiuterne modeliuvannia. Ser. Tekhnichni nauky*. Vyp. 21. Kamianets-Podilskiy : KPNU, 2020. S. 5–24. **6.** Modeling of Infectious Disease Dynamics under the Conditions of Spatial Perturbations and Taking into account Impulse Effects / A. Ya. Bomba, S. V. Baranovsky, M. S. Pasichnyk, K. Malash. *Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2020): Proceedings of the 3rd International Conference (Växjö, Sweden, November 19–21, 2020)*. Växjö, Sweden, 2020. P. 119–128. **7.** Bomba A. Ya., Baranovskiy S. V. Modeliuvannia malykh prostоровo rozpodilenykh vplyviv na dynamiku infektsiinoho zakhvoriuvannia v umovakh typu farmakoterapii. *Zhurnal obchysliuvalnoi ta prykladnoi matematyky*. 2020. № 1 (133). S. 5–17. **8.** Bomba A. Ya., Baranovskii S. V., Pryshchepa O. V. Modeling influence of small-scale diffusion perturbations on the development of infectious diseases under immunotherapy. *Modeling, Control and Information Technologies* :

proceedings of the International scientific and practical conference, 5–7 November 2020, Rivne, Ukraine. Rivne : National University of Water and Environmental Engineering, 2020. P. 15–18. **9.** Elsgolts L. E., Norikin S. B. *Vvedenie v teoriyu differentsialnykh uravneniy s otklonyayuschimsya argumentom.* M. : Nauka, 1971. 296 s. **10.** Bomba A. Ya., Baranovskyi S. V., Prysiazhniuk I. M. *Nelineini synhuliarno zbureni zadachi typu «konvektsiia-dyfuziia».* Rivne : NUVHP, 2008. 254 s. **11.** Bomba A. Ya. Asymptotic method for approximately solving a mass transport problem for flow in a porous medium. *Ukrainian Mathematical Journal.* 1982. Vol. 34, Iss. 4. P. 400–403.

Baranovskyi S. V., Candidate of Engineering (Ph.D), Associate Professor (National University of Water and Environmental Engineering, Rivne), **Bomba A. Ya., Doctor of Engineering, Professor** (National University of Water and Environmental Engineering, Rivne)

LOGISTIC GENERALIZATION OF INFECTIOUS DISEASE DYNAMICS MATHEMATICAL MODEL TAKING INTO ACCOUNT DIFFUSIONAL PERTURBATIONS

To study the basic patterns of the response of the immune system to pathogens identified in the body, a number of rather diverse mathematical models have been developed. The often used simplest model of infectious disease, which was proposed by Marchuk to describe the most general patterns of the immune system, is based on the assumption that the body is a homogeneous environment in which all the factors are evenly distributed, and the growth of the antigen population follows an exponential model. It is natural to assume that the distribution of antigens, the concentration of which will change, including as a result of their release during the destruction of previously infected cells, will not be uniform, and the dynamics of their reproduction has a logistic character.

In the article, Marchuk's mathematical model of an infectious disease is generalized to take into account the influence of diffuse perturbed and various types of impulse influences on the dynamics of an infectious disease in the logistic conditions of the antigen population reproduction. The solution of this kind of model singularly perturbed problems with delay is reduced to a sequence of solutions of problems without delay, for which are obtained representations of

the sought functions in the form of asymptotic series as perturbations of solutions of the corresponding degenerate problems. The results of computer modeling are presented, which demonstrate the effect of diffuse "redistributions" on the development of an infectious disease in the logistic conditions of the reproduction of the antigen population, in conditions of limited growth of the population of antigens, and the presence of pulsed sources of antigens and antibodies. A model reduction of the supercritical value of the maximum concentration of antigens in the epicenter of infectious contamination due to their diffusion "redistribution" is illustrated. It is noted that even in a situation where the initial concentration of antigens in the focus of infection exceeds a certain critical value of the immunological barrier, due to the effect of diffuse "redistribution" for a fairly short period of time, the supercritical values of the concentration of antigens will decrease to values at which their further destruction can be provided by the available level of antibodies, or will require the introduction of an injection solution with a lower concentration of donor antibodies.

Keywords: infectious disease model; dynamic systems; asymptotic methods; singularly perturbed problems.

Барановский С. В., к.т.н., доцент (Национальный университет водного хозяйства и природопользования, г. Ровно), **Бомба А. Я., д.т.н., профессор** (Национальный университет водного хозяйства и природопользования, г. Ровно)

ЛОГИСТИЧЕСКОЕ ОБОБЩЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДИНАМИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С УЧЕТОМ ДИФфуЗИОННЫХ ВОЗМУЩЕНИЙ

Для исследования основных закономерностей реагирования иммунной системы на выявленные в организме болезнетворные микроорганизмы разработан ряд достаточно разнообразных математических моделей. Часто используемая простейшая модель инфекционного заболевания, которая была предложена Марчуком для описания наиболее общих закономерностей функционирования иммунной системы, построена в предположении, что организм является однородной средой, в которой все действующие факторы распределены равномерно, а рост популяции антигенов соответ-

стует экспоненциальной модели. Естественно предположить, что распределение антигенов, концентрация которых будет изменяться, в том числе и в результате их высвобождения при разрушении ранее зараженных клеток, не будет равномерным, а динамика их размножения имеет логистический характер.

В статье математическую модель Марчука инфекционного заболевания обобщенно для учета влияния диффузных возмущений и различного типа сосредоточенных воздействий на динамику инфекционного заболевания в логистических условиях размножения популяции антигенов. Решение такого рода модельный сингулярно возмущенных задач с запаздыванием сведено к последовательности решений задач без запаздывания, для которых получены представления искомых функций в виде асимптотических рядов как возмущения решений соответствующих вырожденных задач. Представлены результаты компьютерного моделирования, которые демонстрируют влияние диффузных «перераспределений» на развитие инфекционного заболевания в логистических условиях размножения популяции антигенов, наличии сосредоточенных источников антигенов и антител. Проиллюстрировано модельное снижение сверхкритического значения максимальной концентрации антигенов в эпицентре заражения вследствие их диффузионного «перераспределения». Отмечено, что даже в ситуации, когда начальная концентрация антигенов в очаге заражения превышает некоторое критическое значение иммунологического барьера, вследствие эффекта диффузного «перераспределения» за достаточно небольшой промежуток времени сверхкритические значения концентрации антигенов уменьшатся до значений, при которых их дальнейшее истребление может обеспечиться имеющимся уровнем антител, или потребует введения инъекционного раствора с меньшей концентрацией донорских антител.

Ключевые слова: модель инфекционного заболевания; динамические системы; асимптотические методы; сингулярно возмущенные задачи.
