

Міністерство освіти і науки України

Національний університет водного господарства та  
природокористування

**С. В. Барановський, А. Я. Бомба**

# **КОМП'ЮТЕРНА МЕДИЦИНА**

*Навчальний посібник*

Рівне – 2024

УДК 61:004(075.8)

Б24

**Рецензенти:**

**Мартинюк П. М.**, професор, доктор технічних наук, директор Навчально-наукового інституту автоматичної, кібернетики та обчислювальної техніки НУВГП, м. Рівне;

**Турбал Ю. В.**, професор, доктор технічних наук, завідувач кафедри комп'ютерних наук та прикладної математики Навчально-наукового інституту автоматичної, кібернетики та обчислювальної техніки НУВГП, м. Рівне;

**Малачівський П. С.**, професор, доктор технічних наук, завідувач Лабораторії математичного моделювання нерівноважних процесів Інституту прикладних проблем механіки і математики ім. Я. С. Підстригача НАН України.

*Рекомендовано вченою радою Національного університету водного господарства та природокористування.*

*Протокол № 12 від 29 грудня 2023 р.*

**Барановський С. В., Бомба А. Я.**

**Б24** Комп'ютерна медицина: навч. посіб. [Електронне видання]. – Рівне : НУВГП, 2024. – 141 с.

**ISBN 978-966-327-583-3**

Посібник присвячено питанням математичного моделювання, прогнозування та управління складними динамічними процесами, зокрема, процесом інфекційного захворювання та противірусної імунної відповіді.

Призначено для здобувачів вищої освіти зі спеціальностей «Прикладна математика», «Комп'ютерні науки», які вивчають дисципліни: «Комп'ютерна медицина», «Математичні моделі в імунології», «Комп'ютерні технології в імунології та епідеміології»

**УДК 61:004(075.8)**

**ISBN 978-966-327-583-3**

© А. Я. Бомба, С. В. Барановський, 2024

© НУВГП, 2024

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕДМОВА .....</b>	<b>5</b>
<b>1. БАЗОВІ МОДЕЛІ ІМУННОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ .....</b>	<b>7</b>
1.1. Найпростіша (базова) модель інфекційного захворювання ....	7
1.2. Стаціонарні розв'язки базової моделі інфекційного захворювання .....	9
1.3. Можливі форми динаміки хвороби та їх класифікації.....	13
1.4. Біологічний зміст параметрів базової моделі інфекційного захворювання .....	18
1.5. Математична модель протівірусної імунної відповіді.....	20
<b>2. МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРИВАННЯ З УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ.....</b>	<b>29</b>
2.1. Моделювання малих просторово розподілених впливів на розвиток процесу інфекційного захворювання .....	29
2.2. Модифікація математичної моделі протівірусної імунної відповіді Марчука-Петрова з урахуванням впливу малих просторово розподілених дифузійних збурень.....	41
2.3. Моделювання динаміки інфекційного захворювання в умовах просторових збурень та з урахуванням імпульсних впливів .....	57
<b>3. МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ НА РОЗВИТОК ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРИВАННЯ В УМОВАХ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА ІМУНОТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ТЕМПЕРАТУРНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ .....</b>	<b>68</b>
3.1. Моделювання впливу малих дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання в умовах імунотерапії .....	68
3.2. Моделювання малих просторово розподілених впливів на динаміку інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії.....	75
3.3. Моделювання впливу дифузійних збурень на динаміку інфекційного захворювання з урахуванням температурної реакції організму .....	84

#### **4. МОДЕФІКАЦІЯ МОДЕЛІ ВІРУСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ДЛЯ УРАХУВАННЯ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ В УМОВАХ ЗМІШАНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА БІОСТИМУЛЯЦІЇ..... 91**

- 4.1. Модифікована модель вірусної біінфекції з урахуванням  
дифузійних збурень, зосереджених впливів та логістичної  
динаміки ..... 91
- 4.2. Моделювання впливу біостимуляції на розвиток  
інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень та  
температурної реакції організму ..... 100

#### **5. ПРОГРАМНА РЕАЛІЗАЦІЯ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ В СЕРЕДОВИЩІ R ..... 111**

- 5.1. Розв'язання звичайних диференціальних рівнянь в  
середовищі R..... 112
- 5.2. Диференціальні рівняння теорії епідемії (Моделі Бейлі) .... 119
- 5.3. Динаміка чисельності одиночної популяції..... 125
- 5.4. Моделі взаємодії популяцій: хижак-жертва..... 129
- 5.5. Модель інфекційного захворювання ..... 133

#### **СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ..... 137**

## ПЕРЕДМОВА

Даний курс має на меті ознайомити студентів з питаннями математичного моделювання, прогнозування та управління складних динамічних процесів, зокрема, процесу інфекційного захворювання та противірусної імунної відповіді.

На даний час на основі систем звичайних диференціальних рівнянь, в тому числі із запізненням, побудовані різноманітні математичні моделі процесів співіснування видів, боротьби їх за існування, а також моделі імунології (див., напр., [1; 2; 3; 5; 17; 18; 19]). З'явилися, також, багаточисленні їх узагальнення. Ці моделі досить глибоко і адекватно відображають (описують) боротьбу в організмі антитіл та імунологічних клітин з патогенними вірусними елементами із характеристикою загального стану об'єкта, але не мають достатньо можливостей, щоб врахувати фактори впливу на дані процеси, прогнозувати процеси «лікування об'єктів».

Базова модель інфекційного захворювання, модель противірусної імунної відповіді та інші моделі імунології [2; 3] та інші відомі моделі [17; 18; 19] побудовані з припущенням, що «організм» є деяким однорідним середовищем, в якому усі компоненти процесу миттєво перемішуються та, в результаті, розподіляються рівномірно. З іншого боку, виявлення антигенів та запуск імунною системою відповідних механізмів реагування на них не відбувається миттєво після проникнення антигенів в організм. Тобто частина антигенів, яка не була відразу знешкоджена імунним захистом, проникатиме в клітини, розмножуватимуться в них та поширюватиметься далі в організмі. В результаті навколо уражених клітин утворюватимуться осередки зараження з більш високою концентрацією антигенів. Порожені в організмі антигени з часом перерозподілятимуться від початкових осередків зараження до навколишніх незаражених ділянок, збільшуючи зону ураження та зменшуючи значення концентрацій антигенів у відповідних епіцентрах зараження

У першому розділі описані загальні відомості та підходи щодо побудови моделей інфекційних захворювань та противірусної імунної відповіді, що представляються системою диференціальних рівнянь із «запізненням».

В другому розділі викладена авторська концепція щодо

моделювання процесів інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень. Наведені результати числових експериментів, що характеризують вплив дифузійних перерозподілів діючих факторів вірусного захворювання на розвиток інфекційного захворювання. Проілюстровано модельне зниження максимального рівня кількості антигенів в епіцентрі зараження унаслідок їх дифузійного «розмивання» з розвитком вірусного захворювання. Підкреслено, що навіть у випадку, коли початкова кількість антигенів на деякій ділянці території зараження організму перевищуватиме певне критичне значення (імунологічний бар'єр), дифузійний «перерозподіл» за певний проміжок часу знизить понад критичні значення концентрацій антигенів до рівня вже нижчого за критичний, і подальше їх знешкодження може бути забезпеченим наявним в організмі до зараження рівнем імунного захисту. Тобто, у рамках даної моделі з деякого моменту часу є впевненість, що розвиток гострої форми протікання вірусного захворювання не лише не відбуватиметься, але й матиме місце прямування до асимптоматично стійкого стаціонарного режиму, що характеризує стан здорового організму

В третьому розділі викладено авторський підхід щодо моделювання різного роду, зокрема, зосередженого впливу процедур фармакотерапії та імунотерапії на розвиток інфекційного захворювання в умовах дифузійних збурень та температурної реакції організму. Наведені тут обчислювальні процедури можуть бути елементом конструювання спеціалізованих експертних систем для прийняття широкого комплексу рішень типу: чи можемо в даному випадку згідно значень відповідних вхідних даних, зокрема, щодо інтенсивності дифузійного «перерозподілу», величини території зараження, температурної реакції організму, розподілу та інтенсивності імпульсних джерел вірусних антигенів тощо покласти на наявний в організмі рівень імунного захисту, або, в іншому випадку, здійснювати зовнішній лікувальний вплив. А в ситуації, коли прийнято рішення про необхідність здійснення такого впливу, зокрема, за допомогою ін'єкцій донорських антитіл, встановлювати найбільш раціональний час, періодичність, величину зони та спосіб їх введення, прийнятну концентрацію антитіл в кожному ін'єкційному розчині.

## 1. БАЗОВІ МОДЕЛІ ІМУННОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ

### 1.1. Найпростіша (базова) модель інфекційного захворювання

Академік Гурій Іванович Марчук (див. [2]) запропонував ряд моделей імунного захисту організму від хвороботворних бактерій та вірусів. Зокрема, так звана найпростіша модель інфекційного захворювання [1–3] описує найбільш загальні закономірності розвитку інфекційного захворювання. В основу цієї, а також більш детальної моделі імунної відповіді покладено фундаментальні механізми імунного захисту, які були сформульовані в клонально-селекційній теорії Ф. Бернета [4]. Основними діючими факторами у базовій моделі є величини  $V(t)$  – концентрація патогенних антигенів, що розмножуються,  $C(t)$  – концентрація плазматичних клітин, які є носіями і продуцентами антитіл,  $F(t)$  – концентрація антитіл, що нейтралізують антигени,  $m(t)$  – відносна характеристика (міра зараженості) ураженого органу [1].

Модель інфекційного захворювання побудована за принципом балансу для кожного діючого фактору та сформульована у вигляді системи нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням [1]:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m) \alpha V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_c (C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m \end{aligned} \quad (1.1)$$

Перше рівняння цієї системи описує зміну концентрації  $V(t)$  антигенів за рахунок розмноження та нейтралізації антитілами, де  $\beta$  – швидкість розмноження антигенів,  $\gamma$  – коефіцієнт, що враховує ефект взаємодії антигенів з антитілами. Друге рівняння описує зміну концентрації плазматичних клітин  $C(t)$  внаслідок їх каскадної генерації через час  $\tau$  після моменту стимулювання лімфоцитів та природного руйнування зі швидкістю  $\mu_c$ . Параметр  $\alpha$

інтерпретується як коефіцієнт стимулювання імунної системи. Стала  $C^*$  характеризує нормальний рівень концентрації плазматичних клітин в організмі. Третє рівняння описує зміну концентрації антитіл  $F(t)$  за рахунок їх виробництва плазматичними клітинами з швидкістю  $\rho$ , природного руйнування зі швидкістю  $\mu_f$  та витрати  $\eta$  на нейтралізацію одного антигену. Четверте рівняння описує зміну відносної характеристики  $m(t)$  ураження органу-мішені, де  $\sigma$  – швидкість руйнування клітин органу-мішені антигеном,  $\mu_m$  – швидкість регенерації органу-мішені.

В моделі приймається, що для неураженого органу величина  $m$  дорівнює нулю, а для повністю ураженого – одиниці. При значному ураженні органу продуктивність виробництва ним антитіл знижується, що може, взагалі кажучи, призвести і до летального результату. Введена у модель інфекційного захворювання функція  $\xi(m)$  дозволяє урахувати ефект зниження продуктивності виробництва антитіл при значному ураженні важливих органів-мішеней. Типова схема для функції  $\xi(m)$  представлена на рис. 1.1. На інтервалі  $0 \leq m < m^*$  функція  $\xi(m)$  дорівнює одиниці, тобто функціонування імунологічних органів є повноцінним і не залежить від важкості хвороби. Проте далі, при  $m^* \leq m < 1$ , продуктивність функціонування органу швидко знижується. Тут  $m^*$  – досить мале число, на практиці часто приймають  $m^* = 1$ . Зазначимо, що в реальних умовах графік  $\xi(m)$  може мати більш складну форму, але якісно він завжди буде складатись зі сталої  $\xi = 1$  на початку зміни аргументу  $m$  і спадної, можливо по деякій нелінійній залежності при подальшому збільшенні цього аргументу.

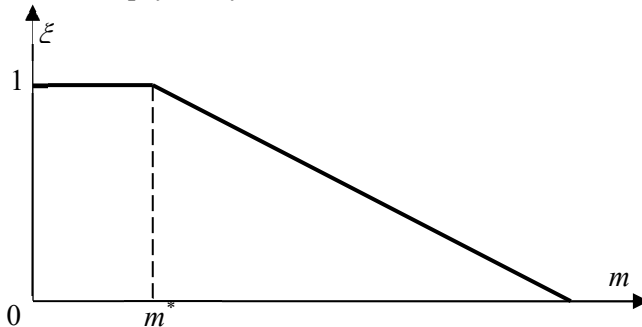


Рис. 1.1. Графік функції  $\xi(m)$



До системи рівнянь (1.1) додаються початкові умови при  $t = t^0$ :

$$C(t_0)=C^0, m(t_0)=m^0, V(\tilde{t})=V^0(\tilde{t}), F(\tilde{t})=F^0(\tilde{t}), t_0-\tau \leq \tilde{t} \leq t_0. \quad (1.2)$$

Для рівнянь із запізненням початкові умови задаються на інтервалі  $[t^0 - \tau, t^0]$ . Якщо до моменту зараження  $t^0$  вірусів в організмі не було, то  $V(t) \equiv 0$  при  $t < t^0$ .

## 1.2. Стаціонарні розв'язки базової моделі інфекційного захворювання

Система рівнянь (1.1) допускає стаціонарні розв'язки. Для їх знаходження прирівнюємо праві частини (1.1) до нуля та отримуємо:

$$\begin{aligned} (\beta - \gamma F)V &= 0, \\ \xi(m)\alpha V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_c(C - C^*) &= 0, \\ \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V)F &= 0, \\ \sigma V - \mu_m m &= 0. \end{aligned} \quad (1.3)$$

В силу незалежності величин  $V$  і  $F$  від часу покладемо

$$V(t-\tau) = V = \text{const}, \quad F(t-\tau) = F = \text{const}.$$

1. Один із стаціонарних розв'язків є тривіальним, що описує *стан здорового організму*:

$$V=0, C=C^*, F=F^* = \frac{\rho C^*}{\mu_f}, m=0. \quad (1.4)$$

Тут концентрація антигенної популяції і уражена маса органу-мішені дорівнюють нулю, а кількість плазматичних клітин  $C$  і антитіл  $F$  відповідають імунологічному статусу здорової людини. При цьому величина  $C^*$ , що визначає концентрацію плазматичних клітин у здоровому організмі пов'язана з  $F^*$  співвідношенням

$$C^* = \frac{\mu_f F^*}{\rho},$$

Покажемо, що цей стан асимптотично стійкий при  $\beta < \gamma F^*$ . З цієї метою розглянемо малі збурення невідомих функцій від стану рівноваги (1.4), покладемо

$$V=V', C=C^*+C', F=F^*+F', m=m'. \quad (1.5)$$

Підставимо ці вирази в систему рівнянь (1.1) і, вважаючи  $V', C', F'$  і  $m'$  малими, відкинемо величини другого порядку малості. В

результаті отримаємо систему

$$\begin{aligned} \frac{dV'}{dt} - (\beta - \gamma F^*) V' &= 0, \\ \frac{dC'}{dt} + \mu_c C' &= \alpha F^* \cdot V'(t - \tau), \\ \frac{dF'}{dt} + \mu_f F' &= \rho C' - \eta \gamma F^* V', \\ \frac{dm'}{dt} + \mu_m m' &= \sigma V'. \end{aligned} \quad (1.6)$$

Цю систему рівнянь розв'яжемо при наступних початкових умовах

$$V' = \varepsilon_1, \quad C' = \varepsilon_2, \quad F' = \varepsilon_3, \quad m' = \varepsilon_4 \quad \text{при } t = 0. \quad (1.7)$$

Розв'язок першого рівняння (6) при  $V' = \varepsilon_1, t = 0, :$

$$V' = \varepsilon_1 e^{(\beta - \gamma F^*) t}. \quad (1.8)$$

Для того, щоб розв'язок (1.8) з плином часу прямував до нуля, необхідно і достатньо, щоб виконувалась нерівність

$$\beta < \gamma F^*. \quad (1.9)$$

Розв'язок (1.8) перепишемо у вигляді

$$V' = \varepsilon_1 e^{-(\gamma F^* - \beta)t} = \varepsilon_1 e^{-\beta_1 t}, \quad (1.10)$$

де  $\beta_1 = \gamma F^* - \beta > 0$  в силу (1.9).

Оскільки  $V'$  відмінне від нуля тільки при  $t > 0$ , то на інтервалі  $[-\tau, 0)$   $V' = 0$ , і звідси, для всіх  $t < \tau$   $V'(t - \tau) = 0$ . А це означає, що розв'язок другого з рівнянь (1.6) при  $t < \tau$  буде мати вигляд

$$C' = \varepsilon_2 e^{-\mu_c t}. \quad (1.11)$$

При  $t \geq \tau$  з урахуванням початкової умови  $C'(\tau) = \varepsilon_2 e^{-\mu_c \tau}$ , отриманої з (1.11), і того, що згідно (1.10)  $V'(t - \tau) = \varepsilon_1 e^{-\beta_1(t - \tau)}$ , розв'язок для  $C'(t)$  має наступний вигляд:

1) у випадку  $\beta_1 \neq \mu_c$

$$C'(t) = \varepsilon_2 e^{-\mu_c t} + \frac{\alpha F^*}{\mu_c - \beta_1} \varepsilon_1 \left[ e^{-\beta_1(t - \tau)} - e^{-\mu_c(t - \tau)} \right]; \quad (1.12)$$

2) у випадку  $\beta_1 = \mu_c$

$$C'(t) = \varepsilon_2 e^{-\mu_c t} + \alpha F^* \varepsilon_1 (t - \tau) e^{-\beta_1(t - \tau)}. \quad (1.13)$$

В обох випадках при виконанні нерівності (1.9), тобто при  $\beta_1 > 0$ , малі відхилення від стаціонарного розв'язку (1.5)  $C'(t)$  прямує до нуля з плином часу.

Загальний розв'язок третього рівняння має вигляд

$$F'(t) = e^{-\mu_f t} \left[ \int_0^t \rho C' e^{\mu_f s} ds - \int_0^t \eta \gamma F^* V'(s) e^{\mu_f s} ds + A \right], \quad (1.14)$$

де стала  $A$  визначається через відповідні початкові умови. Розглянувши, як це було зроблено для другого рівняння, усі можливі співвідношення між коефіцієнтами моделі, що приводять до різних виразів в (1.14), можна переконатись, що  $F'(t) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$ , якщо  $\beta_1 > 0$ . Те ж саме є справедливим і для розв'язку четвертого рівняння з (1.6), яке має аналогічну (1.12), (1.13) структуру:

а) у випадку  $\beta_1 \neq \mu_m$

$$m'(t) = \varepsilon_4 e^{-\mu_m t} + \frac{\sigma}{\mu_m - \beta_1} \varepsilon_1 (e^{-\beta_1 t} - e^{-\mu_m t});$$

б) у випадку  $\beta_1 = \mu_m$

$$m'(t) = \varepsilon_4 e^{-\mu_m t} + \sigma \varepsilon_1 t e^{-\beta_1 t}.$$

Таким чином, усі малі збурення стаціонарного розв'язку (1.5) при  $\beta < \gamma F^*$  з плином часу прямують до нуля, що і означає асимптотичну стійкість даного розв'язку.

В подальшому розглянемо випадок зараження здорового організму малою дозою антигену  $V^0 = \varepsilon_1$ , тобто в момент  $t = 0$  відмінною від стаціонарного розв'язку (1.5) змінною буде тільки  $V$ . Виявляється, що у цьому випадку можна оцінити «малість» дози зараження, яка не приводить до втрати стійкості. Така доза задовольняє нерівність

$$0 < V^0 < \frac{\mu_f (\gamma F^* - \beta)}{\beta \eta \gamma} = V^*. \quad (1.15)$$

Величину  $V^*$  називають *імунологічним бар'єром*. Кажуть, що імунологічний бар'єр перейдений, якщо доза зараження  $V^0 > V^*$ , і не перейдений у протилежному випадку. Тоді даному випадку можна дати таку біологічну інтерпретацію. Якщо при зараженні здорового організму малою дозою антигенів імунологічний бар'єр не може бути перейденим, то незалежно від дози зараження розвиток хвороби не відбувається, тобто кількість антигенів в організмі з плином часу спадає, прямуючи до нуля, а уражений орган відновлюється. Крім того, підвищення рівня імунокомпетентних клітин в здоровому організмі (наприклад, за рахунок клітин пам'яті при вакцинації)  $C^*$  підвищує імунологічний бар'єр (оскільки

$F^* = \rho C^* / \mu_f$ ) і, відповідно, є ефективним методом профілактики та, можливо, лікування хвороби.

2. Знайдемо стаціонарний розв'язки, які імітують *хронічний процес захворювання*. Він описується системою рівнянь (1.3) при  $V > 0$  і  $\xi(m) \equiv 1$ . Система допускає таке рішення:

$$\begin{aligned} \bar{V} &= \frac{\mu_c \mu_f (\beta - \gamma F^*)}{\beta (\alpha \rho - \mu_c \eta \gamma)}, \quad \bar{C} = \frac{\alpha \beta \mu_f - \eta \mu_c \gamma^2 C^*}{\gamma (\alpha \rho - \mu_c \eta \gamma)}, \\ \bar{F} &= \beta / \gamma, \quad \bar{m} = \frac{\sigma \bar{V}}{\mu_m} = \frac{\sigma \mu_c \mu_f (\beta - \gamma F^*)}{\mu_m \beta (\alpha \rho - \mu_c \eta \gamma)}. \end{aligned} \quad (1.16)$$

Розв'язок (1.16) отримано у припущенні  $\alpha \rho \neq \mu_c \eta \gamma$ . В протилежному випадку, тобто при  $\alpha \rho = \mu_c \eta \gamma$ , нетривіальний стаціонарний розв'язок існує лише при  $\beta = \gamma F^*$ , причому  $\bar{V}$  може приймати будь-які додатні значення,  $\bar{C} = C^* + \alpha F^* \bar{V} / \mu_c$ ,  $\bar{m} = \sigma \bar{V} / \mu_m$ ,  $\bar{F} = \beta / \gamma = F^*$ . Такому розв'язку важко надати біологічний зміст, і він представляє чисто математичний інтерес. В будь-якому випадку, в подальшому залишимо справедливим припущення  $\alpha \rho \neq \mu_c \eta \gamma$  і будемо говорити про розв'язок (1.16).

Покажемо, що стаціонарний розв'язок (1.16) стійкий. З цією метою розв'язок системи рівнянь (1) будемо шукати у вигляді

$$V = \bar{V} + V', \quad C = \bar{C} + C', \quad F = \bar{F} + F', \quad m = \bar{m} + m', \quad (1.17)$$

де  $\bar{V}$ ,  $\bar{C}$ ,  $\bar{F}$ ,  $\bar{m}$ , що визначаються формулами (1.16), задовольняють систему рівнянь (1.1).

Підставляючи вирази (1.17) в (1.1) і враховуючи, що стаціонарний розв'язок задовольняє систему (1.3), з точністю до малих величин другого порядку при  $\xi(m) = 1$  отримуємо

$$\begin{aligned} \frac{dV'}{dt} - \beta V' + \gamma \bar{V} F' + \gamma \bar{F} V' &= 0, \\ \frac{dC'}{dt} + \mu_c C' - \alpha [\bar{V} F'(t - \tau) + \bar{F} V'(t - \tau)] &= 0, \\ \frac{dF'}{dt} + (\mu_f + \eta \gamma \bar{V}) F' - \rho C' + \eta \gamma \bar{F} V' &= 0, \\ \frac{dm'}{dt} + \mu_m m' - \sigma V' &= 0. \end{aligned} \quad (1.18)$$

Дослідимо цю систему на основі гармонійного аналізу,

поклавши

$$V'=ve^{\lambda t}, C'=ce^{\lambda t}, F'=fe^{\lambda t}, m'=me^{\lambda t}. \quad (1.19)$$

Підставивши вирази (1.19) в (1.18), будемо мати

$$\begin{aligned} (\lambda - \beta)v + \gamma\bar{V}f + \gamma\bar{F}v &= 0, \\ (\lambda + \mu_c)c - \alpha\bar{V}e^{-\lambda\tau}f - \alpha\bar{F}e^{-\lambda\tau}v &= 0, \\ (\lambda + \mu_f + \eta\gamma\bar{V})f - \rho c + \eta\gamma\bar{F}v &= 0, \\ (\lambda + \mu_m)m - \sigma v &= 0. \end{aligned} \quad (1.20)$$

Якщо дослідити корні характеристичного рівняння системи (1.20), то можна показати, що від'ємна дійсна частина параметра  $\lambda$ , тобто асимптотична стійкість розв'язку системи, досягається для  $\alpha \rightarrow \infty$  при наступних умовах:

$$\mu_c\tau \leq 1, \quad 0 < \beta - \gamma F^* < \left( \tau + \frac{1}{\mu_c + \mu_f} \right)^{-1} \approx 0,33 \text{ (сут}^{-1}\text{)}. \quad (1.21)$$

Оскільки в моделі коефіцієнт  $\alpha$  є величиною, що характеризує чутливість імунної системи, і  $\beta - \gamma F^* = d \ln V / dt|_{t=0}$ , то ці умови біологічно можна проінтерпретувати наступним чином. По-перше, в організмі зі скільки завгодно великою чутливістю імунної системи може мати місце стійка присутність невеликої ненульової популяції антигенів. По-друге, антигени, що викликають стійкі хронічні форми хвороби в організмі з достатньо високою чутливістю імунної системи, володіють в'ялою динамікою.

Згідно з прийнятими припущеннями найпростішої моделі інфекційного захворювання при значному ураженні органу-мішені значення відносної характеристики ступеня такого ураження  $m^* < m < 1$ , тоді  $\xi(m) < 1$ , зокрема,  $\xi(m) = (m-1)/(m^*-1)$  [1]. Отже, з урахуванням того, що друге рівняння системи (3) матиме вигляд  $(m-1)/(m^*-1)\alpha VF - \mu_c(C-C^*) = 0$ , отримаємо такі стаціонарні розв'язки у ситуації значного ураження органу-мішені

$$\begin{aligned} \bar{V}_{1,2} &= \mu_m \bar{m}_{1,2} / \sigma, \quad \bar{C}_{1,2} = \beta \eta \bar{V}_{1,2} / \rho + \mu_f \beta / (\rho \gamma), \quad \bar{F}_{1,2} = \beta / \gamma, \\ \bar{m}_{1,2} &= \frac{1}{2} + \frac{\mu_c(m^*-1)}{2\alpha\rho} \left( \eta\gamma \pm \sqrt{\left( \frac{\alpha\rho + \eta\gamma\mu_c(m^*-1)}{\mu_c(m^*-1)} \right)^2 - \frac{4\alpha\rho\sigma\mu_f(\gamma F^* - \beta)}{\beta\mu_m\mu_c(m^*-1)}} \right). \end{aligned}$$

### 1.3. Можливі форми динаміки хвороби та їх класифікації

На основі аналізу моделі інфекційного захворювання (1.1)–(1.2) здійснимо якісну оцінку поведінки розв'язку задачі  $V(t)$  – концентрації антигенів при тому чи іншому наборі коефіцієнтів. На початку розглянемо два граничні випадки, які, по суті, є граничними для розв'язку  $V(t)$ .

Припустимо, що організм не виробляє антитіл даної специфічності, тобто  $F(t)=F^0=0$  для всіх  $t \geq 0$  і  $\rho \equiv 0$ . У цьому випадку рівняння для  $V(t)$  має вигляд

$$\frac{dV}{dt} = \beta V.$$

Розв'язок цього рівняння

$$V(t) = V^0 e^{\beta t},$$

де  $V^0$  – початкова концентрація антигенів (доза зараження) в момент часу  $t=0$ . Динаміка ураження органу-мішені описується рівнянням

$$\frac{dm}{dt} + \mu_m m = \sigma V^0 e^{\beta t},$$

розв'язок якого за умови, що  $m=0$  при  $t=0$ , має вигляд

$$m = \frac{\sigma V^0}{\beta + \mu_m} (e^{\beta t} - e^{-\mu_m t}).$$

Неважко побачити, що за відсутності відновлювальних процесів в ураженому органі, тобто при  $\mu_m = 0$ ,

$$m = \frac{\sigma V^0}{\beta} (e^{\beta t} - 1)$$

і за всіх  $t \geq 0$

$$V = V^0 e^{\beta t}, \quad F = 0, \quad m = \frac{\sigma V^0}{\beta} (e^{\beta t} - 1). \quad (1.22)$$

Очевидно, такий розв'язок відповідає перебігу хвороби з

летальним результатом, оскільки ніяких компенсуючих зростання антигенів факторів немає.

Розглянутий випадок є у певному сенсі граничним. Насправді такі випадки вкрай рідкісні. Однак іноді відповідь імунної системи на антиген виявляється настільки слабкою, що описаний тут ідеальний випадок є для них добрим наближенням. Така ситуація, наприклад, виникає у деяких людей похилого віку, імунна система яких відмовляє у вираженій реакції проти антигену, або у людей із набутими чи вродженими імунними дефектами.

Другий граничний випадок реалізується при сильно вираженій імунній відповіді, коли рівень наявних в організмі антитіл, специфічних до даного антигену, виявляється достатнім для того, щоб знищити всі антигени, що проникли в організм, не включаючи в дію механізм антитілоутворення. У цьому випадку рівняння для  $V(t)$  має вигляд

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F)V,$$

де  $\beta \ll \gamma F$ . Якщо доза зараження  $V^0$  мала, то можна вважати  $F$  сталою величиною, яка визначається нормальним рівнем антитіл  $F^*$ . Тоді наведене вище рівняння переписеться у вигляді

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F^*)V,$$

а його розв'язок матиме вигляд

$$V = V^0 e^{-(\gamma F^* - \beta)t}$$

Це означає, що популяція антигенів в організмі експоненціально зменшуватися. У граничному випадку  $\beta = 0$  отримаємо

$$V = V^0 e^{-\gamma F^* t}.$$

Отримані розв'язки є граничними. За заданих значень коефіцієнтів моделі та початкових умов природно вважати, що уся множина різноманітних динамік захворювання вкладатиметься між цими граничними динаміками.

Припустимо, що в момент часу  $t=0$  відбувається зараження

здорового організму початковою дозою антигенів  $V^0$  та виконуються  $\beta > \gamma F^*$ . Тоді початкові умови моделі (1.2) мають вигляд

$$V(0)=V^0, C(0)=C^*, F(0)=F^*, m(0)=0. \quad (1.23)$$

Концентрація антигенів при  $t > 0$  починає зростати, оскільки при  $\beta > \gamma F^*$  похідна  $dV/dt > 0$  в околиці точки  $t=0$ . У момент часу  $t=t_1 > 0$   $V(t)$  досягає свого максимуму, тобто  $V(t_1)=V_{max}$ , причому  $F(t_1)=\beta/\gamma$ . При  $t > t_1$  згідно моделі  $F(t)$  перевищуватиме рівень  $\beta/\gamma$ , а  $V(t)$  зменшуватиметься, поки виконується  $F(t) > \beta/\gamma$  і, відповідно,  $dV/dt < 0$ .

Можлива така ситуація, що  $F(t) > \beta/\gamma$  виконується на достатньо великому інтервалі часу  $(t_1, t_2)$  та  $V(t)$  на цьому інтервалі падає до малих значень (майже до нуля). Така ситуація зображена рис. 2. Розв'язок такого типу називають *гострою формою хвороби*.

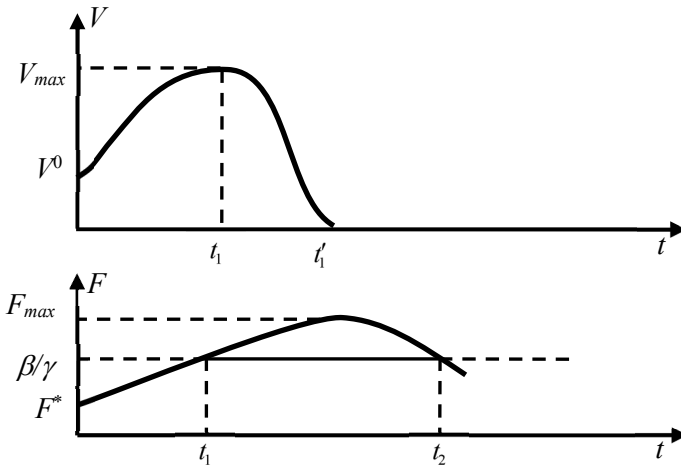


Рис. 1.2. Аналіз розв'язку, що описує гостру форму хвороби

Якщо ж інтервал  $(t_1, t_2)$  малий та такий, що в точці  $t=t_2$   $F(t_2)=\beta/\gamma$  і  $V(t)$  досягає свого мінімуму  $V_{min}$ , не встигаючи зменшитись до малих значень, а при  $t > t_2$   $V(t)$  знову починає зростати, оскільки  $dV/dt > 0$  при  $t=t_2+\varepsilon$  внаслідок  $F(t) < \beta/\gamma$ , де  $\varepsilon$



– мала величина. Надалі якісно процес не змінюється та йде чергування локальних максимумів та мінімумів  $V(t)$  (рис. 1.3). Розв'язок такого типу називають *хронічною формою хвороби*.

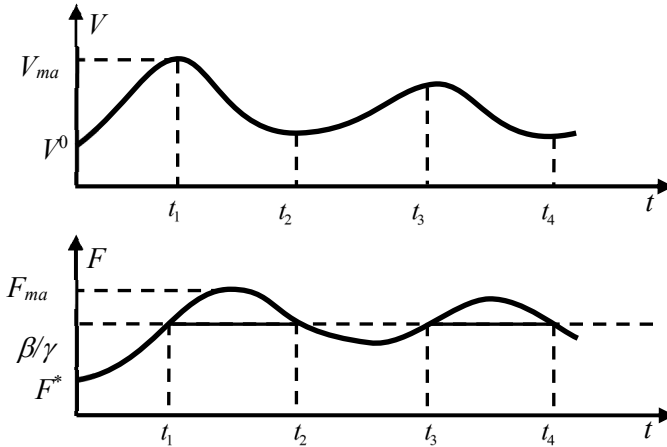


Рис. 1.3. Аналіз рішення, що описує хронічну форму хвороби

Таким чином, співвідношення між довжинами інтервалів  $\Delta t = t'_1 - t_1$  і  $\Delta T = t_2 - t_1$  (див. рис. 1.2) визначає результат хвороби. Якщо  $\Delta T > \Delta t$ , то маємо справу з гострою формою (рис. 1.2). Якщо  $\Delta T \leq \Delta t$ , то маємо справу з хронічною формою (рис. 1.3). Зрозуміло, що чим вищою буде максимальна кількість вироблених антитіл  $F_{max}$ , тим більшою є  $\Delta T = t_2 - t_1$ , а, отже, меншою ймовірність виникнення хронічної форми.

Хронічні форми хвороби обумовлені недостатньо ефективною реакцією імунної системи. Це впливає з того, що при слабкій реакції імунної системи (малий коефіцієнт  $\alpha$ , велике запізнення  $\tau$ , значне ураження органу-мішені), з одного боку, підвищується  $V_{max}$ , а з іншого боку, знижується  $F_{max}$ , внаслідок чого звужується інтервал  $(t_1, t_2)$ .

Отже, в рамках моделі (1.1)–(1.2) результат хвороби залежить від того, чи може похідна антигенів  $dV/dt$  стати від'ємною і як довго при цьому вона не змінюватиме знаку. Очевидно, що  $dV/dt < 0$ , якщо  $V(t) > 0$  і  $F(t) > \beta/\gamma$ . У найпростішій моделі

інфекційного захворювання завжди  $V(t) \geq 0$ , причому рівність нулю можлива лише у випадку  $V^0 = 0$ . Так як ми припускаємо, що зараження організму відбувається, тобто  $V^0 > 0$ , то необхідною та достатньою умовою від'ємності  $dV/dt$  є виконання нерівності  $F(t) > \beta/\gamma$ . Якщо імунологічний бар'єр не пройдено ( $V^0 < V^*$ ), то можливі такі випадки:

**Випадок 1.**  $dV/dt < 0$  на нескінченно великому інтервалі часу.

Розв'язок такого типу був названий *субклінічною формою хвороби*. В разі  $\beta > \gamma F^*$   $dV/dt > 0$  при  $t$  близькому до нуля, і  $V(t)$  зростає. Припустимо, що  $V(t)$  досягає максимуму в точці  $t = t_1$ , а потім зменшується. Виділимо два випадки.

**Випадок 2.**  $dV/dt < 0$  на досить великому інтервалі часу  $(t_1, t_2)$ . Це *гостра форма хвороби* (див. рис. 1.2).

**Випадок 3.**  $dV/dt < 0$  на досить малому інтервалі часу  $(t_1, t_2)$ . Це *хронічна форма хвороби* (див. рис. 1.3).

Якщо точки  $t_1$  не існує, то має місце.

**Випадок 4.**  $dV/dt > 0$  на нескінченно великому інтервалі часу. Це відповідає *летальному результату*.

#### 1.4. Біологічний зміст параметрів базової моделі інфекційного захворювання

В таблиці 1.1 наведено біологічний зміст параметрів найпростішої моделі інфекційного захворювання (1.1)–(1.2).

Таблиця 1.1

#### Параметри найпростішої моделі інфекційного захворювання

Параметр	Біологічний зміст параметра	Розмірність
$\beta$	Константа швидкості розмноження антигенів	$\text{доба}^{-1}$
$\gamma$	Коефіцієнт, що враховує ймовірність зустрічі антигенів з антитілами і силу їх взаємодії	$\frac{\text{мл}}{\text{част.} \cdot \text{доба}}$
$\alpha$	Коефіцієнт стимулювання імунної системи	$\frac{\text{кліт.} \cdot \text{мл}}{\text{част.}^2 \cdot \text{доба}}$

продовження табл. 1.1

$\mu_c$	Константа швидкості природнього старіння плазматичних клітин	<i>доба</i> <sup>-1</sup>
$\rho$	Константа швидкості виробництва антитіл однією плазматичною клітиною	<i>доба</i> <sup>-1</sup>
$\eta$	Константа витрат антитіл на нейтралізацію одиниці антигену	<i>безрозм.</i>
$\mu_f$	Константа швидкості природнього руйнування антитіл	<i>доба</i> <sup>-1</sup>
$\sigma$	Константа швидкості руйнування клітин органу-мішені антигеном	$\frac{мл}{\text{част.} \cdot \text{доба}}$
$\mu_m$	Константа швидкості регенерації органу-мішені	<i>доба</i> <sup>-1</sup>
$C^*$	Початковий рівень імунокомпетентних клітин (плазматичних клітин)	$\frac{\text{кліт.}}{мл}$
$\tau$	Час, необхідний для формування каскаду плазматичних клітин	<i>доба</i>

Для чисельного аналізу та комп'ютерного моделювання більш зручно є модель (1.1)–(1.2) в знерозміреному вигляді:

$$\frac{dv}{dt} = (h_1 - h_2 f)v,$$

$$\frac{ds}{dt} = \xi(m)h_3 v(t - \tau) f(t - \tau) - h_5(s - 1),$$

$$\frac{df}{dt} = h_4(s - f) - h_8 v f,$$

$$\frac{dm}{dt} = h_6 v - h_7 m,$$

де  $v = \frac{V}{V_m}$ ,  $s = \frac{C}{C^*}$ ,  $f = \frac{F}{F^*}$ ,  $h_1 = \beta$ ,  $h_2 = \gamma F^*$ ,  $h_3 = \frac{\alpha V_m F^*}{C^*}$ ,  $h_4 = \mu_f$ ,  $h_5 = \mu_c$ ,

$h_6 = \sigma V_m$ ,  $h_7 = \mu_m$ ,  $h_8 = \eta \gamma V_m$ ,  $V_m$  – деякий масштабуючий множник для концентрації антигенів, наприклад, біологічно допустима концентрація антигенів в організмі (припускається, що  $V^0 \ll V_m$ ). У цьому випадку початкові умови (1.23) матимуть вигляд

$$v(t) = v^0, \quad s(t) = 1, \quad f(t) = 1, \quad m(t) = 0.$$

В табл. 1.2 наведені значення параметрів знерозміреної моделі (1.1)–(1.2) при різних формах захворювання.

Таблиця 1.2

**Значення параметрів моделі при різних формах захворювання**

Параметри		Форма захворювання			
		субклінічна	гостра	хронічна	летальна
$h_1$	$\beta$	8	2	1	1,54
$h_2$	$\gamma F^*$	10	0,8	0,8	0,77
$h_3$	$V_m F^* / C^*$	10000	10000	1000	880
$h_4$	$\mu_f$	0,17	0,17	0,17	0,17
$h_5$	$\mu_c$	0,5	0,5	0,5	0,5
$h_6$	$\sigma V_m$	10	10	10	12
$h_7$	$\mu_m$	0,12	0,12	0,12	0,12
$h_8$	$\eta \gamma V_m$	8	8	8	8
$\tau$		0,5	0,5	0,5	2,5
$\gamma^0$	$V^0 / V_m$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$
$m^*$			0,1	0,1	

**1.5. Математична модель протівірусної імунної відповіді**

Подальшим узагальненням базової моделі інфекційного захворювання є математична модель протівірусної імунної відповіді, яка була побудована Г.І. Марчуком і Р.В. Петровим [2; 3]. Зазначена модель дозволяє аналізувати протівірусні імунні відповіді гуморального та клітинного типів. В рамках моделі відтворені реальні лабораторні дані щодо вірусного гепатиту В. Досягнуто гарне узгодження лабораторних даних і розв'язків моделі. Також модель була використана для аналізу механізмів хронізації при вірусному гепатиті В.

Рівняння, що описують розвиток протівірусної імунної відповіді клітинного типу побудовані за таких припущень.

1. Макрофаги  $M$ , що презентують антигени вірусу  $V$  (позначені  $M_V$ ), стимулюють  $Ta$ -лімфоцити-помічники (позначені  $H_E$ ) та  $Te$ -лімфоцити-ефектори (позначені  $E$ ). Накопичені цитотоксичні ефектори ( $E$ ) вбивають заражені вірусом клітини  $C_V$  чутливої до даного вірусу тканини ( $C$ ).

2. Передбачається, що кількість макрофагів  $M$  в організмі достатня для того, щоб  $M_V$  виникали у кількості, пропорційній кількості вірусів.

3. Стимуляція  $T$ -помічників ( $H_E$ ) залежить від кількості попереднього клону даної специфічності, а також від кількості  $M_V$ .

4. Передбачається, що  $H_E$ , які стимульовані  $M_V$ , діляться, тобто їх число зростає. При достатній кількості  $M_V$  утворені в результаті поділу  $H_E$  знову стимулюються. Після здійснення акту взаємодії з клітинами  $E$ , клітина-помічник ( $H_E$ ) свій життєвий цикл закінчує. Інакше кажучи, прийнята гіпотеза моногамії лімфоцитів-помічників.

5. Приймається, що клітина  $E$  під впливом двох сигналів – від  $M_V$  і  $H_E$  – дає початок клону клітин-ефекторів ( $E$ ), що володіють цитотоксичною (кілерною) дією відносно  $C_V$ . Внаслідок цього кількість клітин  $E$ , що утворюються залежить від попереднього в організмі клону клітин  $E$  даного типу специфічності, від кількості  $M_V$  і від числа стимульованих  $H_E$ .

6. Протягом певного часу уражені вірусом клітини виконують свої нормальні функції. Вони гинуть або внаслідок розвитку незворотного вірусного ураження, або при елімінації клітин  $C_V$  за допомогою  $T$ -ефекторів ( $E$ ). Тому уражена маса чутливої до вірусу тканини складається з числа убитих вірусом клітин та числа клітин убитих лімфоцитами-ефекторами.

Рівняння, що описують розвиток імунної відповіді гуморального типу побудові за таких припущень.

7. Макрофаги, що презентують антигени вірусу, стимулюють лімфоцити-помічники ( $H_B$ ) і  $B$ -клітини.

8. Комплексування з вірусним антигеном здійснюють ті ж макрофаги, які приєднують вірусні частинки.

9. Стимуляція лімфоцитів-помічників  $H_B$  залежить від величини попереднього клону даної специфічності, а також від кількості  $M_V$ .

10. Передбачається, що  $H_B$  включаються аналогічно  $H_E$  і також характеризуються моногамією щодо  $B$ -клітин.

11.  $B$ -клітина під впливом двох сигналів – від  $M_V$  і  $H_B$  – дає початок клону антитілопродуцентів (плазматичних клітин  $P$ ) аналогічно  $E$ -клітині.

12. Антитіла, що виробляються пов'язують і елімінують тільки позаклітинні вірусні частинки, які звільняються із уражених вірусом клітин після їх руйнування. Кількість таких вірусів пропорційна числу убитих вірусом клітин та числу клітин, які руйнуються лімфоцитами-ефекторами.

13. Усі віруси в моделі вважаються «вільними», тобто такими, що вільно циркулюють за межами клітин у лімфі та плазмі крові, вважаючи, що усі внутрішньоклітинні процеси описуються феноменологічно через коефіцієнт розмноження вірусів з виходом в плазму.

Таким чином модель противірусної імунної відповіді описує динаміку наступних змінних:

$V_f(t)$  – кількості вірусів, що вільно циркулюють в організмі;

$M_V(t)$  – кількості стимульованих (антигенпрезентуючих) макрофагів;

$H_E(t)$  – кількості  $T$ -лімфоцитів-помічників клітинного імунітету;

$H_B(t)$  – кількості  $T$ -лімфоцитів-помічників гуморального імунітету;

$E(t)$  – кількості  $T$ -клітин-ефекторів (кілерів);

$B(t)$  – кількості  $B$ -лімфоцитів;

$P(t)$  – кількості плазматичних клітин;

$F(t)$  – кількості антитіл;

$C_V(t)$  – кількості клітин органу-мішені, які заражені вірусами;

$m(t)$  – частини ураженого вірусами органу-мішені, яка вже не функціонує.

Наведемо опис системи рівнянь імунної відповіді організму на виявленого збудника вірусної інфекції. Відповідні рівняння є наслідком балансних співвідношень по відношенню до основних компонентів, які беруть участь в імунній відповіді.

*Рівняння балансу для числа вільних вірусів:*

$$\frac{dV_f}{dt} = \nu C_V + nb_{CE} C_V E - \gamma_{VF} F V_f - \gamma_{VM} M V_f - \gamma_{VC} (C^* - C_V - m) V_f. \quad (1.24)$$

Зліва у рівнянні (1.24) член  $dV_f/dt$  характеризує темп (швидкість) зміни популяції вірусів в організмі, перший член справа враховує збільшення популяції вірусів за одиницю часу при їх

розмноженні в уражених клітинах  $C_V$ . Коефіцієнт  $\nu$  залежить від темпу відтворення вірусів з урахуванням статистично усереднених внутрішньоклітинних факторів захисту. У цій моделі передбачається, що нові віруси, які виникають в уражених клітинах проникають у плазму і стають «вільними». Саме вільні віруси стимулюють клітини  $M$  та переводять їх в  $M_V$ , а потім знищуються антигілами.

Другий член описує надходження в плазму вірусів, які вивільнюються із уражених вірусами клітин  $C_V$  при їх руйнуванні лімфоцитами-ефекторами  $E$ .

Третій і четвертий члени в (1.24) описують зменшення числа вільних вірусів за рахунок взаємодії з макрофагами  $M$  і антигілами  $F$ . Останній член в рівнянні (1.24) описує зменшення популяції  $V_f$  за рахунок проникнення вільних вірусів у здорові клітини та їх зараження. При цьому враховується скінченність числа клітин органу-мішені, доступних для зараження. Величини  $\gamma_{VM}$ ,  $\gamma_{VF}$ ,  $\gamma_{VC}$  приймаються константами. Вони характеризують обернені величини часів здійснення взаємодії вірусів  $V_f$  з макрофагами, антигілами і здоровими клітинами відповідно.

*Рівняння балансу для числа стимульованих макрофагів  $M_V$ :*

$$\frac{dM_V}{dt} = \gamma_{VM} M V_f - \alpha_M M_V. \quad (1.25)$$

Перший член праворуч (1.25) описує збільшення числа макрофагів, що зв'язуються з вірусами в одиницю часу. Тут, так само як і в рівнянні (1.24),  $M$  – число усіх макрофагів в організмі, яке вважається відомим та визначається гомеостазом. Коефіцієнт  $\gamma_{MV}$  залежить від часу формування комплексу. Другий член в (1.25) враховує зменшення популяції  $M_V$ -клітин за рахунок природного спрацювання або старіння. Коефіцієнт  $\alpha_M$  дорівнює оберненій величині середнього часу життя  $M_V$ -клітин в організмі.

*Рівняння балансу числа лімфоцитів-помічників,  $H_E$ -клітин, що забезпечують проліферацію  $E$ -клітин:*

$$\begin{aligned} \frac{dH_E}{dt} = & b_H^{(E)} \rho_H^{(E)} M_V (t - \tau_H^{(E)}) H_E (t - \tau_H^{(E)}) - b_H^{(E)} M_V H_E - \\ & - b_p^{(H_E)} M_V H_E E + \alpha_H^{(E)} (H_E^* - H_E). \end{aligned} \quad (1.26)$$

Перший член праворуч (1.26) описує збільшення числа

$T$ -лімфоцитів-помічників за рахунок їх поділу під впливом здійсненого контакту (взаємодії) зі стимульованим макрофагом  $M_V$ . Тут враховується запізнення процесу появи нових  $H_E$ -клітин після взаємодії їх зі стимульованим макрофагом  $M_V$ . Це запізнення дорівнює  $\tau_H^{(E)}$ . Коефіцієнт  $b_H^{(E)}$  є оберненою величиною середнього часу взаємодії  $H_E$ -клітини з  $M_V$ . Другий член описує зменшення  $H_E$ -клітин, які діляться після контакту зі стимульованими вірусами макрофагами. Третій член в (1.26) описує зменшення  $H_E$ -клітин (стимульованих макрофагом  $M_V$ ) при взаємодії їх з лімфоцитами-ефекторами  $E$ , в результаті якого відбувається проліферація (навчання в результаті поділу) ефекторів. Коефіцієнт  $b_p^{(H_E)}$  враховує час подвійного взаємодії, а  $\rho_H^{(E)}$  описує число клітин, що утворюються. Останній член в (1.26) враховує підтримку гомеостазу  $H_E$ -клітин на рівні  $H_E^*$  за відсутності імунної реакції організму, і знищення клітин за рахунок старіння. Коефіцієнт  $\alpha_H^{(E)}$  дорівнює оберненій величині середнього часу життя  $H_E$ -клітин.

Члени  $b_H^{(E)}M_VH_E$  і  $b_p^{(H_E)}M_VH_EE$  у рівнянні (1.25) відсутні, оскільки, згідно припущення, після взаємодії  $M_V$  з  $H_E$  і  $E$  стимульований макрофаг не гине, а продовжує здійснювати свої функції.

Рівняння для  $T$ -лімфоцитів-хелперів, що забезпечують проліферацію  $B$ -клітин  $H_B$ :

$$\begin{aligned} \frac{dH_B}{dt} = & b_H^{(B)}\rho_H^{(B)}M_V(t-\tau_H^{(B)})H_B(t-\tau_H^{(B)}) - b_H^{(B)}M_VH_B - \\ & - b_p^{(H_B)}M_VH_BB + \alpha_H^{(B)}(H_B^* - H_B). \end{aligned} \quad (1.27)$$

Тут перший член справа пов'язаний з проліферацією  $H_B$ -клітин, де враховано також ефект запізнення появи нових клітин після первинного контакту  $H_B$ -клітини зі стимульованим вірусом макрофагом. Другий член описує зменшення  $H_B$ -клітин на подальший поділ. Третій член справа описує зменшення  $H_B$ -клітин в результаті взаємодії з  $M_V$  і  $B$ -клітинами. Останній член в рівнянні описує гомеостаз. Константа  $\rho_H^{(B)}$  описує число клітин, які утворюються в результаті поділу.

Рівняння балансу ефекторів  $E$  має вигляд



$$\frac{dE}{dt} = b_p^{(E)} \rho_E M_V (t - \tau_E) H_E (t - \tau_E) (t - \tau_E) - b_p^{(E)} M_V H_E E - b_{EC} C_V E + \alpha_E (E^* - E). \quad (1.28)$$

Перший член праворуч враховує приріст числа нових ефекторів, які утворюються в одиницю часу через інтервал часу  $\tau_E$  внаслідок поділу стимульованих ефекторів, де  $b_p^{(E)}$  – коефіцієнт, що враховує темп стимулювання  $E$ -клітин. Тут лімфоцити-ефектори  $E$  стимулюються подвійною взаємодією зі стимульованим макрофагом  $M_V$  та з  $T$ -лімфоцитом-помічником  $H_E$ . Кількість стимульованих ефекторів пропорційна добутку ймовірності здійснення подвійної взаємодії  $E$  з  $M_V$  і  $H_E$ . Тут  $\rho_E$  – коефіцієнт, що враховує кількість  $E$ -клітин, які утворюються при проліферації. Другий член описує зменшення  $E$ -клітин, які переходять до процесу поділу. Третій член в (1.28) враховує зменшення популяції лімфоцитів-ефекторів  $E$  за рахунок знищення уражених вірусом клітин. Тут  $b_{EC}$  – коефіцієнт, що дорівнює оберненій величині середнього часу взаємодії ефекторів з  $C_V$ -клітинами. Останній член описує гомеостаз  $E$ -клітин.

*Рівняння балансу для В-клітин має вигляд*

$$\frac{dB}{dt} = b_p^{(B)} \rho_B M_V (t - \tau_B) H_B (t - \tau_B) B (t - \tau_B) - b_p^{(B)} M_V H_B B + \alpha_B (B^* - B). \quad (1.29)$$

Два перших члена справа описують відповідно проліферацію  $B$ -клітин і їх витрату на подальшу проліферацію, де  $\rho_B$  – число  $B$ -клітин, які утворюються в результаті поділу. Останній член (1.29) описує гомеостаз.

*Рівняння балансу для плазматичних клітин.* Динаміка плазматичних клітин  $P$  в моделі описується рівнянням:

$$\frac{dP}{dt} = b_p^{(P)} \rho_P M_V (t - \tau_P) H_B (t - \tau_P) B (t - \tau_P) + \alpha_P (P^* - P). \quad (1.30)$$

Перший член справа описує темп навчання і дозрівання плазматичних клітин зі стимульованих  $B$ -клітин з урахуванням запізнення. Останній член в (1.30) враховує зменшення клітин  $P$  за рахунок старіння, а також підтримку гомеостазу при відсутності антигенної стимуляції.

*Рівняння балансу для антитіл  $F$*

$$\frac{dF}{dt} = \rho_F P - \gamma_{FV} V_f F - \alpha_F F. \quad (1.31)$$

Тут перший член справа описує утворення антитіл клоном плазматичних клітин  $P$ , а  $\rho_F$  – швидкість продукування антитіл. Другий член описує витрату антитіл на знищення вірусів, а останній – зменшення кількості антитіл за рахунок природного старіння.

*Рівняння балансу уражених вірусом клітин  $C_V$ :*

$$\frac{dC_V}{dt} = \sigma V_f (C^* - C_V - m) - b_{CE} C_V E - b_m C_V. \quad (1.32)$$

Це рівняння описує як ураження здорових клітин  $C$  «вільним» вірусом, що переводить їх у  $C_V$ , так і зменшення числа уражених клітин за рахунок елімінації ефекторами і знищення вірусами.

*Рівняння для нефункціонуючої частини ураженого вірусом органу*

$$\frac{dm}{dt} = b_{CE} C_V E + b_m C_V - \alpha_m m. \quad (1.33)$$

Тут у правій частині перший член враховує ефект елімінації ефекторами уражених вірусом клітин, а другий член – необоротне ураження вірусами клітин  $C_V$ , що перестають функціонувати. Останній член описує відновлення уражених клітин за рахунок регенерації тканини.  $b_{CE}$ ,  $b_m$ ,  $\alpha_m$  – відповідні коефіцієнти.

Як було прийнято в найпростішій моделі інфекційного захворювання, при істотному ураженні вірусами органу-мішені виникає недостатність у розвитку імунної реакції. Це означає, що величини  $\rho_H^{(E)}$ ,  $\rho_H^{(B)}$ ,  $\rho_E$ ,  $\rho_B$ ,  $\rho_P$  будуть зменшуватися в залежності від збільшення  $m$ . Для того, щоб врахувати цей ефект, замість величин  $\rho_H^{(E)}$ ,  $\rho_H^{(B)}$ ,  $\rho_E$ ,  $\rho_B$ ,  $\rho_P$  у системі рівнянь потрібно підставити відповідно

$$\rho_H^{(E)} \xi(m), \rho_H^{(B)} \xi(m), \rho_E \xi(m), \rho_B \xi(m), \rho_P \xi(m),$$

де функція  $\xi(m)$  пов'язана зі зниженням ефективності імунної системи при ураженні вірусами органу-мішені,  $0 \leq \xi(m) \leq 1$ .

В результаті об'єднання описаних вище рівнянь у систему отримаємо *математична модель противірусної імунної відповіді:*

$$\begin{aligned}
\frac{dV_f}{dt} &= \nu C_V + nb_{CE}C_VE - \gamma_{VF}FV_f - \gamma_{VM}MV_f - \gamma_{VC}(C^* - C_V - m)V_f, \\
\frac{dM_V}{dt} &= \gamma_{MV}MV_f - \alpha_M M_V, \\
\frac{dH_E}{dt} &= b_H^{(E)} \left[ \xi(m) \rho_H^{(E)} M_V (t - \tau_H^{(E)}) H_E (t - \tau_H^{(E)}) - M_V H_E \right] - \\
&\quad - b_p^{(H_E)} M_V H_E E + \alpha_H^{(E)} (H_E^* - H_E), \\
\frac{dH_B}{dt} &= b_H^{(B)} \left[ \xi(m) \rho_H^{(B)} M_V (t - \tau_H^{(B)}) H_B (t - \tau_H^{(B)}) - M_V H_B \right] - \\
&\quad - b_p^{(H_B)} M_V H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B), \\
\frac{dE}{dt} &= b_p^{(E)} \left[ \xi(m) \rho_E M_V (t - \tau_E) H_E (t - \tau_E) E (t - \tau_E) - M_V H_E E \right] - \\
&\quad - b_{EC} C_V E + \alpha_E (E^* - E), \\
\frac{dB}{dt} &= b_p^{(B)} \left[ \xi(m) \rho_B M_V (t - \tau_B) H_B (t - \tau_B) B (t - \tau_B) - M_V H_B B \right] + \\
&\quad + \alpha_B (B^* - B), \\
\frac{dP}{dt} &= b_p^{(P)} \xi(m) \rho_P M_V (t - \tau_P) H_B (t - \tau_P) B (t - \tau_P) + \alpha_P (P^* - P), \\
\frac{dF}{dt} &= \rho_F P - \gamma_{FV} V_f F - \alpha_F F, \\
\frac{dC_V}{dt} &= \sigma V_f (C^* - C_V - m) - b_{CE} C_V E - b_m C_V, \\
\frac{dm}{dt} &= b_{CE} C_V E + b_m C_V - \alpha_m m.
\end{aligned} \tag{1.34}$$

До системи рівнянь (1.34) потрібно додати початкові умові. Якщо організм не уражений вірусом, то відповідним розв'язком є

$$\begin{aligned}
V_f = 0, M_V = 0, H_E = H_E^*, H_B = H_B^*, E = E^*, \\
B = B^*, P = P^*, F = \frac{\rho_F P^*}{\alpha_F}, C_V = 0, m = 0.
\end{aligned} \tag{1.35}$$

Цілком природною є ситуація, коли в здоровий організм потрапляє мала доза вільних вірусів  $V_f^0$ . У зв'язку з цим вважають, що до моменту зараження  $t^0$  (при  $t < t^0$ ) система знаходиться у

стаціонарному стані (1.35), а в момент  $t=t^0$  відбувається зараження організму малою дозою вірусів  $V_f(t^0)=V_f^0$ . Усі інші компоненти в момент  $t=t^0$  зберігають свої стаціонарні значення. В силу автономності моделі без втрати загальності можна вважати  $t^0=0$ .

Початкові умови для системи (1.34) в загальному вигляді записуються так:

$$\begin{aligned} V_f(0) &= V_f^0, \quad M_V(0) = M_V^0, \quad H_E(0) = H_E^0, \quad H_B(0) = H_B^0, \quad E(0) = E^0, \\ B(0) &= B^0, \quad P(0) = P^0, \quad F(0) = F^0, \quad C_V(0) = C_V^0, \quad m(0) = m_0, \\ M_V(t)H_E(t) &= \varphi_1(t), \quad -\tau_H^{(E)} \leq t < 0, \quad M_V(t)H_B(t) = \varphi_2(t), \quad -\tau_H^{(B)} \leq t < 0, \\ M_V(t)H_E(t)E(t) &= \varphi_3(t), \quad -\tau_E \leq t < 0, \\ M_V(t)H_B(t)B(t) &= \varphi_4(t), \quad -\tau \leq t < 0, \quad \tau = \max\{\tau_B, \tau_P\}, \end{aligned}$$

де  $\varphi_i(t)$ ,  $i=\overline{1,4}$  – неперервні функції.

## 2. МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ З УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ

### 2.1. Моделювання малих просторово розподілених впливів на розвиток процесу інфекційного захворювання

Потрібно зазначити, що в описаній вище моделі інфекційного захворювання (1.1)–(1.2) реагування імунної системи на наявність чужорідних патогенних антигенів розпочинається з моменту  $t_0$ , для якого встановлюється певний початковий рівень концентрації вже наявних в організмі антигенів  $V_f^0$  ( $V^0$ ).

Процеси ж просторового поширення антигенів після їх потрапляння та розмноження в організмі в моделях не обумовлені. Як відомо (див. [7]), для будь-якого патогенного антигену в організмі знайдуться лімфоцити, здатні його розпізнати. Проте на кожен антиген кількість лімфоцитів з відповідними щодо нього специфічними рецепторами є невеликою. Крім того, рухливість лімфоцитів є меншою у порівнянні з рухливістю патогенного антигену. Таким чином, природно вважати, що антигени, які потрапляють в організм зовні до моменту їх розпізнавання імунною системою здатні поширитись в організмі, заразити клітини органу-мішені в різних просторово розподілених місцях, створивши тим самим декілька осередків зараження зі суттєво вищою концентрацією патогенних антигенів. Далі новоутворені антигени будуть поширюватись від місць з їх високою концентрацією у місця з меншою концентрацією, розширюючи тим самим зону ураження органу мішені та зменшуючи значення концентрації наявних антигенів в самій цій зоні.

Будемо вважати, що просторово розподілені впливи на розвиток процесу інфекційного захворювання є малими та мають дифузійний характер. Відповідну просторово-часову динаміку модельних характеристик інфекційного захворювання в області  $G_2 = \{(x, t) : -\infty < x < +\infty; 0 < t < +\infty\}$  опишемо такою узагальненою [7] щодо (1.1)–(1.2) системою диференціальних рівнянь із запізненням:

$$\begin{aligned}\frac{\partial V(x,t)}{\partial t} &= (\beta - \gamma F(x,t))V(x,t) + \varepsilon D_V \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial C(x,t)}{\partial t} &= \xi(m(x,t))\alpha V(x,t-\tau)F(x,t-\tau) - \mu_c(C(x,t) - C^*) + \\ &\quad + \varepsilon D_C \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2},\end{aligned}\quad (2.1)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial F(x,t)}{\partial t} &= \rho C(x,t) - (\mu_f + \eta\gamma V(x,t))F(x,t) + \varepsilon^2 D_F \frac{\partial^2 F(x,t)}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial m(x,t)}{\partial t} &= \sigma V(x,t) - \mu_m m(x,t) + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m(x,t)}{\partial x^2}\end{aligned}$$

за умов

$$\begin{aligned}C(x,t_0) &= C^0(x), \quad m(x,t_0) = m^0(x), \quad V(x,\tilde{t}) = V^0(x,\tilde{t}), \\ F(x,\tilde{t}) &= F^0(x,\tilde{t}), \quad t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0,\end{aligned}\quad (2.2)$$

де  $\varepsilon D_V$ ,  $\varepsilon D_C$ ,  $\varepsilon^2 D_F$ ,  $\varepsilon^2 D_m$  – коефіцієнти просторово-дифузійного «поширення» відповідно антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин.

Оскільки, згідно припущення, просторово розподілені дифузійні впливи є малими у порівнянні з іншими складовими процесу (параметр  $\varepsilon$  є малим), то ефективним є застосування асимптотичних методів розв'язання відповідних сингулярно збурених модельних задач [8; 9]. Зокрема, розв'язок задачі (2.1)–(2.2) формально представимо у вигляді асимптотичних рядів

$$\begin{aligned}V(x,t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i V_i(x,t) + R_N^V(x,t,\varepsilon), & C(x,t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i C_i(x,t) + R_N^C(x,t,\varepsilon), \\ F(x,t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i F_i(x,t) + R_N^F(x,t,\varepsilon), & m(x,t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i m_i(x,t) + R_N^m(x,t,\varepsilon)\end{aligned}\quad \text{як}$$

збурення розв'язку відповідної виродженої задачі [8,9], де  $V_i(x,t)$ ,  $C_i(x,t)$ ,  $F_i(x,t)$ ,  $m_i(x,t)$  – члени регулярної частини асимптотик,  $R_N^V(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_N^C(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_N^F(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_N^m(x,t,\varepsilon)$  – відповідні залишкові члени. Після підстановки вказаних асимптотичних рядів та виконання стандартної процедури прирівнювання коефіцієнтів при однакових степенях  $\varepsilon$  отримаємо, такі задачі для визначення функцій  $V_i(x,t)$ ,  $C_i(x,t)$ ,  $F_i(x,t)$ ,  $m_i(x,t)$  ( $i=0,1,\dots,N$ ):

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dV_0(x,t)}{dt} = (\beta - \gamma F_0(x,t))V_0(x,t), \\
\frac{dC_0(x,t)}{dt} = \alpha V_0(x,t-\tau)F_0(x,t-\tau) - \mu_C(C_0(x,t) - C^*), \\
\frac{dF_0(x,t)}{dt} = \rho C_0(x,t) - (\mu_f + \eta\gamma V_0(x,t))F_0(x,t), \\
\frac{dm_0(x,t)}{dt} = \sigma V_0(x,t) - \mu_m m_0(x,t), \\
V_0(x,\tilde{t}) = V^0(x,\tilde{t}), F_0(x,\tilde{t}) = F^0(x,\tilde{t}), t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0, \\
C_0(x,t_0) = C^0(x), m_0(x,t_0) = m^0(x);
\end{array} \right. \quad (2.3)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dV_1(x,t)}{dt} = \beta V_1(x,t) - \gamma(a_0(x,t)F_1(x,t) + b_0(x,t)V_1(x,t)) + \Phi_{V_1}(x,t), \\
\frac{dC_1(x,t)}{dt} = \alpha(a_0(x,t-\tau)F_1(x,t-\tau) + b_0(x,t-\tau)V_1(x,t-\tau)) - \mu_C C_1(x,t) + \\
\quad + \Phi_{C_1}(x,t), \\
\frac{dF_1(x,t)}{dt} = \rho C_1(x,t) - \mu_f F_1(x,t) - \eta\gamma(a_0(x,t)F_1(x,t) + b_0(x,t)V_1(x,t)), \\
\frac{dm_1(x,t)}{dt} = \sigma V_1(x,t) - \mu_m m_1(x,t), \\
C_1(x,t_0) = 0, m_1(x,t_0) = 0, V_1(x,\tilde{t}) = 0, F_1(x,\tilde{t}) = 0, t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0,
\end{array} \right. \quad (2.4)$$

.....

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dV_i(x,t)}{dt} = \beta V_i(x,t) - \gamma(a_0(x,t)F_i(x,t) + b_0(x,t)V_i(x,t)) + \Phi_{V_i}(x,t), \\
\frac{dC_i(x,t)}{dt} = \alpha(a_0(x,t-\tau)F_i(x,t-\tau) + b_0(x,t-\tau)V_i(x,t-\tau)) - \mu_C C_i(x,t) + \\
\quad + \Phi_{C_i}(x,t), \\
\frac{dF_i(x,t)}{dt} = \rho C_i(x,t) - \mu_f F_i(x,t) - \eta\gamma(a_0(x,t)F_i(x,t) + b_0(x,t)V_i(x,t)) + \\
\quad + \Phi_{F_i}(x,t), \\
\frac{dm_i(x,t)}{dt} = \sigma V_i(x,t) - \mu_m m_i(x,t) + \Phi_{m_i}(x,t), \\
C_i(x,t_0) = 0, m_i(x,t_0) = 0, V_i(x,\tilde{t}) = 0, F_i(x,\tilde{t}) = 0, t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0, i = 2, \dots, N,
\end{array} \right. \quad (2.5)$$

$$\begin{aligned}
& \text{де } a_0(x,t)=V_0(x,t), \quad b_0(x,t)=F_0(x,t), \quad \Phi_{V_1}(x,t)=D_V \frac{\partial^2 V_0(x,t)}{\partial x^2}, \quad \Phi_{C_1}(x,t)= \\
& =D_C \frac{\partial^2 C_0(x,t)}{\partial x^2}, \quad \Phi_{V_i}(x,t)=-\gamma \sum_{k=1}^{i-1} V_k(x,t)F_{i-k}(x,t)+D_V \frac{\partial^2 V_{i-1}(x,t)}{\partial x^2}, \quad \Phi_{C_i}(x,t)= \\
& =\alpha \sum_{k=1}^{i-1} V_k(x,t-\tau)F_{i-k}(x,t-\tau)+D_C \frac{\partial^2 C_{i-1}(x,t)}{\partial x^2}, \quad \Phi_{F_i}(x,t)=D_F \frac{\partial^2 F_{i-2}(x,t)}{\partial x^2} - \\
& -\eta\gamma \sum_{k=1}^{i-1} V_k(x,t)F_{i-k}(x,t), \quad \Phi_{m_i}(x,t)=D_m \frac{\partial^2 m_{i-2}(x,t)}{\partial x^2}, \quad i=2,3,\dots,N.
\end{aligned}$$

Зауважимо, що рівняння (2.3)–(2.5) є звичайними диференціальними рівняннями за змінною  $t$ , де змінна  $x$  входить як параметр. Розв'язок задач (2.3), (2.4), (2.5) із запізненням зводимо до послідовності задач без запізнення [10]:

$$\left\{ \begin{aligned}
& \frac{dV_{0,0}(x,t)}{dt} = (\beta - \gamma F_{0,0}(x,t))V_{0,0}(x,t), \\
& \frac{dC_{0,0}(x,t)}{dt} = \alpha V^0(x,t-\tau)F^0(x,t-\tau) - \mu_C(C_{0,0}(x,t) - C^*), \\
& \frac{dF_{0,0}(x,t)}{dt} = \rho C_{0,0}(x,t) - (\mu_f + \eta\gamma V_{0,0}(x,t))F_{0,0}(x,t), \\
& \frac{dm_{0,0}(x,t)}{dt} = \sigma V_{0,0}(x,t) - \mu_m m_{0,0}(x,t), \\
& V_{0,0}(x,t_0) = V^0(x,t_0), \quad F_{0,0}(x,t_0) = F^0(x,t_0), \\
& C_{0,0}(x,t_0) = C^0(x), \quad m_{0,0}(x,t_0) = m^0(x), \quad t_0 \leq t \leq t_0 + \tau,
\end{aligned} \right. \quad (2.6)$$

$$\left\{ \begin{aligned}
& \frac{dV_{0,1}(x,t)}{dt} = (\beta - \gamma F_{0,1}(x,t))V_{0,1}(x,t), \\
& \frac{dC_{0,1}(x,t)}{dt} = \alpha V_{0,0}(x,t-\tau)F_{0,0}(x,t-\tau) - \mu_C(C_{0,1}(x,t) - C^*), \\
& \frac{dF_{0,1}(x,t)}{dt} = \rho C_{0,1}(x,t) - (\mu_f + \eta\gamma V_{0,1}(x,t))F_{0,1}(x,t), \\
& \frac{dm_{0,1}(x,t)}{dt} = \sigma V_{0,1}(x,t) - \mu_m m_{0,1}(x,t), \\
& V_{0,1}(x,t_0 + \tau) = V_{0,0}(x,t_0 + \tau), \quad F_{0,1}(x,t_0 + \tau) = F_{0,0}(x,t_0 + \tau), \\
& C_{0,1}(x,t_0 + \tau) = C_{0,0}(x,t_0 + \tau), \quad m_{0,1}(x,t_0 + \tau) = m_{0,0}(x,t_0 + \tau), \\
& t_0 + \tau \leq t \leq t_0 + 2\tau,
\end{aligned} \right. \quad (2.7)$$



$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dV_{0,n}(x,t)}{dt} = (\beta - \gamma F_{0,n}(x,t))V_{0,n}(x,t), \\
\frac{dC_{0,n}(x,t)}{dt} = \alpha V_{0,n-1}(x,t-\tau)F_{0,n-1}(x,t-\tau) - \mu_C(C_{0,n}(x,t) - C^*), \\
\frac{dF_{0,n}(x,t)}{dt} = \rho C_{0,n}(x,t) - (\mu_f + \eta\gamma V_{0,n}(x,t))F_{0,n}(x,t), \\
\frac{dm_{0,n}(x,t)}{dt} = \sigma V_{0,n}(x,t) - \mu_m m_{0,n}(x,t), \\
V_{0,n}(x, t_0 + n\tau) = V_{0,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
F_{0,n}(x, t_0 + n\tau) = F_{0,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
C_{0,n}(x, t_0 + n\tau) = C_{0,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
m_{0,n}(x, t_0 + n\tau) = m_{0,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
t_0 + n\tau \leq t \leq t_0 + (n+1)\tau,
\end{array} \right. \quad (2.8)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dV_{1,0}(x,t)}{dt} = \beta V_{1,0}(x,t) - \gamma(a_{0,0}(x,t)F_{1,0}(x,t) + b_{0,0}(x,t)V_{1,0}(x,t)) + \\
\quad + \Phi_{V_{1,0}}(x,t), \\
\frac{dC_{1,0}(x,t)}{dt} = \alpha(a_{0,0}(x,t-\tau)F_1(x,t-\tau) + b_{0,0}(x,t-\tau)V_1(x,t-\tau)) - \\
\quad - \mu_C C_{1,0}(x,t) + \Phi_{C_{1,0}}(x,t), \\
\frac{dF_{1,0}(x,t)}{dt} = \rho C_{1,0}(x,t) - \mu_f F_{1,0}(x,t) - \eta\gamma(a_{0,0}(x,t)F_{1,0}(x,t) + \\
\quad + b_{0,0}(x,t)V_{1,0}(x,t)) ( ), \\
\frac{dm_{1,0}(x,t)}{dt} = \sigma V_{1,0}(x,t) - \mu_m m_{1,0}(x,t), \\
V_{1,0}(x, t_0) = V_1(x, t_0), F_{1,0}(x, t_0) = F_1(x, t_0), \\
C_{1,0}(x, t_0) = 0, m_1(x, t_0) = 0, t_0 \leq t \leq t_0 + \tau;
\end{array} \right. \quad (2.9)$$

$$\left\{ \begin{aligned}
\frac{dV_{1,1}(x,t)}{dt} &= \beta V_{1,1}(x,t) - \gamma(a_{0,1}(x,t)F_{1,1}(x,t) + b_{0,1}(x,t)V_{1,1}(x,t)) + \\
&\quad + \Phi_{V_{1,1}}(x,t), \\
\frac{dC_{1,1}(x,t)}{dt} &= \alpha(a_{0,1}(x,t-\tau)F_{1,1}(x,t-\tau) + b_{0,1}(x,t-\tau)V_{1,1}(x,t-\tau)) - \\
&\quad + \mu_C C_{1,1}(x,t) + \Phi_{C_{1,1}}(x,t), \\
\frac{dF_{1,1}(x,t)}{dt} &= \rho C_{1,1}(x,t) - \mu_f F_{1,1}(x,t) - \eta\gamma(a_{0,1}(x,t)F_{1,1}(x,t) + \\
&\quad + b_{0,1}(x,t)V_{1,1}(x,t)), \\
\frac{dm_{1,1}(x,t)}{dt} &= \sigma V_{1,1}(x,t) - \mu_m m_{1,1}(x,t), \\
V_{1,1}(x,t_0+\tau) &= V_{1,0}(x,t_0+\tau), F_{1,1}(x,t_0+\tau) = F_{1,0}(x,t_0+\tau), \\
C_{1,1}(x,t_0+\tau) &= C_{1,0}(x,t_0+\tau), m_{1,1}(x,t_0+\tau) = m_{1,0}(x,t_0+\tau), \\
t_0+\tau \leq t &\leq t_0+2\tau;
\end{aligned} \right. \quad (2.10)$$

$$\left\{ \begin{aligned}
\frac{dV_{1,n}(x,t)}{dt} &= \beta V_{1,n}(x,t) - \gamma(a_{0,n}(x,t)F_{1,n}(x,t) + b_{0,n}(x,t)V_{1,n}(x,t)) + \\
&\quad + \Phi_{V_{1,n}}(x,t), \\
\frac{dC_{1,n}(x,t)}{dt} &= \alpha(a_{0,n}(x,t-\tau)F_{1,n}(x,t-\tau) + b_{0,n}(x,t-\tau)V_{1,n}(x,t-\tau)) - \\
&\quad - \mu_C C_{1,n}(x,t) + \Phi_{C_{1,n}}(x,t), \\
\frac{dF_{1,n}(x,t)}{dt} &= \rho C_{1,n}(x,t) - \mu_f F_{1,n}(x,t) - \eta\gamma(a_{0,n}(x,t)F_{1,n}(x,t) + \\
&\quad + b_{0,n}(x,t)V_{1,n}(x,t)), \\
\frac{dm_{1,n}(x,t)}{dt} &= \sigma V_{1,n}(x,t) - \mu_m m_{1,n}(x,t), \\
V_{1,n}(x,t_0+n\tau) &= V_{1,n-1}(x,t_0+n\tau), F_{1,n}(x,t_0+n\tau) = F_{1,n-1}(x,t_0+n\tau), \\
C_{1,n}(x,t_0+n\tau) &= C_{1,n-1}(x,t_0+n\tau), m_{1,n}(x,t_0+n\tau) = m_{1,n-1}(x,t_0+n\tau), \\
t_0+n\tau \leq t &\leq t_0+(n+1)\tau;
\end{aligned} \right. \quad (2.11)$$

$$\left\{ \begin{aligned}
\frac{dV_{i,0}(x,t)}{dt} &= \beta V_{i,0}(x,t) - \gamma(a_{0,0}(x,t)F_{i,0}(x,t) + b_{0,0}(x,t)V_{i,0}(x,t)) + \\
&\quad + \Phi_{V_{i,0}}(x,t), \\
\frac{dC_{i,0}(x,t)}{dt} &= \alpha(a_{0,0}(x,t-\tau)F_{i,0}(x,t-\tau) + b_{0,0}(x,t-\tau)V_{i,0}(x,t-\tau)) - \\
&\quad - \mu_C C_{i,0}(x,t) + \Phi_{C_{i,0}}(x,t), \\
\frac{dF_{i,0}(x,t)}{dt} &= \rho C_{i,0}(x,t) - \mu_f F_{i,0}(x,t) - \eta \gamma(a_{0,0}(x,t)F_{i,0}(x,t) + \\
&\quad + b_{0,0}(x,t)V_{i,0}(x,t)) + \Phi_{F_{i,0}}(x,t), \\
\frac{dm_{i,0}(x,t)}{dt} &= \sigma V_{i,0}(x,t) - \mu_m m_{i,0}(x,t) + \Phi_{m_{i,0}}(x,t), \\
V_{i,0}(x,t_0) &= V_i(x,t_0), F_{i,0}(x,t_0) = F_i(x,t_0), \\
C_{i,0}(x,t_0) &= 0, m_{i,0}(x,t_0) = 0, t_0 \leq t \leq t_0 + \tau;
\end{aligned} \right. \quad (2.12)$$

$$\left\{ \begin{aligned}
\frac{dV_{i,1}(x,t)}{dt} &= \beta V_{i,1}(x,t) - \gamma(a_{0,1}(x,t)F_{i,1}(x,t) + b_{0,1}(x,t)V_{i,1}(x,t)) + \\
&\quad + \Phi_{V_{i,1}}(x,t), \\
\frac{dC_{i,1}(x,t)}{dt} &= \alpha(a_{0,1}(x,t-\tau)F_{i,1}(x,t-\tau) + b_{0,1}(x,t-\tau)V_{i,1}(x,t-\tau)) - \\
&\quad - \mu_C C_{i,1}(x,t) + \Phi_{C_{i,1}}(x,t), \\
\frac{dF_{i,1}(x,t)}{dt} &= \rho C_{i,1}(x,t) - \mu_f F_{i,1}(x,t) - \eta \gamma(a_{0,1}(x,t)F_{i,1}(x,t) + \\
&\quad + b_{0,1}(x,t)V_{i,1}(x,t)) + \Phi_{F_{i,1}}(x,t), \\
\frac{dm_{i,1}(x,t)}{dt} &= \sigma V_{i,1}(x,t) - \mu_m m_{i,1}(x,t) + \Phi_{m_{i,1}}(x,t), \\
V_{i,1}(x,t_0 + \tau) &= V_{i,0}(x,t_0 + \tau), F_{i,1}(x,t_0 + \tau) = F_{i,0}(x,t_0 + \tau), \\
C_{i,1}(x,t_0 + \tau) &= C_{i,0}(x,t_0 + \tau), m_{i,1}(x,t_0 + \tau) = m_{i,0}(x,t_0 + \tau), \\
t_0 + \tau &\leq t \leq t_0 + 2\tau;
\end{aligned} \right. \quad (2.13)$$

.....

$$\left\{ \begin{aligned}
\frac{dV_{i,n}(x,t)}{dt} &= \beta V_{i,n}(x,t) - \gamma(a_{0,n}(x,t)F_{i,n}(x,t) + b_{0,n}(x,t)V_{i,n}(x,t)) + \\
&\quad + \Phi_{V_{i,n}}(x,t), \\
\frac{dC_{i,n}(x,t)}{dt} &= \alpha(a_{0,n}(x,t-\tau)F_{i,n}(x,t-\tau) + b_{0,n}(x,t-\tau)V_{i,n}(x,t-\tau)) - \\
&\quad - \mu_C C_{i,n}(x,t) + \Phi_{C_{i,n}}(x,t), \\
\frac{dF_{i,n}(x,t)}{dt} &= \rho C_{i,n}(x,t) - \mu_f F_{i,n}(x,t) - \eta\gamma(a_{0,n}(x,t)F_{i,n}(x,t) + \\
&\quad + b_{0,n}(x,t)V_{i,n}(x,t)) + \Phi_{F_{i,n}}(x,t), \\
\frac{dm_{i,n}(x,t)}{dt} &= \sigma V_{i,n}(x,t) - \mu_m m_{i,n}(x,t) + \Phi_{m_{i,n}}(x,t), \\
V_{i,n}(x,t_0+n\tau) &= V_{i,n-1}(x,t_0+n\tau), F_{i,n}(x,t_0+n\tau) = F_{i,n-1}(x,t_0+n\tau), \\
C_{i,n}(x,t_0+n\tau) &= C_{i,n-1}(x,t_0+n\tau), m_{i,n}(x,t_0+n\tau) = m_{i,n-1}(x,t_0+n\tau), \\
t_0+n\tau \leq t \leq t_0+(n+1)\tau,
\end{aligned} \right. \quad (2.14)$$

..... ,  
де  $a_{0,j}(x,t) = V_{0,j}(x,t)$ ,  $b_{0,j}(x,t) = F_{0,j}(x,t)$ ,  $\Phi_{V_{1,j}}(x,t) = D_V \frac{\partial^2 V_{0,j}(x,t)}{\partial x^2}$ ,

$$\begin{aligned}
\Phi_{C_{1,j}}(x,t) &= D_C \frac{\partial^2 C_{0,j}(x,t)}{\partial x^2}; \Phi_{V_{i,j}}(x,t) = -\gamma \sum_{k=1}^{i-1} V_{k,j}(x,t) F_{i-k,j}(x,t) + \\
&+ D_V \frac{\partial^2 V_{i-1,j}(x,t)}{\partial x^2}, \Phi_{C_{i,j}}(x,t) = \alpha \sum_{k=1}^{i-1} V_{k,j}(x,t-\tau) F_{i-k,j}(x,t-\tau) + \\
&+ D_C \frac{\partial^2 C_{i-1,j}(x,t)}{\partial x^2}, \Phi_{F_{i,j}}(x,t) = -\eta\gamma \sum_{k=1}^{i-1} V_{k,j}(x,t) F_{i-k,j}(x,t) + \\
&+ D_F \frac{\partial^2 F_{i-2,j}(x,t)}{\partial x^2}, \Phi_{m_{i,j}}(x,t) = D_m \frac{\partial^2 m_{i-2,j}(x,t)}{\partial x^2}, i=2,3,\dots,N, j=0,1,\dots,n,\dots
\end{aligned}$$

Значимо, що для забезпечення достатньої гладкості відповідних розв'язків при  $t=\tau$ ,  $t=2\tau$ ,  $t=3\tau$ , ... необхідно крім традиційних умов гладкості щодо функцій (2.2) накладати ще їх умови узгодженості при  $t=-\tau$  та  $t=0$  [10]. Зокрема, має виконуватись умова (при  $\xi(m)=1$ )

$$\frac{\partial C(x,t_0)}{\partial t} = \alpha V^0(x,t_0-\tau) F^0(x,t_0-\tau) - \mu_C (C(x,t_0) - C^*) + \varepsilon D_C \frac{\partial^2 C(x,t_0)}{\partial x^2}.$$

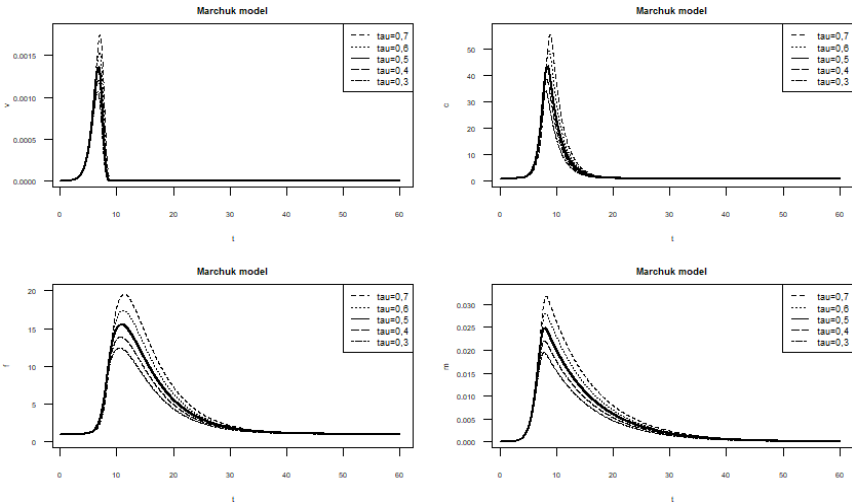


Рис. 2.1. Динаміка основних діючих факторів базової моделі інфекційного захворювання Г.І. Марчука при різних значеннях часу затримки  $\tau$

Зауважимо також, що для зручності викладок (зокрема, уникнення їх громіздкості) нами розглядалась нескінченна область  $G_Z$ . Запропонований підхід «без проблем» переноситься і на інші області. Звичайно, потрібно застосовувати більш складні розклади замість описаних вище. Оцінки залишкових членів  $R_N^V(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_N^C(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_N^F(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_N^m(x,t,\varepsilon)$  здійснюються аналогічно до [8; 9].

Відзначимо, що однією з характерних особливостей запропонованої Г.І. Марчуком базової моделі інфекційного захворювання (2.1)–(2.2) було використання диференціального рівняння із запізненням для опису швидкості зміни концентрації плазматичних клітин, що дозволило більш точно описати динаміку імунної відповіді. На рис. 2.1 проілюстровано залежність динаміки основних діючих факторів інфекційного захворювання від часу затримки  $\tau$ , протягом якого здійснюється формування каскаду плазматичних клітин. Як і слід було очікувати, зі зростанням часу затримки  $\tau$  зростають і максимальні значення діючих факторів  $V(t)$ ,  $C(t)$ ,  $F(t)$ ,  $m(t)$ , тобто в результаті зростання часу затримки зростатиме і максимальний рівень концентрації патогенних антигенів в організмі, що спричинить збільшення рівня ураженості органу-мішені та призведе з часом до зростання виробництва і збільшення рівня концентрації плазматичних клітин та антитіл.

На рис. 2.2 представлена просторово часова динаміка рівня концентрації патогенних антигенів згідно моделі (2.1)–(2.2) за умови їх рівномірного у просторі початкового розподілу  $V(x, \tilde{t}) = V^0(\tilde{t})$ ,  $t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0$ . Малі просторово розподілені дифузійні впливи в цьому випадку не спричиняють змін динаміки процесу інфекційного захворювання.

У випадку, коли ж розподіл патогенних антигенів у початковий момент часу  $t_0$  є просторово нерівномірним  $V(x, \tilde{t}) = V^0(x, \tilde{t})$ ,  $t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0$  урахування малих просторово розподілених дифузійних впливів у (2.1)–(2.2) призводить до змін у відповідній модельній динаміці процесів інфекційного захворювання. На рис. 2.3 представлено просторово часову динаміку концентрації патогенних антигенів в організмі у випадку, коли має місце окремий осередок зараження при відсутності (рис. 2.3, а) та наявності (рис. 2.3, б) малих просторово розподілених дифузійних впливів. Результати числових експерименти демонструють зниження максимального рівня концентрації патогенних антигенів в осередку зараження у випадку наявності дифузійного впливу, що є результатом «дифузійного» поширення антигенів від місць з їх високою концентрацією у місця з меншою концентрацією.

На рис. 2.4 представлено залежність динаміки діючих факторів інфекційного захворювання від інтенсивності дифузійного впливу (значення параметра  $\epsilon$ ) в епіцентрі зараження. Зокрема, зі зростанням інтенсивності дифузійного впливу максимальний рівень концентрації патогенних антигенів в епіцентрі зараження органу зменшується, що зумовлює і зменшення ступеня ураження органу-мішені. Аналогічно змінюється і динаміка інших факторів інфекційного захворювання (концентрацій плазматичних клітин і антитіл). Таким чином, гострота протікання інфекційного захворювання зі зростанням інтенсивності дифузійного впливу зменшується.

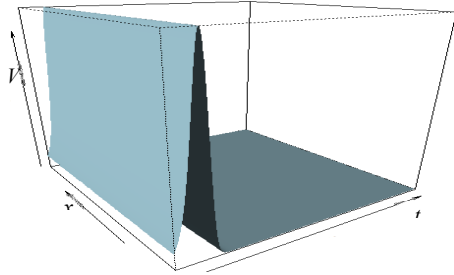


Рис. 2.2. Просторово часова динаміка рівня концентрації патогенних антигенів за умови  $V(x, \tilde{t}) = V^0(\tilde{t})$ ,  $t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0$

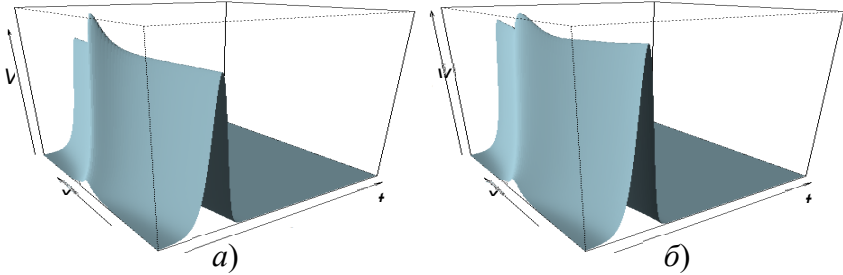


Рис. 2.3. Просторово часова динаміка рівня концентрації патогенних антигенів за умови  $V^0(x, t_0) = \delta / (1 + (x - \lambda)^2)$ : а)  $\varepsilon = 0$ ; б)  $\varepsilon = 0.1$ ;

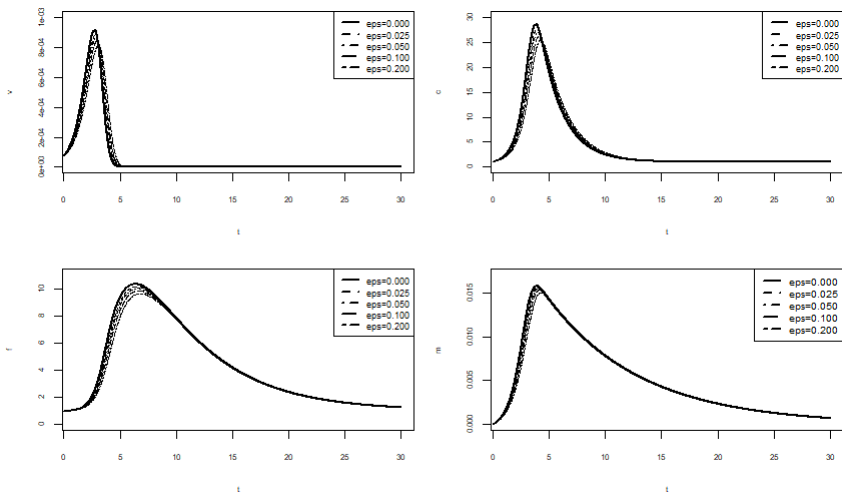


Рис. 2.4. Динаміка основних діючих факторів моделі (2.1)–(2.2) при різних рівнях інтенсивності дифузійного впливу

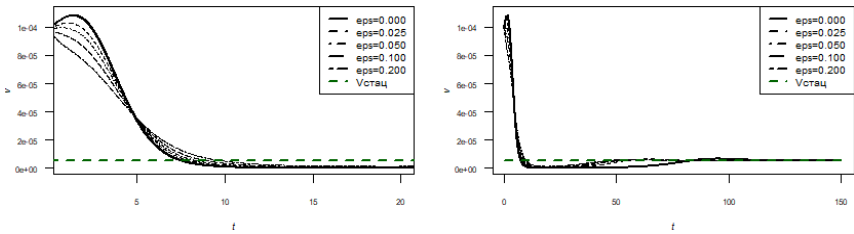


Рис. 2.5. Динаміка концентрації патогенних антигенів при різних рівнях інтенсивності дифузійного впливу

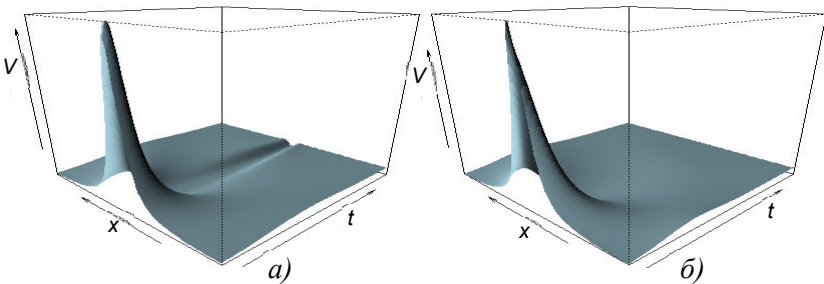


Рис. 2.6. Просторово часова динаміка рівня концентрації патогенних антигенів при а)  $\varepsilon=0$ ; б)  $\varepsilon=0.2$

На рис. 2.5 представлена динаміка концентрації патогенних антигенів в умовах гострої форми захворювання при відсутності ( $\varepsilon = 0$ ) та різних інтенсивності дифузійного впливу в епіцентрі зараження. У випадку відсутності дифузійного впливу концентрація в епіцентрі зараження зростає до деякого максимального рівня, що спричиняє запуск механізму імунної відповіді (збільшення концентрації плазматичних клітин та антигенів) в результаті чого концентрація антигенів встановлюється з часом на деякому стаціонарному рівні. Зі зростанням інтенсивності дифузійного впливу швидкість зростання концентрації патогенних антигенів в епіцентрі зараження органу зменшується, що зумовлює зменшення і гостроти імунної відповіді організму. А починаючи з деякого рівня інтенсивності дифузійного впливу концентрація патогенних антигенів в епіцентрі зараження з часом не зростатиме, тобто наявний до зараження організму імунний захист здатний знизити концентрацію патогенних антигенів до стаціонарного рівня без



активного реагування імунної системи. На рис. 2.6 продемонстровано просторово часову динаміку концентрації патогенних антигенів окремого осередку зараження при відсутності (рис. 2.6, *a*) та наявності (рис. 2.6, *б*) малих просторово розподілених дифузійних впливів.

Значимо, що описана вище обчислювальна процедура може бути в основі більш широкого комплексу задач прийняття рішень типу: чи можемо в даному випадку згідно значень відповідних вхідних даних, зокрема, щодо інтенсивності дифузійного «перерозподілу», величини зони зараження тощо повністю покластися на імунний самозахист організму, або, в іншому випадку, здійснювати зовнішній вплив (лікування).

## 2.2. Модифікація математичної моделі протівірусної імунної відповіді Марчука-Петрова з урахуванням впливу малих просторово розподілених дифузійних збурень

Математична модель Марчука-Петрова (1.34)–(1.35) протівірусної імунної відповіді, як вже зазначалось, на відміну від найпростішої моделі інфекційного захворювання, окрім імунітету гуморального типу з виробництвом антитіл В-системою лімфоцитів, враховано ще й клітинний тип імунітету з накопиченням цитотоксичних Т-лімфоцитів-ефекторів. Як зазначено в [2], антитіла нейтралізують віруси, які вільно циркулюють в крові, але не можуть проникати всередину заражених клітин і нейтралізувати віруси, які в них розмножуються. Виявлення і знищення заражених клітин здійснюють накопичені в результаті імунної відповіді цитотоксичні Т-лімфоцити-ефектори. Подаймо цю модель у вигляді:

$$\frac{dV_f}{dt} = h_1 C_V + h_2 C_V E - h_3 F V_f - h_4 V_f - h_5 (C^* - C_V - m) V_f,$$

$$\frac{dM_V}{dt} = h_6 V_f - h_7 M_V,$$

$$\frac{dH_E}{dt} = h_8 \xi(m) M_V (t - \tau_1) H_E (t - \tau_1) - h_9 M_V H_E - h_{10} M_V H_E E + h_{11} (H_E^* - H_E),$$

$$\frac{dH_B}{dt} = h_{12} \xi(m) M_V (t - \tau_2) H_B (t - \tau_2) - h_{13} M_V H_B - h_{14} M_V H_B B + h_{15} (H_B^* - H_B),$$

$$\begin{aligned}
\frac{dE}{dt} &= h_{16}\xi(m)M_V(t-\tau_3)H_E(t-\tau_3)E(t-\tau_3) - h_{17}M_VH_EE - h_{18}C_VE + h_{19}(E^* - E), \\
\frac{dB}{dt} &= h_{20}\xi(m)M_V(t-\tau_4)H_B(t-\tau_4)B(t-\tau_4) - h_{21}M_VH_BB + h_{22}(B^* - B), \quad (2.15) \\
\frac{dP}{dt} &= h_{23}\xi(m)M_V(t-\tau_5)H_B(t-\tau_5)B(t-\tau_5) + h_{24}(P^* - P), \\
\frac{dF}{dt} &= h_{25}P - h_{26}V_fF - h_{27}F, \\
\frac{dC_V}{dt} &= h_{28}V_f(C^* - C_V - m) - h_{29}C_VE - h_{30}C_V, \\
\frac{dm}{dt} &= h_{31}C_VE + h_{32}C_V - h_{33}m,
\end{aligned}$$

з початковими умовами

$$\begin{aligned}
V_f(0) &= V_f^0, \quad M_V(0) = 0, \quad H_E(0) = H_E^0, \quad H_B(0) = H_B^0, \quad E(0) = E^0, \\
B(0) &= B^0, \quad P(0) = P^0, \quad F(0) = F^0, \quad C_V(0) = 0, \quad m(0) = 0, \\
M_V(\tilde{t})H_E(\tilde{t}) &= 0, \quad -\tau_1 \leq \tilde{t} < 0, \quad M_V(\tilde{t})H_B(\tilde{t}) = 0, \quad -\tau_2 \leq \tilde{t} < 0, \quad (2.16) \\
M_V(\tilde{t})H_E(\tilde{t})E(\tilde{t}) &= 0, \quad -\tau_3 \leq \tilde{t} < 0, \\
M_V(\tilde{t})H_B(\tilde{t})B(\tilde{t}) &= 0, \quad -\tilde{\tau} \leq \tilde{t} < 0, \quad \tilde{\tau} = \max\{\tau_4, \tau_5\},
\end{aligned}$$

де  $h_1 = \nu$ ,  $h_2 = nb_{CE}$ ,  $h_3 = \gamma_{VF}$ ,  $h_4 = \gamma_{VM}M$ ,  $h_5 = \gamma_{VC}$ ,  $h_6 = \gamma_{MV}MV_f$ ,  
 $h_7 = \alpha_M M_V$ ,  $h_8 = b_H^{(E)} \rho_H^{(E)}$ ,  $h_9 = b_H^{(E)}$ ,  $h_{10} = b_p^{(H_E)}$ ,  $h_{11} = \alpha_H^{(E)}$ ,  $h_{12} = b_H^{(B)} \rho_H^{(B)}$ ,  
 $h_{13} = b_H^{(B)}$ ,  $h_{14} = b_p^{(H_B)}$ ,  $h_{15} = \alpha_H^{(B)}$ ,  $h_{16} = b_p^{(E)} \rho_E$ ,  $h_{17} = b_p^{(E)}$ ,  $h_{18} = b_{EC}$ ,  $h_{19} = \alpha_E$ ,  
 $h_{20} = b_p^{(B)} \rho_B$ ,  $h_{21} = b_p^{(B)}$ ,  $h_{22} = \alpha_B$ ,  $h_{23} = b_p^{(P)} \rho_P$ ,  $h_{24} = \alpha_P$ ,  $h_{25} = \rho_F$ ,  $h_{26} = \gamma_{FV}$ ,  
 $h_{27} = \alpha_F$ ,  $h_{28} = \sigma$ ,  $h_{29} = b_{CE}$ ,  $h_{30} = b_m$ ,  $h_{31} = b_{CE}$ ,  $h_{32} = b_m$ ,  $h_{33} = \alpha_m$ .

В [2] також обґрунтовано гарантованість асимптотичної стійкості єдиного стаціонарного розв'язку (1.35), що відповідає стану здорового організму виконанням достатньої умови

$$(h_4 + h_3 F^* + h_3 C^*)(h_{31} E^* + h_{32}) > h_{28} C^* (h_1 + h_2 E^*) \quad (2.17)$$

і  $h_7 > 0$ ,  $h_{11} > 0$ ,  $h_{15} > 0$ ,  $h_{19} > 0$ ,  $h_{22} > 0$ ,  $h_{24} > 0$ ,  $h_{27} > 0$ ,  $h_{33} > 0$ .

Умова (2.17) забезпечує існування деякого імунологічного бар'єру  $V^*$  такого, що при зараженні здорового організму деякою

малою дозою вірусів  $V_f^0$ , яка не перевищує  $V^*$  ( $V_f^0 < V^*$ ), хвороба в організмі не розвиватиметься.

Як і найпростіша модель інфекційного захворювання, модель противірусної імунної відповіді (2.16)–(2.17) побудована у припущенні, що середовище «організму» є однорідним і усі компоненти процесу в ньому миттєво перемішуються. З іншого боку, при побудові моделі припускалося, що запуск противірусної імунної відповіді клітинного і гуморального типів здійснюється через так званий механізм «подвійного розпізнавання», який передбачає розпізнавання антигенів  $T$ -лімфоцитами та  $B$ -лімфоцитами у комплексі з антигенами макрофагів та, природно, не відбувається миттєво після потрапляння антигенів в організм. Отже, частини антигенів, яка не буде відразу знешкоджена імунною системою, проникатиме в клітини, розмножуватимуться в них та поширюватиметься далі в організмі. В результаті навколо уражених клітин утворюватимуться осередки зараження з більш високою концентрацією антигенів, які далі внаслідок дифузійного «перерозподілу» поширюватимуться в сусідні області.

Модифікуємо модель противірусної імунної відповіді (2.15)–(2.16) шляхом введення додаткових членів, які описують малі дифузійні просторово розподілені впливи («перерозподіли»). Відповідну просторово-часову динаміку модельних компонент процесу в області  $G_Z = \{(x,t) : -\infty < x < +\infty; 0 < t < +\infty\}$  опишемо такою сингулярно-збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{dV_f(x,t)}{dt} &= h_1 C_V(x,t) + h_2 C_V(x,t) E(x,t) - h_3 F(x,t) V_f(x,t) - h_4 V_f(x,t) - \\ &- h_5 (C^* - C_V(x,t) - m(x,t)) V_f(x,t) + \varepsilon D_{V_f} \frac{\partial^2 V_f(x,t)}{\partial x^2}, \\ \frac{dM_V(x,t)}{dt} &= h_6 V_f(x,t) - h_7 M_V(x,t) + \varepsilon^2 D_{M_V} \frac{\partial^2 M_V(x,t)}{\partial x^2}, \\ \frac{dH_E(x,t)}{dt} &= h_8 \xi(m) M_V(x,t - \tau_1) H_E(x,t - \tau_1) - h_9 M_V(x,t) H_E(x,t) - \\ &- h_{10} M_V(x,t) H_E(x,t) E(x,t) + h_{11} (H_E^* - H_E(x,t)) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_E(x,t)}{\partial x^2}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dH_B(x,t)}{dt} &= h_{12}\xi(m)M_V(x,t-\tau_2)H_B(x,t-\tau_2) - h_{13}M_V(x,t)H_B(x,t) - \\
& - h_{14}M_V(x,t)H_B(x,t)B(x,t) + h_{15}(H_B^* - H_B(x,t)) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_B(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{dE(x,t)}{dt} &= h_{16}\xi(m)M_V(x,t-\tau_3)H_E(x,t-\tau_3)E(x,t-\tau_3) - h_{17}M_V(x,t) \times \\
& \times H_E(x,t)E(x,t) - h_{18}C_V(x,t)E(x,t) + h_{19}(E^* - E(x,t)) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{dB(x,t)}{dt} &= h_{20}\xi(m)M_V(x,t-\tau_4)H_B(x,t-\tau_4)B(x,t-\tau_4) - h_{21}M_V(x,t) \times \\
& \times H_B(x,t)B(x,t) + h_{22}(B^* - B(x,t)) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{dP(x,t)}{dt} &= h_{23}\xi(m)M_V(x,t-\tau_5)H_B(x,t-\tau_5)B(x,t-\tau_5) + h_{24}(P^* - P(x,t)) + \\
& + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{dF(x,t)}{dt} &= h_{25}P(x,t) - h_{26}V_f(x,t)F(x,t) - h_{27}F(x,t) + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{dC_V(x,t)}{dt} &= h_{28}V_f(x,t)(C^* - C_V(x,t) - m(x,t)) - h_{29}C_V(x,t)E(x,t) - \\
& - h_{30}C_V(x,t) + \varepsilon D_{C_V} \frac{\partial^2 C_V(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{dm(x,t)}{dt} &= h_{31}C_V(x,t)E(x,t) + h_{32}C_V(x,t) - h_{33}m(x,t) + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m(x,t)}{\partial x^2},
\end{aligned} \tag{2.18}$$

з початковими умовами

$$\begin{aligned}
V_f(x,0) &= V_f^0(x), \quad M_V(x,0) = 0, \quad H_E(x,0) = H_E^0(x), \quad H_B(x,0) = H_B^0(x), \\
E(x,0) &= E^0(x), \quad B(x,0) = B^0(x), \quad P(x,0) = P^0(x), \quad F(x,0) = F^0(x), \\
C_V(x,0) &= 0, \quad m(x,0) = 0, \quad M_V(x,\tilde{t})H_E(x,\tilde{t}) = 0, \quad -\tau_1 \leq \tilde{t} < 0, \\
M_V(x,\tilde{t})H_B(x,\tilde{t}) &= 0, \quad -\tau_2 \leq \tilde{t} < 0, \quad M_V(x,\tilde{t})H_E(x,\tilde{t})E(x,\tilde{t}) = 0, \\
-\tau_3 \leq \tilde{t} < 0, \quad M_V(x,\tilde{t})H_B(x,\tilde{t})B(x,\tilde{t}) &= 0, \quad -\tilde{\tau} \leq \tilde{t} < 0, \quad \tilde{\tau} = \max\{\tau_4, \tau_5\},
\end{aligned} \tag{2.19}$$

де  $V_f = V_f(x,t)$ ,  $M_V = M_V(x,t)$ ,  $H_E = H_E(x,t)$ ,  $H_B = H_B(x,t)$ ,  $E = E(x,t)$ ,  $B = B(x,t)$ ,  $P = P(x,t)$ ,  $F = F(x,t)$ ,  $C_V = C_V(x,t)$ ,  $m = m(x,t)$  – відповідно

кількості вільно циркулюючих вірусів, стимульованих макрофагів,  $T$ -лімфоцитів-помічників клітинного імунітету,  $T$ -лімфоцитів-помічників гуморального імунітету,  $T$ -клітин-ефекторів,  $B$ -лімфоцитів, плазматичних клітин, антитіл, заражених вірусами клітин та нефункціонуюча частина ураженого вірусами органу-мішені в точці  $x$  в момент часу  $t$ ,  $V_f^0(x)$  – функція типу «шапочки»,  $V_f^0(x)$ ,  $H_E^0(x)$ ,  $H_B^0(x)$ ,  $E^0(x)$ ,  $B^0(x)$ ,  $P^0(x)$ ,  $F^0(x)$  – достатнє число раз неперервно диференційовані обмежені функції,  $\varepsilon D_{V_f}$ ,  $\varepsilon^2 D_{M_v}$ ,  $\varepsilon^2 D_{H_E}$ ,  $\varepsilon^2 D_{H_B}$ ,  $\varepsilon^2 D_E$ ,  $\varepsilon^2 D_B$ ,  $\varepsilon^2 D_P$ ,  $\varepsilon D_F$ ,  $\varepsilon D_{C_v}$ ,  $\varepsilon^2 D_m$  – коефіцієнти дифузійного перерозподілу відповідних компонент процесу,  $\varepsilon$  – малий параметр, що характеризує малий вплив відповідних компонент у порівнянні з іншими (домінуючими) складовими процесу. При цьому відхилення у часі в загальному випадку представимо, як  $\tau_i = \tilde{s}_i \cdot \Delta\tau$ , де  $\tilde{s}_i = s_0 \cdot s_i$ ,  $s_0 = \text{НСД}(\tilde{s}_1, \dots, \tilde{s}_5)$ ,  $s_i \in \mathbb{N}$ ,  $i = \overline{1,5}$ ,  $\Delta\tau > 0$ .

Зазначимо, що в [1–3] поряд з іншим розглянуті задачі ідентифікації параметрів моделі противірусної імунної відповіді на основі клініко-лабораторних даних конкретних вірусних захворювань. Наведені результати свідчать, що процеси ділення  $H_E$  і  $H_B$  клітин, а також  $T$ -ефекторів і  $B$ -лімфоцитів є досить близькими. А тому тривалості циклів ділення відповідних клітин можемо далі прийняти однаковими, а саме  $\tau_1 = \tau_2$  і  $\tau_3 = \tau_4$ , при цьому  $\tau_1 < \tau_3 < \tau_5$ . Отже, відхилення у часі в цьому випадку можемо представити так:  $\tau_1 = \tau_2 = \bar{s} \cdot \tau$ ,  $\tau_3 = \tau_4 = \bar{\bar{s}} \cdot \tau$ ,  $\tau_5 = s \cdot \tau$ , де  $\tau = s_0 \cdot \Delta\tau$ ,  $\bar{s} = s_1 = s_2$ ,  $\bar{\bar{s}} = s_3 = s_4$ ,  $s = s_5$ ,  $\bar{s} < \bar{\bar{s}} < s$ .

Обмежимося випадком, коли функціонування імунологічних органів є повноцінним і не залежить від важкості хвороби ( $\xi(m)=1$ ). Зведемо розв'язок задачі (2.18)–(2.19) із запізненнями до послідовності розв'язків задач без запізнень [11]. При цьому, на проміжку  $0 \leq t \leq \tau_1$  матимемо:

$$\frac{dV_{fk}}{dt} = h_1 C_{V_k} + h_2 C_{V_k} E_k - h_3 F_k V_{fk} - h_4 V_{fk} - h_5 (C^* - C_{V_k} - m_k) V_{fk} + \varepsilon D_{V_f} \frac{\partial^2 V_{fk}}{\partial x^2},$$

$$\begin{aligned}
\frac{dM_{V_k}}{dt} &= h_6 V_{f_k} - h_7 M_{V_k} + \varepsilon^2 D_{M_V} \frac{\partial^2 M_{V_k}}{\partial x^2}, \\
\frac{dH_{E_k}}{dt} &= -h_9 M_{V_k} H_{E_k} - h_{10} M_{V_k} H_{E_k} E_k + h_{11} (H_E^* - H_{E_k}) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_{E_k}}{\partial x^2}, \\
\frac{dH_{B_k}}{dt} &= -h_{13} M_{V_k} H_{B_k} - h_{14} M_{V_k} H_{B_k} B_k + h_{15} (H_B^* - H_{B_k}) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_{B_k}}{\partial x^2}, \\
\frac{dE_k}{dt} &= -h_{17} M_{V_k} H_{E_k} E_k - h_{18} C_{V_k} E_k + h_{19} (E^* - E_k) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E_k}{\partial x^2}, \quad (2.20) \\
\frac{dB_k}{dt} &= -h_{21} M_{V_k} H_{B_k} B_k + h_{22} (B^* - B_k) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dP_k}{dt} &= h_{24} (P^* - P_k) + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dF_k}{dt} &= h_{25} P_k - h_{26} V_{f_k} F_k - h_{27} F_k + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dC_{V_k}}{dt} &= h_{28} V_{f_k} (C^* - C_{V_k} - m_k) - h_{29} C_{V_k} E_k - h_{30} C_{V_k} + \varepsilon D_{C_V} \frac{\partial^2 C_{V_k}}{\partial x^2}, \\
\frac{dm_k}{dt} &= h_{31} C_{V_k} E_k + h_{32} C_{V_k} - h_{33} m_k + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m_k}{\partial x^2}, \\
V_{f_k}(x, (k-1)\tau) &= V_{f_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \quad M_{V_k}(x, (k-1)\tau) = M_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \\
H_{E_k}(x, (k-1)\tau) &= H_{E_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \quad H_{B_k}(x, (k-1)\tau) = H_{B_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \\
E_k(x, (k-1)\tau) &= E_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad B_k(x, (k-1)\tau) = B_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\
P_k(x, (k-1)\tau) &= P_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad F_k(x, (k-1)\tau) = F_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\
C_{V_k}(x, (k-1)\tau) &= C_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \quad m_k(x, (k-1)\tau) = m_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\
(k-1)\tau \leq t \leq k\tau, \quad k &= 1, 2, \dots, \bar{s}, \quad \text{де } V_{f_0}(x, 0) = V_f^0(x), \quad M_{V_0}(x, 0) = 0, \\
H_{E_0}(x, 0) &= H_E^0(x), \quad H_{B_0}(x, 0) = H_B^0(x), \quad E_0(x, 0) = E^0(x), \quad B_0(x, 0) = B^0(x), \\
P_0(x, 0) &= P^0(x), \quad F_0(x, 0) = F^0(x), \quad C_{V_0}(x, 0) = 0, \quad m_0(x, 0) = 0.
\end{aligned}$$

На проміжках  $\tau_1 = \tau_2 \leq t \leq \tau_3$  та  $\tau_3 = \tau_4 \leq t \leq \tau_5$  маємо відповідно такі задачі:

$$\begin{aligned}
\frac{dV_{f_k}}{dt} &= h_1 C_{V_k} + h_2 C_{V_k} E_k - h_3 F_k V_{f_k} - h_4 V_{f_k} - h_5 (C^* - C_{V_k} - m_k) V_{f_k} + \varepsilon D_{V_f} \frac{\partial^2 V_{f_k}}{\partial x^2}, \\
\frac{dM_{V_k}}{dt} &= h_6 V_{f_k} - h_7 M_{V_k} + \varepsilon^2 D_{M_V} \frac{\partial^2 M_{V_k}}{\partial x^2},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dH_{Ek}}{dt} &= h_8 M_{V_{k-\bar{s}}}(x, t - \tau_1) H_{Ek-\bar{s}}(x, t - \tau_1) - h_9 M_{V_k} H_{Ek} - h_{10} M_{V_k} H_{Ek} E_k + \\
&+ h_{11} (H_E^* - H_{Ek}) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_{Ek}}{\partial x^2}, \\
\frac{dH_{Bk}}{dt} &= h_{12} M_{V_{k-\bar{s}}}(x, t - \tau_2) H_{Bk-\bar{s}}(x, t - \tau_2) - h_{13} M_{V_k} H_{Bk} - h_{14} M_{V_k} H_{Bk} B_k + \\
&+ h_{15} (H_B^* - H_{Bk}) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_{Bk}}{\partial x^2}, \\
\frac{dE_k}{dt} &= -h_{17} M_{V_k} H_{Ek} E_k - h_{18} C_{V_k} E_k + h_{19} (E^* - E_k) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E_k}{\partial x^2}, \quad (2.21)
\end{aligned}$$

$$\frac{dB_k}{dt} = -h_{21} M_{V_k} H_{Bk} B_k + h_{22} (B^* - B_k) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B_k}{\partial x^2},$$

$$\frac{dP_k}{dt} = h_{24} (P^* - P_k) + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P_k}{\partial x^2},$$

$$\frac{dF_k}{dt} = h_{25} P_k - h_{26} V_{fk} F_k - h_{27} F_k + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F_k}{\partial x^2},$$

$$\frac{dC_{V_k}}{dt} = h_{28} V_{fk} (C^* - C_{V_k} - m_k) - h_{29} C_{V_k} E_k - h_{30} C_{V_k} + \varepsilon D_{C_V} \frac{\partial^2 C_{V_k}}{\partial x^2},$$

$$\frac{dm_k}{dt} = h_{31} C_{V_k} E_k + h_{32} C_{V_k} - h_{33} m_k + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m_k}{\partial x^2},$$

$$V_{fk}(x, (k-1)\tau) = V_{fk-1}(x, (k-1)\tau), \quad M_{V_k}(x, (k-1)\tau) = M_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau),$$

$$H_{Ek}(x, (k-1)\tau) = H_{Ek-1}(x, (k-1)\tau), \quad H_{Bk}(x, (k-1)\tau) = H_{B_{k-1}}(x, (k-1)\tau),$$

$$E_k(x, (k-1)\tau) = E_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad B_k(x, (k-1)\tau) = B_{k-1}(x, (k-1)\tau),$$

$$P_k(x, (k-1)\tau) = P_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad F_k(x, (k-1)\tau) = F_{k-1}(x, (k-1)\tau),$$

$$C_{V_k}(x, (k-1)\tau) = C_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \quad m_k(x, (k-1)\tau) = m_{k-1}(x, (k-1)\tau),$$

$$(k-1)\tau \leq t \leq k\tau, \quad k = \bar{s} + 1, \bar{s} + 2, \dots, \bar{s};$$

$$\frac{dV_{fk}}{dt} = h_1 C_{V_k} + h_2 C_{V_k} E_k - h_3 F_k V_{fk} - h_4 V_{fk} - h_5 (C^* - C_{V_k} - m_k) V_{fk} + \varepsilon D_{V_f} \frac{\partial^2 V_{fk}}{\partial x^2},$$

$$\frac{dM_{V_k}}{dt} = h_6 V_{fk} - h_7 M_{V_k} + \varepsilon^2 D_{M_V} \frac{\partial^2 M_{V_k}}{\partial x^2},$$

$$\begin{aligned}
\frac{dH_{Ek}}{dt} &= h_8 M_{V_{k-\bar{s}}}(x, t - \tau_1) H_{Ek-\bar{s}}(x, t - \tau_1) - h_9 M_{V_k} H_{Ek} - h_{10} M_{V_k} H_{Ek} E_k + \\
&+ h_{11} (H_E^* - H_{Ek}) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_{Ek}}{\partial x^2}, \\
\frac{dH_{Bk}}{dt} &= h_{12} M_{V_{k-\bar{s}}}(x, t - \tau_2) H_{Bk-\bar{s}}(x, t - \tau_2) - h_{13} M_{V_k} H_{Bk} - h_{14} M_{V_k} H_{Bk} B_k + \\
&+ h_{15} (H_B^* - H_{Bk}) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_{Bk}}{\partial x^2}, \\
\frac{dE_k}{dt} &= h_{16} M_{V_{k-\bar{s}}}(x, t - \tau_3) H_{Ek-\bar{s}}(x, t - \tau_3) E_{k-\bar{s}}(x, t - \tau_3) - h_{17} M_{V_k} H_{Ek} E_k - \\
&- h_{18} C_{V_k} E_k + h_{19} (E^* - E_k) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dB_k}{dt} &= h_{20} M_{V_{k-\bar{s}}}(x, t - \tau_4) H_{Bk-\bar{s}}(x, t - \tau_4) B_{k-\bar{s}}(x, t - \tau_4) - \\
&- h_{21} M_{V_k} H_{Bk} B_k + h_{22} (B^* - B_k) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dP_k}{dt} &= h_{24} (P^* - P_k) + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dF_k}{dt} &= h_{25} P_k - h_{26} V_{fk} F_k - h_{27} F_k + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dC_{V_k}}{dt} &= h_{28} V_{fk} (C^* - C_{V_k} - m_k) - h_{29} C_{V_k} E_k - h_{30} C_{V_k} + \varepsilon D_{C_V} \frac{\partial^2 C_{V_k}}{\partial x^2}, \\
\frac{dm_k}{dt} &= h_{31} C_{V_k} E_k + h_{32} C_{V_k} - h_{33} m_k + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m_k}{\partial x^2}, \\
V_{fk}(x, (k-1)\tau) &= V_{f_{k-1}}(x, (k-1)\tau), M_{V_k}(x, (k-1)\tau) = M_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \\
H_{Ek}(x, (k-1)\tau) &= H_{E_{k-1}}(x, (k-1)\tau), H_{Bk}(x, (k-1)\tau) = H_{B_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \\
E_k(x, (k-1)\tau) &= E_{k-1}(x, (k-1)\tau), B_k(x, (k-1)\tau) = B_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\
P_k(x, (k-1)\tau) &= P_{k-1}(x, (k-1)\tau), F_k(x, (k-1)\tau) = F_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\
C_{V_k}(x, (k-1)\tau) &= C_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), m_k(x, (k-1)\tau) = m_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\
&(k-1)\tau \leq t \leq k\tau, k = \bar{s} + 1, \bar{s} + 2, \dots, s.
\end{aligned} \tag{2.22}$$

А при  $t \geq \tau_5$  маємо:



$$\begin{aligned}
\frac{dV_{fk}}{dt} &= h_1 C_{Vk} + h_2 C_{Vk} E_k - h_3 F_k V_{fk} - h_4 V_{fk} - h_5 (C^* - C_{Vk} - m_k) V_{fk} + \varepsilon D_{Vf} \frac{\partial^2 V_{fk}}{\partial x^2}, \\
\frac{dM_{Vk}}{dt} &= h_6 V_{fk} - h_7 M_{Vk} + \varepsilon^2 D_{Mv} \frac{\partial^2 M_{Vk}}{\partial x^2}, \\
\frac{dH_{Ek}}{dt} &= h_8 M_{Vk-\bar{s}}(x, t - \tau_1) H_{Ek-\bar{s}}(x, t - \tau_1) - h_9 M_{Vk} H_{Ek} - h_{10} M_{Vk} H_{Ek} E_k + \\
&+ h_{11} (H_E^* - H_{Ek}) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_{Ek}}{\partial x^2}, \\
\frac{dH_{Bk}}{dt} &= h_{12} M_{Vk-\bar{s}}(x, t - \tau_2) H_{Bk-\bar{s}}(x, t - \tau_2) - h_{13} M_{Vk} H_{Bk} - h_{14} M_{Vk} H_{Bk} B_k + \\
&+ h_{15} (H_B^* - H_{Bk}) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_{Bk}}{\partial x^2}, \\
\frac{dE_k}{dt} &= h_{16} M_{Vk-\bar{s}}(x, t - \tau_3) H_{Ek-\bar{s}}(x, t - \tau_3) E_{k-\bar{s}}(x, t - \tau_3) - h_{17} M_{Vk} H_{Ek} E_k - \\
&- h_{18} C_{Vk} E_k + h_{19} (E^* - E_k) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dB_k}{dt} &= h_{20} M_{Vk-\bar{s}}(x, t - \tau_4) H_{Bk-\bar{s}}(x, t - \tau_4) B_{k-\bar{s}}(x, t - \tau_4) - \\
&- h_{21} M_{Vk} H_{Bk} B_k + h_{22} (B^* - B_k) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dP_k}{dt} &= h_{23} M_{Vk-s}(x, t - \tau_5) H_{Bk-s}(x, t - \tau_5) B_{k-s}(x, t - \tau_5) + h_{24} (P^* - P_k) + \\
&+ \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dF_k}{dt} &= h_{25} P_k - h_{26} V_{fk} F_k - h_{27} F_k + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F_k}{\partial x^2}, \\
\frac{dC_{Vk}}{dt} &= h_{28} V_{fk} (C^* - C_{Vk} - m_k) - h_{29} C_{Vk} E_k - h_{30} C_{Vk} + \varepsilon D_{Cv} \frac{\partial^2 C_{Vk}}{\partial x^2}, \\
\frac{dm_k}{dt} &= h_{31} C_{Vk} E_k + h_{32} C_{Vk} - h_{33} m_k + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m_k}{\partial x^2}, \\
V_{fk}(x, (k-1)\tau) &= V_{fk-1}(x, (k-1)\tau), M_{Vk}(x, (k-1)\tau) = M_{Vk-1}(x, (k-1)\tau), \\
H_{Ek}(x, (k-1)\tau) &= H_{Ek-1}(x, (k-1)\tau), H_{Bk}(x, (k-1)\tau) = H_{Bk-1}(x, (k-1)\tau), \\
E_k(x, (k-1)\tau) &= E_{k-1}(x, (k-1)\tau), B_k(x, (k-1)\tau) = B_{k-1}(x, (k-1)\tau),
\end{aligned} \tag{2.23}$$

$$P_k(x, (k-1)\tau) = P_{k-1}(x, (k-1)\tau), F_k(x, (k-1)\tau) = F_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ C_{V_k}(x, (k-1)\tau) = C_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), m_k(x, (k-1)\tau) = m_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ (k-1)\tau \leq t \leq k\tau, k = s+1, s+2, \dots$$

Для забезпечення достатньої гладкості відповідних розв'язків при  $t = \tau_1 = \tau_2, \dots, t = \tau_3 = \tau_4, \dots, t = \tau_5, \dots$  крім традиційних умов гладкості щодо функцій початкових умов в моделі імунної відповіді потрібно накласти ще й умови їх узгодженості при  $t = -\tau_5, \dots, t = -\tau_3 = -\tau_4, \dots$ . Зокрема, має виконуватись умова

$$\frac{dP_1^*(x, 0)}{dt} = h_{23} M_{V_0}(x, -\tau_5) H_{B_0}(x, -\tau_5) B_0(x, -\tau_5) + h_{24} (P^* - P_1(x, 0)) + \\ + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P_1(x, 0)}{\partial x^2}.$$

Враховуючи те, що просторово розподілений дифузійний перерозподіл компонент процесу імунної відповіді є малими у порівнянні з іншими складовими процесу, застосуємо асимптотичний метод для розв'язання відповідних сингулярно збурених модельних задач (2.20)–(2.230) [8; 9; 12]. Розв'язки цих задач формально представимо у вигляді асимптотичних рядів

$$V_{f_k}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{fik}(x, t) + R_{nk}^{V_f}(x, t, \varepsilon), \quad M_{V_k}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i M_{Vik}(x, t) + \\ + R_{nk}^{M_V}(x, t, \varepsilon), \quad H_{E_k}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i H_{Eik}(x, t) + R_{nk}^{H_E}(x, t, \varepsilon), \quad H_{B_k}(x, t) = \\ = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i H_{Bik}(x, t) + R_{nk}^{H_B}(x, t, \varepsilon), \quad E_k(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i E_{ik}(x, t) + R_{nk}^E(x, t, \varepsilon), \quad B_k(x, t) = \\ = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i B_{ik}(x, t) + R_{nk}^B(x, t, \varepsilon), \quad P_k(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i P_{ik}(x, t) + R_{nk}^P(x, t, \varepsilon), \quad F_k(x, t) = \\ = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_{ik}(x, t) + R_{nk}^F(x, t, \varepsilon), \quad C_{V_k}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{Vik}(x, t) + R_{nk}^{C_V}(x, t, \varepsilon), \quad m_k(x, t) = \\ = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{ik}(x, t) + R_{nk}^m(x, t, \varepsilon) \quad \text{як збурення розв'язків відповідних} \\ \text{вироджених задач [8; 9; 12], де } k=1, 2, \dots, V_{f_k}(x, t), M_{V_k}(x, t), H_{E_k}(x, t), \\ H_{B_k}(x, t), E_k(x, t), B_k(x, t), P_k(x, t), F_k(x, t), C_{V_k}(x, t), m_k(x, t) - \\ \text{шукані функції (члени асимптотики), } R_{nk}^{V_f}(x, t, \varepsilon), R_{nk}^{M_V}(x, t, \varepsilon),$$

$R_{nk}^{H_E}(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^{H_B}(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^E(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^B(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^P(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^F(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^{C_V}(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^m(x,t,\varepsilon)$  – відповідні залишкові члени. Після підстановки асимптотичних рядів та виконання стандартної процедури «прирівнювання» отримуємо, наприклад, такі задачі для визначення функцій  $V_{f_{i,k}}(x,t)$ ,  $M_{V_{i,k}}(x,t)$ ,  $H_{E_{i,k}}(x,t)$ ,  $H_{B_{i,k}}(x,t)$ ,  $E_{i,k}(x,t)$ ,  $B_{i,k}(x,t)$ ,  $P_{i,k}(x,t)$ ,  $F_{i,k}(x,t)$ ,  $C_{V_{i,k}}(x,t)$ ,  $m_{i,k}(x,t)$  ( $i=0,1,\dots,n$ ) на проміжку  $0 \leq t \leq \tau_1$ :

$$\begin{aligned} \frac{dV_{f_{0,k}}}{dt} &= h_1 C_{V_{0,k}} + h_2 C_{V_{0,k}} E_{0,k} - h_3 F_{0,k} V_{f_{0,k}} - h_4 V_{f_{0,k}} - h_5 (C^* - C_{V_{0,k}} - m_{0,k}) V_{f_{0,k}}, \\ \frac{dM_{V_{0,k}}}{dt} &= h_6 V_{f_{0,k}} - h_7 M_{V_{0,k}}, \\ \frac{dH_{E_{0,k}}}{dt} &= -h_9 M_{V_{0,k}} H_{E_{0,k}} - h_{10} M_{V_{0,k}} H_{E_{0,k}} E_{0,k} + h_{11} (H_E^* - H_{E_{0,k}}), \\ \frac{dH_{B_{0,k}}}{dt} &= -h_{13} M_{V_{0,k}} H_{B_{0,k}} - h_{14} M_{V_{0,k}} H_{B_{0,k}} B_{0,k} + h_{15} (H_B^* - H_{B_{0,k}}), \\ \frac{dE_{0,k}}{dt} &= -h_{17} M_{V_{0,k}} H_{E_{0,k}} E_{0,k} - h_{18} C_{V_{0,k}} E_{0,k} + h_{19} (E^* - E_{0,k}), \\ \frac{dB_{0,k}}{dt} &= -h_{21} M_{V_{0,k}} H_{B_{0,k}} B_{0,k} + h_{22} (B^* - B_{0,k}), \\ \frac{dP_{0,k}}{dt} &= h_{24} (P^* - P_{0,k}), \\ \frac{dF_{0,k}}{dt} &= h_{25} P_{0,k} - h_{26} V_{f_{0,k}} F_{0,k} - h_{27} F_{0,k}, \\ \frac{dC_{V_{0,k}}}{dt} &= h_{28} V_{f_{0,k}} (C^* - C_{V_{0,k}} - m_{0,k}) - h_{29} C_{V_{0,k}} E_{0,k} - h_{30} C_{V_{0,k}}, \\ \frac{dm_{0,k}}{dt} &= h_{31} C_{V_{0,k}} E_{0,k} + h_{32} C_{V_{0,k}} - h_{33} m_{0,k}, \\ V_{f_{0,k}}(x, (k-1)\tau) &= V_{f_{k-1}}(x, (k-1)\tau), M_{V_{0,k}}(x, (k-1)\tau) = M_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \\ H_{E_{0,k}}(x, (k-1)\tau) &= H_{E_{k-1}}(x, (k-1)\tau), H_{B_{0,k}}(x, (k-1)\tau) = H_{B_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \\ E_{0,k}(x, (k-1)\tau) &= E_{k-1}(x, (k-1)\tau), B_{0,k}(x, (k-1)\tau) = B_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ P_{0,k}(x, (k-1)\tau) &= P_{k-1}(x, (k-1)\tau), F_{0,k}(x, (k-1)\tau) = F_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ C_{V_{0,k}}(x, (k-1)\tau) &= C_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), m_{0,k}(x, (k-1)\tau) = m_{k-1}(x, (k-1)\tau), \end{aligned} \quad (2.24)$$

$$(k-1)\tau \leq t \leq k\tau, k=1,2,\dots,\bar{s};$$

$$\begin{aligned} \frac{dV_{f1,k}}{dt} &= h_1 C_{V1,k} + h_2 (a_k^{C_V} E_{1,k} + a_k^E C_{V1,k}) - h_3 (a_k^F V_{f1,k} + a_k^{V_f} F_{1,k}) - (h_4 + h_5 C^*) \times \\ &\times V_{f1,k} + h_5 ((a_k^{C_V} + a_k^m) V_{f1,k} + a_k^{V_f} (C_{V1,k} + m_{1,k})) + \Phi_{1,k}^{V_f}, \\ \frac{dM_{V1,k}}{dt} &= h_6 V_{f1,k} - h_7 M_{V1,k}, \\ \frac{dH_{E1,k}}{dt} &= -h_9 (a_k^{M_V} H_{E1,k} + a_k^{H_E} M_{V1,k}) - h_{10} (a_k^{H_E} a_k^E M_{V1,k} + a_k^{M_V} a_k^E H_{E1,k} + \\ &+ a_k^{M_V} a_k^{H_E} E_{1,k}) - h_{11} H_{E1,k}, \\ \frac{dH_{B1,k}}{dt} &= -h_{13} (a_k^{M_V} H_{B1,k} + a_k^{H_B} M_{V1,k}) - h_{14} (a_k^{H_B} a_k^B M_{V1,k} + a_k^{M_V} a_k^B H_{B1,k} + \\ &+ a_k^{M_V} a_k^{H_B} B_{1,k}) - h_{15} H_{B1,k}, \\ \frac{dE_{1,k}}{dt} &= -h_{17} (a_k^{H_E} a_k^E M_{V1,k} + a_k^{M_V} a_k^E H_{E1,k} + a_k^{M_V} a_k^{H_E} E_{1,k}) - h_{18} (a_k^E C_{V1,k} + \\ &+ a_k^{C_V} E_{1,k}) - h_{19} E_{1,k}, \\ \frac{dB_{1,k}}{dt} &= -h_{21} (a_k^{H_B} a_k^B M_{V1,k} + a_k^{M_V} a_k^B H_{B1,k} + a_k^{M_V} a_k^{H_B} B_{1,k}) - h_{22} B_{1,k}, \quad (2.25) \end{aligned}$$

$$\frac{dP_{1,k}}{dt} = -h_{24} P_{1,k},$$

$$\frac{dF_{1,k}}{dt} = h_{25} P_{1,k} - h_{26} (a_k^F V_{f1,k} + a_k^{V_f} F_{1,k}) - h_{27} F_{1,k} + \Phi_{1,k}^F,$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_{V1,k}}{dt} &= h_{28} C_{V1,k}^* - h_{28} ((a_k^{C_V} + a_k^m) V_{f1,k} + a_k^{V_f} (C_{V1,k} + m_{1,k})) - h_{29} (a_k^E C_{V1,k} + \\ &+ a_k^{C_V} E_{1,k}) - h_{30} C_{V1,k} + \Phi_{1,k}^{C_V}, \end{aligned}$$

$$\frac{dm_{1,k}}{dt} = h_{31} (a_k^E C_{V1,k} + a_k^{C_V} E_{1,k}) + h_{32} C_{V1,k} - h_{33} m_{1,k},$$

$$V_{f1,k}(x, (k-1)\tau) = 0, M_{V1,k}(x, (k-1)\tau) = 0, H_{E1,k}(x, (k-1)\tau) = 0,$$

$$H_{B1,k}(x, (k-1)\tau) = 0, E_{1,k}(x, (k-1)\tau) = 0, B_{1,k}(x, (k-1)\tau) = 0,$$

$$P_{1,k}(x, (k-1)\tau) = 0, F_{1,k}(x, (k-1)\tau) = 0, C_{V1,k}(x, (k-1)\tau) = 0,$$

$$m_{1,k}(x, (k-1)\tau) = 0, (k-1)\tau \leq t \leq k\tau, k=1,2,\dots,\bar{s};$$

$$\begin{aligned} \frac{dV_{fi,k}}{dt} &= h_1 C_{Vi,k} + h_2 (a_k^{Cv} E_{i,k} + a_k^E C_{Vi,k}) - h_3 (a_k^F V_{fi,k} + a_k^{Vf} F_{2,k}) - \\ &- (h_4 + h_5 C^*) V_{fi,k} + h_5 ((a_k^{Cv} + a_k^m) V_{fi,k} + a_k^{Vf} (C_{Vi,k} + m_{i,k})) + \Phi_{i,k}^{Vf} \\ \frac{dM_{Vi,k}}{dt} &= h_6 V_{fi,k} - h_7 M_{Vi,k} + \Phi_{i,k}^{Mv}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dH_{Ei,k}}{dt} &= -h_9 (a_k^{HE} M_{Vi,k} + a_k^{Mv} H_{Ei,k}) - h_{10} (a_k^{HE} a_k^E M_{Vi,k} + a_k^{Mv} a_k^E H_{Ei,k} + \\ &+ a_k^{Mv} a_k^{HE} E_{i,k}) - h_{11} H_{Ei,k} + \Phi_{i,k}^{HE}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dH_{Bi,k}}{dt} &= -h_{13} (a_k^{HB} M_{Vi,k} + a_k^{Mv} H_{Bi,k}) - h_{14} (a_k^{HB} a_k^B M_{Vi,k} + a_k^{Mv} a_k^B H_{Bi,k} + \\ &+ a_k^{Mv} a_k^{HB} B_{i,k}) - h_{15} H_{Bi,k} + \Phi_{i,k}^{HB}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dE_{i,k}}{dt} &= -h_{17} (a_k^{HE} a_k^E M_{Vi,k} + a_k^{Mv} a_k^E H_{Ei,k} + a_k^{Mv} a_k^{HE} E_{i,k}) - h_{18} (a_k^E C_{Vi,k} + \\ &+ a_k^{Cv} E_{i,k}) - h_{19} E_{i,k} + \Phi_{i,k}^E, \end{aligned}$$

$$\frac{dB_{i,k}}{dt} = -h_{21} (a_k^{HB} a_k^B M_{Vi,k} + a_k^{Mv} a_k^B H_{Bi,k} + a_k^{Mv} a_k^{HB} B_{i,k}) - h_{22} B_{i,k} + \Phi_{i,k}^B, \quad (2.26)$$

$$\frac{dP_{i,k}}{dt} = -h_{24} P_{i,k} + \Phi_{i,k}^P,$$

$$\frac{dF_{i,k}}{dt} = h_{25} P_{i,k} - h_{26} (a_k^F V_{fi,k} + a_k^{Vf} F_{i,k}) - h_{27} F_{i,k} + \Phi_{i,k}^F,$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_{Vi,k}}{dt} &= h_{28} C^* V_{fi,k} - h_{28} ((a_k^{Cv} + a_k^m) V_{fi,k} + a_k^{Vf} (C_{Vi,k} + m_{i,k})) - h_{29} (a_k^E C_{Vi,k} + \\ &+ a_k^{Cv} E_{i,k}) - h_{30} C_{Vi,k} + \Phi_{i,k}^{Cv}, \end{aligned}$$

$$\frac{dm_{i,k}}{dt} = h_{31} (a_k^E C_{Vi,k} + a_k^{Cv} E_{i,k}) + h_{32} C_{Vi,k} - h_{33} m_{i,k} + \Phi_{i,k}^m,$$

$$V_{fi,k}(x, (k-1)\tau) = 0, M_{Vi,k}(x, (k-1)\tau) = 0, H_{Ei,k}(x, (k-1)\tau) = 0,$$

$$H_{Bi,k}(x, (k-1)\tau) = 0, E_{i,k}(x, (k-1)\tau) = 0, B_{i,k}(x, (k-1)\tau) = 0,$$

$$P_{i,k}(x, (k-1)\tau) = 0, F_{i,k}(x, (k-1)\tau) = 0, C_{Vi,k}(x, (k-1)\tau) = 0,$$

$$m_{i,k}(x, (k-1)\tau) = 0, (k-1)\tau \leq t \leq k\tau, k=1, 2, \dots, \bar{s};$$

де  $a_k^{Cv} = C_{V0,k}$ ,  $a_k^E = E_{0,k}$ ,  $a_k^F = F_{0,k}$ ,  $a_k^{Vf} = V_{f0,k}$ ,  $a_k^m = m_{0,k}$ ,  $a_k^{Mv} = M_{V0,k}$ ,

$$\begin{aligned}
a_k^{H_E} &= H_{E0,k}, \quad a_k^{H_B} = H_{B0,k}, \quad a_k^B = B_{0,k}; \quad \Phi_{1,k}^{V_f} = D_{V_f} \frac{\partial^2 V_{f0,k}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{1,k}^F = D_F \frac{\partial^2 F_{0,k}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{1,k}^{C_V} &= D_{C_V} \frac{\partial^2 C_{V0,k}}{\partial x^2}; \quad \Phi_{i,k}^{V_f} = h_2 \sum_{j=1}^{i-1} C_{V_j,k} E_{i-j,k} - h_3 \sum_{j=1}^{i-1} F_{j,k} V_{f i-j,k} + h_5 \times \\
&\sum_{j=1}^{i-1} (C_{V_j,k} + m_{j,k}) V_{f i-j,k} + D_{V_f} \frac{\partial^2 V_{f i-1,k}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{i,k}^{M_V} &= D_{M_V} \frac{\partial^2 M_{V i-2,k}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{i,k}^F = -h_{26} \sum_{j=1}^{i-1} V_{f j,k} F_{i-j,k} + D_F \frac{\partial^2 F_{i-1,k}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{i,k}^{H_E} &= -h_9 \sum_{j=1}^{i-1} M_{V_j,k} H_{E i-j,k} - h_{10} \left( E_{0,k} \sum_{j=1}^{i-1} M_{V_j,k} H_{E i-j,k} + \sum_{l=1}^{i-1} E_{l,k} \sum_{j=0}^{i-l} (M_{V_j,k} \times \right. \\
&\times H_{E i-l-j,k}) \left. \right) + D_{H_E} \frac{\partial^2 H_{E i-2,k}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{i,k}^{H_B} &= -h_{13} \sum_{j=1}^{i-1} M_{V_j,k} H_{B i-j,k} - h_{14} \left( B_{0,k} \sum_{j=1}^{i-1} M_{V_j,k} H_{B i-j,k} + \sum_{l=1}^{i-1} B_{l,k} \sum_{j=0}^{i-l} (M_{V_j,k} \times \right. \\
&\times H_{B i-l-j,k}) \left. \right) + D_{H_B} \frac{\partial^2 H_{B i-2,k}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{i,k}^E &= -h_{17} \left( E_{0,k} \sum_{j=1}^{i-1} M_{V_j,k} H_{E i-j,k} + \sum_{l=1}^{i-1} E_{l,k} \sum_{j=0}^{i-l} M_{V_j,k} H_{E i-l-j,k} \right) - \\
&- h_{18} \sum_{j=1}^{i-1} M_{V_j,k} E_{i-j,k} + D_E \frac{\partial^2 E_{i-2,k}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{i,k}^B &= -h_{21} \left( B_{0,k} \sum_{j=1}^{i-1} M_{V_j,k} H_{B i-j,k} + \sum_{l=1}^{i-1} B_{l,k} \sum_{j=0}^{i-l} M_{V_j,k} H_{B i-l-j,k} \right) + D_B \frac{\partial^2 B_{i-2,k}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{i,k}^{C_V} &= -h_{28} \sum_{j=1}^{i-1} (C_{V_j,k} + m_{j,k}) V_{f i-j,k} - h_{29} \sum_{j=1}^{i-1} C_{V_j,k} E_{i-j,k} + D_{C_V} \frac{\partial^2 C_{V i-1,k}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{i,k}^P &= D_P \frac{\partial^2 P_{i-2,k}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{i,k}^m = h_{31} \sum_{j=1}^{i-1} C_{V_j,k} E_{i-j,k} + D_m \frac{\partial^2 m_{i-2,k}}{\partial x^2}.
\end{aligned}$$

Оцінки залишкових членів  $R_{nk}^{V_f}(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^{M_V}(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^{H_E}(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^{H_B}(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^E(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^B(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^P(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^{C_V}(x,t,\varepsilon)$ ,  $R_{nk}^m(x,t,\varepsilon)$  та встановлення просторово-часових проміжків збіжності

для прогнозування конкретних процесів здійснюються аналогічно, до попереднього на основі принципу типу максимуму [8; 9; 12].

На рис. 2.7 схематично продемонстровано процес «розмивання» з часом початкового зараження

$$V_f^0(x) = \begin{cases} -\gamma(x-x_1)(x-x_2), & x_1 \leq x \leq x_2, \\ 0, & x \leq x_1 \vee x_2 \leq x \end{cases}$$

«території»  $[x_1, x_2]$ , що містить «критичну» ділянку  $[a, b]$  – перевищення імунологічного бар'єру, коли за рахунок обміну з сусідніми ділянками в деякий момент часу  $t=t_*$  на усій території маємо зараження, що не перевищує імунологічний бар'єр  $V_f \leq V_f^*$ .

Тобто з даного моменту часу є впевненість, що в рамках даної моделі організм самостійно не те, що знешкодить це зараження, але й матиме місце прямування до асимптотично стійкого стаціонарного режиму, що характеризує стан здорового організму. А на рис. 2.8 зображено випадок початкового зараження

$V_f^0(x) = -\gamma/[1+(x-(x_1+x_2))^2]$  усього організму  $(-\infty, +\infty)$ , що містить ділянку  $[a, b]$ , де значення функції  $V_f^0(x)$  перевищують імунологічний бар'єр. За відносно невеликий проміжок часу  $t_*$  внаслідок дифузійного перерозподілу (обміну з сусідніми ділянками) матиме місце встановлення докритичного стану, при якому імунна система може самостійно знешкодити зараження та вивести організм на асимптотично стійкий стаціонарний режим. В обидвох наведених випадках не має необхідності приймати додаткові «лікувальні заходи» «території» (організму).

На рис. 2.9 проілюстровано модельну динаміку кількості вільно циркулюючих антигенів  $V_f$  при вірусному захворюванні в епіцентрі зараження за умов нерівномірного у просторі їх розподілу у початковий момент часу та різній модельній інтенсивності дифузійного перерозподілу (значення параметра  $\epsilon$ ). Наведені результати демонструють зменшення швидкості зростання кількості вірусних антигенів в епіцентрі зараження зі зростанням інтенсивності дифузійного перерозподілу. Зазначимо, що відповідним чином змінюється і динаміка інших діючих факторів захворювання. Отже, модельне урахування дифузійного перерозподілу діючих факторів спричиняє менш «гостре» прогнозне протікання вірусного захворювання.

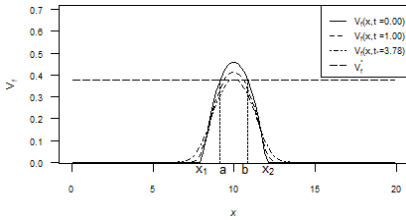


Рис. 2.7. Схематичне зображення переходу початкового зараження «території»  $[x_1, x_2]$  організму  $(-\infty, +\infty)$  до некритичного стану

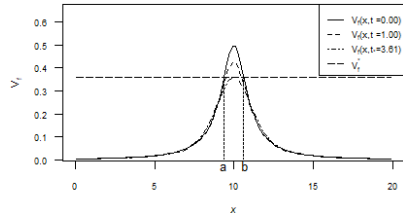


Рис. 2.8. Схематичне зображення переходу початкового зараження усієї «території» організму  $(-\infty, +\infty)$  до некритичного стану

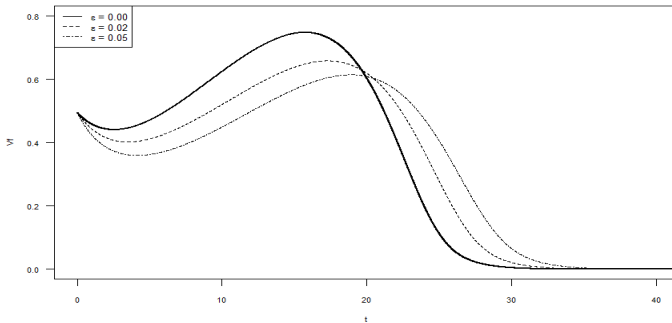


Рис. 2.9. Динаміка концентрації вірусних антигенів при різних рівнях інтенсивності дифузійного впливу

При проведенні числових експериментів, згідно [2; 3], змінні моделі були відповідним чином масштабовані, а для параметрів моделі приймалися такі значення:  $h_1=0.1$ ,  $h_2=10^{-4}$ ,  $h_3=0.1$ ,  $h_4=10^{-4}$ ,  $h_5=10^{-4}$ ,  $h_6=0.05$ ,  $h_7=0.02$ ,  $h_8=10^{-2}$ ,  $h_9=10^{-3}$ ,  $h_{10}=10^{-4}$ ,  $h_{11}=0.05$ ,  $h_{12}=10^{-2}$ ,  $h_{13}=10^{-3}$ ,  $h_{14}=10^{-4}$ ,  $h_{15}=0.05$ ,  $h_{16}=0.8$ ,  $h_{17}=0.08$ ,  $h_{18}=1.5 \cdot 10^{-4}$ ,  $h_{19}=0.1$ ,  $h_{20}=0.8$ ,  $h_{21}=0.08$ ,  $h_{22}=0.1$ ,  $h_{23}=0.5$ ,  $h_{24}=0.16$ ,  $h_{25}=0.17$ ,  $h_{26}=0.2$ ,  $h_{27}=0.17$ ,  $h_{28}=0.4$ ,  $h_{29}=0.002$ ,  $h_{30}=0.005$ ,  $h_{31}=0.002$ ,  $h_{32}=0.005$ ,  $h_{33}=0.12$ ,  $\tau_1=\tau_2=0.5$ ,  $\tau_3=\tau_4=2$ ,  $\tau_5=3$ .

Як і у попередньому випадку наведені результати числових експериментів ілюструють модельне зниження максимального значення кількості антигенів в осередку зараження унаслідок їх дифузійного «перерозподілу» в процесі розвитку вірусного захворювання. Таким чином, у рамках модифікованої моделі протівірусної імунної відповіді має місце зниження прогнозованої гостроти протікання вірусного захворювання.



### 2.3. Моделювання динаміки інфекційного захворювання в умовах просторових збурень та з урахуванням імпульсних впливів

В 2.1 та 2.2 для урахування дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання здійснена модифікація базової моделі та моделі противірусної імунної відповіді шляхом введення компонент, які описують малі дифузійні просторово розподілені впливи («перерозподіли»). Узагальнимо такого роду модифікації базових моделей введенням додаткових членів, що описують зосереджені, близькі до імпульсних впливи. Просторово-часову динаміку модельних компонент процесу інфекційного захворювання з урахуванням близьких до імпульсних впливів в області  $G_z = \{(x, t): -\infty < x < +\infty; 0 < t < +\infty\}$  опишемо такою сингулярно-збуреною системою безрозмірних нелінійних диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} v'_t &= (h_1 - h_2 f)v + \varepsilon h_9 v''_{xx} + u_V, \\ s'_t &= \xi(m)h_3 v(x, t - \tau) f(x, t - \tau) - h_5 (s - 1) + \varepsilon^2 h_{10} s''_{xx}, \\ f'_t &= h_4 (s - f) - h_8 v f + \varepsilon h_{11} f''_{xx} + u_F, \\ m'_t &= h_6 v - h_7 m + \varepsilon^2 h_{12} m''_{xx}, \end{aligned} \quad (2.27)$$

за умов

$$\begin{aligned} s(x, t_0) &= s^0(x), \quad m(x, t_0) = m^0(x), \quad v(x, \tilde{t}) = v^0(x, \tilde{t}), \\ f(x, \tilde{t}) &= f^0(x, \tilde{t}), \quad t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0, \end{aligned} \quad (2.28)$$

де  $v = v(x, t) = V(x, t)/V_m$ ,  $s = s(x, t) = C(x, t)/C^*$ ,  $f = f(x, t) = F(x, t)/F^*$ ;  $V_m$  – деякий масштабний множник для концентрації антигенів, наприклад, біологічно допустима концентрація антигенів в організмі;  $C^*$ ,  $F^*$  – відповідно концентрації плазматичних клітин та антитіл здорового організму;  $h_1 = \beta$ ,  $h_2 = \gamma F^*$ ,  $h_3 = \alpha V_m F^*/C^*$ ,  $h_4 = \mu_f$ ,  $h_5 = \mu_C$ ,  $h_6 = \sigma V_m$ ,  $h_7 = \mu_m$ ,  $h_8 = \eta \gamma V_m$ ;  $\varepsilon h_9$ ,  $\varepsilon h_{11}$ ,  $\varepsilon^2 h_{10}$ ,  $\varepsilon^2 h_{12}$  – коефіцієнти дифузійного перерозподілу відповідно антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин,  $\varepsilon$  – малий параметр. Функції  $u_V = u_V(x, t)$ ,  $u_F = u_F(x, t)$ , що описують близьку до імпульсної зміну відповідно концентрацій антигенів та антитіл з

максимальними значеннями в точках  $x_{V_j}$ ,  $x_{F_j}$  у моменти часу  $t_{V_j}$ ,  $t_{F_j}$  представимо у вигляді

$$\begin{aligned} u_V &= \sum_{j=1}^{n_V} A_{V_j} e^{-\alpha_{V_j}(x-x_{V_j})^2} e^{-\beta_{V_j}(t-t_{V_j})^2}, \\ u_F &= \sum_{j=1}^{n_F} A_{F_j} e^{-\alpha_{F_j}(x-x_{F_j})^2} e^{-\beta_{F_j}(t-t_{F_j})^2}, \end{aligned} \quad (2.29)$$

де  $A_{V_j}$ ,  $A_{F_j}$ ,  $\alpha_{V_j}$ ,  $\alpha_{F_j}$ ,  $\beta_{V_j}$ ,  $\beta_{F_j}$  – параметри, що визначають інтенсивність та «тривалість» імпульсного впливу.

Зазначимо, що в подальшому в якості початкових, братимемо, зокрема, і умови, які характеризують стаціонарний розв'язок, що відповідає стану здорового організму, а саме

$$s(x, t_0) = 1, m(x, t_0) = 0, v(x, \tilde{t}) = 0, f(x, \tilde{t}) = 1, t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0. \quad (2.30)$$

На початку розглянемо випадок, коли рівень ураження органу мішені антигенами залишається таким, що не призводить до зниження продуктивності виробництва антитіл, тобто  $\xi(m) = 1$ . Тоді розв'язок задачі (2.27)–(2.29 із запізненням), аналогічно до попереднього, зводимо до послідовності задач без запізнення [13]:

$$\left\{ \begin{aligned} v'_{0t} &= (h_1 - h_2 f_0) v_0 + \varepsilon h_0 v''_{0xx} + u_V, \\ s'_{0t} &= h_3 v^0(x, t - \tau) f^0(x, t - \tau) - h_5 (s_0 - 1) + \varepsilon^2 h_{10} s''_{0xx}, \\ f'_{0t} &= h_4 (s_0 - f_0) - h_8 v_0 f_0 + \varepsilon h_{11} f''_{0xx} + u_F, \\ m'_{0t} &= h_6 v_0 - h_7 m_0 + \varepsilon^2 h_{12} m''_{0xx}, \\ s_0(x, t_0) &= s^0(x), m_0(x, t_0) = m^0(x), \\ v_0(x, t_0) &= v^0(x, t_0), f_0(x, t_0) = f^0(x, t_0), t_0 \leq t \leq t_0 + \tau; \\ &\dots \end{aligned} \right. \quad (2.31)$$

$$\begin{cases}
 v'_{kt} = (h_1 - h_2 f_k) v_k + \varepsilon h_9 v''_{kxx} + u_V, \\
 s'_{kt} = h_3 v_{k-1}(x, t - \tau) f_{k-1}(x, t - \tau) - h_5 (s_k - 1) + \varepsilon^2 h_{10} s''_{kxx}, \\
 f'_{kt} = h_4 (s_k - f_k) - h_8 v_k f_k + \varepsilon h_{11} f''_{kxx} + u_F, \\
 m'_{kt} = h_6 v_k - h_7 m_k + \varepsilon^2 h_{12} m''_{kxx}, \\
 s_k(x, t_0 + k\tau) = s_{k-1}(x, t_0 + k\tau), \quad m_k(x, t_0 + k\tau) = m_{k-1}(x, t_0 + k\tau), \\
 v_k(x, t_0 + k\tau) = v_{k-1}(x, t_0 + k\tau), \quad F_k(x, t_0 + k\tau) = F_{k-1}(x, t_0 + k\tau), \\
 t_0 + k\tau \leq t \leq t_0 + (k+1)\tau, \quad k=1, 2, \dots
 \end{cases} \quad (2.32)$$

Для забезпечення достатньої гладкості відповідних розв'язків при  $t = t_0 + \tau$ ,  $t = t_0 + 2\tau$ , ...,  $t = t_0 + n\tau$ , ... крім традиційних умов гладкості щодо функцій початкових умов в моделі накладаємо ще й умови їх узгодженості при  $t = t_0 - \tau$ ,  $t = t_0$ , ... [13]. Зокрема, має виконуватись умова

$$s'_{0t}(x, t_0) = h_3 v^0(x, t_0 - \tau) f^0(x, t_0 - \tau) - h_5 (s_0(x, t_0) - 1) + \varepsilon^2 h_{10} s''_{0xx}(x, t_0).$$

Враховуючи те, що дифузійні перерозподіли діючих факторів є малими, як і раніше, для розв'язання сингулярно збурених модельних задач (2.31), (2.32) скористаємось асимптотичним методом [13] та формально представимо їх розв'язки у вигляді асимптотичних рядів

$$\begin{aligned}
 v_j(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i v_{ij}(x, t) + R_{nj}^v(x, t, \varepsilon), \\
 s_j(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i s_{ij}(x, t) + R_{nj}^s(x, t, \varepsilon), \\
 f_j(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i f_{ij}(x, t) + R_{nj}^f(x, t, \varepsilon), \\
 m_j(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{ij}(x, t) + R_{nj}^m(x, t, \varepsilon)
 \end{aligned}$$

як збурення розв'язків відповідних вироджених задач [13], де  $j=0, 1, \dots, k, \dots$ ,  $v_{ij}(x, t)$ ,  $s_{ij}(x, t)$ ,  $f_{ij}(x, t)$ ,  $m_{ij}(x, t)$  – шукані функції (члени асимптотики),  $R_{nj}^v(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^s(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^f(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^m(x, t, \varepsilon)$  – відповідні залишкові члени. Після підстановки асимптотичних рядів та виконання стандартної процедури «прирівнювання» отримаємо

такі задачі для визначення шуканих функцій  $v_{ij}$ ,  $s_{ij}$ ,  $f_{ij}$ ,  $m_{ij}$  ( $i=0,1,\dots,n$ ,  $j=0,1,\dots,k,\dots$ ):

$$\left\{ \begin{array}{l} v'_{0,0t} = (h_1 - h_2 f_{0,0})v_{0,0} + u_V, \\ s'_{0,0t} = h_3 v^0(x, t - \tau) f^0(x, t - \tau) - h_5 (s_{0,0} - 1), \\ f'_{0,0t} = h_4 (s_{0,0} - f_{0,0}) - h_8 v_{0,0} f_{0,0} + u_F, \\ m'_{0,0t} = h_6 v_{0,0} - h_7 m_{0,0}, \\ s_{0,0}(x, t_0) = s^0(x), \quad m_{0,0}(x, t_0) = m^0(x), \\ v_{0,0}(x, t_0) = v^0(x, t_0), \quad f_{0,0}(x, t_0) = f^0(x, t_0), \quad t_0 \leq t \leq t_0 + \tau, \end{array} \right. \quad (2.33)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} v'_{1,0t} = h_1 v_{1,0} - h_2 (a_{0,0} f_{1,0} + b_{0,0} v_{1,0}) + \Phi_{v_{1,0}}, \\ s'_{1,0t} = h_3 (a_{0,0} f_{1,0}(x, t - \tau) + b_{0,0} v_{1,0}(x, t - \tau)) - h_5 s_{1,0}, \\ f'_{1,0t} = h_4 (s_{1,0} - f_{1,0}) - h_8 (a_{0,0} f_{1,0} + b_{0,0} v_{1,0}) + \Phi_{f_{1,0}}, \\ m'_{1,0t} = h_6 v_{1,0} - h_7 m_{1,0}, \\ s_{1,0}(x, t_0) = 0, \quad m_{1,0}(x, t_0) = 0, \\ v_{1,0}(x, t_0) = 0, \quad f_{1,0}(x, t_0) = 0, \quad t_0 \leq t \leq t_0 + \tau, \end{array} \right. \quad (2.34)$$

---


$$\left\{ \begin{array}{l} v'_{i,0t} = h_1 v_{i,0} - h_2 (a_{0,0} f_{i,0} + b_{0,0} v_{i,0}) + \Phi_{v_{i,0}}, \\ s'_{i,0t} = h_3 (a_{0,0} f_{i,0}(x, t - \tau) + b_{0,0} v_{i,0}(x, t - \tau)) - h_5 s_{i,0} + \Phi_{s_{i,0}}, \\ f'_{i,0t} = h_4 (s_{i,0} - f_{i,0}) - h_8 (a_{0,0} f_{i,0} + b_{0,0} v_{i,0}) + \Phi_{f_{i,0}}, \\ m'_{i,0t} = h_6 v_{i,0} - h_7 m_{i,0} + \Phi_{m_{i,0}}, \\ s_{i,0}(x, t_0) = 0, \quad m_{i,0}(x, t_0) = 0, \\ v_{i,0}(x, t_0) = 0, \quad f_{i,0}(x, t_0) = 0, \quad t_0 \leq t \leq t_0 + \tau, \end{array} \right. \quad (2.35)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} v'_{0,k,t} = (h_1 - h_2 f_{0,k})v_{0,k}, \\ s'_{0,k,t} = h_3 v_{0,k-1}(x, t - \tau) f_{0,k-1}(x, t - \tau) - h_5 (s_{0,k} - 1), \\ f'_{0,k,t} = h_4 (s_{0,k} - f_{0,k}) - h_8 v_{0,k} f_{0,k}, \\ m'_{0,k,t} = h_6 v_{0,k} - h_7 m_{0,k}, \\ s_{0,k}(x, t_0 + k\tau) = s_{0,k-1}(x, t_0 + k\tau), \\ m_{0,k}(x, t_0 + k\tau) = m_{0,k-1}(x, t_0 + k\tau), \\ v_{0,k}(x, t_0 + k\tau) = v_{0,k-1}(x, t_0 + k\tau), \\ f_{0,k}(x, t_0 + k\tau) = f_{0,k-1}(x, t_0 + k\tau), \quad t_0 + k\tau \leq t \leq t_0 + (k+1)\tau, \end{array} \right. \quad (2.36)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
v'_{1,k,t} = h_1 v_{1,k} - h_2 (a_{0,k} f_{1,k} + b_{0,k} v_{1,k}) + \Phi_{v_{1,k}}, \\
s'_{1,k,t} = h_3 (a_{0,k} f_{1,k-1}(x, t - \tau) + b_{0,k} v_{1,k-1}(x, t - \tau)) - h_5 s_{1,k}, \\
f'_{1,k,t} = h_4 (s_{1,k} - f_{1,k}) - h_8 (a_{0,k} f_{1,k} + b_{0,k} v_{1,k}) + \Phi_{f_{1,k}}, \\
m'_{1,k,t} = h_6 v_{1,k} - h_7 m_{1,k}, \\
s_{1,k}(x, t_0 + k\tau) = s_{1,k-1}(x, t_0 + k\tau), \\
m_{1,k}(x, t_0 + k\tau) = m_{1,k-1}(x, t_0 + k\tau), \\
v_{1,k}(x, t_0 + k\tau) = v_{1,k-1}(x, t_0 + k\tau), \\
f_{1,k}(x, t_0 + k\tau) = f_{1,k-1}(x, t_0 + k\tau), \quad t_0 + k\tau \leq t \leq t_0 + (k+1)\tau,
\end{array} \right. \quad (2.37)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
v'_{i,k,t} = h_1 v_{i,k} - h_2 (a_{0,k} f_{i,k} + b_{0,k} v_{i,k}) + \Phi_{v_{i,k}}, \\
s'_{i,k,t} = h_3 (a_{0,k} f_{i,k-1}(x, t - \tau) + b_{0,k} v_{i,k-1}(x, t - \tau)) - h_5 s_{i,k} + \Phi_{s_{i,k}}, \\
f'_{i,k,t} = h_4 (s_{i,k} - f_{i,k}) - h_8 (a_{0,k} f_{i,k} + b_{0,k} v_{i,k}) + \Phi_{f_{i,k}}, \\
m'_{i,k,t} = h_6 v_{i,k} - h_7 m_{i,k} + \Phi_{m_{i,k}}, \\
s_{i,k}(x, t_0 + k\tau) = s_{i,k-1}(x, t_0 + k\tau), \\
m_{i,k}(x, t_0 + k\tau) = m_{i,k-1}(x, t_0 + k\tau), \\
v_{i,k}(x, t_0 + k\tau) = v_{i,k-1}(x, t_0 + k\tau), \\
f_{i,k}(x, t_0 + k\tau) = f_{i,k-1}(x, t_0 + k\tau), \quad t_0 + k\tau \leq t \leq t_0 + (k+1)\tau,
\end{array} \right. \quad (2.38)$$

де

$$a_{0,j}(x, t) = v_{0,j}(x, t), \quad b_{0,j}(x, t) = f_{0,j}(x, t);$$

$$\Phi_{v_{1,j}}(x, t) = h_9 \frac{\partial^2 v_{0,j}(x, t)}{\partial x^2}, \quad \Phi_{f_{1,j}}(x, t) = h_{11} \frac{\partial^2 f_{0,j}(x, t)}{\partial x^2};$$

$$\Phi_{v_{i,j}}(x, t) = -h_2 \sum_{k=1}^{i-1} v_{k,j}(x, t) f_{i-k,j}(x, t) + h_9 \frac{\partial^2 v_{i-1,j}(x, t)}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{s_{i,j}}(x, t) = \sum_{l=1}^{i-1} h_3 v_{l,j}(x, t - \tau) f_{i-l,j}(x, t - \tau) + h_{10} \frac{\partial^2 s_{i-2,j}(x, t)}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{f_{i,j}}(x, t) = -h_8 \sum_{k=1}^{i-1} v_{k,j}(x, t) f_{i-k,j}(x, t) + h_{11} \frac{\partial^2 f_{i-1,j}(x, t)}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{m_{i,j}}(x, t) = h_{12} \frac{\partial^2 m_{i-2,j}(x, t)}{\partial x^2}, \quad i = 2, 3, \dots, n, \quad j = 0, 1, \dots, k, \dots$$

При проведенні числових експериментів в рамках даної моделі досліджувались особливості гуморальної імунної відповіді

організму на вірусні антигени та відповідної просторово часової динаміки інфекційного захворювання для різних ситуаційних станів за умов дифузійних збурень та з урахуванням близьких до імпульсних змін концентрацій антигенів і антитіл в окремих ділянках «території» організму.

На рис. 2.10 представлені просторово часові динаміки концентрацій антигенів  $v(x,t)$  з розвитком інфекційного захворювання в хронічній формі згідно моделі (2.27)–(2.28) у випадках без урахування (рис. 2.10, *a*) та з урахуванням (рис. 2.10, *б*) малих просторово розподілених дифузійних впливів за умов, що початковий розподіл концентрації антигенів є нерівномірним у просторі  $v(x,t_0)=v^0(x)=\lambda e^{-\delta(x-\theta)^2}$  (має місце окремих осередок зараження організму з максимумом концентрації антигенів в точці  $x_0=\theta$ ). Наведені результати демонструють, що у випадку без урахування дифузійного «перерозподілу» розвиток процесу за «сценарієм» хронічного захворювання певним чином «локалізується» в деякій області, яка відповідає ділянці з більшими щодо деякого імунологічного бар'єру значеннями концентрації антигенів в початковий момент часу. Вплив же дифузійного «перерозподілу» початкової концентрації антигенів згладжує таку «локалізацію» модельного процесу. Відповідну модельну зміну з часом концентрації антигенів в умовах хронічної форми захворювання при різній інтенсивності дифузійного «перерозподілу» в епіцентрі зараження продемонстровано на рис. 2.11. В умовах без дифузійного «перерозподілу» ( $\varepsilon=0$ ) концентрація антигенів в організмі зростає до деякого максимального рівня, далі знижується і встановлюється з часом на деякому стаціонарному рівні. При збільшенні інтенсивності дифузійного «перерозподілу» максимальне значення концентрації антигенів в епіцентрі зменшиться, а починаючи з деякого значення інтенсивності максимум концентрації антигенів не збільшуватиметься, тобто прийнятий у моделі рівень імунного захисту за наявності дифузійного перерозподілу відповідної інтенсивності вже є достатнім для того, щоб починаючи з деякого моменту часу не допустити модельне збільшення максимуму концентрації

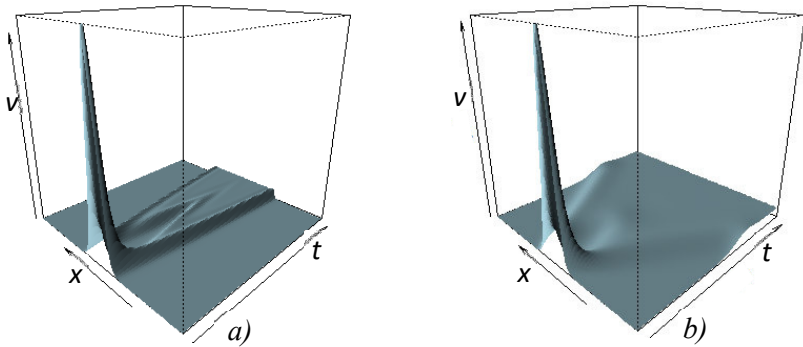


Рис. 2.10. Просторово часова динаміка антигенів в умовах нерівномірного в просторі розподілу концентрації антигенів в початковий момент часу  $t_0$  при а)  $\varepsilon = 0,000$ ; б)  $\varepsilon = 0,025$

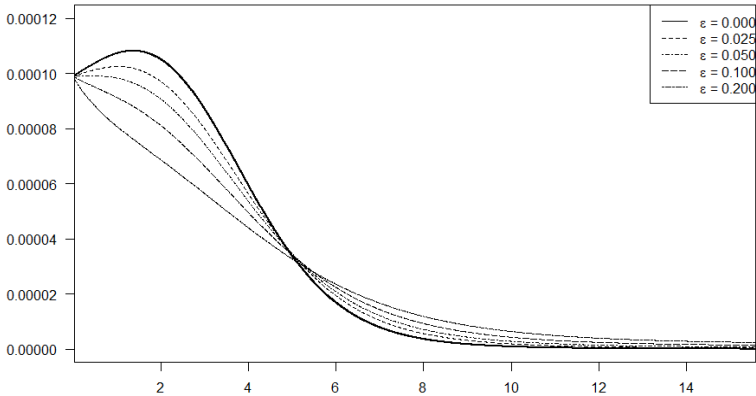


Рис. 2.11. Динаміка антигенів моделі (2.27)–(2.28) в епіцентрі інфекційного захворювання у хронічній формі при різних рівнях інтенсивності дифузійного впливу

антигенів в епіцентрі зараження та з часом без «загострень» зменшити їх концентрацію до деякого стаціонарного рівня.

Просторово часові динаміки концентрації антигенів з розвитком інфекційного захворювання у ситуації, коли в початковий момент часу значення діючих факторів процесу відповідають значенням стаціонарного розв'язку, що характеризує стан здорового організму представлено на рис. 2.12. Зміна концентрації антигенів в організмі має близький до імпульсного характер з максимальним значенням в деякій точці  $x_V$  у моменти часу  $t_V$ . Як вже зазначалось

гуморальний тип імунної відповіді забезпечує знешкодження антитілами вірусних антигенів, що вільно циркулюють в крові чи лімфі. Залежно від стану імунної системи, окремі антигени можуть проникнути в клітини відповідного органу-мішені, де можуть розмножитись та спричинити її руйнування. В результаті на місці зруйнованої клітини з'являється осередок з високою концентрацією антигенів, який зумовлюватиме близький до імпульсного вплив. Отримані результати, як і у випадку початкової умови з нерівномірним розподілом концентрації антигенів, ілюструють певну «локалізацію» в деякій області «сценарію» розвитку процесу захворювання у хронічній формі (рис. 2.12, *a*) у випадку без урахування дифузійного «перерозподілу». Як і в попередньому

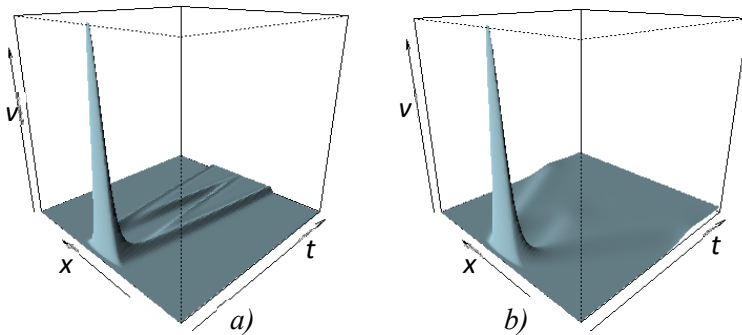


Рис. 2.12. Просторово часова динаміка концентрації антигенів в умовах імпульсного впливу при *a*)  $\varepsilon = 0,000$ ; *b*)  $\varepsilon = 0,025$

випадку дифузійний «перерозподіл» концентрації антигенів в області імпульсного впливу згладжує «локалізацію» модельного процесу. Зазначимо, що представлене узагальнення математичної моделі інфекційного захворювання з урахуванням імпульсних впливів за умов дифузійних збурень дозволяє досліджувати і впливи, які зумовлені декількома близькими до імпульсних джерелами антигенів з максимальними значенням в різних точках  $x_{vj}$  та у різні моменти часу  $t_{vj}$ .

Досить ефективною процедурою лікування інфекційних захворювань є застосування імунотерапії [15]. Введення в організм донорських антитіл може бути здійснено шляхом ін'єкцій, які в



рамках даної моделі представлятиметься у вигляді близьких до імпульсних джерел донорських антитіл з максимальними значеннями в точках  $x_{F_j}$  у моменти часу  $t_{F_j}$ . На рис. 2.13 представлені просторово часові динаміки концентрацій антигенів з розвитком інфекційного захворювання у хронічній формі при наявності близьких до імпульсних джерел антигенів і донорських антитіл з максимальними значенням в одній точці ( $x_V = x_F$ ), але різні моменти часу ( $t_V < t_F$ ) за умов без урахування дифузійного «перерозподілу» (рис. 2.13, а) та з урахуванням дифузійного «перерозподілу» (рис. 2.13, б). Отримані результати ілюструють, як і слід було чекати, зменшення концентрації антигенів внаслідок введення донорських антитіл у відповідній області. В умовах без

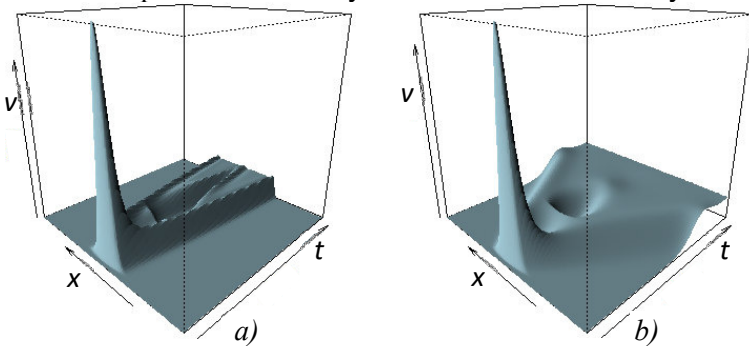


Рис. 2.13. Просторово часова динаміка антигенів при наявності близьких до імпульсних джерел антигенів і донорських антитіл

дифузійного «перерозподілу» вплив донорських антитіл в осередку їх введення є тривалішою. В умовах урахування дифузійного «перерозподілу» введені донорські антитіла з часом «розмиваються» на більшу «територію» організму, внаслідок чого швидше витрачаються на знешкодження антигенів і їх вплив на процес захворювання є менш тривалим.

На рис. 2.14 представлені просторово часові динаміки концентрацій вірусних антигенів з розвитком інфекційного захворювання у хронічній формі при наявності одного близького до імпульсного джерела антигенів і двох близьких до імпульсних джерел донорських антитіл з максимальними значенням в точці ( $x_V = x_F$ ) та у різні моменти часу ( $t_V < t_{F1} < t_{F2}$ ), як і раніше, без

урахування (рис. 2.14, *a*) та з урахуванням дифузійного «перерозподілу» (рис. 2.14, *б*). Як видно з представлених результатів, за умов урахування дифузійного «перерозподілу» інтенсивність і тривалість дії введених в організм донорських антитіл є меншими ніж у модельній ситуації без урахування такого «перерозподілу», що спричинено дифузійним «розмиванням» з часом донорських антитіл з осередку їх введення.

На рис. 2.15 проілюстровано зміну модельної динаміки діючих факторів інфекційного захворювання у хронічній формі в епіцентрі зараження у ситуації з одним імпульсним джерелом вірусних антигенів та двома імпульсними джерелами донорських антитіл в залежності від інтенсивності дифузійного «перерозподілу» (значення параметра  $\varepsilon$ ). Представлені результати демонструють

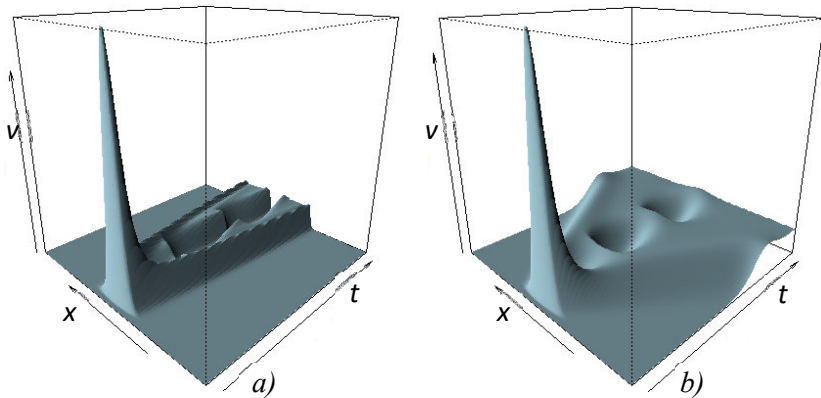


Рис. 2.14. Просторово часова динаміка антигенів при наявності декількох близьких до імпульсних джерел донорських антитіл

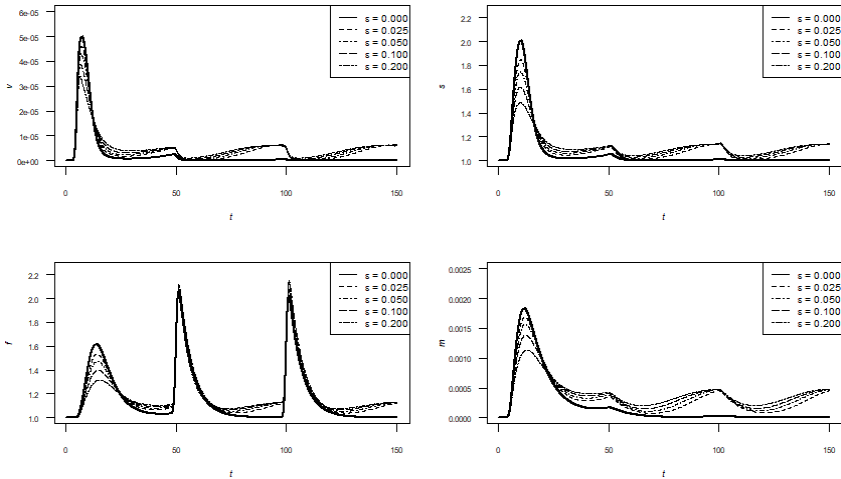


Рис. 2.15. Динаміка основних діючих факторів моделі (2.27)–(2.28) інфекційного захворювання у хронічній формі за наявності декількох імпульсних джерел донорських антитіл при різних рівнях інтенсивності дифузійного впливу

зменшення максимального значення кількості антигенів, антитіл, плазматичних і уражених клітин в епіцентрі зараження при зростанні інтенсивності дифузійного «перерозподілу», що спричиняє і зниження модельної «гостроти» протікання інфекційного захворювання. Введення близьких до імпульсних декількох джерел донорських антитіл дозволяє в рамках даної моделі ще більше знизити концентрацію антигенів в епіцентрі зараження. Зокрема, у ситуації без урахування дифузійного «перерозподілу» вплив донорських антитіл спричиняє зменшення концентрації антигенів до значень близьких до нуля. В умовах же урахування дифузійного впливу дія донорських антитіл внаслідок їх «перерозподілу» має меншу ефективність і призводить до меншого зниження концентрації антигенів. Отже, для досягнення бажаного лікувального ефекту потрібно змінити процедуру лікування, наприклад, збільшити частоту введення антитіл, чи їх кількість в одній ін'єкції.

### 3. МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ НА РОЗВИТОК ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ В УМОВАХ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА ІМУНОТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ТЕМПЕРАТУРНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ

#### 3.1. Моделювання впливу малих дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання в умовах імунотерапії

Поряд з вивченням закономірностей протікання інфекційних захворювання на основі відповідних моделей не менш важливим є дослідження різного роду впливу на динаміку взаємодії імунної системи організму зі збудниками інфекційних захворювань.

В [16] з метою урахування впливу імунотерапії модифіковано найпростішу модель інфекційного захворювання. Зокрема, запропоновано динаміку власних і донорських антитіл в організмі описувати окремо та ввести додаткову функцію концентрації донорських антитіл  $K(t)$ . Модифікована модель впливу імунотерапії на динаміку імунної відповіді при інфекційному захворюванні представлена в [16] такою системою диференціальних рівнянь (із запізненням):

$$\begin{aligned}
 V_t' &= \beta V - \gamma FV - \gamma_1 KV, \\
 C_t' &= \xi(m)\alpha(F(t-\tau) + K(t-\tau))V(t-\tau) - \mu_c(C - C^*), \\
 F_t' &= \rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F, \\
 K_t' &= u(t) - \eta_1\gamma_1 KV - \mu_k K, \\
 m_t' &= \sigma V - \mu_m m,
 \end{aligned}
 \tag{3.1}$$

за умов (при  $-\tau \leq \tilde{t} \leq 0$ )

$$C(\tilde{t}) = C^*, m(\tilde{t}) = 0, V(\tilde{t}) = V_0\theta(\tilde{t}), F(\tilde{t}) = \rho C^* / \mu_f = F^*, K(\tilde{t}) = 0, \tag{3.2}$$

де  $\theta(t)$  – функція Гевісайда;  $\gamma_1$  – коефіцієнт, що враховує результат взаємодії антигенів з донорськими специфічними антитілами, мл/(част·доба);  $\mu_k$  – величина, обернена тривалості існування донорських специфічних антитіл, доба<sup>-1</sup>;  $\eta_1$  – витрати донорських специфічних антитіл на нейтралізацію одного антигену, молек/част. Функція  $u(t)$  описує інтенсивність введення донорських антитіл в

організм та задовольняє обмеженням  $0 \leq u(t) \leq B$ ,  $0 \leq t \leq T$ .

Застосування імунотерапії є ефективним при лікуванні гострих форм інфекційного захворювання. При відсутності антигенів ( $V=0$ ) введення донорських тіл, природно, не здійснюється, тобто  $u(t)=0$  та  $K(t)=0$ . Значення  $V$ ,  $C$ ,  $F$ ,  $m$  стаціонарного розв'язку системи (3.1), який відповідає стану здорового організму, очевидно, будуть такими ж як і в стаціонарному розв'язку базової моделі інфекційного захворювання.

Зазначимо, що побудова різного роду математичних моделей динаміки імунної відповіді з різним рівнем деталізації ґрунтується на загальних принципах, які стосуються механізмів взаємодії імунної системи зі збудниками хвороби [17–19].

Модифікуємо модель інфекційного захворювання в умовах імунотерапії (3.1)–(3.2) для урахування просторових збурень введенням додаткових членів, які описують малі дифузійні «перерозподіли». Відповідну просторово-часову динаміку модельних компонент процесу інфекційного захворювання в області  $G_Z = \{(x,t): -\infty < x < +\infty; 0 < t < +\infty\}$  опишемо такою системою диференціальних рівнянь із запізненням:

$$\begin{aligned} V'_t(x,t) &= (\beta - \gamma F(x,t) - \gamma_1 K(x,t))V(x,t) + \varepsilon D_V V''_{xx}(x,t), \\ C'_t(x,t) &= \xi(m)\alpha(F(x,t-\tau) + K(x,t-\tau))V(x,t-\tau) - \mu_C(C(x,t) - C^*) + \\ &+ \varepsilon^2 D_C C''_{xx}(x,t), \\ F'_t(x,t) &= \rho C(x,t) - (\mu_f + \eta\gamma V(x,t))F(x,t) + \varepsilon D_F F''_{xx}(x,t), \\ K'_t(x,t) &= u(x,t) - (\mu_k + \eta_1 \gamma_1 V(x,t))K(x,t) + \varepsilon D_K K''_{xx}(x,t), \\ m'_t(x,t) &= \sigma V(x,t) - \mu_m m(x,t) + \varepsilon^2 D_m m''_{xx}(x,t), \end{aligned} \quad (3.3)$$

за умов

$$\begin{aligned} C(x,0) &= C^0(x), \quad m(x,0) = m^0(x), \quad K(x,\tilde{t}) = K^0(x,\tilde{t}), \\ V(x,\tilde{t}) &= V^0(x,\tilde{t}), \quad F(x,\tilde{t}) = F^0(x,\tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0, \end{aligned} \quad (3.4)$$

де  $\varepsilon D_V$ ,  $\varepsilon D_F$ ,  $\varepsilon D_K$ ,  $\varepsilon^2 D_C$ ,  $\varepsilon^2 D_m$  – як і раніше, коефіцієнти просторово дифузійного перерозподілу відповідно антигенів, власних і донорських антитіл, плазматичних та уражених клітин,  $\varepsilon$  – малий параметр.

Розглянемо випадок, коли функціонування імунологічних

органів є повноцінним ( $\xi(m)=1$ ). Скориставшись методом кроків, зводимо розв'язок задачі (3.3)–(3.4) із запізненням до послідовності розв'язків задач без запізнення (вважатимемо, що система (3.3) є знерозміреною):

$$\left\{ \begin{array}{l} V'_{0,t} = (\beta - \gamma F_0 - \gamma_1 K_0) V_0 + \varepsilon D_V V''_{0,xx}, \\ C'_{0,t} = \alpha (F^0(x, t - \tau) + K^0(x, t - \tau)) V^0(x, t - \tau) - \mu_C (C_0 - C^*) + \\ \quad + \varepsilon^2 D_C C''_{0,xx}, \\ F'_{0,t} = \rho C_0 - (\mu_f + \eta \gamma V_0) F_0''_{xx} + \varepsilon D_F F''_{0,xx}, \\ K'_{0,t} = u - (\mu_k + \eta_1 \gamma_1 V_0) K_0 + \varepsilon D_K K''_{0,xx}, \\ m'_{0,t} = \sigma V_0 - \mu_m m_0 + \varepsilon^2 D_m m''_{0,xx}, \\ C_0(x, 0) = C^0(x), m_0(x, 0) = m^0(x), K_0(x, 0) = K^0(x, 0), \\ V_0(x, 0) = V^0(x, 0), F_0(x, 0) = F^0(x, 0), 0 \leq t \leq \tau; \end{array} \right. \quad (3.5)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} V'_{n,t} = (\beta - \gamma F_n - \gamma_1 K_n) V_n + \varepsilon D_V V''_{n,xx}, \\ C'_{n,t} = \alpha (F_{n-1}(x, t - \tau) + K_{n-1}(x, t - \tau)) V_{n-1}(x, t - \tau) - \mu_C (C_n - C^*) + \\ \quad + \varepsilon^2 D_C C''_{n,xx}, \\ F'_{n,t} = \rho C_n - (\mu_f + \eta \gamma V_n) F_n + \varepsilon D_F F''_{n,xx}, \\ K'_{n,t} = u - (\mu_k + \eta_1 \gamma_1 V_n) K_n + \varepsilon D_K K''_{n,xx}, \\ m'_{n,t} = \sigma V_n - \mu_m m_n + \varepsilon^2 D_m m''_{n,xx}, \\ C_n(x, n\tau) = C_{n-1}(x, n\tau), m_n(x, n\tau) = m_{n-1}(x, n\tau), \\ K_n(x, n\tau) = K_{n-1}(x, n\tau), V_n(x, n\tau) = V_{n-1}(x, n\tau), \\ F_n(x, n\tau) = F_{n-1}(x, n\tau), n\tau \leq t \leq (n+1)\tau, n=1, 2, \dots \end{array} \right. \quad (3.6)$$

Як і раніше, необхідний порядок гладкості відповідних розв'язків при  $t = \tau, t = 2\tau, \dots, t = n\tau, \dots$  забезпечуємо накладанням, крім звичайних умов гладкості щодо функцій (3.4) початкових умов моделі ще й умови їх узгодженості при  $t = -\tau, t = 0, \dots$  [20].

Аналогічно до попереднього, розв'язки задач (3.5)–(3.6) представимо формально у вигляді асимптотичних рядів

$$\begin{aligned}
 V_j(x,t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i V_{ij}(x,t) + R_{Nj}^V(x,t,\varepsilon), & C_j(x,t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i C_{ij}(x,t) + R_{Nj}^C(x,t,\varepsilon), \\
 F_j(x,t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i F_{ij}(x,t) + R_{Nj}^F(x,t,\varepsilon), & K_j(x,t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i K_{ij}(x,t) + R_{Nj}^K(x,t,\varepsilon), \\
 m_j(x,t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i m_{ij}(x,t) + R_{Nj}^m(x,t,\varepsilon) \text{ як збурення розв'язків відповідних} \\
 & \text{вироджених задач [20], де } j=0,1,\dots,n,\dots, V_{ij}(x,t), C_{ij}(x,t), F_{ij}(x,t), \\
 & K_{ij}(x,t), m_{ij}(x,t) \text{ – шукані функції (члени асимптотики), } R_{Nj}^V(x,t,\varepsilon), \\
 & R_{Nj}^C(x,t,\varepsilon), R_{Nj}^F(x,t,\varepsilon), R_{Nj}^K(x,t,\varepsilon), R_{Nj}^m(x,t,\varepsilon) \text{ – відповідні залишкові} \\
 & \text{члени. Застосувавши стандартну «процедуру порівнювання»} \\
 & \text{отримаємо такі задачі для знаходження функцій } V_{ij}(x,t), C_{ij}(x,t), \\
 & F_{ij}(x,t), K_{ij}(x,t), m_{ij}(x,t) \text{ (} i=0,1,\dots,N, j=0,1,\dots,n,\dots \text{):}
 \end{aligned}$$

$$\left\{ \begin{aligned}
 V_{0,0t}' &= (\beta - \gamma F_{0,0} - \gamma_1 K_{0,0}) V_{0,0}, \\
 C_{0,0t}' &= \alpha (F^0(x,t-\tau) + K^0(x,t-\tau)) V^0(x,t-\tau) - \mu_c (C_{0,0} - C^*), \\
 F_{0,0t}' &= \rho C_{0,0} - (\mu_f + \eta \gamma V_{0,0}) F_{0,0}, \\
 K_{0,0t}' &= u - (\mu_k + \eta_1 \gamma_1 V_{0,0}) F_{0,0}, \\
 m_{0,0t}' &= \sigma V_{0,0} - \mu_m m_{0,0}, \\
 C_{0,0}(x,0) &= C^0(x), m_{0,0}(x,0) = m^0(x), \\
 K_{0,0}(x,0) &= K^0(x,0), V_{0,0}(x,0) = V^0(x,0), \\
 F_{0,0}(x,0) &= F^0(x,0), 0 \leq t \leq \tau, \\
 & \dots \dots \dots
 \end{aligned} \right. \quad (3.7)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
 V_{i,0t}' = \beta V_{i,0} - \gamma(a_{0,0}F_{i,0} + b_{0,0}V_{i,0}) - \gamma_1(a_{0,0}K_{i,0} + c_{0,0}V_{i,0}) + \Phi_{V_{i,0}}, \\
 C_{i,0t}' = \alpha(a_{0,0}(x,t-\tau)(F_{i,0}(x,t-\tau) + K_{i,0}(x,t-\tau)) + \\
 + (b_{0,0}(x,t-\tau) + c_{0,0}(x,t-\tau)))V_{i,0}(x,t-\tau) - \mu_C C_{i,0} + \Phi_{C_{i,0}}, \\
 F_{i,0t}' = \rho C_{i,0} - \mu_f F_{i,0} - \eta\gamma(a_{0,0}F_{i,0} + b_{0,0}V_{i,0}) + \Phi_{F_{i,0}}, \\
 K_{i,0t}' = \mu_k K_{i,0} - \eta_1\gamma_1(a_{0,0}K_{i,0} + c_{0,0}V_{i,0}) + \Phi_{K_{i,0}}, \\
 m_{i,0t}' = \sigma V_{i,0} - \mu_m m_{i,0} + \Phi_{m_{i,0}}, \\
 C_{i,0}(x,0) = 0, m_{i,0}(x,0) = 0, K_{i,0}(x,0) = 0, V_{i,0}(x,0) = 0, \\
 F_{i,0}(x,0) = 0, 0 \leq t \leq \tau,
 \end{array} \right. \quad (3.8)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
 V_{0,n t}' = (\beta - \gamma F_{0,n} - \gamma_1 K_{0,n})V_{0,n}, \\
 C_{0,n t}' = \alpha(F_{0,n-1}(x,t-\tau) + K_{0,n-1}(x,t-\tau))V_{0,n-1}(x,t-\tau) - \mu_C(C_{0,n} - C^*), \\
 F_{0,n t}' = \rho C_{0,n} - (\mu_f + \eta\gamma V_{0,n})F_{0,n}, \\
 K_{0,n t}' = u - (\mu_k + \eta_1\gamma_1 V_{0,n})F_{0,n}, \\
 m_{0,n t}' = \sigma V_{0,n} - \mu_m m_{0,n}, \\
 C_{0,n}(x, n\tau) = C_{0,n-1}(x, n\tau), m_{0,n}(x, n\tau) = m_{0,n-1}(x, n\tau), \\
 K_{0,n}(x, n\tau) = K_{0,n-1}(x, n\tau), V_{0,n}(x, n\tau) = V_{0,n-1}(x, n\tau), \\
 F_{0,n}(x, n\tau) = F_{0,n-1}(x, n\tau), n\tau \leq t \leq (n+1)\tau, \\
 \dots\dots\dots
 \end{array} \right. \quad (3.9)$$



$$\begin{cases}
V_{i,n,t}' = \beta V_{i,n} - \gamma(a_{0,n} F_{i,n} + b_{0,n} V_{i,n}) - \gamma_1(a_{0,n} K_{i,n} + c_{0,n} V_{i,n}) + \Phi_{V_{i,n}}, \\
C_{i,n,t}' = \alpha(a_{0,n}(x,t-\tau)(F_{i,n-1}(x,t-\tau) + K_{i,n-1}(x,t-\tau)) + \\
+ (b_{0,n}(x,t-\tau) + c_{0,n}(x,t-\tau))V_{i,n-1}(x,t-\tau)) - \mu_C C_{i,n} + \Phi_{C_{i,n}}, \\
F_{i,n,t}' = \rho C_{i,n} - \mu_f F_{i,n} - \eta\gamma(a_{0,n} F_{i,n} + b_{0,n} V_{i,n}) + \Phi_{F_{i,n}}, \\
K_{i,n,t}' = \mu_k K_{i,n} - \eta_1\gamma_1(a_{0,n} K_{i,n} + c_{0,n} V_{i,n}) + \Phi_{K_{i,n}}, \\
m_{i,n,t}' = \sigma V_{i,n} - \mu_m m_{i,n} + \Phi_{m_{i,n}}, \\
C_{i,n}(x,n\tau) = C_{i,n-1}(x,n\tau), m_{i,n}(x,n\tau) = m_{i,n-1}(x,n\tau), \\
K_{i,n}(x,n\tau) = K_{i,n-1}(x,n\tau), V_{i,n}(x,n\tau) = V_{i,n-1}(x,n\tau), \\
F_{i,n}(x,n\tau) = F_{i,n-1}(x,n\tau), n\tau \leq t \leq (n+1)\tau,
\end{cases} \quad (3.10)$$

де  $a_{0,j}(x,t) = V_{0,j}(x,t)$ ,  $b_{0,j}(x,t) = F_{0,j}(x,t)$ ,  $c_{0,j}(x,t) = K_{0,j}(x,t)$ ;  $\Phi_{V_{1,j}}(x,t) = D_V V_{0,j}''_{xx}(x,t)$ ,  $\Phi_{F_{1,j}}(x,t) = D_F F_{0,j}''_{xx}(x,t)$ ,  $\Phi_{K_{1,j}}(x,t) = D_K K_{0,j}''_{xx}(x,t)$ ;  $\Phi_{C_{i,j}}(x,t) = \sum_{k=1}^{i-1} \alpha V_{k,j}(x,t-\tau)(F_{i-k,j}(x,t-\tau) + K_{i-k,j}(x,t-\tau)) + D_C C_{i-2,j}''_{xx}(x,t)$ ,  $\Phi_{V_{i,j}}(x,t) = -\gamma \sum_{k=1}^{i-1} V_{k,j}(x,t) F_{i-k,j}(x,t) + D_V V_{i-1,j}''_{xx}(x,t)$ ,  $\Phi_{F_{i,j}}(x,t) = D_F \times$   
 $\times F_{i-1,j}''_{xx}(x,t) - \sum_{k=1}^{i-1} \eta\gamma V_{k,j}(x,t) F_{i-k,j}(x,t)$ ,  $\Phi_{K_{i,j}}(x,t) = D_K K_{i-1,j}''_{xx}(x,t) -$   
 $-\sum_{k=1}^{i-1} \eta_1\gamma_1 V_{k,j}(x,t) K_{i-k,j}(x,t)$ .

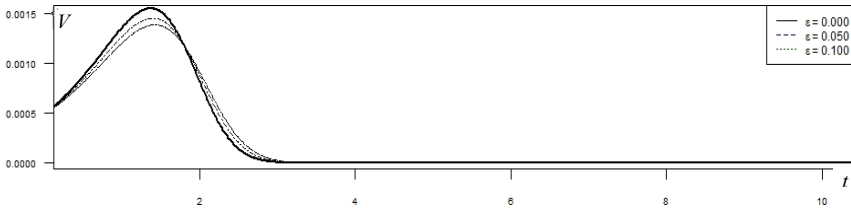


Рис. 3.1. Динаміка концентрації антигенів в епіцентрі зараження згідно моделі (3.3)–(3.4) в умовах гострої форми інфекційного захворювання при різних інтенсивності дифузійного впливу

На рис. 3.1 представлено прогнозу динаміку концентрації антигенів  $V(x,t)$  при інфекційному захворюванні у гострій формі в

епіцентрі зараження згідно моделі (3.3)–(3.4) за умови нерівномірного початкового розподілу антигенів в зоні зараження та різних значеннях модельної інтенсивності (параметра  $\varepsilon$ ) дифузійного «перерозподілу». Як і в попередньому випадку тут приймалося, що донорські антитіла надходять в організм зі сталою швидкістю ( $u(x,t)=const$ ) та рівномірно в ньому розподіляється. Наведені результати демонструють зменшення в епіцентрі зараження значень максимальної концентрації антигенів зі збільшенням інтенсивності дифузійного «перерозподілу». Зазначимо, що відповідним чином змінюється і динаміка інших діючих факторів захворювання. Таким чином, модельне урахування дифузійного перерозподілу діючих факторів спричиняє менш «гостре» прогнозне протікання інфекційного захворювання, що згідно традиційного підходу досягається збільшенням інтенсивності введення донорських антитіл.

На рис. 3.2 представлені модельні просторово часові зміни концентрацій антигенів з розвитком інфекційного захворювання у хронічній формі у випадках, коли відсутнє (рис. 3.2, а) та наявне (рис. 3.2, б) урахування малих дифузійних впливів. В обох випадках приймалося, що має місце нерівномірний початковий розподіл концентрації антигенів (наявний окремий осередок зараження), а введення донорських антитіл є рівномірно розподіленим та здійснюється зі сталою інтенсивністю. Наведені результати ілюструють модельне зниження загальної «гостроти» протікання захворювання, а також значення максимальної концентрації

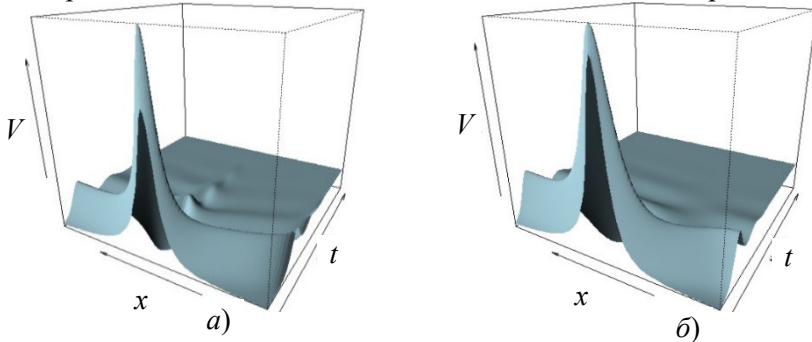


Рис. 3.2. Просторово часова динаміка концентрації антигенів за умови

$$V^0(x,0) = \delta / (1 + (x - \lambda)^2) : \text{а) } \varepsilon = 0; \text{ б) } \varepsilon = 0.075$$

антигенів в епіцентрі зараження внаслідок їх дифузійного перерозподілу.

Наведені результати комп'ютерного моделювання ілюструють, як і в попередніх випадках, зниження прогностичного значення максимальної концентрації антигенів в епіцентрі зараження за рахунок їх дифузійного «перерозподілу». Отже, їх подальша нейтралізація потребуватиме меншу кількість донорських антитіл, які вводяться в організм. Таким чином, у рамках даної моделі «гострота» протікання інфекційного захворювання знизиться, а ефективність імунотерапії підвищиться.

### 3.2. Моделювання малих просторово розподілених впливів на динаміку інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії

Зазначимо, що здійснення процедур імунотерапії не обмежує усі способи лікування інфекційних захворювань. Для зменшення рівня патогенних антигенів в організмі використовують і інші відмінні від імунобіологічних фармакологічні лікарські препарати, застосування яких може, зокрема, пригнічувати природну реакцію імунної системи на збудників відповідного захворювання.

Модифікуємо базову модель інфекційного захворювання шляхом введення, окрім додаткових компонент, які описують малі дифузійні збурення («перерозподіли»), ще й членів, які описують вплив на динаміку захворювання введених в організм фармакологічних лікарських препаратів, що пригнічують ріст популяції антигенів та впливають на функціонування імунної системи. Відповідну просторово-часову динаміку модельних факторів інфекційного захворювання в області  $G_Z = \{(x, t) : -\infty < x < +\infty; 0 < t < +\infty\}$  опишемо такою системою диференціальних рівнянь із запізненням:

$$\begin{aligned}
 V_t' &= (\beta - \gamma F)V - \gamma_0 VW + \varepsilon D_V V_{xx}'' , \\
 C_t' &= \xi(m)\alpha V(x, t - \tau)F(x, t - \tau) - \mu_C(C - C^*) - \varepsilon^2 \gamma_1 CW + \varepsilon^2 D_C C_{xx}'' , \\
 F_t' &= \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V)F - \varepsilon^2 \gamma_2 FW + \varepsilon D_F F_{xx}'' , \\
 W_t' &= \omega - \beta_1 W - \gamma_0 VW + \varepsilon D_W W_{xx}'' , \\
 m_t' &= \sigma V - \mu_m m + \varepsilon^2 \gamma_3 mW + \varepsilon^2 D_m m_{xx}'' ,
 \end{aligned} \tag{3.11}$$

за умов

$$\begin{aligned} C(x, t_0) &= C^*(x), \quad m(x, t_0) = m^0(x), \quad W(x, t_0) = W^0(x), \\ V(x, \tilde{t}) &= V^0(x, \tilde{t}), \quad F(x, \tilde{t}) = F^*(x, \tilde{t}), \quad t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0, \end{aligned} \quad (3.12)$$

де  $W = W(x, t)$  – концентрація в організмі деякої речовини типу фармакологічного лікарського препарату,  $\gamma_0$  – коефіцієнт, що враховує ефект взаємодії елементів речовини типу фармакологічного лікарського препарату з антигенами,  $\varepsilon^2 \gamma_1$ ,  $\varepsilon^2 \gamma_2$  – коефіцієнти, що описують взаємодію (зокрема, пригнічення) речовини типу фармакологічного лікарського препарату з відповідно плазматичними клітинами та антитілами,  $\varepsilon^2 \gamma_3$  – коефіцієнт, що описує руйнування (відновлення) клітин органу-мішені в результаті взаємодії з речовиною типу фармакологічного лікарського препарату,  $\omega = \omega(x, t)$  – концентрація речовини типу фармакологічного лікарського препарату, що підтримується в організмі,  $\beta_1$  – швидкість виведення з організму речовини типу фармакологічного лікарського препарату,  $\varepsilon D_V$ ,  $\varepsilon D_F$ ,  $\varepsilon^2 D_C$ ,  $\varepsilon^2 D_m$ ,  $\varepsilon D_W$  – коефіцієнти дифузійного перерозподілу діючих факторів процесу,  $\varepsilon$  – малий параметр.

Як і раніше, на початку розглянемо випадок некритичних концентрацій антигенів, зокрема, коли  $\xi(m) = 1$ . Тоді розв'язок задачі (3.11)–(3.12) із запізненням зводимо до послідовності задач без запізнення [14] (вважаємо, що система (3.11) є знерозміреною):

$$\left\{ \begin{aligned} V'_{0t} &= (\beta - \gamma F_0) V_0 - \gamma_0 V_0 W_0 + \varepsilon D_V V''_{0xx}, \\ C'_{0t} &= \alpha V^0(x, t - \tau) F^0(x, t - \tau) - \mu_c (C_0 - C^*) - \varepsilon^2 \gamma_1 C_0 W_0 + \varepsilon^2 D_C C''_{0xx}, \\ F'_{0t} &= \rho C_0 - (\mu_f + \eta \gamma V_0) F_0 - \varepsilon^2 \gamma_2 F_0 W_0 + \varepsilon D_F F''_{0xx}, \\ W'_{0t} &= \omega - \beta_1 W_0 - \gamma_0 V_0 W_0 + \varepsilon D_W W''_{0xx}, \\ m'_{0t} &= \sigma V_0 - \mu_m m_0 + \varepsilon^2 \gamma_3 m_0 W_0 + \varepsilon^2 D_m m''_{0xx}, \\ C_0(x, t_0) &= C^0(x), \quad m_0(x, t_0) = m^0(x), \quad W_0(x, t_0) = W^0(x), \\ V_0(x, t_0) &= V^0(x, t_0), \quad F_0(x, t_0) = F^0(x, t_0), \quad t_0 \leq t \leq t_0 + \tau; \end{aligned} \right. \quad (3.13)$$

$$\begin{cases}
V'_{nt} = (\beta - \gamma F_n) V_n - \gamma_0 V_n W_n + \varepsilon D_V V''_{nxx}, \\
C'_{nt} = \alpha V_{n-1}(x, t - \tau) F_{n-1}(x, t - \tau) - \mu_C (C_n - C^*) - \varepsilon^2 \gamma_1 C_n W_n + \varepsilon^2 D_C C''_{nxx}, \\
F'_{nt} = \rho C_n - (\mu_f + \eta \gamma V_n) F_n - \varepsilon^2 \gamma_2 F_n W_n + \varepsilon D_F F''_{nxx}, \\
W'_{nt} = \omega - \beta_1 W_n - \gamma_0 V_n W_n + \varepsilon D_W W''_{nxx}, \\
m'_{nt} = \sigma V_n - \mu_m m_n + \varepsilon^2 \gamma_3 m_n W_n + \varepsilon^2 D_m m''_{nxx}, \\
C_n(x, t_0 + n\tau) = C_{n-1}(x, t_0 + n\tau), m_n(x, t_0 + n\tau) = m_{n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
W_n(x, t_0 + n\tau) = W_{n-1}(x, t_0 + n\tau), V_n(x, t_0 + n\tau) = V_{n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
F_n(x, t_0 + n\tau) = F_{n-1}(x, t_0 + n\tau), t_0 + n\tau \leq t \leq t_0 + (n+1)\tau, n=1, 2, \dots
\end{cases} \quad (3.14)$$

Як і раніше, достатню гладкість відповідних розв'язків при  $t=t_0+\tau$ ,  $t=t_0+2\tau$ , ...,  $t=t_0+n\tau$ , ... забезпечимо накладанням додаткових умов їх узгодженості при  $t=t_0-\tau$ ,  $t=t_0$ , ... [14].

Розв'язки задач (3.13)–(3.14), аналогічно до попереднього, формально представимо у вигляді асимптотичних рядів [14]

$$\begin{aligned}
V_j(x, t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i V_{ij}(x, t) + R_{Nj}^V(x, t, \varepsilon), \\
C_j(x, t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i C_{ij}(x, t) + R_{Nj}^C(x, t, \varepsilon), \\
F_j(x, t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i F_{ij}(x, t) + R_{Nj}^F(x, t, \varepsilon), \\
W_j(x, t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i W_{ij}(x, t) + R_{Nj}^W(x, t, \varepsilon), \\
m_j(x, t) &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i m_{ij}(x, t) + R_{Nj}^m(x, t, \varepsilon),
\end{aligned}$$

де  $j=0, 1, \dots, n, \dots$ ,  $V_{ij}(x, t)$ ,  $C_{ij}(x, t)$ ,  $F_{ij}(x, t)$ ,  $W_{ij}(x, t)$ ,  $m_{ij}(x, t)$  – шукані функції (члени асимптотики),  $R_{Nj}^V(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{Nj}^C(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{Nj}^F(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{Nj}^W(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{Nj}^m(x, t, \varepsilon)$  – відповідні залишкові члени. Після підстановки асимптотичних рядів та виконання стандартної процедури прирівнювання отримаємо такі задачі для визначення функцій  $V_{ij}(x, t)$ ,  $C_{ij}(x, t)$ ,  $F_{ij}(x, t)$ ,  $W_{ij}(x, t)$ ,  $m_{ij}(x, t)$  ( $i=0, 1, \dots, N$ ,  $j=0, 1, \dots, n, \dots$ ):

$$\begin{cases}
V'_{0,0t} = (\beta - \gamma F_{0,0} - \gamma_0 W_{0,0}) V_{0,0}, \\
C'_{0,0t} = \alpha V^0(x, t - \tau) F^0(x, t - \tau) - \mu_C (C_{0,0} - C^*), \\
F'_{0,0t} = \rho C_{0,0} - (\mu_f + \eta \gamma V_{0,0}) F_{0,0}, \\
W'_{0,0t} = \omega - \beta_1 W_{0,0} - \gamma_0 V_{0,0} W_{0,0}, \\
m'_{0,0t} = \sigma V_{0,0} - \mu_m m_{0,0}, \\
C_{0,0}(x, t_0) = C^0(x), m_{0,0}(x, t_0) = m^0(x), W_{0,0}(x, t_0) = W^0(x), \\
V_{0,0}(x, t_0) = V^0(x, t_0), F_{0,0}(x, t_0) = F^0(x, t_0), t_0 \leq t \leq t_0 + \tau,
\end{cases} \quad (3.15)$$

$$\begin{cases}
V'_{1,0t} = \beta V_{1,0} - \gamma(a_{0,0} F_{1,0} + b_{0,0} V_{1,0}) - \gamma_0(a_{0,0} W_{1,0} + c_{0,0} V_{1,0}) + \Phi_{V_{1,0}}, \\
C'_{1,0t} = \alpha(a_{0,0} F_{1,0}(x, t - \tau) + b_{0,0} V_{1,0}(x, t - \tau)) - \mu_C C_{1,0}, \\
F'_{1,0t} = \rho C_{1,0} - \mu_f F_{1,0} - \eta \gamma(a_{0,0} F_{1,0} + b_{0,0} V_{1,0}) + \Phi_{F_{1,0}}, \\
W'_{1,0t} = -\beta_1 W_{1,0} - \gamma_0(a_{0,0} W_{1,0} + c_{0,0} V_{1,0}) + \Phi_{W_{1,0}}, \\
m'_{1,0t} = \sigma V_{1,0} - \mu_m m_{1,0}, \\
C_{1,0}(x, t_0) = 0, m_{1,0}(x, t_0) = 0, W_{1,0}(x, t_0) = 0, \\
V_{1,0}(x, t_0) = 0, F_{1,0}(x, t_0) = 0, t_0 \leq t \leq t_0 + \tau,
\end{cases} \quad (3.16)$$

---


$$\begin{cases}
V'_{i,0t} = \beta V_{i,0} - \gamma(a_{0,0} F_{i,0} + b_{0,0} V_{i,0}) - \gamma_0(a_{0,0} W_{i,0} + c_{0,0} V_{i,0}) + \Phi_{V_{i,0}}, \\
C'_{i,0t} = \alpha(a_{0,0} F_{i,0}(x, t - \tau) + b_{0,0} V_{i,0}(x, t - \tau)) - \mu_C C_{i,0} + \Phi_{C_{i,0}}, \\
F'_{i,0t} = \rho C_{i,0} - \mu_f F_{i,0} - \eta \gamma(a_{0,0} F_{i,0} + b_{0,0} V_{i,0}) + \Phi_{F_{i,0}}, \\
W'_{i,0t} = -\beta_1 W_{i,0} - \gamma_0(a_{0,0} W_{i,0} + c_{0,0} V_{i,0}) + \Phi_{W_{i,0}}, \\
m'_{i,0t} = \sigma V_{i,0} - \mu_m m_{i,0} + \Phi_{m_{i,0}}, \\
C_{i,0}(x, t_0) = 0, m_{i,0}(x, t_0) = 0, W_{i,0}(x, t_0) = 0, \\
V_{i,0}(x, t_0) = 0, F_{i,0}(x, t_0) = 0, t_0 \leq t \leq t_0 + \tau,
\end{cases} \quad (3.17)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
V'_{0,nt} = (\beta - \gamma F_{0,n} - \gamma_0 W_{0,n}) V_{0,n}, \\
C'_{0,nt} = \alpha V_{0,n-1}(x, t - \tau) F_{0,n-1}(x, t - \tau) - \mu_C (C_{0,n} - C^*), \\
F'_{0,nt} = \rho C_{0,n} - (\mu_f + \eta \gamma V_{0,n}) F_{0,n}, \\
W'_{0,nt} = \omega - \beta_1 W_{0,n} - \gamma_0 V_{0,n} W_{0,n}, \\
m'_{0,nt} = \sigma V_{0,n} - \mu_m m_{0,n}, \\
C_{0,n}(x, t_0 + n\tau) = C_{0,n-1}(x, t_0 + n\tau), m_{0,n}(x, t_0 + n\tau) = m_{0,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
W_{0,n}(x, t_0 + n\tau) = W_{0,n-1}(x, t_0 + n\tau), V_{0,n}(x, t_0 + n\tau) = V_{0,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
F_{0,n}(x, t_0 + n\tau) = F_{0,n-1}(x, t_0 + n\tau), t_0 + n\tau \leq t \leq t_0 + (n+1)\tau,
\end{array} \right. \quad (3.18)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
V'_{1,nt} = \beta V_{1,n} - \gamma (a_{0,n} F_{1,n} + b_{0,n} V_{1,n}) - \gamma_0 (a_{0,n} W_{1,n} + c_{0,n} V_{1,n}) + \Phi_{V_{1,n}}, \\
C'_{1,nt} = \alpha (a_{0,n} F_{1,n-1}(x, t - \tau) + b_{0,n} V_{1,n-1}(x, t - \tau)) - \mu_C C_{1,n}, \\
F'_{1,nt} = \rho C_{1,n} - \mu_f F_{1,n} - \eta \gamma (a_{0,n} F_{1,n} + b_{0,n} V_{1,n}) + \Phi_{F_{1,n}}, \\
W'_{1,nt} = -\beta_1 W_{1,n} - \gamma_0 (a_{0,n} W_{1,n} + c_{0,n} V_{1,n}) + \Phi_{W_{1,n}}, \\
m'_{1,nt} = \sigma V_{1,n} - \mu_m m_{1,n}, \\
C_{1,n}(x, t_0 + n\tau) = C_{1,n-1}(x, t_0 + n\tau), m_{1,n}(x, t_0 + n\tau) = m_{1,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
W_{1,n}(x, t_0 + n\tau) = W_{1,n-1}(x, t_0 + n\tau), V_{1,n}(x, t_0 + n\tau) = V_{1,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
F_{1,n}(x, t_0 + n\tau) = F_{1,n-1}(x, t_0 + n\tau), t_0 + n\tau \leq t \leq t_0 + (n+1)\tau,
\end{array} \right. \quad (3.19)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
V'_{i,nt} = \beta V_{i,n} - \gamma (a_{0,n} F_{i,n} + b_{0,n} V_{i,n}) - \gamma_0 (a_{0,n} W_{i,n} + c_{0,n} V_{i,n}) + \Phi_{V_{i,n}}, \\
C'_{i,nt} = \alpha (a_{0,n} F_{i,n-1}(x, t - \tau) + b_{0,n} V_{i,n-1}(x, t - \tau)) - \mu_C C_{i,n} + \Phi_{C_{i,n}}, \\
F'_{i,nt} = \rho C_{i,n} - \mu_f F_{i,n} - \eta \gamma (a_{0,n} F_{i,n} + b_{0,n} V_{i,n}) + \Phi_{F_{i,n}}, \\
W'_{i,nt} = -\beta_1 W_{i,n} - \gamma_0 (a_{0,n} W_{i,n} + c_{0,n} V_{i,n}) + \Phi_{W_{i,n}}, \\
m'_{i,nt} = \sigma V_{i,n} - \mu_m m_{i,n} + \Phi_{m_{i,n}}, \\
C_{i,n}(x, t_0 + n\tau) = C_{i,n-1}(x, t_0 + n\tau), m_{i,n}(x, t_0 + n\tau) = m_{i,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
W_{i,n}(x, t_0 + n\tau) = W_{i,n-1}(x, t_0 + n\tau), V_{i,n}(x, t_0 + n\tau) = V_{i,n-1}(x, t_0 + n\tau), \\
F_{i,n}(x, t_0 + n\tau) = F_{i,n-1}(x, t_0 + n\tau), t_0 + n\tau \leq t \leq t_0 + (n+1)\tau,
\end{array} \right. \quad (3.20)$$

де  $a_{0,j}(x, t) = V_{0,j}(x, t)$ ,  $b_{0,j}(x, t) = F_{0,j}(x, t)$ ,  $c_{0,j}(x, t) = W_{0,j}(x, t)$ ;  $\Phi_{V_{1,j}}(x, t) = D_V \frac{\partial^2 V_{0,j}(x, t)}{\partial x^2}$ ,  $\Phi_{F_{1,j}}(x, t) = D_F \frac{\partial^2 F_{0,j}(x, t)}{\partial x^2}$ ,  $\Phi_{W_{1,j}}(x, t) = D_W \frac{\partial^2 W_{0,j}(x, t)}{\partial x^2}$ ;

$$\begin{aligned}
\Phi_{V_{i,j}}(x,t) &= -\gamma \sum_{k=1}^{i-1} V_{k,j}(x,t) F_{i-k,j}(x,t) + D_V \frac{\partial^2 V_{i-1,j}(x,t)}{\partial x^2}, & \Phi_{C_{i,j}}(x,t) &= \\
&= \sum_{k=1}^{i-1} (\alpha V_{k,j}(x,t-\tau) F_{i-k,j}(x,t-\tau) - \gamma_1 C_{k-1,j}(x,t) W_{i-k-1,j}(x,t)) + D_C \frac{\partial^2 C_{i-2,j}(x,t)}{\partial x^2}, \\
\Phi_{F_{i,j}}(x,t) &= -\sum_{k=1}^{i-1} (\eta \gamma V_{k,j}(x,t) F_{i-k,j}(x,t) + \gamma_2 F_{k-1,j}(x,t) W_{i-k-1,j}(x,t)) + D_F \times \\
&\times \frac{\partial^2 F_{i-1,j}(x,t)}{\partial x^2}, & \Phi_{W_{i,j}}(x,t) &= -\beta_1 W_{i-1,j}(x,t) - \gamma_0 \sum_{k=1}^{i-1} V_{k,j}(x,t) W_{i-k,j}(x,t) + \\
&+ D_W \frac{\partial^2 W_{i-1,j}(x,t)}{\partial x^2}, & \Phi_{m_{i,j}}(x,t) &= \gamma_3 \sum_{k=1}^{i-1} m_{k-1,j}(x,t) W_{i-k-1,j}(x,t) + D_m \frac{\partial^2 m_{i-2,j}(x,t)}{\partial x^2}, \\
i &= 2, 3, \dots, N, \quad j = 0, 1, \dots, n, \dots
\end{aligned}$$

На рис. 3.3 продемонстровано вплив сили взаємодії елементів речовини типу лікарського препарату з антигенами (величини коефіцієнта  $\gamma_0$ ) на модельну просторово часову динаміку концентрацій антигенів з розвитком інфекційного захворювання в хронічній формі згідно моделі (3.1)–(3.2) при нерівномірному у просторі початковому розподілі концентрації антигенів (має місце окремих осередок зараження організму антигенами). Приймалося, що речовина типу лікарського препарату у початковий момент часу розподілена рівномірно і надходить в організм зі сталою швидкістю ( $\omega(x,t)=\omega_0$ ) протягом усього часу, а також відсутня взаємодія цієї речовини з антитілами, плазматичними клітинами та клітинами органу-мішені. Представлені результати ілюструють зміну характеру протікання модельного процесу захворювання: при малій силі взаємодії лікарського препарату з антигенами ( $\gamma_0=0,005$ ) модельна динаміка зміни концентрації антигенів близька до хронічної форми, а при значній силі взаємодії ( $\gamma_0=0,050$ ) – до гострої форми.

На рис. 3.4 представлено просторово часові динаміки концентрацій антигенів  $V(x,t)$  з розвитком інфекційного захворювання в хронічній формі згідно моделі (3.11)–(3.12) за умови їх рівномірного у просторі початкового розподілу  $V(x,\tilde{t})=V^0(\tilde{t})$ ,  $t_0-\tau \leq \tilde{t} \leq t_0$  та нерівномірного початкового розподілу концентрації речовини типу лікарського препарату  $W^0(x,t_0)$  (має місце окремих осередок



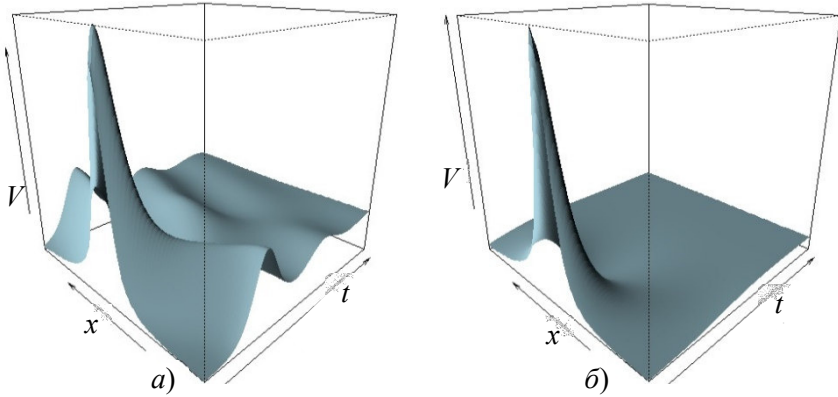


Рис. 3.3. Просторово часова динаміка рівня концентрації антигенів за умови  $V^0(x,t_0)=\delta/(1+(x-\lambda)^2)$ ,  $W(x,t_0)=W^0$ : а)  $\gamma_0=0,005$ ;  
б)  $\gamma_0=0,050$

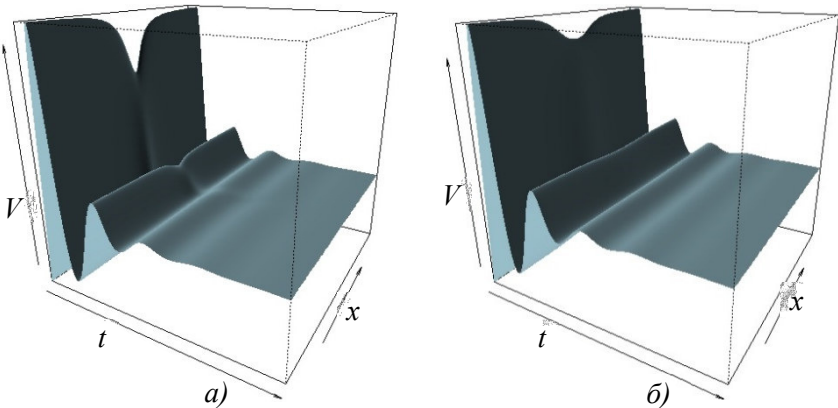


Рис. 3.4. Просторово часова динаміка рівня концентрації антигенів за умови  $V(x,\tilde{t})=V^0(\tilde{t})$ ,  $W^0(x)=\delta/(1+(x-\lambda)^2)$ : а)  $\varepsilon=0$ ; б)  $\varepsilon=0.05$

введення препарату) без урахування (рис. 3.4, а) та з урахуванням (рис. 3.4, б) малих просторово розподілених дифузійних впливів. Також приймалося, що  $\omega(x,t)=0$ , тобто здійснюється лише разове введення в організм речовини типу лікарського препарату у початковий момент часу. Зазначимо, що урахування навіть малих просторово розподілених дифузійних впливів в (3.11)–(3.12)

призводить до характерних змін у відповідній модельній динаміці процесів інфекційного захворювання. Результати числових експериментів демонструють різке зниження модельного рівня концентрації антигенів в осередку введення лікарського препарату при відсутності ( $\varepsilon=0$ ) дифузійного перерозподілу відповідної речовини та хоч і менш різке зменшення концентрації антигенів, проте на більш широкій ділянці за рахунок наявного дифузійного перерозподілу ( $\varepsilon=0,05$ ) введеної лікувальної речовини.

На рис. 3.5 представлені приклади модельних просторово часових змін концентрацій антигенів  $V(x,t)$  при інфекційному захворюванні у хронічній формі у випадках без урахування (рис. 3.5, а) та з урахуванням (рис. 3.5, б) малих просторово розподілених дифузійних впливів за умов, що початковий розподіл концентрації антигенів є нерівномірним у просторі  $V(x,t_0)=V^0(x)$  (має місце окремий осередок зараження організму антигенами), а початковий розподіл концентрації речовини типу лікарського препарату  $W(x,t_0)$  є рівномірним. Приймалося також, що така речовина надходить в організм зі сталою швидкістю ( $w(x,t)=w_0$ ) протягом усього часу. Наведені результати числових експерименти демонструють зниження максимального рівня концентрації антигенів в осередку зараження внаслідок дифузійного перерозподілу антигенів від місць з їх високою концентрацією у місця з меншою концентрацією.

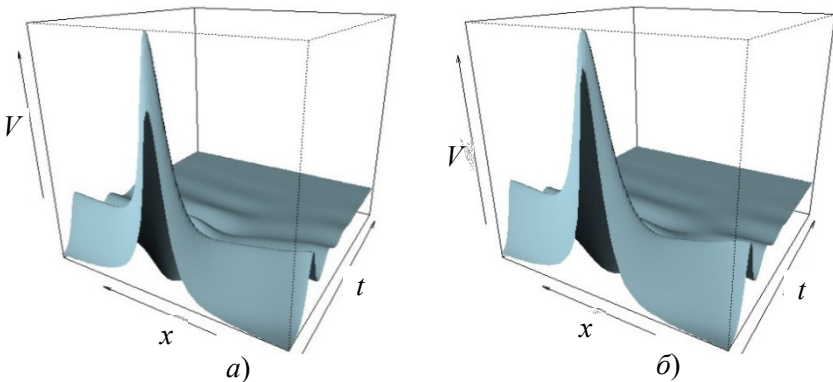


Рис. 3.5. Просторово часова динаміка рівня концентрації антигенів за умови  $V^0(x,t_0)=\delta/(1+(x-\lambda)^2)$ ,  $W(x,t_0)=W^0$ : а)  $\varepsilon=0$ ; б)  $\varepsilon=0.05$

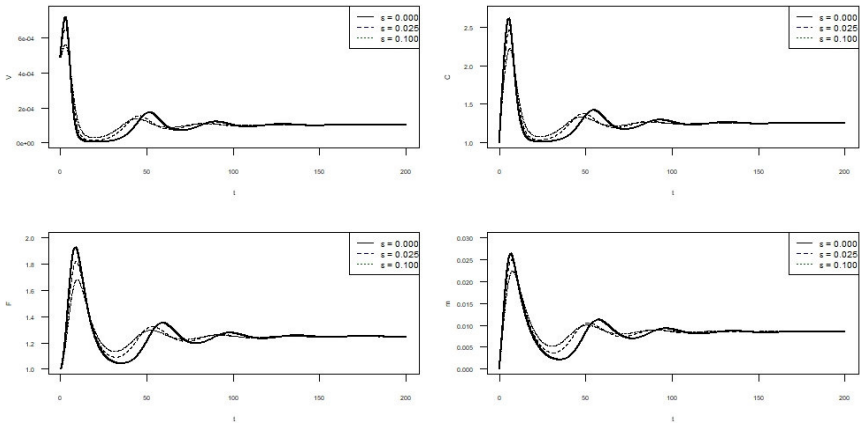


Рис. 3.6. Динаміка основних діючих факторів моделі (4)–(5) інфекційного захворювання у хронічній формі при різних рівнях інтенсивності дифузійного впливу

На рис. 3.6 продемонстровано зміну модельної динаміки діючих факторів інфекційного захворювання у хронічній формі в епіцентрі зараження за умови застосування фармакотерапії в залежності від інтенсивності дифузійного перерозподілу (значення параметра  $\varepsilon$ ). Представлені результати ілюструють зменшення максимальних значень концентрації антигенів в епіцентрі зараження зі зростанням інтенсивності дифузійного перерозподілу. Відповідним чином змінюється і динаміка концентрацій антитіл, плазматичних і уражених антигеном клітин, що, згідно моделі, свідчить про зниження «гостроти» протікання інфекційного захворювання.

Отримана в результаті числових експериментів модельна просторово часова динаміка основних діючих факторів інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії загалом узгоджується з класичною модельною динамікою інфекційного захворювання в хронічній формі. Концентрація антигенів зростає до деякого максимального рівня, що призводить до збільшення концентрації плазматичних клітин та антигенів, внаслідок взаємодії антитіл та антигенів концентрація останніх знижується і з часом встановлюється на деякому стаціонарному рівні. В результаті урахування у моделі дифузійних компонент процесу концентрація антигенів в епіцентрі зараження знижуватиметься ще й за рахунок

їх дифузійного «перерозподілу». Зі збільшенням модельної інтенсивності дифузійного «перерозподілу» швидкість зміни концентрації антигенів зменшиться, що зумовлює зменшення і гостроти імунної відповіді організму, а в деяких випадках призводить до забезпечення умови не перевищення рівня  $V^*$  імунологічного бар'єру.

### 3.3. Моделювання впливу дифузійних збурень на динаміку інфекційного захворювання з урахуванням температурної реакції організму

Окрім імунітету гуморального і клітинного типу достатньо важливим елементом в системі захисту організму є механізм підвищення температури, запуск якого також спричинюється виявленням в організмі, зокрема, патогенних мікроорганізмів. Відомо [2; 3], що підвищення температури організму призводить як до зменшення темпів розмноження хвороботворних мікроорганізмів та зниження їх здатності проникати в клітини, так і до підвищення активності ферментів, що стимулюють імунологічну реактивність.

Модифікуємо базову модель інфекційного захворювання для урахування дифузійних збурень в умовах температурної реакції організму. Опишемо відповідну просторово-часову динаміку процесу інфекційного захворювання в області  $G = \{(x, t) : x \in R, t \in R_+\}$  такою сингулярно-збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь (із запізненням  $\tau$ ):

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_1}{\partial t} &= w_1 + (\beta(u_5) - \gamma u_3) u_1 + \varepsilon D_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial u_2}{\partial t} &= \xi(u_4) \alpha(u_5) u_3 (t - \tau) u_1 (t - \tau) - \mu_c (u_2 - u_2^*) + \varepsilon^2 D_2 \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial u_3}{\partial t} &= w_2 + \rho u_2 - (\mu_f + \eta \gamma u_1) u_3 + \varepsilon D_3 \frac{\partial^2 u_3}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial u_4}{\partial t} &= \sigma u_1 - \mu_m u_4 + \varepsilon^2 D_4 \frac{\partial^2 u_4}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial u_5}{\partial t} &= \alpha_T u_1 u_3 - \mu_T (u_5 - u_5^*) + \varepsilon D_5 \frac{\partial^2 u_5}{\partial x^2} \end{aligned} \quad (3.21)$$

за умов

$$\begin{aligned} u_2|_{t=0} &= u_2^0(x), u_4|_{t=0} = u_4^0(x), u_5|_{t=0} = u_5^0(x), \\ u_1|_{t=\tilde{t}} &= u_1^0(x, \tilde{t}), u_3|_{t=\tilde{t}} = u_3^0(x, \tilde{t}), -\tau \leq \tilde{t} \leq 0, \end{aligned} \quad (3.22)$$

де  $u_1(x, t)$ ,  $u_2(x, t)$ ,  $u_3(x, t)$ ,  $u_4(x, t)$ ,  $u_5(x, t)$  – відповідно концентрації антигенів, плазматичних клітин, антитіл, значення відносної характеристики ураження органу та температура в точці  $x$  в момент часу  $t$ ,  $\beta(u_5) = \beta_0 / (1 + \beta_1(u_5 - u_5^*))$  – темп розмноження антигенів, що зменшується зі збільшенням температури організму,  $\beta_1 = \text{const} > 0$ ;  $\alpha(u_5) = \alpha_0(1 + \alpha_1(u_5 - u_5^*))$  – коефіцієнт стимулювання імунної системи, що лінійно залежить від температури організму,  $\alpha_1 = \text{const} > 0$ ;  $u_2^*$  – рівень концентрації плазматичних клітин у здоровому організмі;  $u_5^*(x)$  – розподіл температури в здоровому організмі;

$$\alpha_T = \begin{cases} 0, & u_1 u_3 < (u_1 u_3)^*, \\ \alpha_T^*, & u_1 u_3 \geq (u_1 u_3)^*, \end{cases}$$

$(u_1 u_3)^*$  – порогове значення  $u_1 u_3$ -комплексів, при якому підвищення температури ще не стимулюється,  $\alpha_T^* = \text{const} > 0$ ;  $\varepsilon D_1$ ,  $\varepsilon D_3$ ,  $\varepsilon^2 D_2$ ,  $\varepsilon^2 D_4$ ,  $\varepsilon D_5$  – коефіцієнти просторово дифузійного розсіювання відповідно антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин, теплопровідності,  $\varepsilon$  – малий параметр;  $u_2^0(x)$ ,  $u_4^0(x)$ ,  $u_1^0(x, \tilde{t})$ ,  $u_3^0(x, \tilde{t})$ ,  $u_5^0(x)$  – обмежені достатньо гладкі функції. Функція

$$\xi(u_4) = \begin{cases} 1, & 0 \leq u_4 \leq u_4^*, \\ \xi^*(u_4), & u_4^* < u_4 \leq 1 \end{cases}$$

призначена для урахування ефекту зниження ефективності функціонування імунологічного органу при його значному ураженні, де  $u_4^*$  – максимальне значення міри ураження імунологічного органу, при якому ще забезпечується його нормальна робота,  $\xi^*(u_4)$  – монотонно спадна неперервно диференційована на проміжку  $(u_4^*; 1)$  функція, така, що  $\xi^*(u_4^*) = 1$ ,  $\xi^*(1) = 0$ . Функції  $w_1(x, t)$ ,  $w_2(x, t)$  призначені для опису, зокрема, зосереджених змін концентрацій антигенів та антитіл [13; 14; 23]. Представимо їх у вигляді точково-імпульсних функцій джерела з максимальними значеннями

відповідно в точках  $x_s^1, x_s^2$  у моменти часу  $t_s^1, t_s^2$ :

$$w_1(x,t) = \sum_{s=1}^{n_1} A_s^1 e^{-\alpha_s^1(x-x_s^1)^2} e^{-\beta_s^1(t-t_s^1)^2},$$

$$w_2(x,t) = \sum_{s=1}^{n_2} A_s^2 e^{-\alpha_s^2(x-x_s^2)^2} e^{-\beta_s^2(t-t_s^2)^2}.$$
(3.23)

Будемо надалі вважати, що система (3.21) є знерозміреною. Аналогічно до попереднього, методом кроків зведемо розв'язок задачі (3.21)–(3.22) із запізненням до послідовності розв'язків відповідних задач без запізнення [13; 14; 23]. Отже, на проміжках  $r\tau < t \leq (r+1)\tau$  ( $r=0,1,2,\dots$ ) маємо:

$$\frac{\partial u_{1(0)}}{\partial t} = w_1 + (\beta(u_{5(0)}) - \gamma u_{3(0)})u_{1(0)} + \varepsilon D_1 \frac{\partial^2 u_{1(0)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial u_{2(0)}}{\partial t} = \xi(u_{4(0)})\alpha(u_{5(0)})u_3^0(t-\tau)u_1^0(t-\tau) - \mu_C(u_{2(0)} - u_2^*) + \varepsilon^2 D_2 \frac{\partial^2 u_{2(0)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial u_{3(0)}}{\partial t} = w_2 + \rho u_{2(0)} - (\mu_f + \eta \gamma u_{1(0)})u_{3(0)} + \varepsilon D_3 \frac{\partial^2 u_{3(0)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial u_{4(0)}}{\partial t} = \sigma u_{1(0)} - \mu_m u_{4(0)} + \varepsilon^2 D_4 \frac{\partial^2 u_{4(0)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial u_{5(0)}}{\partial t} = \alpha_T u_{1(0)} u_{3(0)} - \mu_T(u_{5(0)} - u_5^*) + \varepsilon D_5 \frac{\partial^2 u_{5(0)}}{\partial x^2},$$

$$u_{2(0)}|_{t=0} = u_2^0(x), u_{4(0)}|_{t=0} = u_4^0(x), u_{5(0)}|_{t=0} = u_5^0(x),$$

$$u_{1(0)}|_{t=0} = u_1^0(x,0), u_{3(0)}|_{t=0} = u_3^0(x,0), 0 < t \leq \tau;$$

.....

$$\frac{\partial u_{1(r)}}{\partial t} = w_1 + (\beta(u_{5(r)}) - \gamma u_{3(r)})u_{1(r)} + \varepsilon D_1 \frac{\partial^2 u_{1(r)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial u_{2(r)}}{\partial t} = \xi(u_{4(r)})\alpha(u_{5(r)})u_{3(r-1)}(t-\tau)u_{1(r-1)}(t-\tau) - \mu_C(u_{2(r)} - u_2^*) + \varepsilon^2 D_2 \frac{\partial^2 u_{2(r)}}{\partial x^2},$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial u_{3(r)}}{\partial t} &= w_2 + \rho u_{2(r)} - (\mu_f + \eta \gamma u_{1(r)}) u_{3(r)} + \varepsilon D_3 \frac{\partial^2 u_{3(r)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial u_{4(r)}}{\partial t} &= \sigma u_{1(r)} - \mu_m u_{4(r)} + \varepsilon^2 D_4 \frac{\partial^2 u_{4(r)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial u_{5(r)}}{\partial t} &= \alpha_T u_{1(r)} u_{3(r)} - \mu_T (u_{5(r)} - u_5^*) + \varepsilon D_5 \frac{\partial^2 u_{5(r)}}{\partial x^2},\end{aligned}\quad (3.25)$$

$$u_{2(r)}|_{t=r\tau} = u_{2(r-1)}(x, r\tau), \quad u_{4(r)}|_{t=r\tau} = u_{4(r-1)}(x, r\tau), \quad u_{5(r)}|_{t=r\tau} = u_{5(r-1)}(x, r\tau),$$

$$u_{1(r)}|_{t=r\tau} = u_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad u_{3(r)}|_{t=r\tau} = u_{3(r-1)}(x, r\tau), \quad r\tau < t \leq (r+1)\tau.$$

Як і раніше, необхідний порядок гладкості відповідних розв'язків при  $t=0$ ,  $t=\tau$ , ...,  $t=r\tau$ , ... забезпечуємо накладанням додаткових умов узгодженості функцій початкових умов задачі при  $t=-\tau$  та  $t=0$ , ....

Аналогічно до попереднього, представляємо розв'язки задач

$$\begin{aligned}(3.24) - (3.25) \text{ у вигляді асимптотичних рядів } u_{1(r)} &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i u_{1(i,r)}(x,t) + \\ &+ R_{n(r)}^1(x,t,\varepsilon), \quad u_{2(r)} = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i u_{2(i,r)}(x,t) + R_{n(r)}^2(x,t,\varepsilon), \quad u_{3(r)} = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i u_{3(i,r)}(x,t) + \\ &+ R_{n(r)}^3(x,t,\varepsilon), \quad u_{4(r)}(x,t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i u_{4(i,r)}(x,t) + R_{n(r)}^4(x,t,\varepsilon), \quad u_{5(r)}(x,t) = \\ &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i u_{5(i,r)}(x,t) + R_{n(r)}^5(x,t,\varepsilon) \text{ як збурення розв'язків відповідних}\end{aligned}$$

вироджених задач [13; 14; 23], де  $r=0,1,2,\dots$ ,  $u_{1(i,r)}$ ,  $u_{2(i,r)}$ ,  $u_{3(i,r)}$ ,  $u_{4(i,r)}$ ,  $u_{5(i,r)}$  – члени регулярної частини асимптотики,  $R_{n(r)}^1$ ,  $R_{n(r)}^2$ ,  $R_{n(r)}^3$ ,  $R_{n(r)}^4$ ,  $R_{n(r)}^5$  – відповідні залишкові члени. Задачі для знаходження функцій  $u_{1(i,r)}$ ,  $u_{2(i,r)}$ ,  $u_{3(i,r)}$ ,  $u_{4(i,r)}$ ,  $u_{5(i,r)}$  отримуємо в результаті застосування стандартної «процедури прирівнювання». У випадку  $\xi(u_{4(r)})=1$  маємо:

$$\frac{\partial u_{1(0,r)}}{\partial t} = w_1 + (B_{(0,r)} - \gamma u_{3(0,r)}) u_{1(0,r)},$$

$$\frac{\partial u_{2(0,r)}}{\partial t} = \alpha_0 (1 + \alpha_1 (u_{5(0,r)} - u_5^*)) \Psi_{(r)}^2 - \mu_C (u_{2(0,r)} - u_2^*),$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u_{3(0,r)}}{\partial t} &= w_2 + \rho u_{2(0,r)} - (\mu_f + \eta \gamma u_{1(0,r)}) u_{3(0,r)}, \\
\frac{\partial u_{4(0,r)}}{\partial t} &= \sigma u_{1(0,r)} - \mu_m u_{4(0,r)}, \\
\frac{\partial u_{5(0,r)}}{\partial t} &= \alpha_T u_{1(0,r)} u_{3(0,r)} - \mu_T (u_{5(0,r)} - u_5^*), \\
u_{2(0,r)} \Big|_{t=r\tau} &= u_{2(0,r-1)}(x, r\tau), \quad u_{4(0,r)} \Big|_{t=r\tau} = u_{4(0,r-1)}(x, r\tau), \\
u_{5(0,r)} \Big|_{t=r\tau} &= u_{5(0,r-1)}(x, r\tau), \quad u_{1(0,r)} \Big|_{t=r\tau} = u_{1(0,r-1)}(x, r\tau), \\
u_{3(0,r)} \Big|_{t=r\tau} &= u_{3(0,r-1)}(x, r\tau), \quad r\tau < t \leq (r+1)\tau;
\end{aligned} \tag{3.26}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u_{1(i,r)}}{\partial t} &= a_{(0,r)} B_{(i,r)} + c_{(0,r)} u_{1(i,r)} - \gamma (a_{(0,r)} u_{3(i,r)} + b_{(0,r)} u_{1(i,r)}) + \Phi_{(i,r)}^1, \\
\frac{\partial u_{2(i,r)}}{\partial t} &= \alpha_0 \alpha_1 u_{5(i,r)} \Psi_{(r)}^2 - \mu_c u_{2(i,r)} + \Phi_{(i,r)}^2, \\
\frac{\partial u_{3(i,r)}}{\partial t} &= \rho u_{2(i,r)} - \mu_r u_{3(i,r)} - \eta \gamma (a_{(0,r)} u_{3(i,r)} + b_{(0,r)} u_{1(i,r)}) + \Phi_{(i,r)}^3, \\
\frac{\partial u_{4(i,r)}}{\partial t} &= \sigma u_{1(i,r)} - \mu_m u_{4(i,r)} + \Phi_{(i,r)}^4, \\
\frac{\partial u_{5(i,r)}}{\partial t} &= \alpha_T (a_{(0,r)} u_{3(i,r)} + b_{(0,r)} u_{1(i,r)}) - \mu_T u_{5(i,r)} + \Phi_{(i,r)}^5, \\
u_{2(i,r)} \Big|_{t=r\tau} &= 0, \quad u_{4(i,r)} \Big|_{t=r\tau} = 0, \quad u_{5(i,r)} \Big|_{t=r\tau} = 0, \quad u_{1(i,r)} \Big|_{t=r\tau} = 0, \\
u_{3(i,r)} \Big|_{t=r\tau} &= 0, \quad r\tau < t \leq (r+1)\tau, \quad i=1, 2, \dots, n.
\end{aligned} \tag{3.27}$$

$$\begin{aligned}
\text{Typ} \quad a_{(0,r)} &= u_{1(0,r)}, \quad b_{(0,r)} = u_{3(0,r)}; \quad c_{(0,r)} = B_{(0,r)} = \frac{\beta_0}{1 + \beta_1 (u_{5(0,r)} - u_5^*)}, \\
B_{(i,r)} &= -\frac{\beta_1}{1 + \beta_1 (u_{5(0,r)} - u_5^*)} \cdot \sum_{k=0}^{i-1} u_{5(i-k,r)} B_{(k,r)}; \quad \Psi_{(0)}^2 = u_3^0(x, t-\tau) u_1^0(x, t-\tau); \\
\Psi_{(r)}^2 &= u_{3(r-1)}(x, t-\tau) u_{1(r-1)}(x, t-\tau); \quad \Phi_{(1,r)}^1 = D_1 \frac{\partial^2 u_{1(0,r)}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{(1,r)}^2 = 0, \quad \Phi_{(1,r)}^4 = 0, \\
\Phi_{(1,r)}^3 &= D_3 \frac{\partial^2 u_{3(0,r)}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{(1,r)}^5 = D_5 \frac{\partial^2 u_{5(0,r)}}{\partial x^2}; \quad \Phi_{(i,r)}^2 = D_2 \frac{\partial^2 u_{2(i-2,r)}}{\partial x^2},
\end{aligned}$$



$$\begin{aligned} \Phi_{(i,r)}^1 &= \sum_{k=1}^{i-1} (B_{(k,r)} - \gamma u_{3(i-k,r)}) u_{1(i-k,r)} + D_1 \frac{\partial^2 u_{1(i-k,r)}}{\partial x^2}, & \Phi_{(i,r)}^3 &= D_3 \frac{\partial^2 u_{3(i-1,r)}}{\partial x^2} - \\ & - \eta \gamma \sum_{k=1}^{i-1} u_{1(k,r)} u_{3(i-k,r)}, & \Phi_{(i,r)}^4 &= D_4 \frac{\partial^2 u_{4(i-2,r)}}{\partial x^2}, & \Phi_{(i,r)}^5 &= \alpha_T \sum_{k=1}^{i-1} u_{1(k,r)} u_{3(i-k,r)} + \\ & + D_5 \frac{\partial^2 u_{5(i-1,r)}}{\partial x^2}, & & & & i=2,3,\dots,n. \end{aligned}$$

На кожному проміжку  $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$  відповідні компоненти розв'язку конструємо з використанням, наприклад, методів Рунге-Кута, використовуючи дані з попередніх етапів. Таким чином, застосування асимптотичного методу забезпечило зведення досить складної вихідної задачі до серії значно простіших задач, технології числового розв'язання яких на сьогодні вже добре відпрацьовані та розроблені надійні пакети відповідного програмного забезпечення [24].

Проведення числових експериментів на основі запропонованої модифікації моделі (3.21)–(3.22) були зосереджені на дослідженні впливу температурної реакції організму з урахуванням просторового ефекту дифузійного «розсіювання» на розвиток інфекційного захворювання для різних характерних форм його протікання.

На рис. 3.7, а представлено модельну динаміку концентрації антигенів в епіцентрі зараження в умовах захворювання у хронічній формі при різних значеннях темпу  $\alpha_T$  зростання температури залежно від концентрації  $u_1 u_3$ -комплексів у випадку без урахування дифузійних збурень. Для інших параметрів моделі приймалися значення згідно [2; 3]:  $\beta_0=1$ ,  $\beta_1=10$ ;  $\gamma=0.8$ ;  $\mu_c=0.5$ ;  $\alpha_0=1000$ ,  $\alpha_1=25$ ;  $u_2^*=1$ ;  $\rho=0.17$ ;  $\mu_f=0.17$ ;  $\eta=10$ ;  $\sigma=10$ ;  $\mu_f=0.12$ . Як і слід було очікувати, зі збільшенням коефіцієнта  $\alpha_T$  значення модельної концентрації антигенів в осередку зараження у процесі розвитку захворювання та в стаціонарному режимі знижуються. Отже, прогнозна «гострота» протікання вірусного захворювання, зокрема, в хронічній формі знизиться внаслідок впливу температурної реакції на імунну відповідь.

Поряд з цим, до зниження «гостроти» захворювання призводить також ще й ефект дифузійного «перерозподілу» діючих факторів

при їх нерівномірному розподілі в середовищі організму.

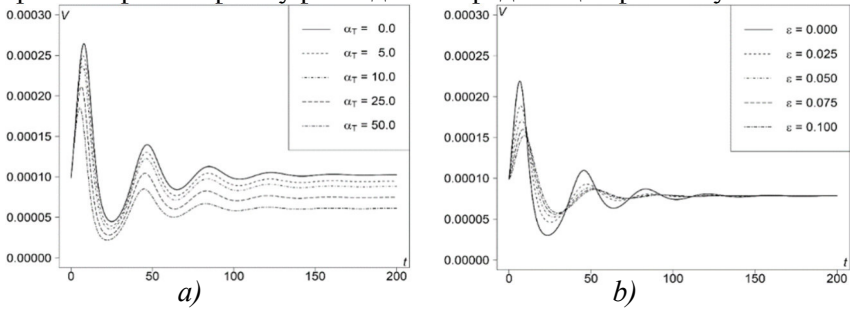


Рис. 3.7. Модельна динаміка концентрації антигенів в умовах хронічної форми захворювання: а) при різних значеннях темпу  $\alpha_T$  зростання температури; б) при різній інтенсивності дифузійного «перерозподілу»

На рис. 3.7, б проілюстровано модельну динаміку концентрації антигенів в епіцентрі зараження в умовах хронічної форми захворювання з урахуванням впливу температурної реакції організму при різних рівнях інтенсивності дифузійного «перерозподілу». Зазначимо, що отримана на основі модифікованої моделі (3.21)–(3.22) прогностна динаміка антигенів без урахування дифузійного перерозподілу ( $\epsilon=0$ ) узгоджується з динамікою хронічного захворювання згідно класичної моделі Марчука та демонструє найбільші максимуми і темпи зміни концентрації антигенів в епіцентрі зараження у процесі розвитку захворювання.

Таким чином, урахування впливу температурної реакції організму та дифузійного розсіювання діючих факторів при прогнозуванні динаміки вірусного захворювання і формуванні програми лікування уможливорює застосування більш ошадливих процедур імунотерапії та встановлювати оптимальну концентрацію донорських антитіл у кожному розчині для ін'єкцій.

## 4. МОДЕФІКАЦІЯ МОДЕЛІ ВІРУСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ДЛЯ УРАХУВАННЯ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ В УМОВАХ ЗМІШАНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА БІОСТИМУЛЯЦІЇ

### 4.1. Модифікована модель вірусної біінфекції з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів та логістичної динаміки

Побудовані за єдиною методологією базова модель інфекційного захворювання, моделі противірусної та протибактеріальної імунної відповіді [1] забезпечили можливість ефективного дослідження загальних закономірностей реагування імунної системи на виявлені в організмі вірусні елементи, обґрунтувати умови та особливості протікання захворювання в різних формах, зокрема, субклінічній, гострій, хронічній та летальній. При цьому відносна простота такого підходу щодо моделювання досить складних імунологічних процесів сприяє появі досить широкого спектру модифікацій цих моделей, що забезпечують їх адаптацію до умов протікання різних захворювань.

В медичній практиці нерідко виникають ситуації, коли під час подолання однієї інфекційної хвороби організм заражається іншою, наприклад, вірусною інфекцією. В такому випадку імунна система змушена перерозподілити обмежені ресурси організму на подолання вже двох інфекційних захворювань. В результаті реакція імунної системи на початкове захворювання ослабне, що може призвести і до різкого загострення відповідної хвороби. Для прогнозування динаміки захворювання в таких умовах в [1] запропоновано підхід до побудови моделі інфекційного процесу з двома і більше видами антигенів. Здійснимо далі модифікацію моделі біінфекції для урахування дифузійних збурень, різного роду зосереджених впливів та логістичної динаміки популяцій антигенів та антитіл

Опишемо динаміку модельних компонент процесу біінфекції з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів та логістичної динаміка популяцій антигенів і антитіл в області  $G = \{(x, t): -\infty < x < +\infty; 0 < t < +\infty\}$  такою сингулярно-збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненнями:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_1}{\partial t} &= \omega_{V_1} + \beta_1 V_1 \left(1 - \frac{V_1}{V_1^*}\right) - \gamma_1 F_1 V_1 + \varepsilon D_{V_1} \frac{\partial^2 V_1}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial C_1}{\partial t} &= \xi(m_1, m_2) \frac{V_1 F_1}{V_1 F_1 + V_2 F_2} \alpha_1 V_1(x, t - \tau_1) F_1(x, t - \tau_1) - \\
&\quad - \mu_{C_1} (C_1 - C_1^*) + \varepsilon^2 D_{C_1} \frac{\partial^2 C_1}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial F_1}{\partial t} &= \omega_{F_1} + \rho_1 C_1 \left(1 - \frac{C_1}{C^{**}}\right) - (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_1) F_1 + \varepsilon D_{F_1} \frac{\partial^2 F_1}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial m_1}{\partial t} &= \sigma_1 V_1 - \mu_{m_1} m_1 + \varepsilon^2 D_{m_1} \frac{\partial^2 m_1}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial V_2}{\partial t} &= \omega_{V_2} + \beta_2 V_2 \left(1 - \frac{V_2}{V_2^*}\right) - \gamma_2 F_2 V_2 + \varepsilon D_{V_2} \frac{\partial^2 V_2}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial C_2}{\partial t} &= \xi(m_1, m_2) \frac{V_2 F_2}{V_1 F_1 + V_2 F_2} \alpha_2 V_2(x, t - \tau_2) F_2(x, t - \tau_2) - \\
&\quad - \mu_{C_2} (C_2 - C_2^*) + \varepsilon^2 D_{C_2} \frac{\partial^2 C_2}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial F_2}{\partial t} &= \omega_{F_2} + \rho_2 C_2 \left(1 - \frac{C_2}{C^{**}}\right) - (\mu_{f_2} + \eta_2 \gamma_2 V_2) F_2 + \varepsilon D_{F_2} \frac{\partial^2 F_2}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial m_2}{\partial t} &= \sigma_2 V_2 - \mu_{m_2} m_2 + \varepsilon^2 D_{m_2} \frac{\partial^2 m_2}{\partial x^2}
\end{aligned} \tag{4.1}$$

за умов

$$\begin{aligned}
C_1(x, 0) &= C_1^0(x), \quad m_1(x, 0) = m_1^0(x), \quad C_2(x, 0) = C_2^0(x), \\
m_2(x, 0) &= m_2^0(x), \quad V_1(x, \tilde{t}) = V_1^0(x, \tilde{t}), \quad F_1(x, \tilde{t}) = F_1^0(x, \tilde{t}), \\
V_2(x, \tilde{t}) &= V_2^0(x, \tilde{t}), \quad F_2(x, \tilde{t}) = F_2^0(x, \tilde{t}), \\
-\tau &\leq \tilde{t} \leq 0, \quad \tau = \max\{\tau_1, \tau_2\},
\end{aligned} \tag{4.2}$$

де  $V_1 = V_1(t, x)$ ,  $V_2 = V_2(t, x)$ ,  $F_1 = F_1(t, x)$ ,  $F_2 = F_2(t, x)$ ,  $C_1 = C_1(t, x)$ ,  $C_2 = C_2(t, x)$ ,  $m_1 = m_1(t, x)$ ,  $m_2 = m_2(t, x)$  – концентрації різних типів антигенів (хвороботворних вірусів, бактерій і т.п.), відповідних їм імунних агентів (антитіл, рецепторів клітин і т.п.), імунологічних

клітин, які виробляють імунних агентів відповідних типів, значення відносної характеристики ураження органу-мішені антигенами 1-го та 2-го типів ( $0 \leq m_1, m_2 \leq 1$ ) в момент часу  $t$  в точці  $x$ ;  $\beta_1, \beta_2$  – темпи розмноження антигенів 1-го та 2-го типів;  $\gamma_1, \gamma_2$  – коефіцієнти, що враховують результати взаємодії антигенів у з відповідними їм антитілами;  $\tau_1, \tau_2$  – запізнення в часі (необхідний час для формування каскаду плазматичних клітин, які стимулюються  $FV$ -комплексами специфічних до відповідних типів антигенів);  $\mu_{C_1}, \mu_{C_2}$  – величини, обернені тривалості життя плазматичних клітин відповідно 1-го та 2-го типів;  $\alpha_1, \alpha_2$  – коефіцієнти стимулювання імунної системи  $VF$ -комплексів специфічних до антигенів відповідних типів;  $C_1^*, C_2^*$  – рівень концентрації імунологічних клітин відповідних типів у здоровому організмі;  $\mu_{f_1}, \mu_{f_2}$  – величини, обернені тривалості існування антитіл 1-го та 2-го типів;  $\eta_1, \eta_2$  – витрати антитіл на нейтралізацію одного антигену відповідного типу;  $\sigma_1, \sigma_2$  – темпи ураження клітин органу-мішені антигенами відповідного типу;  $\mu_{m_1}, \mu_{m_2}$  – швидкість відновлення органу-мішені після його ураження вірусними елементами 1-го та 2-го типу;  $\rho_1, \rho_2$  – швидкості виробництва антитіл однією плазматичною клітиною відповідної специфічності;  $C^{**}, V_1^*, V_2^*$  – значення максимальних концентрацій імунологічних клітин та антигенів відповідної специфічності;  $\varepsilon D_{V_1}, \varepsilon D_{V_2}, \varepsilon D_{F_1}, \varepsilon D_{F_2}, \varepsilon^2 D_{C_1}, \varepsilon^2 D_{C_2}, \varepsilon^2 D_{m_1}, \varepsilon^2 D_{m_2}$  – коефіцієнти дифузійного розсіювання відповідно антигенів, антитіл, плазматичних клітин 1-го та 2-го типів та уражених відповідними антигенами клітин органу мішені,  $\varepsilon$  – малий параметр, який визначає малий у порівнянні з іншими вплив на процес дифузійних компонент.

Функцію  $\xi(m_1, m_2)$ , що визначає загальний рівень ураження життєво важливих органів антигенами 1-го і 2-го типів, як і в [1], представимо у вигляді:  $\xi(m_1, m_2) = \xi_1(m_1) \cdot \xi_2(m_2)$ , де  $\xi_1(m_1), \xi_2(m_2)$  – незростаючі неперервні функції, що характеризують зниження ефективності функціонування органу-мішені при його ураженні

вірусними елементами відповідних типів,  $\xi_1(0) = \xi_2(0) = 1$ ,  $\xi_1(1) = \xi_2(1) = 0$ ,  $0 \leq \xi_1, \xi_2 \leq 1$ . Функції  $\omega_{V_k}$ ,  $\omega_{F_k}$ ,  $k = 1, 2$  призначені для опису різкого зосередженого зростання концентрацій антигенів та антитіл. Як і в [13; 15] представимо їх у вигляді близьких до точково-імпульсних функцій джерела з максимальними значеннями у моменти часу  $t_{V_k(s)}$ ,  $t_{F_k(s)}$  та в точках  $x_{V_k(s)}$ ,  $x_{F_k(s)}$ :

$$\begin{aligned}\omega_{V_k} &= \sum_{s=1}^{n_{V_k}} A_{V_k(s)} e^{-(\alpha_{V_k(s)}(t-t_{V_k(s)})^2 + \beta_{V_k(s)}(x-x_{V_k(s)})^2)}, \\ \omega_{F_k} &= \sum_{s=1}^{n_{F_k}} A_{F_k(s)} e^{-(\alpha_{F_k(s)}(t-t_{F_k(s)})^2 + \beta_{F_k(s)}(x-x_{F_k(s)})^2)},\end{aligned}\tag{4.3}$$

де  $A_{V_k(s)}$ ,  $\alpha_{V_k(s)}$ ,  $\beta_{V_k(s)}$ ,  $A_{F_k(s)}$ ,  $\alpha_{F_k(s)}$ ,  $\beta_{F_k(s)}$  – параметри, які характеризують інтенсивність, «тривалість» і протяжність зосереджених впливів.

Величини  $p_k(V_1, V_2) = F_k V_k / (F_1 V_1 + F_2 V_2)$ ,  $k = 1, 2$  забезпечують урахування різних ймовірностей стимулювання  $B$ -лімфоцитів  $VF$ -комплексами 1-го та 2-го типів [1] в умовах обмеженості їх максимально можливої кількості та спричиненої цим конкуренції за відповідний ресурс. Для урахування обмеженості виробництва організмом клонів імунологічних клітин синтезування ними антитіл 1-го і 2-го типів у пропонованій моделі описано логістичною динамікою. Аналогічно в моделі враховано також і обмеженість росту популяцій антигенів різних типів.

Для спрощення викладок далі будемо вважати, що  $\tau_1 = \tau_2 = \tau$ . Аналогічно до [12–15] вихідну задачу (4.1)–(4.2) із запізненням зводимо до послідовності задач без запізнення на кожного проміжку  $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$ ,  $r = 0, 1, \dots$  із забезпеченням необхідного рівня гладкості розв'язків при  $t = \tau$ ,  $t = 2\tau$ , ... шляхом накладання додаткових умов їх узгодженості. Наближення розв'язку кожної з отриманих в результаті сингулярно збуреної задачі при  $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$ ,  $r = 0, 1, \dots$  знайдемо чисельно-асимптотичним методом у вигляді асимптотичних рядів:  $V_{k(r)}(x, t) =$

$$= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{k(r,i)}(x, t) + R_n^{V_k}(x, t, \varepsilon), \quad C_{k(r)}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{k(r,i)}(x, t) + R_n^{C_k}(x, t, \varepsilon),$$

$F_{k(r)}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_{k(r,i)}(x, t) + R_n^{F_k}(x, t, \varepsilon)$ ,  $m_{k(r)}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{k(r,i)}(x, t) + R_n^{m_k}(x, t, \varepsilon)$  як збурення розв'язку відповідної виродженої задачі [12-15], де  $R_n^{V_k}$ ,  $R_n^{C_k}$ ,  $R_n^{F_k}$ ,  $R_n^{m_k}$  – залишкові члени;  $V_{k(r,i)}$ ,  $C_{k(r,i)}$ ,  $F_{k(r,i)}$ ,  $m_{k(r,i)}$  ( $i=0,1,\dots,n$ ) – шукані функції (члени асимптотики);  $k=1,2$ . Аналогічно до [12–15], для знаходження вказаних членів асимптотики отримаємо, наприклад, при  $\xi_{(r)}(m_{1(r)}, m_{2(r)})=1$ :

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial V_{1(r,0)}}{\partial t} &= \omega_{V_1(r)} + \beta_1 V_{1(r,0)} \cdot \left(1 - \frac{V_{1(r,0)}}{V_1^*}\right) - \gamma_1 V_{1(r,0)} F_{1(r,0)}, \\
 \frac{\partial C_{1(r,0)}}{\partial t} &= p_{1(r,0)} \alpha_1 \cdot \Psi_{1(r)} - \mu_{C_1} (C_{1(r,0)} - C_1^*), \\
 \frac{\partial F_{1(r,0)}}{\partial t} &= \omega_{F_1(r)} + \rho_1 C_{1(r,0)} \left(1 - \frac{C_{1(r,0)}}{C^{**}}\right) - (\mu_{f_1} + \\
 &\quad + \eta_1 \gamma_1 V_{1(r,0)}) F_{1(r,0)}, \\
 \frac{\partial m_{1(r,0)}}{\partial t} &= \sigma_1 V_{1(r,0)} - \mu_{m_1} m_{1(r,0)}, \\
 \frac{\partial V_{2(r,0)}}{\partial t} &= \omega_{V_2(r)} + \beta_2 V_{2(r,0)} \cdot \left(1 - \frac{V_{2(r,0)}}{V_2^*}\right) - \gamma_2 V_{2(r,0)} F_{2(r,0)}, \\
 \frac{\partial C_{2(r,0)}}{\partial t} &= p_{2(r,0)} \alpha_2 \cdot \Psi_{2(r)} - \mu_{C_2} (C_{2(r,0)} - C_2^*), \\
 \frac{\partial F_{2(r,0)}}{\partial t} &= \omega_{F_2(r)} + \rho_2 C_{2(r,0)} \left(1 - \frac{C_{2(r,0)}}{C^{**}}\right) - (\mu_{f_2} + \\
 &\quad + \eta_2 \gamma_2 V_{2(r,0)}) F_{2(r,0)}, \\
 \frac{\partial m_{2(r,0)}}{\partial t} &= \sigma_2 V_{2(r,0)} - \mu_{m_2} m_{2(r,0)}, \\
 V_{1(r,0)}(x, r\tau) &= V_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad V_{2(r,0)}(x, r\tau) = V_{2(r-1)}(x, r\tau), \\
 C_{1(r,0)}(x, r\tau) &= C_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad C_{2(r,0)}(x, r\tau) = C_{2(r-1)}(x, r\tau), \\
 F_{1(r,0)}(x, r\tau) &= F_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad F_{2(r,0)}(x, r\tau) = F_{2(r-1)}(x, r\tau),
 \end{aligned} \tag{4.4}$$

$$m_{1(r,0)}(x, r\tau) = m_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad m_{2(r,0)}(x, r\tau) = m_{2(r-1)}(x, r\tau), \\ r\tau \leq t \leq (r+1)\tau;$$

.....

$$\frac{\partial V_{1(r,i)}}{\partial t} = \beta_1 \left( 1 - \frac{2V_{1(r,0)}}{V_1^*} \right) V_{1(r,i)} - \gamma_1 (a_{1(r,0)} F_{1(r,i)} + b_{1(r,0)} V_{1(r,i)}) + \\ + \Phi_{V_{1(r,i)}},$$

$$\frac{\partial C_{1(r,i)}}{\partial t} = p_{1(r,i)} \alpha_1 \cdot \Psi_{1(r)} - \mu_{C_1} C_{1(r,i)} + \Phi_{C_{1(r,i)}},$$

$$\frac{\partial F_{1(r,i)}}{\partial t} = \rho_1 \left( 1 - \frac{2C_{1(r,0)}}{C^{**}} \right) C_{1(r,i)} - \mu_{f_1} F_{1(r,i)} - \eta_1 \gamma_1 (a_{1(r,0)} F_{1(r,i)} + \\ + b_{1(r,0)} V_{1(r,i)}) + \Phi_{F_{1(r,i)}},$$

$$\frac{\partial m_{1(r,i)}}{\partial t} = \sigma_1 V_{1(r,i)} - \mu_{m_1} m_{1(r,i)} + \Phi_{m_{1(r,i)}},$$

$$\frac{\partial V_{2(r,i)}}{\partial t} = \beta_2 \left( 1 - \frac{2V_{2(r,0)}}{V_2^*} \right) V_{2(r,i)} - \gamma_2 (a_{2(r,0)} F_{2(r,i)} + b_{2(r,0)} V_{2(r,i)}) + \\ + \Phi_{V_{2(r,i)}},$$

$$\frac{\partial C_{2(r,i)}}{\partial t} = p_{2(r,i)} \alpha_2 \cdot \Psi_{2(r)} - \mu_{C_2} C_{2(r,i)} + \Phi_{C_{2(r,i)}},$$

$$\frac{\partial F_{2(r,i)}}{\partial t} = \rho_2 \left( 1 - \frac{2C_{2(r,0)}}{C^{**}} \right) C_{2(r,i)} - \mu_{f_2} F_{2(r,i)} - \eta_2 \gamma_2 (a_{2(r,0)} F_{2(r,i)} + \\ + b_{2(r,0)} V_{2(r,i)}) + \Phi_{F_{2(r,i)}},$$

$$\frac{\partial m_{2(r,i)}}{\partial t} = \sigma_2 V_{2(r,i)} - \mu_{m_2} m_{2(r,i)} + \Phi_{m_{2(r,i)}},$$

$$V_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, V_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0, C_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, C_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0, \quad (4.5)$$

$$F_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, F_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0, m_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, m_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0,$$

$$r\tau \leq t \leq (r+1)\tau, i = 1, 2, \dots, n,$$

$$\text{де } a_{1(r,0)} = V_{1(r,0)}, \quad b_{1(r,0)} = F_{1(r,0)}, \quad a_{2(r,0)} = V_{2(r,0)}, \quad b_{2(r,0)} = F_{2(r,0)},$$



$$\begin{aligned}
\Phi_{V_1(r,1)} &= D_{V_1} \frac{\partial^2 V_{1(r,0)}}{\partial x^2}, & \Phi_{C_1(r,1)} &= 0, & \Phi_{F_1(r,1)} &= D_{F_1} \frac{\partial^2 F_{1(r,0)}}{\partial x^2}, & \Phi_{m_1(r,1)} &= 0, \\
\Phi_{V_2(r,1)} &= D_{V_2} \frac{\partial^2 V_{2(r,0)}}{\partial x^2}, & \Phi_{C_2(r,1)} &= 0, & \Phi_{F_2(r,1)} &= D_{F_2} \frac{\partial^2 F_{2(r,0)}}{\partial x^2}, & \Phi_{m_2(r,1)} &= 0, \\
\Phi_{C_1(r,i)} &= D_{C_1} \frac{\partial^2 C_{1(r,i-2)}}{\partial x^2}, & \Phi_{m_1(r,i)} &= D_{m_1} \frac{\partial^2 m_{1(r,i-2)}}{\partial x^2}, & \Phi_{V_1(r,i)} &= D_{V_1} \frac{\partial^2 V_{1(r,i-1)}}{\partial x^2} - \\
& - \beta_1 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{V_{1(r,l)} V_{1(r,i-l)}}{V_1^*} - \gamma_1 \sum_{j=1}^{i-1} V_{1(r,j)} F_{1(r,i-j)}, & \Phi_{C_2(r,i)} &= D_{C_2} \frac{\partial^2 C_{2(r,i-2)}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{F_1(r,i)} &= D_{F_1} \frac{\partial^2 F_{1(r,i-1)}}{\partial x^2} - \rho_1 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{C_{1(r,l)} C_{1(r,i-l)}}{C^{**}} - \eta_1 \gamma_1 \sum_{l=1}^{i-1} V_{1(r,l)} F_{1(r,i-l)}, \\
\Phi_{m_2(r,i)} &= D_{m_2} \frac{\partial^2 m_{2(r,i-2)}}{\partial x^2}, & \Phi_{V_2(r,i)} &= D_{V_2} \frac{\partial^2 V_{2(r,i-1)}}{\partial x^2} - \beta_2 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{V_{2(r,l)} V_{2(r,i-l)}}{V_2^*} - \\
& - \gamma_2 \sum_{l=1}^{i-1} V_{2(r,l)} F_{2(r,i-l)}, & \Phi_{F_2(r,i)} &= D_{F_2} \frac{\partial^2 F_{2(r,i-1)}}{\partial x^2} - \rho_2 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{C_{2(r,l)} C_{2(r,i-l)}}{C^{**}} - \\
& - \eta_2 \gamma_2 \sum_{l=1}^{i-1} V_{2(r,l)} F_{2(r,i-l)}, & p_{1(r,0)} &= \frac{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)}}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}}, \\
p_{2(r,0)} &= \frac{F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}}, \\
p_{1(r,1)} &= \frac{\sum_{j=0}^1 F_{1(r,1-j)} V_{1(r,j)} - p_{1(r,0)} \cdot \sum_{l=0}^1 (F_{1(r,1-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,1-l)} V_{2(r,l)})}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}}, \\
p_{1(r,i)} &= \frac{\sum_{j=0}^i F_{1(r,i-j)} V_{1(r,j)} - \sum_{j=1}^i p_{1(r,i-j)} \cdot \sum_{l=0}^j (F_{1(r,i-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,i-l)} V_{2(r,l)})}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}}, \\
p_{2(r,i)} &= \frac{\sum_{j=0}^1 F_{2(r,1-j)} V_{2(r,j)} - p_{2(r,0)} \cdot \sum_{l=0}^1 (F_{1(r,1-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,1-l)} V_{2(r,l)})}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}},
\end{aligned}$$

$$P_{2(r,i)} = \frac{\sum_{j=0}^i F_{2(r,i-j)} V_{2(r,j)} - \sum_{j=1}^i p_{2(r,i-j)} \cdot \sum_{l=0}^j (F_{1(r,j-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,j-l)} V_{2(r,l)})}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}}.$$

У випадку  $\xi_{(r)}(m_{1(r)}, m_{2(r)}) < 1$  при знаходженні розв'язків задач типу (4.4)–(4.5) потрібно врахувати відповідне асимптотичне представлення функції  $\xi_{(r)}$ . На кожному часовому проміжку розв'язок відповідної задачі знаходимо чисельними методами (наприклад, методами Рунге-Куты), використовуючи відомі дані вже знайдених розв'язків задач на попередніх проміжках. Оцінювання залишкових членів  $R_n^{V_k}$ ,  $R_n^{C_k}$ ,  $R_n^{F_k}$ ,  $R_n^{m_k}$  та визначення просторово-часових проміжків збіжності при прогнозуванні реальних процесів виконується аналогічно до [12–15].

Вірусні елементи хронічного захворювання можуть досить тривалий час у стаціонарному стані залишатись у певній кількості в організмі не завдаючи йому значних ушкоджень. За певних сприятливих умов концентрація таких вірусів може зрости, загостривши тим самим протікання відповідного захворювання. Однією з таких умов є ослаблення імунної відповіді на відповідні антигени внаслідок реагування на інше гостре вірусне захворювання. У зв'язку з цим комп'ютерні експерименти були зосереджені на дослідження особливостей прогнозного розвитку хронічного захворювання в умовах біінфекції з урахуванням дифузійних збурень та логістичної динаміки.

Вплив дифузійного «перерозподілу» діючих факторів на розвиток захворювання у хронічній формі в умовах біінфекції проілюстровано на рис 4.1. Тут представлені результати прогнозування розвитку деякого хронічного захворювання в умовах зараження організму новою інфекцією в момент часу  $t_{V_2} = 100$ . Як і очікувалось, урахування дифузійного перерозподілу призводить до зниження темпів зростання популяції антигенів початкового хронічного захворювання, а отже і загальної «гостроти» його протікання. При появі джерела нової інфекції

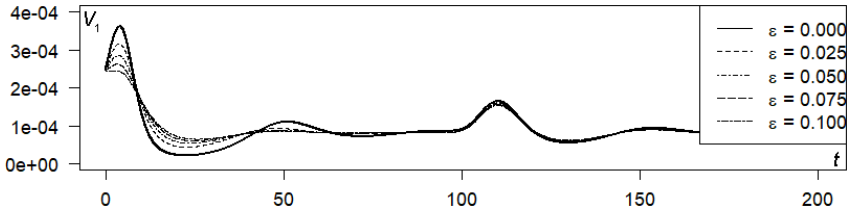


Рис. 4.1. Динаміка антигенів хронічного захворювання в епіцентрі зараження в умовах біінфекції при різній інтенсивності дифузійного «перерозподілу»

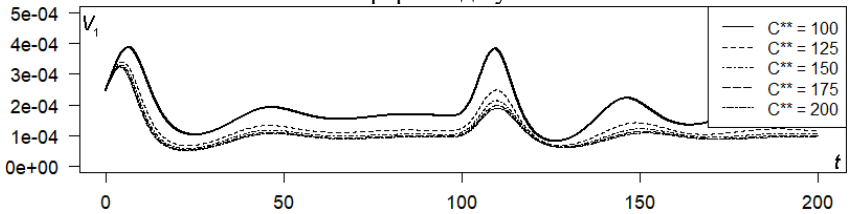


Рис. 4.2. Динаміка антигенів хронічного захворювання в епіцентрі зараження при різних рівнях обмеження  $C^{**}$  логістичної динаміки імунологічних клітин

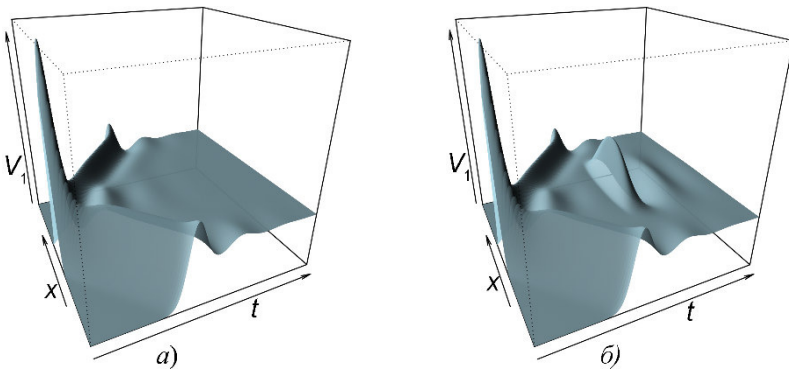


Рис. 4.3. Просторово-часова динаміка антигенів хронічного захворювання при а) відсутності; б) наявності джерела іншої вірусної інфекції

ресурси імунної системи перерозподіляються, що призводить до ослаблення імунної відповіді на антигени хронічної хвороби та досить швидкого зростання їх кількості. В результаті протікання хронічної хвороби загострюється. Зауважимо, що таке прогнозне загострення відчутно посилюється при більш низьких рівнях логістичної обмеженості обсягу синтезування антитіл

імунологічними клітинами відповідної специфічності. Цей ефект проілюстровано на рис. 4.2. Зазначимо, що при надто низьких значеннях логістичного обмеження  $C^{**}$  має місце значне модельне загострення хронічного захворювання, при якому ураження органу-мішені вже призводить до зниження загальної потужності імунної реакції. Отже, урахування такого ефекту є важливим при прогнозуванні розвитку захворювань в практичних ситуаціях. На рис. 4.3, *a* та 4.3, *б* представлено відповідно просторово-часові динаміки концентрації антигенів хронічного захворювання при відсутності та наявності джерела (у момент часу  $t_{1/2} = 100$ ) іншої вірусної інфекції в гострій формі.

#### **4.2. Моделювання впливу біостимуляції на розвиток інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень та температурної реакції організму**

Формування ефективних програм лікування інфекційних захворювань передбачає наявність надійного інструментарію прогнозування динаміки захворювання з урахуванням впливу різного роду терапевтичних засобів при їх застосуванні у різних ситуаційних станах. Як відомо, в рамках найпростішої моделі інфекційного захворювання залежно від ефективності реагування імунної системи в [1] виділено чотири характерні форми протікання хвороби: субклінічну, гостру, хронічну та летальну. Таким чином, наявність різних форм протікання захворювання, встановлення яких залежить від індивідуальної здатності організму продукувати імунну відповідь потрібної потужності, зумовлює необхідність застосування різних терапевтичних стратегій лікування.

Зазначимо, що представлена в [1] загальна методологія конструювання математичних моделей як вірусних, так і бактеріальних інфекцій з урахуванням поряд з імунними і інших механізмів захисту організму досить ефективно застосовується для прогнозування особливостей протікання різного роду захворювань [35]. Наприклад, в [36] такий підхід застосовано для побудови моделі протипухлинного імунітету, а в [37] запропонована модифікація моделі інфекційного захворювання з урахуванням імунотерапії, яка передбачає введення в організм донорських антитіл. У представлений в [38] загальній моделі локального

запалення тканин для опису системної реакції застосовано підхід Марчука. Цікавим прикладом застосування такої методології є представлена у [39] математична модель динаміки імунної відповіді на коронавірусну інфекцію COVID-19 урахуванням впливу імунотерапії.

Зазначимо також, що в рамках базової моделі характерною особливістю протікання захворювання в хронічній формі є наявність постійної концентрації антигенів в організмі у стаціонарному стані. Встановлення такої форми захворювання зумовлюється млявою імунною відповіддю. З іншого боку, згідно моделі значимого підвищення ефективності імунної відповіді можливо досягти в результаті значного підвищення дози зараження. Враховуючи останнє, в [1] зроблено припущення про можливість лікування хронічних інфекцій загостренням, якого можна досягти шляхом введення відповідного біостимулятора.

Як вже зазначалось, зумовлений нерівномірним розподілом в організмі антигенів, антитіл та інших діючих факторів ефект їх просторового розсіювання здатний відчутно впливати на динаміку захворювання. У попередніх розділах було продемонстровано модельне зниження концентрації антигенів в зоні зараження в результаті дифузійного розсіювання. Подібний ефект має місце і щодо медичних препаратів у зоні їх введення, що важливо врахувати при прогнозуванні динаміки хронічного захворювання в умовах застосування біостимуляторів.

Потужним інструментом захисту організму від збудників інфекційних захворювань є також механізм підвищення температури організму. Цей механізм забезпечує як зниження темпів розмноження хвороботворних мікроорганізмів, так і зростання активності ферментів, які стимулюють імунологічну реактивність. Застосування біостимуляторів для лікування хронічних захворювань спроможне запустити механізм підвищення температури, що в результаті вплине на розвиток хвороби. Отже, врахування цього механізму також є важливим при прогнозуванні впливу біостимуляторів на протікання захворювання. Здійснимо далі модифікацію базової моделі вірусної інфекції для прогнозування впливу біостимуляції на динаміку захворювання з урахуванням дифузійних збурень та температурної реакції організму.

Опишемо динаміку вірусної інфекції з урахуванням впливу біостимуляції та дифузійних збурень в умовах температурної реакції організму в області  $G = \{(x, t) : -\infty \leq x \leq +\infty, t \leq +\infty\}$  такою сингулярно-збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь (із запізненнями  $\tau_1, \tau_2$ ):

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial V_1}{\partial t} &= \omega_{V_1} + \beta_1(\theta) \cdot V_1 - \gamma_1 F_1 V_1 + \varepsilon D_{V_1} \frac{\partial^2 V_1}{\partial x^2}, \\
 \frac{\partial C_1}{\partial t} &= \xi(m) \frac{V_1 F_1}{V_1 F_1 + V_2 F_2} \alpha_1(\theta) \cdot V_1(t - \tau_1) F_1(t - \tau_1) - \\
 &\quad - \mu_{C_1} (C_1 - C_1^*) + \varepsilon^2 D_{C_1} \frac{\partial^2 C_1}{\partial x^2}, \\
 \frac{\partial F_1}{\partial t} &= u_{F_1} + \rho_1 C_1 \left( 1 - \frac{C_1 + C_2}{C^{**}} \right) - (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_1) F_1 + \varepsilon D_{F_1} \frac{\partial^2 F_1}{\partial x^2}, \\
 \frac{\partial V_2}{\partial t} &= u_{V_2} - \gamma_2 F_2 V_2 + \varepsilon D_{V_2} \frac{\partial^2 V_2}{\partial x^2}, \\
 \frac{\partial C_2}{\partial t} &= \xi(m) \frac{V_2 F_2}{V_1 F_1 + V_2 F_2} \alpha_2(\theta) \cdot V_2(t - \tau_2) F_2(t - \tau_2) - \\
 &\quad - \mu_{C_2} (C_2 - C_2^*) + \varepsilon^2 D_{C_2} \frac{\partial^2 C_2}{\partial x^2}, \\
 \frac{\partial F_2}{\partial t} &= \rho_2 C_2 \left( 1 - \frac{C_1 + C_2}{C^{**}} \right) - (\mu_{f_2} + \eta_2 \gamma_2 V_2) F_2 + \varepsilon D_{F_2} \frac{\partial^2 F_2}{\partial x^2}, \\
 \frac{\partial m}{\partial t} &= \sigma V_1 - \mu_m(\theta) \cdot m + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2}, \\
 \frac{\partial \theta}{\partial t} &= \alpha_T V_1 F_1 - \mu_T \cdot (\theta - \theta^*) - u_\theta + \varepsilon D_\theta \frac{\partial^2 \theta}{\partial x^2}
 \end{aligned} \tag{4.6}$$

за умов

$$\begin{aligned}
 C_1(x, 0) &= C_1^0(x), \quad C_2(x, 0) = C_2^0(x), \quad m(x, 0) = m^0(x), \\
 \theta(x, 0) &= \theta^0(x), \quad V_1(x, \tilde{t}) = V_1^0(x, \tilde{t}), \quad F_1(x, \tilde{t}) = F_1^0(x, \tilde{t}), \\
 V_2(x, \tilde{t}) &= V_2^0(x, \tilde{t}), \quad F_2(x, \tilde{t}) = F_2^0(x, \tilde{t}), \\
 -\bar{\tau} &\leq \tilde{t} \leq 0, \quad \bar{\tau} = \max \{ \tau_1, \tau_2 \}
 \end{aligned} \tag{4.7}$$

де  $V_1(x, t)$ ,  $C_1(x, t)$ ,  $F_1(x, t)$  – кількості відповідно антигенів вірусної інфекції та специфічних їм плазматичних клітин і антитіл;  $V_2(x, t)$ ,  $C_2(x, t)$ ,  $F_2(x, t)$  – кількості відповідно елементів непатогенних біостимуляторів, специфічних їм плазматичних клітин та антитіл;  $m = m(x, t)$  – відносна характеристика ураження органу-мішені;  $\theta = \theta(x, t)$  – температура в точці  $x$  в момент часу  $t$ ,  $\beta_1(\theta) = \beta_1^0 / (1 + \beta_1^1(\theta - \theta^*))$  – залежний від температури темп розмноження вірусних антигенів,  $\beta_1^1 = \text{const} > 0$ ;  $\gamma_1, \gamma_2$  – коефіцієнти, які пов'язані з ймовірністю нейтралізації відповідно вірусних антигенів та біостимуляторів специфічними їм антитілами при їх взаємодії;  $\alpha_k(\theta) = \alpha_k^0(1 + \alpha_k^1(\theta - \theta^*))$ ,  $k = 1, 2$  – залежні від температури коефіцієнти стимуляції імунокомпетентних В-лімфоцитів,  $\alpha_k^1 = \text{const} > 0$ ;  $\mu_{C_1}, \mu_{C_2}$  – величини, обернені тривалості життя плазматичних клітин специфічних антигенам і біостимуляторам відповідно;  $C_1^*, C_2^*$  – кількості плазматичних клітин специфічних антигенам і біостимуляторам відповідно у здоровому організмі;  $\rho_1, \rho_2$  – швидкості виробництва антитіл однією плазматичною клітиною специфічною антигенам і біостимуляторам відповідно;  $\mu_{f_1}, \mu_{f_2}$  – величини, обернені тривалості існування антитіл специфічних антигенам і біостимуляторам відповідно;  $\eta_1, \eta_2$  – кількості антитіл, які необхідні для нейтралізації одного антигену та одного елемента біостимулятора відповідно;  $\sigma$  – швидкість ураження клітин органу-мішені;  $\varepsilon D_{V_1}, \varepsilon D_{V_2}, \varepsilon^2 D_{C_1}, \varepsilon^2 D_{C_2}, \varepsilon D_{F_1}, \varepsilon D_{F_2}, \varepsilon^2 D_m, \varepsilon D_\theta$  – коефіцієнти дифузійного розсіювання відповідно вірусних антигенів і біостимуляторів, специфічних їм плазматичних клітин і антитіл, уражених клітин та теплопровідності,  $\varepsilon$  – малий параметр, який характеризує малий вплив цих компонент на розвиток процесу;  $V_1^0(x, \tilde{t}), V_2^0(x, \tilde{t}), C_1^0(x), C_2^0(x), F_1^0(x, \tilde{t}), F_2^0(x, \tilde{t}), m^0(x), \theta^0(x)$  – обмежені достатньо гладкі функції. Монотонно спадна гладка функція  $\xi(m)$  забезпечує урахування в моделі ефекту зниження продуктивності генерування плазматичних клітин після досягнення деякого порогового значення  $m^* > 0$  рівня ураження органу-мішені,

$$\xi(m^*)=1, \xi(1)=0.$$

Природно вважати, що загострення вірусної інфекції в результаті застосування біостимуляції спричинить підвищення температури організму, що впливатиме на подальшу динаміку захворювання. Для урахування цього ефекту в систему (4.6) на відміну від відомої загальної моделі біінфекції нами введено рівняння, яке описує динаміку температури. Як і в [1] тут

$$\alpha_T = \begin{cases} 0, & VF < (VF)^*, \\ \alpha_T^*, & VF \geq (VF)^* \end{cases} \approx \frac{\alpha_T^* \cdot e^{\delta(VF-(VF)^*)}}{1 + e^{\delta(VF-(VF)^*)}},$$

$(VF)^*$  – деяке порогове значення  $VF$ -комплексів, при перевищенні якого стимулюється підвищення температури,  $\alpha_T^* = const > 0$ ;  $\theta^*(x)$  – розподіл температури в організмі у здоровому стані. Зазначимо також, що підвищення температури організму має неоднозначний характер. З одного боку більш висока температура депресивно впливає на розмноження і проникнення в клітину вірусних елементів та у деяких межах стимулює імунологічну реактивність [1]. Поряд з цим надмірно високі температури спричиняють вже деструктивний вплив на функціонування самих клітин органу-мішені. Урахування такого різностороннього впливу пропонуємо забезпечити введенням залежної від температури швидкості відновлення ураженого органу:  $\mu_m(\theta) = \mu_m^0 / (1 + \mu_m^1(\theta - \theta^{**}))$ . При цьому будемо вважати, що деструктивний вплив високої температури на функціонування клітин органу-мішені розпочинається після перевищення деякого порогового значення  $\theta^{**}$ :

$$\mu_m^1 = \begin{cases} 0, & \theta < \theta^{**}, \\ \mu_m^*, & \theta \geq \theta^{**} \end{cases} \approx \frac{\mu_m^* \cdot e^{\delta(\theta - \theta^{**})}}{1 + e^{\delta(\theta - \theta^{**})}}.$$

Встановлення надмірно високих температур на тривалий проміжок часу є досить небезпечним для здатності організму забезпечити життєдіяльність органу-мішені. В цьому випадку важливо знизити температуру до допустимих меж, що, як правило, здійснюється різними терапевтичними засобами. Для урахування такого керуючого впливу у рівняння динаміки температури введено



функція джерела  $u_\theta(x, t)$ . Інші функції джерела  $\omega_{V_1}(x, t)$ ,  $u_{F_1}(x, t)$ ,  $u_{V_2}(x, t)$ , аналогічно до [13; 15], забезпечують урахування зосереджених змін кількостей антигенів та антитіл різної специфічності.

Вважатимемо надалі, що  $\tau_1 = \tau_2 = \tau$ . Тоді розв'язок модельної задачі (4.6)–(4.7) із запізненням  $\tau$ , аналогічно до [13; 15] знайдемо методом кроків як послідовність розв'язків на проміжках  $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$ ,  $r = 0, 1, \dots$ . Зазначимо, що в результаті такої покрокової процедури для кожного окремого проміжку при вже знайденому розв'язку на попередньому етапі отримаємо задачу без запізнення. Потрібний рівень гладкості розв'язків в моменти часу  $\tau$ ,  $2\tau$ , ... забезпечимо накладанням додаткових умов їх узгодження. Наближення розв'язку кожної сингулярно збуреної задачі з отриманої послідовності знайдемо чисельно-асимптотичним методом аналогічно до того, як це зроблено в [13; 15]. Наприклад, у випадку  $\xi(m)=1$  отримаємо такі задачі для знаходження невідомих функцій (членів асимптотики)  $V_{1(r,i)}$ ,  $C_{1(r,i)}$ ,  $F_{1(r,i)}$ ,  $V_{2(r,i)}$ ,  $C_{2(r,i)}$ ,  $F_{2(r,i)}$ ,  $m_{(r,i)}$ ,  $\theta_{(r,i)}$  ( $i = 0, 1, \dots, n$ ):

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_{1(r,0)}}{\partial t} &= \omega_{V_1(r)} + \frac{\beta_1^0 V_{1(r,0)}}{1 + \beta_1^1(\theta_{(r,0)} - \theta^*)} - \gamma_1 V_{1(r,0)} F_{1(r,0)}, \\
\frac{\partial C_{1(r,0)}}{\partial t} &= p_{1(r,0)} \alpha_1^0 (1 + \alpha_1^1(\theta_{(r,0)} - \theta^*)) \cdot \Psi_{1(r)} - \mu_{C_1} (C_{1(r,0)} - C_1^*), \\
\frac{\partial F_{1(r,0)}}{\partial t} &= u_{F_1(r)} + \rho_1 C_{1(r,0)} \left( 1 - \frac{C_{1(r,0)} + C_{2(r,0)}}{C_1^{**}} \right) - \\
&\quad - (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_{1(r,0)}) F_{1(r,0)}, \\
\frac{\partial V_{2(r,0)}}{\partial t} &= u_{V_2(r)} - \gamma_2 V_{2(r,0)} F_{2(r,0)}, \\
\frac{\partial C_{2(r,0)}}{\partial t} &= p_{2(r,0)} \alpha_2^0 (1 + \alpha_2^1(\theta_{(r,0)} - \theta^*)) \cdot \Psi_{2(r)} - \mu_{C_2} (C_{2(r,0)} - C_2^*), \\
\frac{\partial F_{2(r,0)}}{\partial t} &= \rho_2 C_{2(r,0)} \left( 1 - \frac{C_{1(r,0)} + C_{2(r,0)}}{C_2^{**}} \right) - (\mu_{f_2} + \eta_2 \gamma_2 V_{2(r,0)}) F_{2(r,0)}, \\
\frac{\partial m_{(r,0)}}{\partial t} &= \sigma V_{1(r,0)} - \frac{\mu_m^0 \cdot m_{(r,0)}}{1 + \mu_m^1(\theta_{(r,0)} - \theta^*)}, \\
\frac{\partial \theta_{(r,0)}}{\partial t} &= \alpha_T V_{1(r,0)} F_{1(r,0)} - \mu_T \cdot (\theta_{(r,0)} - \theta^*) - u_{\theta(r)}, \tag{4.8}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
V_{1(r,0)}(x, r\tau) &= V_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad V_{2(r,0)}(x, r\tau) = V_{2(r-1)}(x, r\tau), \\
C_{1(r,0)}(x, r\tau) &= C_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad C_{2(r,0)}(x, r\tau) = C_{2(r-1)}(x, r\tau), \\
F_{1(r,0)}(x, r\tau) &= F_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad F_{2(r,0)}(x, r\tau) = F_{2(r-1)}(x, r\tau), \\
m_{(r,0)}(x, r\tau) &= m_{(r-1)}(x, r\tau), \quad \theta_{(r,0)}(x, r\tau) = \theta_{(r-1)}(x, r\tau), \\
r\tau \leq t \leq (r+1)\tau;
\end{aligned}$$

.....

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_{1(r,i)}}{\partial t} &= d_{1(r,0)}\theta_{(r,i)} + c_{1(r,0)}V_{1(r,i)} - \gamma_1(a_{1(r,0)}F_{1(r,i)} + b_{1(r,0)}V_{1(r,i)}) + \\
&\quad + \Phi_{V_{1(r,i)}}, \\
\frac{\partial C_{1(r,i)}}{\partial t} &= p_{1(r,i)}\alpha_1^0\alpha_1^1\theta_{(r,i)} \cdot \Psi_{1(r)} - \mu_{C_1}C_{1(r,i)} + \Phi_{C_1(r,i)}, \\
\frac{\partial F_{1(r,i)}}{\partial t} &= \rho_1 \left( C_{1(r,i)} \left( 1 - \frac{C_{1(r,0)} + C_{2(r,0)}}{C^{**}} \right) - \frac{C_{1(r,0)}(C_{1(r,i)} + C_{2(r,i)})}{C^{**}} \right) \times \\
&\quad \times C_{1(r,i)} - \mu_{f_1}F_{1(r,i)} - \eta_1\gamma_1(a_{1(r,0)}F_{1(r,i)} + b_{1(r,0)}V_{1(r,i)}) + \Phi_{F_1(r,i)}, \\
\frac{\partial V_{2(r,i)}}{\partial t} &= -\gamma_2(a_{2(r,0)}F_{2(r,i)} + b_{2(r,0)}V_{2(r,i)}) + \Phi_{V_2(r,i)}, \\
\frac{\partial C_{2(r,i)}}{\partial t} &= p_{2(r,i)}\alpha_2^0\alpha_2^1\theta_{(r,i)} \cdot \Psi_{2(r)} - \mu_{C_2}C_{2(r,i)} + \Phi_{C_2(r,i)}, \\
\frac{\partial F_{2(r,i)}}{\partial t} &= \rho_2 \left( C_{2(r,i)} \left( 1 - \frac{C_{1(r,0)} + C_{2(r,0)}}{C^{**}} \right) - \frac{C_{2(r,0)}(C_{1(r,i)} + C_{2(r,i)})}{C^{**}} \right) \times \\
&\quad \times C_{2(r,i)} - \mu_{f_2}F_{2(r,i)} - \eta_2\gamma_2(a_{2(r,0)}F_{2(r,i)} + b_{2(r,0)}V_{2(r,i)}) + \Phi_{F_2(r,i)}, \\
\frac{\partial m_{(r,i)}}{\partial t} &= \sigma V_{1(r,i)} - d_{m(r,0)}\theta_{(r,i)} - c_{m(r,0)}m_{(r,i)} + \Phi_{m(r,i)}, \\
\frac{\partial \theta_{(r,i)}}{\partial t} &= \alpha_r(a_{1(r,0)}F_{1(r,i)} + b_{1(r,0)}V_{1(r,i)}) - \mu_r\theta_{(r,i)} + \Phi_{\theta_{(r,i)}},
\end{aligned} \tag{4.9}$$

$$V_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, V_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0, C_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, C_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0,$$

$$F_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, F_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0, m_{(r,i)}(x, r\tau) = 0, \theta_{(r,i)}(x, r\tau) = 0,$$

$$r\tau \leq t \leq (r+1)\tau, \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

$$\text{Тыт} \quad C_{1(-1)}(x, 0) = C_1^0(x), \quad C_{2(-1)}(x, 0) = C_2^0(x), \quad m_{(-1)}(x, 0) = m^0(x),$$

$$\theta_{(-1)}(x, 0) = \theta^0(x), \quad V_{1(-1)}(x, t - \tau) = V_1^0(x, t - \tau), \quad V_{2(-1)}(x, t - \tau) = V_2^0(x, t - \tau),$$

$$F_{1(-1)}(x, t - \tau) = F_1^0(x, t - \tau), \quad F_{2(-1)}(x, t - \tau) = F_2^0(x, t - \tau),$$

$$\Psi_{1(r)} = V_{1(r-1)}(x, t - \tau)F_{1(r-1)}(x, t - \tau), \quad \Psi_{2(r)} = V_{2(r-1)}(x, t - \tau)F_{2(r-1)}(x, t - \tau),$$

$$c_{1(r,0)} = \frac{\beta_1^0}{1 + \beta_1^1(\theta_{0,r} - \theta^*)}, \quad d_{1(r,0)} = -\frac{\beta_1^0\beta_1^1 \cdot V_{1(r,0)}}{(1 + \beta_1^1(\theta_{0,r} - \theta^*))^2}, \quad a_{1(r,0)} = V_{1(r,0)},$$

$$b_{1(r,0)} = F_{1(r,0)}, \quad c_{m(r,0)} = \frac{\mu_m^0}{1 + \mu_m^1(\theta_{0,r} - \theta^*)}, \quad d_{m(r,0)} = -\frac{\mu_m^0 \mu_m^1 \cdot m_{(r,0)}}{(1 + \mu_m^1(\theta_{0,r} - \theta^*))^2},$$

$$p_{1(r,0)} = \frac{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)}}{\sum_{l=1}^2 F_{l(r,0)} V_{l(r,0)}}, \quad p_{2(r,0)} = \frac{F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}}{\sum_{l=1}^2 F_{l(r,0)} V_{l(r,0)}},$$

$$p_{1(r,i)} = \frac{\sum_{j=0}^i F_{1(r,i-j)} V_{1(r,j)} - \sum_{j=1}^i p_{1(r,i-j)} \cdot \sum_{l=0}^j (F_{1(r,j-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,j-l)} V_{2(r,l)})}{\sum_{l=1}^2 F_{l(r,0)} V_{l(r,0)}},$$

$$p_{2(r,i)} = \frac{\sum_{j=0}^i F_{2(r,i-j)} V_{2(r,j)} - \sum_{j=1}^i p_{2(r,i-j)} \sum_{l=0}^j (F_{1(r,j-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,j-l)} V_{2(r,l)})}{\sum_{l=0}^2 F_{l(r,0)} V_{l(r,0)}}.$$

Функції  $\Phi_{V_1(r,i)}$ ,  $\Phi_{C_1(r,i)}$ ,  $\Phi_{F_1(r,i)}$ ,  $\Phi_{V_2(r,i)}$ ,  $\Phi_{C_2(r,i)}$ ,  $\Phi_{F_2(r,i)}$ ,  $\Phi_{m(r,i)}$ ,  $\Phi_{\theta(r,i)}$ , аналогічно до [13; 15], виражаються через вже знайдені на попередніх кроках члени асимптотики.

Розв'язок задач (4.8)–(4.9) на кожному етапі знайдемо чисельними методами (наприклад, методами Рунге-Куты), використовуючи вже знайдені на попередніх етапах значення функцій  $V_{1(r-1)}$ ,  $F_{1(r-1)}$ ,  $V_{2(r-1)}$ ,  $F_{2(r-1)}$ . Встановлення просторово-часових проміжків збіжності при прогнозуванні протікання реальних захворювань здійснюється аналогічно до [12–15].

Як зазначалось вище, введення біостимуляторів в організм спричинятиме загострення протікання хронічної вірусної інфекції, що досить часто супроводжується і підвищенням температури. Таким чином, важливою проблемою при формування ефективної

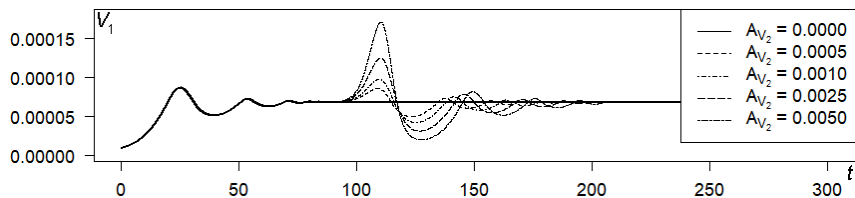


Рис. 4.4. Динаміка антигенів хронічної інфекції в епіцентрі зараження при введенні різних доз біостимуляторів

програми лікування є якісне прогнозування рівня загострення та протікання хвороби при введенні тієї чи іншої дози біостимуляторів. На дослідження власне цих аспектів і були орієнтовані комп'ютерні експерименти.

На рис. 4.4 проілюстрована модельна динаміка хронічної вірусної інфекції в умовах температурної реакції організму при зосередженому введенні різних доз біостимуляторів в епіцентр зараження. Тут ефект введення біостимуляторів моделювалось функцією джерела  $u_{V_2} = A_{V_2} e^{-(\alpha_{V_2}(t-t_{V_2})^2 + \beta_{V_2}(x-x_{V_2})^2)}$  ( $t_{V_2} = 100$ ). Наведені результати комп'ютерного моделювання засвідчують здатність введених в організм біостимуляторів суттєво впливати на динамку хронічної інфекції. Як і слід було очікувати, збільшення дози біостимуляторів призводить до значного загострення хвороби, який може перевищити «природний» рівень його протікання та може стати доволі небезпечним при невірному дозуванні біостимуляційних засобів.

Вплив захисного механізму підвищення температури на модельне протікання вірусної інфекції при зосередженому застосуванні біостимуляторів продемонстровано на рис. 4.5, а. Тут введення біостимуляторів моделювалось так само як і в попередньому випадку. Комп'ютерні експерименти проводились при різних значеннях  $\alpha_T$  темпу підвищення температури. Як і очікувалось при більш високих темпах підвищення температури організму гострота протікання вірусної інфекції знижується. Разом з цим, урахування такого температурного механізму захисту забезпечує прогнозну стабілізацію хронічного захворювання при менших значеннях кількості вірусних елементів. Зазначимо також, що згідно припущень моделі (4.6)–(4.7) біостимулятори не здатні розмножуватись самостійно в організмі, а збільшення їх кількості

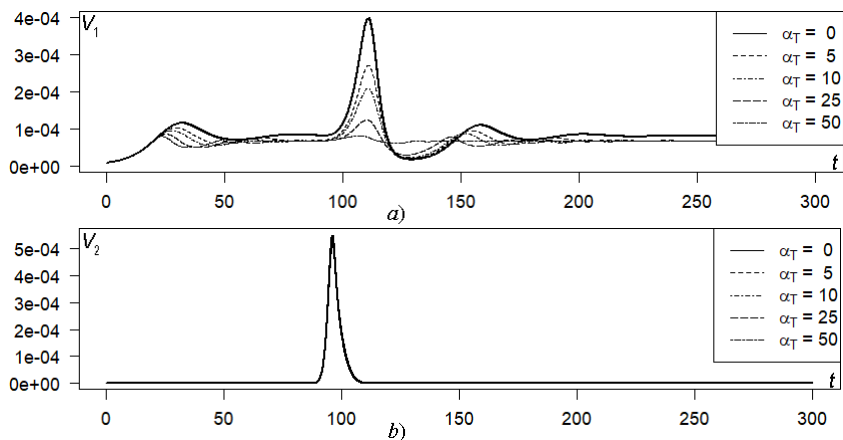


Рис. 4.5. Динаміка: *a)* антигенів хронічної інфекції;  
*b)* біостимуляторів в епіцентрі зараження при  
 різних темпах підвищення температури організму

визначається процедурою введення відповідного ін'єкційного розчину. Тому механізм підвищення температури практично не впливає на динаміку біостимуляторів (рис. 4.5, *b*).

Зауважимо, що наведені тут результати отримані для випадків одновимірних однорідних модельних середовищ, що є певним обмеженням. Перспективним є узагальнення описаного вище підходу для прогнозування динаміки змішаних інфекцій з комплексним урахуванням дифузійних збурень в середовищах з суттєво просторовими ефектами, температурної реакції організму та різного роду зосереджених впливів в умовах імунотерапії та фармакотерапії, в тому числі, на основі моделей противірусної і протибактеріальної імунної відповіді.

## 5. ПРОГРАМНА РЕАЛІЗАЦІЯ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ В СЕРЕДОВИЩІ R

Наведені в попередніх розділах моделі процесів інфекційних захворювань побудовані на основі диференціальних рівнянь, що дозволило описувати розвиток процесу у часі та просторі. В цьому розділі розглянемо практичні аспекти чисельного розв'язання звичайних диференціальних рівнянь (ЗДР) за допомогою **R**-пакета **desolve**, що містить різні чисельні алгоритми.

**R** – статистична система аналізу, створена і анонсована в 1993 р. двома молодими новозеландськими вченими Россом Іхака (Ross Ihaka) та Робертом Джентльмен (Robert Gentleman), як вільна реалізація потужної мови програмування S. На сьогоднішній день мова S є основою програми S-PLUS, яка на відміну від R, є комерційним продуктом. У перші роки проєкт R розвивався досить повільно, але в міру накопичення «критичної чисельності» спільноти користувачів та розширень R, що ними підтримувались процес розвитку прискорювався і незабаром виникла розподілена система зберігання та розповсюдження пакетів до R, відома під аббревіатурою "CRAN" (Comprehensive R Archive Network – <http://cran.r-project.org>), основна ідея організації якої – постійне розширення, колективне тестування та оперативне розповсюдження прикладних засобів обробки даних.

**R** є і мовою, і вільним програмним забезпеченням. R – застосовується скрізь, де потрібна робота з даними. Насамперед R – мова програмування для статистичної обробки даних та роботи з графікою. Не лише статистика у вузькому значенні слова, а й первинний аналіз (графіки, таблиці спряженості), і математичне моделювання.

Мова та середовище статистичного програмування **R** можна встановити з сайту розробників <http://cran.r-project.org>. Базові та рекомендовані пакети зазвичай включаються до інсталяційного файлу R. Також є можливість завантажити додаткові пакети, зокрема, і з інших сайтів у вигляді zip-файлу у вибрану папку свого комп'ютера. Далі потрібно виконати пункт командного меню «Пакети > Встановити пакети із локальних zip-файлів».

## 5.1. Розв'язання звичайних диференціальних рівнянь в середовищі R

### Теоретичні відомості

Диференціальне рівняння першого порядку має вигляд:

$$y' = f(t, y, p), \quad (5.1)$$

де  $t$  – незалежна змінна,  $y$  – шукана функція (вектор-функція),  $p$  – параметр. Диференціальне рівняння першого порядку (5.1) має безліч розв'язків. Для того, щоб виділити єдиний розв'язок, потрібно задати додаткову (початкову) умову:

$$y(t_0) = y_0. \quad (5.2)$$

Задача знаходження розв'язку  $y=y(t)$  рівняння (5.1), що задовольняє умові (5.2), називають *задачею Коші* (або *початковою задачею*).

*Методи розв'язання диференціальних рівнянь.* У класичному аналізі розроблено чимало прийомів знаходження розв'язків диференціальних рівнянь через елементарні функції. Проте при вирішенні практичних задач ці методи виявляються, як правило, або зовсім марними, або їх розв'язки пов'язані з неприпустимими витратами зусиль і часу. Наприклад, рівняння

$$y' = y^2 + 1 \quad (5.3)$$

має аналітичний розв'язок

$$y = tg(y + c),$$

де  $c$  – довільна константа. Цей розв'язок легко отримується інтегруванням обох частин рівняння (5.3). Але якщо рівняння (5.3) «злегка» підправити до вигляду:

$$y' = y^2 + t,$$

то розв'язок останнього рівняння вже має дуже складну структуру.

На жаль, для багатьох практичних завдань диференціальні рівняння не можуть бути розв'язані аналітично, і найчастіше чисельні методи – єдина можливість отримати розв'язок.

В цілому, методи розв'язання диференціальних рівнянь умовно можна поділити на дві основні групи:

1. Аналітичні методи, застосування яких дає розв'язок диференціальних рівнянь у вигляді аналітичної функції;
2. Чисельні методи, коли шукану функцію отримують у вигляді таблиці.



*Диференціальні рівняння вищих порядків.* Крім диференціальних рівнянь першого порядку у різних прикладних задачах велику роль відіграють диференціальні рівняння, що містять похідні вищих порядків. Наприклад, рівняння другого порядку

$$y'' = f(t, y, y')$$

виникає у багатьох практичних додатках.

Як відомо з теорії звичайних диференціальних рівнянь, це рівняння можемо подати у вигляді системи двох рівнянь першого порядку. Для цього достатньо ввести нову змінну  $y_1 = y'$  :

$$\begin{cases} y' = y_1, \\ y_1' = f(t, y, y_1). \end{cases}$$

Вводячи вектор-функцію  $Y = (y, y_1)$ , Видно, що остання система рівнянь має вигляд (5.1). Аналогічним чином вчиняють і у разі, коли диференціальні рівняння містять похідні 3-го, 4-го та ін. порядків.

*Приклади розв'язання звичайних диференціальних рівнянь в середовищі R.* Перш, ніж приступити до практичної частини, слід сказати, що для розв'язання ЗДР використовується функція **ode** з R-пакета **deSolve**, яка призначена для знаходження розв'язків звичайних диференціальних рівнянь та включає різні методи розв'язання (наприклад, метод Рунге-Кутта) [24].

### *Опис функції ode*

**ode(y, times, func, parms, method = c(lsoda,...,ode45,...))**

**y** – початкове значення шуканої функції

**times** – інтервал значень незалежної змінної

**func** – функція, що описує диференціальне рівняння

(визначається як **function(times, y, parms)**)

**parms** – параметри (вектор параметрів) або значення NULL

**method** – чисельний метод (за умовчанням lsoda)

Щоб використовувати цю функцію, диференціальне рівняння (система диференціальних рівнянь) визначається як R-функція (**func**), яка обчислює похідні в системі ЗДР стосовно незалежної змінної  $t$ . Значенням, що повертає **func** є список, де перший елемент є вектором, що містить похідні по  $t$ , а наступний – додаткові значення, записані для кожного моменту часу. Похідні повинні бути вказані у тому самому порядку, як і компоненти вектор-функції  $y =$

$\{y[1], y[2], \dots, y[n]\}$ .

### Практичні завдання

#### Задача 1

Знайти розв'язок звичайного диференціального рівняння

$$y' = y^2 + t \quad (5.4)$$

з початковою умовою  $y(0) = 0.1$  на інтервалі  $t \in [0, 1]$ .

*Рекомендації щодо програмної реалізації.* Для того, щоб отримати чисельний розв'язок даного рівняння в **R**, необхідно завантажити пакет **deSolve** (рядок 1, Listing 1). Просте диференціальне рівняння (5.4) реалізується в **R** за допомогою функції *f1* (рядок 2), аргументами якої є незалежна змінна  $t$ , залежна змінна  $y$  і можливі параметри *parms*, які в даному випадку відсутні. Функція *f1* повертає похідні як список (рядок 4). Зазначимо, що змінна  $dY.dt$  позначає похідну  $y'(t)$  у кодї програми.

Далі визначаємо початкові умови  $y(0) = 0.1$  та інтервал незалежної змінної  $t \in [0, 1]$ , як послідовність точок від 0 до 1 з кроком 0.1 (рядок 5). Розв'язок задачі в **R** дає функція *ode* (рядок 6). Відповідь отримуємо у вигляді таблиці *sol*, яка складається з двох стовпців ( $t; y$ ):

$t$	$y$
0.0	0.1000000
0.1	0.1060456
0.2	0.1223322
0.3	0.1491583
0.4	0.1869647
0.5	0.2364260
0.6	0.2985538
0.7	0.3748554
0.8	0.4675445
0.9	0.5798907
1.0	0.7167838

Listing 1: Задача 1.

```
library(deSolve)
```

```
f1<-function(t,y,parms){
  dY.dt<-y[1]^2+t
  return(list(dY.dt))};

y0<-0.1; t0<-seq(0,1,0.1);
sol<-ode(y=y0, t=t0, func=f1, parms=NULL)

plot(sol[,1], sol[,2], type="l", xlab="t",
      ylab="y(t)", col="red",lwd=4)
```

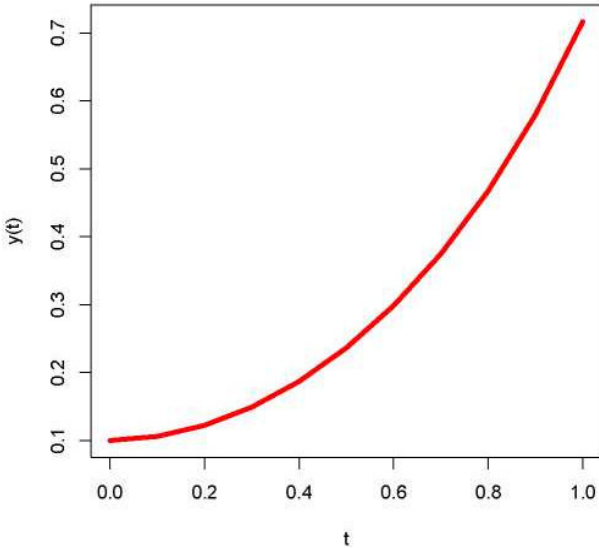


Рис. 5.1. Залежність  $y$  від  $t$

Залежність від  $t$  (рис. 5.1) можна легко зобразити за допомогою команди `plot` (рядок 7-8).

### ***Завдання для самостійного виконання***

Знайти розв'язки наступних задач Коші:

1.  $y' = y^2 - yt, \quad y(0) = 0, \quad t \in [0, 1].$
2.  $y' = y^2 + 1, \quad y(0) = 0, \quad t \in [0, 1].$

### ***Задача 2. (Модель Лоренца)***

Розглянемо модель, яка була запропонована як модель турбулентності у 1963 році американським метеорологом

Е. Лоренцем. Модель Лоренца має вигляд системи трьох диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax + yz, \\ \frac{dy}{dt} = b(y - z), \\ \frac{dz}{dt} = -xy + cy - z, \end{cases} \quad (5.5)$$

де присутні три невідомі функції  $x(t)$ ,  $y(t)$  і  $z(t)$ , а також кілька параметрів  $a$ ,  $b$ ,  $c$ . Як значення параметрів, візьмомо наступні величини  $-8/3$ ,  $-10$  і  $28$ . Початкові умови:  $x(0) = y(0) = z(0) = 1$ .

*Рекомендації щодо програмної реалізації.* Розв'язок системи диференціальних рівнянь (5.5) знаходимо аналогічно (Listing 2) до того, як це було зроблено для звичайного диференціального рівняння (5.1). Результат чисельного рішення зображено на рис. 5.2.

Listing 2: Задача 2.

```
library(deSolve)

f2<-function(t, y, parms) {
  with(as.list(y), {
    dX.dt<-a*X+Y*Z
    dY.dt<- b*(Y-Z)
    dZ.dt<- -X*Y+c*YZ
    list(c(dX.dt, dY.dt, dZ.dt))})}

t0<- seq(0,100,0.01)
a<- -8/3; b<- -10; c<- 28

y0<- c(X=1, Y=1, Z=1)

out <- ode(y=y0, t=t0, func=f2, parms=NULL)

plot(out, lwd=1)

plot(out[, "X"], out[, "Y"], type="l", xlab="X",
      ylab="Y", main="butterfly")
```

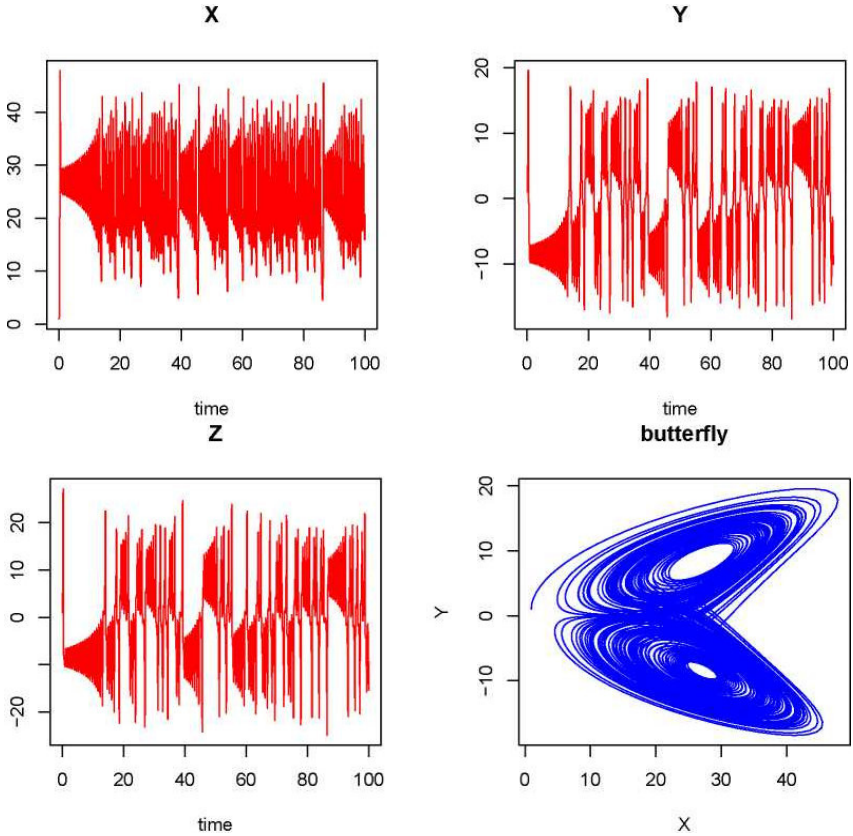


Рис. 5.2. Залежність  $x, y, z$  від  $t$  і фазовий портрет змінних  $x, y$

### Задача 3

Знайти розв'язок наступного рівняння другого порядку для  $t \in [0, 20]$ :

$$y'' = -0.1y \quad (5.6)$$

з початковою умовою  $y(0) = 1, \quad y'(0) = 0$ .

*Рекомендації щодо програмної реалізації.* Щоб знайти розв'язок цієї задачі, необхідно, спочатку, перетворити рівняння (5.6) до системи диференціальних рівнянь першого порядку за допомогою заміни  $y' = y_1$ :

$$\begin{cases} y' = y_1, \\ y_1' = -0.1y \end{cases} \quad (5.7)$$

з початковими умовами  $y(0) = 1$  і  $y'(0) = 0$ .

Реалізація даного завдання R відображена в Listing 3, а результат розв'язання на рис. 5.3.

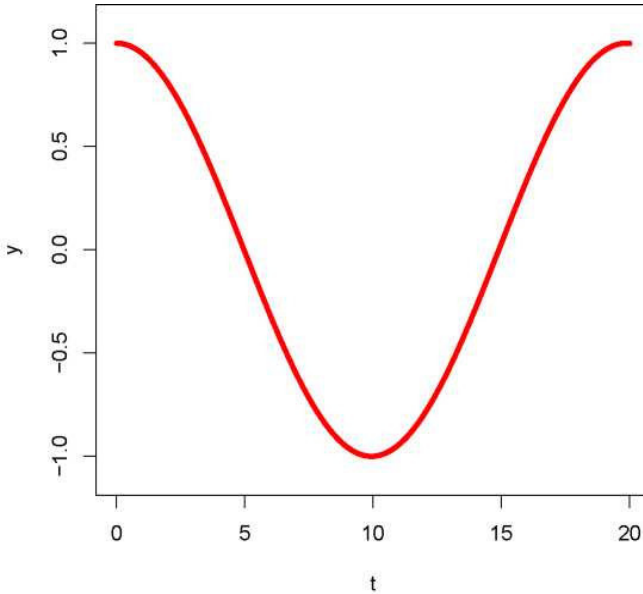
Listing 3: Задача 3.

```
library(deSolve)

f3<-function(t,y,parms){
with(as.list(y) ,{
dY.dt<-Y1
dY1.dt<--0.1*Y
list(c(dY.dt,dY1.dt))});};

y0<-c(Y = 1, Y1 = 0); t0 <-seq (0,20,0.1);
out<-ode(y = y0, t = t0, f3, parms = NULL)

plot(out[,1], out[,2], type="l", xlab="t",
      ylab="y(t)", ylim=c(-1.1,1.1),
      col="red", lwd=4)
```

Рис. 5.3. Залежність  $y$  від  $t$ **Завдання для самостійного виконання**

Знайти розв'язки таких задач

1.  $y'' + 2y' + 3y = \cos(t)$ ,  $y(0) = y'(0) = 0$ ,  $t \in [0, 2\pi]$ .

2.  $z'' - a(1 - z^2)z' + z = 0$ ,  $z(0) = 2$ ,  $z'(0) = 0$ ,  $a = 1$ ,  $t \in [0, 30]$ .

**5.2. Диференціальні рівняння теорії епідемії (Моделі Бейлі)****Теоретичні відомості**

*Модель без урахування одужання хворих особин.* Розглянемо задачу поширення епідемії інфекційного захворювання у межах однієї популяції. Нехтуючи неоднорідністю розподілу популяції у просторі, введемо дві функції  $x(t)$  і  $y(t)$ , що характеризують число незаражених і заражених особин на момент часу  $t$ . У початковий час  $t = 0$  відомі початкові значення  $x(0) = n$  і  $y(0) = a$ .

Для того, щоб побудувати математичну модель, скористаємося гіпотезою: інфекція передається при зустрічі заражених особин із незараженими. Це означає, що кількість незаражених особин змен-

шуватиметься з часом пропорційно кількості зустрічей між зараженими і незараженими особинами, тобто пропорційно добутку  $xу$ . На підставі прийнятого припущення виразимо зменшення  $\Delta x$  незаражених особин за проміжок часу  $\Delta t$  у вигляді

$$\Delta x = x(t + \Delta t) - x(t) = -\beta xy \Delta t. \quad (5.8)$$

Параметр  $\beta$  є коефіцієнтом пропорційності. Перейдемо в (5.8) до границі при  $\Delta t \rightarrow 0$

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta x}{\Delta t} = \frac{dx}{dt} = -\beta xy. \quad (5.9)$$

Для замикання моделі вважатимемо, що хвороба не призводить до смертності, отже, можна написати умову балансу

$$a + n = x + y = \text{const}. \quad (5.10)$$

Враховуючи (5.10), перепишемо (5.9) та додамо початкову умову

$$\frac{dx}{dt} = -\beta x(n + a - x), \quad (5.11)$$

$$x(0) = n. \quad (5.12)$$

Формули (5.11), (5.12) є *математичною моделлю динаміки чисельності незаражених особин*. Коефіцієнт пропорційності  $\beta$  в моделі характеризує ймовірність передачі інфекції при зустрічах хворих і здорових особин. У загальному випадку значення параметра залежить від виду особини та типу хвороби.

При відомому  $x(t)$  число  $y(t)$  заражених особин визначиться з умови балансу (5.10)

$$y = a + n - x. \quad (5.13)$$

## Практичні завдання

### Задача 1

Вважаючи  $\beta$  сталою величиною, знайти чисельний розв'язок звичайного диференціального рівняння (5.11) за допомогою R.

*Рекомендації щодо програмної реалізації.*

Listing 4: Чисельний розв'язок задачі (5.11)–(5.13) в R

```
library(deSolve)

fMB<-function(t, x, parms) {
  dX.dt<-(-b)*x[1]*(n+ax[1])
  return(list(dX.dt)) }
```



```

a<-100; n<-200; t0<-seq(0,1,0.1);
b<-0.01;
sol1<-ode(y=n, t=t0, func=fMB, parms=NULL)
Y1<-a+n-sol1[,2]
b<-0.02;
sol2<-ode(y=n, t=t0, func=fMB, parms=NULL)
Y2<-a+n-sol2[,2]
b<-0.03;
sol3<-ode(y=n, t=t0, func=fMB, parms=NULL)
Y3<-a+n-sol3[,2]

#Побудова графіка функції x(t) при різних b:
plot(sol1[,1], sol1[,2], type="l", xlab="t",
      ylab="x(t)", ylim=c(0,201), col="red", lwd=4)
lines(sol2[,1], sol2[,2], col="green", lwd=4, lty=5)
lines(sol3[,1], sol3[,2], col="blue", lwd=4, lty=6)
legend("topright", legend=c("b=0.01", "b=0.02",
                             "b=0.03"), col=c("red", "green", "blue"),
      lty=c(1, 5, 6), lwd=4, xjust=1, yjust=1)

#Побудова графіка функції y(t) при різних b:
plot(t0, Y1, type="l", xlab="t", ylab="y(t)",
      ylim=c(100, 301), col="red", lwd=4)
lines(t0, Y2, col="green", lwd=4, lty=5)
lines(t0, Y3, col="blue", lwd=4, lty=6)
legend("bottomright", legend=c("b=0.01", "b=0.02",
                                "b=0.03"), col=c("red", "green", "blue"),
      lty=c(1, 5, 6), lwd=4, xjust=1, yjust=1)

```

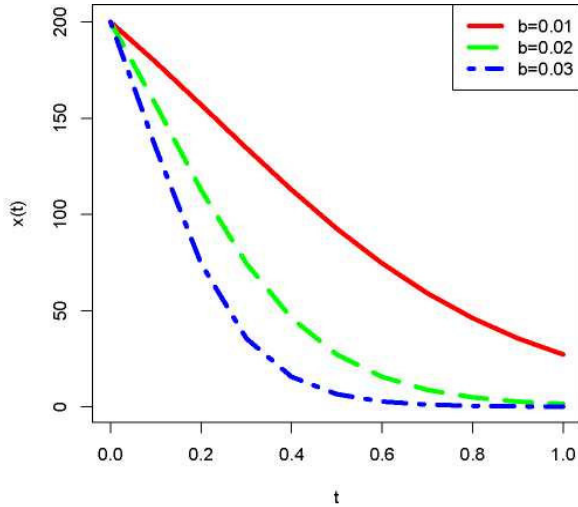


Рис. 5.4. Динаміка чисельності незаражених особин при  $\beta = \{0.01, 0.02, 0.03\}$ ,  $n = 200$ ,  $a = 100$

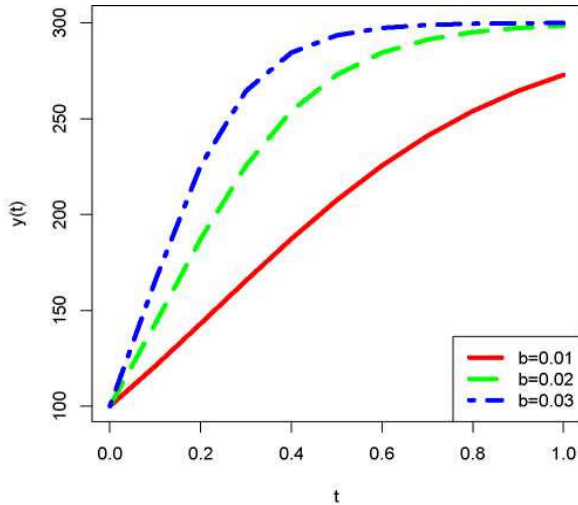


Рис. 5.5. Динаміка чисельності заражених особин при  $\beta = \{0.01, 0.02, 0.03\}$ ,  $n = 200$ ,  $a = 100$

Приклади графіків функцій  $x(t)$  та  $y(t)$  при кількох значеннях параметра  $\beta$  наведено на рис. 5.4–5.5. Початкові значення числа незаражених та заражених особин прийняті рівними  $n = 200$ ,  $a = 100$

(Listing 4). При збільшенні  $\beta$  швидкість передачі інфекції збільшується, і чисельність незаражених особин спадає швидше.

*Модель з урахуванням одужання хворих особин.* Змінимо наведену модель, додавши до неї ще один процес – одужання хворих особин. Для цього введемо нову функцію  $z(t)$ , яка виражатиме число особин, які одужали. Нова математична модель може бути представлена системою рівнянь

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -\beta xy, \\ \frac{dy}{dt} = \beta xy - \gamma y, \\ \frac{dz}{dt} = \gamma y, \end{cases} \quad (5.14)$$

де параметр  $\gamma$  характеризує ступінь одужання та визначається видом хвороби та типом особини. Число особин, що одужали у початковий момент часу дорівнює нулю, тому початкові умови для системи (5.14) набудуть вигляду

$$x(0) = n, \quad y(0) = a, \quad z(0) = 0. \quad (5.15)$$

Умова балансу (5.10) переписеться як

$$x + y + z = n + a. \quad (5.16)$$

### **Задача 2**

Знайти чисельний розв'язок задачі (5.14)–(5.16) в середовищі R.

*Рекомендації щодо програмної реалізації*

Listing 5: Чисельний розв'язок задачі (5.14)–(5.16) в R

```
library(deSolve)

fMB2<-function(t,y,parms){
  X<-y[1]; Y<-y[2]; Z<-y[3];
  with(as.list(p),{
    dX.dt<--b*X*Y
    dY.dt<-b*X*Yg*Y
    dZ.dt<-g*Y+X+Y+Zna
    return(list(c(dX.dt, dY.dt, dZ.dt))))});
a<-100; n<-200; b<-0.01; g<-0.5;
y0<-c(X=n, Y=a, Z=0)
p<-c(a=a, n=n, b=b, g=g)
```

```

t0<-seq(0,10,0.1);

out<-ode(y=y0, t=t0, fMB2, parms=p)
#Побудова графіка функцій
plot(t0,out[,2],type="l",xlab="t",ylab="x,y,z",
      ylim = c(0,201), col = "red", lwd = 4)
lines(t0, out[,3], col="green", lwd=4, lty=5)
lines(t0, out[,4], col="blue", lwd=4, lty=6)
legend("topright",legend=c("b=0.01","b=0.02",
                           "b=0.03"),col=c("red","green","blue"),
      lty=c(1,5,6),lwd=4,xjust=1,yjust=1)

```

З графіку (рис. 5.6) видно, що зі зростанням  $t$  всі особини встигають захворіти, тобто величина  $x$  спадає до нуля. Чисельність заражених особин спочатку зростає, але далі зменшується у зв'язку з їх одужанням. При  $t \rightarrow \infty$  модель передбачає повне одужання всіх особин.

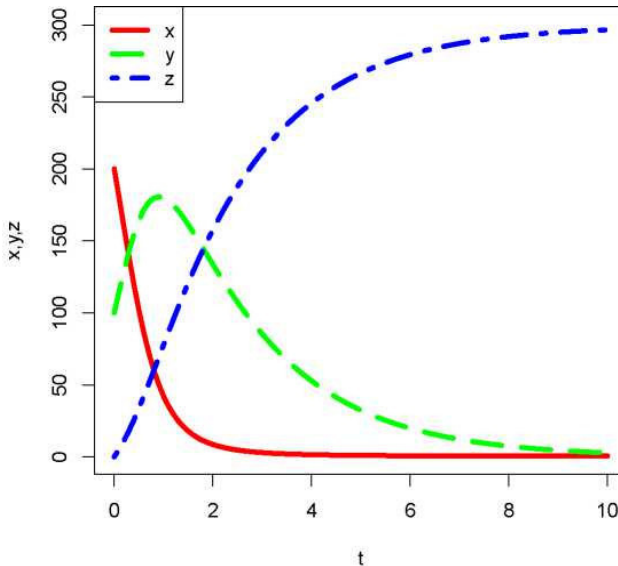


Рис. 5.6. Динаміка чисельності незаражених  $x(t)$ , заражених  $y(t)$ , одужалих  $z(t)$  особин

### *Завдання для самостійного виконання*

1. Провести дослідження динаміки епідемії без урахування

одужання хворих особин для  $\beta = 0.01$  та  $\gamma = 0.01, 0.1, 0.2$ .

2. Провести дослідження динаміки епідемії з урахуванням одужання хворих особин для  $\beta = 0.03$  та  $\gamma = 0.2$ .

### 5.3. Динаміка чисельності одиночної популяції

#### Теоретичні відомості

##### *Модель необмеженої одиночної популяції*

Для побудови математичних моделей динаміки чисельності популяцій зазвичай використовуються різні гіпотези. Одна з найпростіших гіпотез: швидкість зміни чисельності популяції пропорційна самій чисельності. На її основі Мальтусом у 1798 р. було сформульовано модель необмеженої одиночної популяції:

$$\frac{dx}{dt} = rx, \quad (5.17)$$

де  $x$  – чисельність популяції,  $t$  – час,  $r = \alpha - \beta$ ,  $\alpha$  – коефіцієнт народжуваності,  $\beta$  – коефіцієнт смертності. Коефіцієнт приросту  $r$  називають мальтузіанським параметром.

#### Практичні завдання

##### *Завдання 1*

Знайти розв'язок задачі Коші для рівняння (5.17) з початковою умовою

$$x = x_0 \text{ при } t_0 = 0, \quad (5.18)$$

використовуючи мову R.

##### *Рекомендації щодо програмної реалізації*

Listing 6: Чисельний розв'язок задачі (5.17)–(5.18) в R

```
library(deSolve)

fMB <-function(times,x,parms){
  dX.dt<-r*x[1]
  return(list(dX.dt))};

t0<-seq(0,1,0.1); x0 = 0.2
r <- -1;
soll<-ode(y=x0, t=t0, func=fMB, parms=NULL)
```

```

r <- 0.5;
sol2<-ode(y=x0, t=t0, func=fMB, parms=NULL)

r <-2;
sol3<-ode(y=x0, t=t0, func=fMB, parms=NULL)

#Побудова графіка функції x(t) при різних r:
plot(t0,sol1[,2],type="l", lab="t",ylab="x(t)",
      ylim=c(0,1.7),col="red",lwd = 4)
lines(t0,sol2[,2],col="green",lwd=4,lty=5)
lines(t0,sol3[,2],col="blue",lwd=4,lty=6)
legend("topleft",legend=c("r=-1","r=0","r=2"),
      col=c("red","green","blue"),lty=c(1,5,6),
      lwd=4,xjust=1,yjust=1)

```

Залежність  $x(t)$  при різних коефіцієнтах приросту наведена на (рис. 5.7). Для позитивних значень  $r$  модель Мальтуса передбачає необмежене зростання популяції.

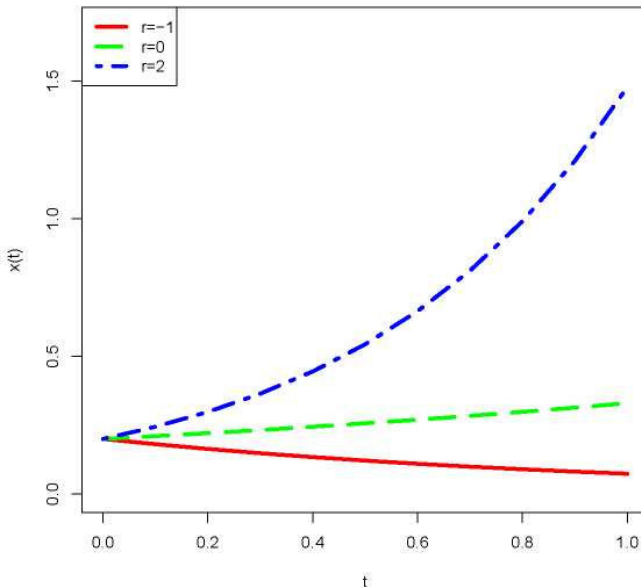


Рис. 5.7. Залежність  $x$  від часу при різних  $r$

*Модель обмеженої одиночної популяції (логістична модель)*

Модель необмеженої популяції може описувати динаміку популяції у початковий період розвитку, коли населення не відчуває нестачі харчових ресурсів. У реальних умовах будь-який біологічний вид існує в обмеженому харчовому середовищі. У 1838 р. бельгійським математиком Ферхюльстом і в 1928 р. американським біологом Пірлом модель Мальтуса була узагальнена для випадку обмеженої чисельності популяції:

$$\frac{dx}{dt} = r_m x \left( 1 - \frac{x}{k} \right), \quad (5.19)$$

де параметр  $k = r_m / \gamma$  – місткість середовища або рівноважна щільність популяції,  $r_m$  – коефіцієнт приросту при необмеженій кількості їжі та мінімальної смертності,  $\gamma$  – коефіцієнт, що показує наскільки сильно зменшується мальтузіанський параметр зі зростанням чисельності популяції.

**Завдання 2**

Отримати чисельний розв'язок задачі Коші для рівняння Ферхюльста-Пірла (5.19) з початковою умовою

$$x = x_0 \text{ при } t_0 = 0 \quad (5.20)$$

в програмному середовищі R.

*Рекомендації щодо програмної реалізації*

Listing 7: Чисельний розв'язок задачі (5.19)–(5.20) в R

```
library(deSolve)

fun1<-function(times, x, parms) {
  dX.dt<-rm*x[1]*(1-x[1]/k)
  return(list(dX.dt))};
rm<-0.1; x0<-1; t0<-seq(0,100,2);
k <-5;
sol1<-ode(y=x0, t=t0, func=fun1, parms=NULL)

k <-10;
sol2<-ode(y=x0, t=t0, func=fun1, parms=NULL)

k <-20;
sol3<-ode(y=x0, t=t0, func=fun1, parms=NULL)
```

```
#Побудова графіка функції  $x(t)$  при різних  $k$ :
plot(t0,sol1[,2],type="l",xlab="t",ylab="x(t)",
      ylim=c(0,20),col="red",lwd=4)
lines(t0,sol2[,2],col="green",lwd=4,lty=5)
lines(t0,sol3[,2],col="blue",lwd=4,lty=6)
legend("topleft",legend=c("k=5","k=10","k=20"),
      col=("red","green","blue"),lty=c(1,5,6),
      lwd=4,xjust=1,yjust=1)
```

Приклади залежностей  $x(t)$  для різних  $k$  зображені на рис. 5.8. На відміну від моделі Мальтуса, чисельність популяції зростає з часом до значення  $x = k$ , що відповідає рівноважній щільності.

### *Завдання для самостійного виконання*

1. Отримати чисельний розв'язок задачі (5.17)–(5.18) для  $x_0 = 500$ ,  $r = -0.5$  ( $r = 0.25, 0, 5$ ). Побудувати графік функції  $x = x(t)$ .

2. Отримати чисельний розв'язок задачі (5.19)–(5.20) для  $x_0 = 50$ ,  $k = 100$ ,  $r = 0.02$ . Побудувати графік функції  $x = x(t)$ .

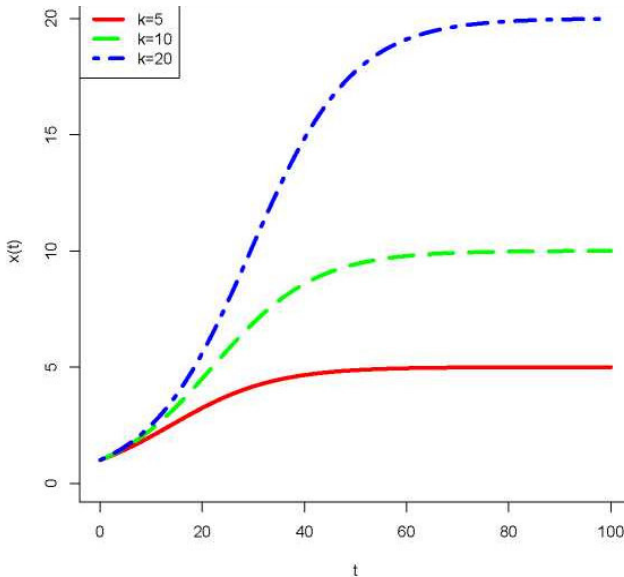


Рис. 5.8. Залежність  $x$  від  $t$  при різних  $k$



## 5.4. Моделі взаємодії популяцій: хижак-жертва

### Теоретичні відомості

*Класична модель «хижак-жертва».* Однією із класичних задач математичної біології є модель динаміки популяційної системи «хижак-жертва», яка описується рівняннями Лотки та Вольтерри:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = r_1x - \lambda_1xy \\ \frac{dy}{dt} = \lambda_2xy - \beta_2y \end{cases}, \quad (5.21)$$

де  $x$  і  $y$  – щільності популяцій жертви та хижака,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  – коефіцієнти, що характеризують швидкість поїдання жертв хижаком і обумовлену цим швидкість зміни щільності хижака,  $\beta_2$  – коефіцієнт смертності хижака,  $r_1$  – коефіцієнт природного приросту популяції жертв (без урахування її поїдання хижаком),  $\lambda_2 = \gamma\lambda_1$ ,  $\lambda_1$  – коефіцієнт показує, наскільки збільшується щільність популяції хижака зі збільшенням споживання їжі на одиницю маси чи чисельності. Рівняння (5.21) доповнені початковими умовами

$$x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0 \quad (5.22)$$

є задачею Коші для системи нелінійних звичайних диференціальних рівнянь.

### Практичні завдання

#### Задача 1

Знайти чисельний розв'язок задачі (5.21)–(5.22) за допомогою мови R.

#### Рекомендації щодо програмної реалізації

Listing 8: Чисельний розв'язок задачі (5.21)–(5.22) в R

```
library(deSolve)

fun2<-function(t, y, parms) {
  X<-y[1]; Y<-y[2];
  with(as.list(p), {
    dX.dt<-r1*X-L1*X*Y
    dY.dt<-L2*X*Y-b2*Y
  })
}
```

```

return(list(c(dX.dt,dY.dt)))});
r1<-0.5; L1<-0.01; L2<-0.01; b2<-0.2;

y0<-c(X=25,Y=5);
p <-c(r1=r1, L1=L1, L2=L2, b2=b2);
t0<-seq(0,200,0.1);

out<-ode(y=y0, t=t0, fun2, parms=p)
plot(t0,out[,2],type="l",xlab="t",ylab="x,y",
      ylim=c(0,201), col="red", lwd=4)
lines(t0,out[,3],col="blue",lwd=3,ltf=5)
legend("topright", legend=c("x","y"),
      col=c("red","blue"), lty=c(1,5),
      lwd=4, xjust=1, yjust=1)

#Фазова площина
plot(out[,2],out[,3],type="l",xlab="x",ylab="y",
      ylim=c(0,201), col="red",lwd=4)

```

Результатом виконання наведеної програми є залежності чисельності жертви та хижака від часу (рис. 5.9). Спостерігається характерна періодична динаміка системи «хижак-жертва», яка у фазовій площині представлена замкнутою кривою (рис. 5.10).

*Модель «хижак-жертва» із урахуванням внутрішньовидової конкуренції.* Система рівнянь (5.21) може бути доповнена новими членами, які враховують інші популяційні процеси, такі як, наприклад, внутрішньовидову конкуренцію. У разі урахування внутрішньовидової конкуренції жертви перше рівняння системи (5.21) запишеться у вигляді

$$\frac{dx}{dt} = r_1 x - \lambda_1 xy - g_1 x^2, \quad (5.23)$$

де  $g_1$  – коефіцієнт внутрішньовидової конкуренції жертв. Криві  $x(t)$ ,  $y(t)$  та фазовий портрет системи «хижак-жертва» за наявності внутрішньовидової конкуренції ( $g_1 = 0.0005$ ) наведені на рис. 5.11 та рис. 5.12.

Урахування внутрішньовидової конкуренції змінює періодичний характер поведінки чисельності популяцій жертви та хижака. Спостерігаються згасаючі коливання, які у фазовій площині

представлені спіралеподібною кривою (див. рис. 5.12).

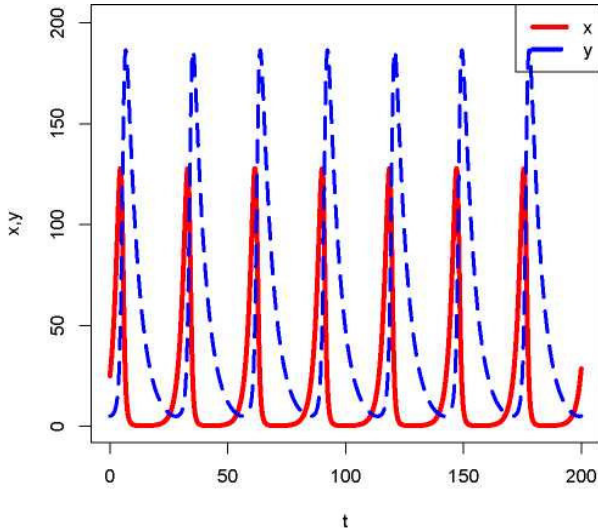


Рис. 5.9. Залежність чисельності популяцій хижака та жертви від часу  $r_1 = 0.5$ ;  $\lambda_1 = 0.01$ ;  $\lambda_2 = 0.01$ ;

$$\beta_2 = 0.2; x_0 = 25; y_0 = 5$$

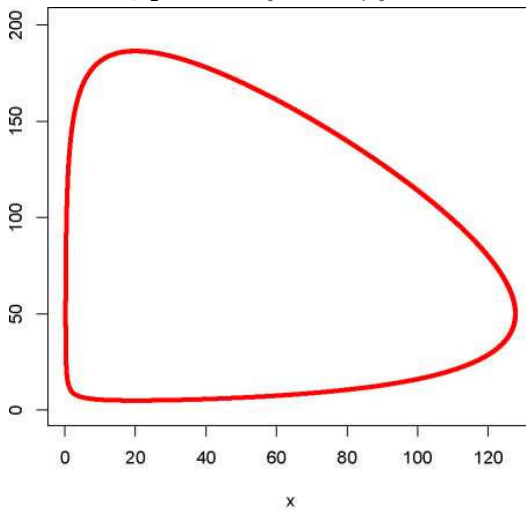


Рис. 5.10. Фазовий портрет системи «хижак-жертва»

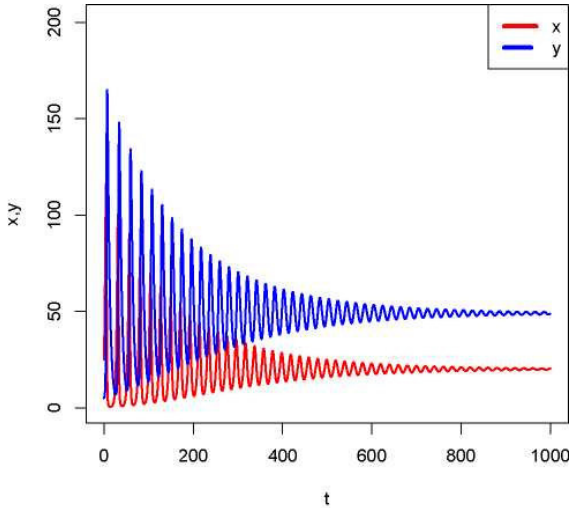


Рис. 5.11. Залежність  $x$  та  $y$  від  $t$  з урахуванням внутрішньовидової конкуренції

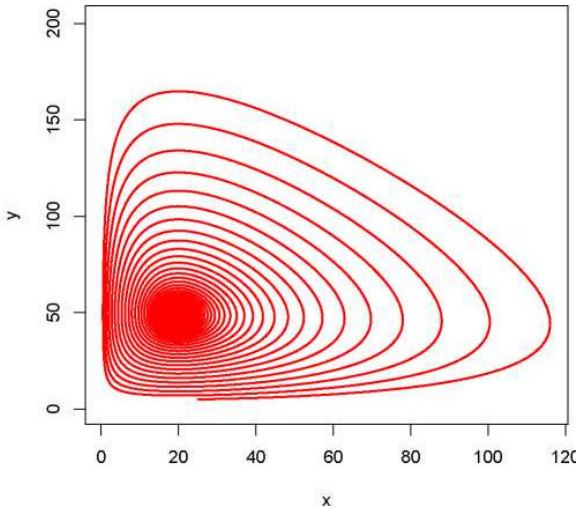


Рис. 5.12. Фазовий портрет системи «хижак-жертва» з урахуванням внутрішньовидової конкуренції

**Завдання для самостійного виконання**

Використовуючи Listing 8, написати програму для задачі (4.23)–(4.22) при  $t \in [0, 1000]$ ,  $g_1 = 0.0005$ ,  $r_1 = 0.5$ ,  $\lambda_1 = 0.01$ ,  $\lambda_2 = 0.01$ ,

$\beta_2 = 0.2$ ,  $x_0 = 25$ ,  $y_0 = 5$ . Результат порівняти із рис. 5.11, рис. 5.12.

## 5.5. Модель інфекційного захворювання

### Теоретичні відомості

*Найпростіша модель інфекційного захворювання.* В 1975 р. Марчуком Г.І. запропонована модель інфекційного захворювання у формі системи чотирьох диференціальних рівнянь із запізненням, яку подаймо у знерозміреному вигляді:

$$\begin{aligned} \frac{dy_1}{dt} &= (h_1 - h_2 y_3) y_1, \\ \frac{dy_2}{dt} &= \xi(y_4) h_3 y_3 (t - \tau) y_1 (t - \tau) - h_5 (y_2 - 1), \\ \frac{dy_3}{dt} &= h_4 (y_2 - y_3) - h_8 y_3 y_1, \\ \frac{dy_4}{dt} &= h_6 y_1 - h_7 y_4. \end{aligned} \quad (5.24)$$

Тут  $y_1 = V/V_m$ ,  $y_2 = C/C^*$ ,  $y_3 = F/F^*$ ,  $y_4 = m$ ,  $V_m$  – деякий масштабуючий множник для концентрації антигенів. Перше – це рівняння Вольтерра-Лотки, подібне до рівняння моделі хижак-жертва. Друге рівняння описує створення нових плазматичних клітин із затримкою в часі, де другий член визначає рівновагу при  $y_2 = 1$ . Третє рівняння моделює створення антитіл плазматичними клітинами ( $h_4 y_2$ ) та їх зменшення внаслідок старіння ( $-h_4 y_3$ ) і зв'язування з антигенами ( $-h_8 y_3 y_1$ ). Функція  $\xi(y_4)$  визначається

$$\xi(y_4) = \begin{cases} 1, & \text{якщо } y_4 \leq 0.1 \\ 10(1 - y_4)/9, & \text{якщо } 0.1 < y_4 \leq 1 \end{cases} \quad (5.25)$$

і ефект сповільнення процесу утворення плазматичних клітин внаслідок пошкодження організму вірусною інфекцією. Відносна характеристика  $y_4(t)$  ураження вірусом органу мішені визначається четвертим рівнянням, в якому перший доданок виражає ураження, а другий відновлення органу мішені.

Ця модель дозволяє нам при різних значеннях параметрів  $h_1, h_2, \dots, h_8$  моделювати різні форми протікання захворювання:

субклінічну, гостру, хронічну тощо.

### **Практичні завдання**

#### **Задача 1**

Знайти чисельний розв'язок найпростішої моделі інфекційного захворювання в середовищі R.

#### *Рекомендації щодо програмної реалізації*

Listing 9: Чисельний розв'язок найпростішої моделі інфекційного захворювання в R

```
library(deSolve)

Marchuk <- function(t, y, p) {
  if (t>tau) Lag<-lagvalue(t-tau) else Lag<-yini
  if (y[4]>0.1) ksi<-10*(1-y[4])/9 else ksi<-1
  dy1<-(h1-h2*y[3])*y[1]
  dy2<-ksi*h3*Lag[3]*Lag[1]-h5*(y[2]-1)
  dy3<-h4*(y[2]-y[3])-h8*y[3]*y[1]
  dy4<-h6*y[1]-h7*y[4]
  list(c(dy1,dy2,dy3,dy4)) }

tau<-0.5
h1<-2; h2<-0.8; h3<-10000; h4<-0.17
h5<-0.5; h6<-10; h7<-0.12; h8<-8

yini<-c(y1=0.000001,y2=1,y3=1,y4=0)
times<-eq(from=0,to=60,by=0.01)

yout<-dede(func=Marchuk,y=yini,times=times,parms=0)

par(mfrow=c(2,1), mai=c(0.7,0.7,0.3,0.1), las=1,
     mgp=c(2.5,1,0), cex.main=0.7, cex.axis=0.5,
     cex.lab=0.6)

plot(times,yout[,2]*18,type="l",xlim=c(1,60),
      ylim=c(0,0.025),main="Marchuk model",xlab="t, діб",
      ylab="18V, m", lwd=1.5,col="green")
lines(times,yout[,5],type="l",lwd=1.5,
       col="blueviolet",lty=2)
legend("topright",legend=c("18V","m"),
       col=c("green","blueviolet"),lty=c(1,2),
```

```

lwd=1.5,xjust=1,yjust=1,cex=0.7)
plot(times,yout[,3],type="l",xlim=c(1,60),
      ylim=c(0,50),main="Marchuk model",xlab="t, дiб",
      ylab="s, f",lwd=1,col="blue")
lines(times,yout[,4],type="l",lwd=1,
      col="red",lty=2)
legend("topright",legend=c("s","f"),
      col=c("green","blueviolet"),lty=c(1,2),
      lwd=1.5,xjust=1,yjust=1,cex=0.7)

```

На рис. 5.13 подані графіки  $y_1(t)$ ,  $y_2(t)$ ,  $y_3(t)$ ,  $y_4(t)$  розв'язку цієї моделі інфекційного захворювання при  $\tau = 0.5$ ,  $h_1 = 2$ ,  $h_2 = 0.8$ ,  $h_3 = 10^4$ ,  $h_4 = 0.17$ ,  $h_5 = 0.5$ ,  $h_7 = 0.12$ ,  $h_8 = 8$  і початкових значеннях  $V(t) = \max(0, 10^{-6} + t)$  при  $t \leq 0$ ,  $C(0) = 1$ ,  $F(t) = 1$  при  $t \leq 0$ ,  $m(0) = 0$ . В залежності від значення  $h_6$  ( $h_6 = 10$  або  $h_6 = 300$ ) спостерігаємо або повне відновлення, або періодичні спалахи захворювання внаслідок пошкодження ( $m(t)$  стає майже 1).

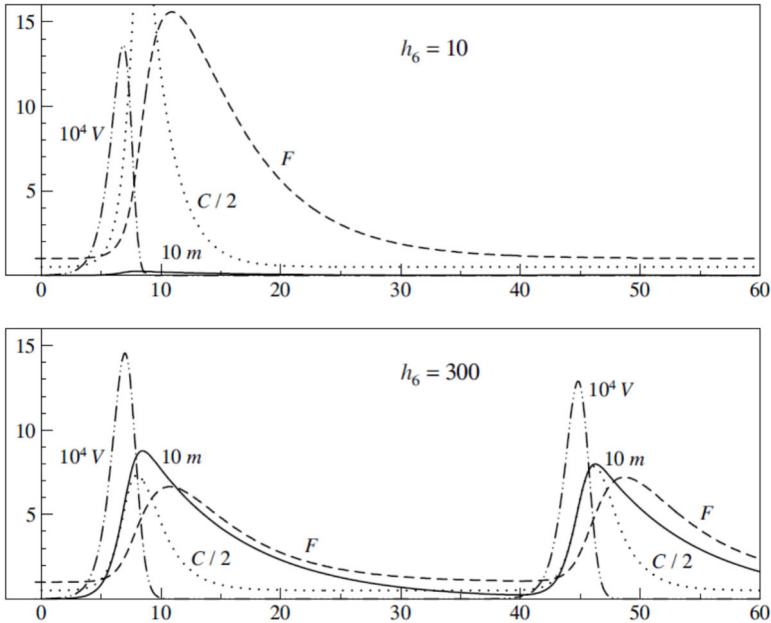


Рис. 5.13. Розв'язок найпростішої моделі інфекційного захворювання

***Завдання для самостійного виконання***

Використовуючи Listing 9 та табл. 1.2, отримати чисельні розв'язки моделі для випадків субклінічної та хронічної форм захворювання для  $\tau = \{0.5; 1.0; 1.5; 2.0; 2.5\}$ . Результат порівняти із рис. 5.13.



## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Marchuk G. L. Mathematical models of immune response in infectious diseases. Dordrecht : Kluwer Press, 1997. 350 p.
2. G. I. Marchuk, A. L. Asachenkov, L. N. Belykh, S. M. Zuev Mathematical Modelling of Infectious Diseases. *Immunology and Epidemiology* : Proceedings of an International Conference held in Mogilany, Poland, February 18–25, 1985. P. 64–81.
3. Bocharov G., Volpert V., Burkhard L., Meyerhans A. Mathematical immunology of virus infections. Cham, Switzerland : Springer International Publishing, 2018. Vol. 245. 245 c.
4. Burnet F. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge : University Press, 1959. 208 p.
5. Nowak M. A., May R. M. Virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology. Oxford University Press, 2000. 237 p.
6. Бомба А. Я., Барановський С. В. Вплив просторово розподілених збурень на стабілізацію характеристик одного класу динамічних процесів. *Вісник НУВГП. Технічні науки* : зб. наук. праць. Рівне : НУВГП, 2020. Вип. 1 (88). С. 107–119.
7. Bomba A. Ya., Baranovsky S. V., Pasichnyk M. S., Pryshchepa O. V. Modeling small-scale spatial distributed influences on the development of infectious disease process. *Mathematical modeling and computing*. 2020. Vol. 7, No. 2. Pp. 310–321.
8. Бомба А. Я. Про асимптотичний метод розв'язання однієї задачі масопереносу при фільтрації в пористому середовищі. *Укр. мат. журн.* 1982. Т. 4, № 4. С. 493–496.
9. Бомба А. Я., Барановський С. В., Присяжнюк І. М. Нелінійні сингулярно збурені задачі типу «конвекція-дифузія». Рівне : НУВГП, 2008. 254 с.
10. Hairer E., Norsett S.P. Wanner G. Solving ordinary differential equations I: Nonstiff problems. 2nd rev. ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1993. 543 p.
11. Hairer E., Wanner G. Solving ordinary differential equations II: Stiff and differential-algebraic problems. Heidelberg : Springer, 1996. 629 p.
12. 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*. Кам'янець-Подільський : КПНУ, 2020. Вип. 21. С. 5–24.
13. Bomba A., Baranovskii S., Pasichnyk M., Malash K. Modeling of Infectious Disease Dynamics under the Conditions of Spatial Perturbations and Taking into account Impulse Effects. *Proceedings of the 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2020)*, Växjö, Sweden, November 19–21, 2020. Pp. 119–128.
  14. 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.
  15. 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. Pp. 15–18.
  16. Rusakov S. V., Chirkov M. V. Mathematical model of the influence of immunotherapy on the dynamics of the immune response. *Probl. Upravl.* 2012. N. 6. P. 45–50.
  17. Rusakov S. V., Chirkov M. V. Discrete Control of a Dynamical System with Delay Under Conditions of Uncertainty. *Journal of Mathematical Sciences*. 2018. Vol. 230, No. 5. P. 762–765.
  18. Nowak M. A., May R. M. *Virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, 2000. 237 p.
  19. Wodarz D. *Killer Cell Dynamics Mathematical and Computational Approaches to Immunology*. Springer Science + Business Media, LLC, 2007. 220 p.
  20. Matt J. Keeling, Pejman Rohani. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press, 2008. 384 p.
  21. Бомба А., Барановський С., Ляшко С. Прийняття рішень при прогнозуванні динаміки інфекційного захворювання з урахуванням просторових збурень та імпульсних впливів. *Сучасні проблеми прикладної математики та комп'ютерних*

- наук : зб. наук. праць. Львів : Львівський національний університет імені Івана Франка, 2021. С. 68–71.
22. Бомба А., Барановський С. Логістичне узагальнення математичної моделі динаміки інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень та зосереджених впливів. *Прикладна математика та інформаційні технології* : матеріали міжнародної наукової конференції, присвяченої 60-річчю кафедри прикладної математики та інформаційних технологій, 22–24 вересня 2022 р. Чернівці : Чернівецький нац. ун-т, 2022. С. 148–150.
  23. Барановський С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. И. Принятие решений при моделировании динамики инфекционного заболевания с учетом диффузионных возмущений и сосредоточенных воздействий. *Проблемы управления и информатики*. 2021. № 3. С. 115–129.
  24. Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Modification of Infection Disease Model to Take into account Diffusion Perturbation in the Conditions of Temperature Reaction of the Organism. *Proceedings of the 4rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine*, Valencia, Spain, November 19–21, 2021. Pp. 93–99.
  25. Soetaert K., Cash J. R., Mazzia, F. Solving Differential Equations in R. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KG, 2012. 248 p.
  26. Bomba A. Ya., Baranovsky S. V., Pasichnyk M. S., Pryshchepa O. V. Modelling of the Infectious Disease Process with Taking into Account of Small-Scale Spatially Distributed Influences. *2020 IEEE 15th International Scientific and Technical Conference on Computer Sciences and Information Technologies (CSIT)*. Proceedings, Lviv-Zbarazh, Ukraine, 23–26 September 2020. Vol. 2. Pp. 62–65.
  27. Барановський С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. І. Моделювання впливу дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання з урахуванням конвекції та імунотерапії. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2021. № 3. С. 17–25.
  28. Барановський С. В. Моделювання динаміки інфекційного захворювання з урахуванням просторово-дифузійних збурень, зосереджених впливів та кривизни середовища. *Журнал*

- обчислювальної та прикладної математики*. 2021. № 1 (135). С. 20–28.
29. Бомба А. Я., Барановський С. В. Моделювання динаміки епідемії інфекційних захворювань в умовах дифузійних збурень. *Фізико-математичне моделювання та інформаційні технології*. 2021. Вип. 32. С. 58–63.
30. Барановський С. В., Бомба А. Я. Логістичне узагальнення математичної моделі динаміки інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень. *Вісник НУВГП. Технічні науки* : зб. наук. пр. Рівне : НУВГП, 2021. Вип. 3 (95). С. 74–88.
31. Барановський С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. І. Узагальнення моделі протівірусної імунної відповіді для комплексного урахування дифузійних збурень, температурної реакції організму та логістичної популяційної динаміки антигенів. *Кібернетика та системний аналіз*. 2022. № 4. Том 58. С. 94–111.
32. Барановський С. В., Бомба А. Я. Покрокові збурення дискретних моделей імунології. *Математичне та комп'ютерне моделювання. Сер. Технічні науки*. Вип. 23. Кам'янець-Подільський : КПНУ, 2022. С. 5–19.
33. Бомба А. Я., Барановський С. В. Сингулярні просторово розподілені дифузійні збурення одного класу динамічних процесів. *Вісник НУВГП. Технічні науки* : зб. наук. пр. Рівне : НУВГП, 2019. Вип. 3 (87). С. 54–65.
34. Baranovsky S., Bomba A., Pryshchepa O. Modelling the Biostimulation Effect on the Development of an Infectious Disease in View of Diffusion Perturbations and the Organism's Temperature Response. *Proceedings of the 5th International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine*, Lyon, France, November 18–20, 2022. Pp. 120–127.
35. Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A. *Mathematical Immunology of Virus Infections*, Springer, Cham, 2018.
36. Martsenyuk V. P. Construction and study of stability of an antitumor immunity model. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2004. Vol. 40, No. 5. P. 778–783.
37. Rusakov S. V., Chirkov M. V. Mathematical model of influence of immuno-therapy on dynamics of immune response. *Problems of Control*. 2012. Vol. 6. P. 45–50.

38. Quintela B. de M., dos Santos R. W., Lobosco M. On the coupling of two models of the human immune response to an antigen. *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014, Article ID 410457.
39. Chimal-Eguia J. C. Mathematical Model of Antiviral Immune Response against the COVID-19 Virus. *Mathematics*. 2021. Vol. 9(12). P. 1356.

Навчальне видання

*Барановський Сергій Віталійович  
Бомба Андрій Ярославович*

# **КОМП'ЮТЕРНА МЕДИЦИНА**

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

*Друкується в авторській редакції*

*Технічний редактор*

*Г.Ф. Сімчук*

*Видавець і виготовлювач  
Національний університет  
водного господарства та природокористування,  
вул. Соборна, 11, м. Рівне, 33028.*

*Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до  
державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів  
видавничої продукції РВ № 31 від 26.04.2005 р.*