## ПРИКЛАДНА МАТЕМАТИКА

**УДК 519.8** https://doi.org/10.31713/vt1202417

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

# УЗАГАЛЬНЕННЯ МОДЕЛІ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ДЛЯ УРАХУВАННЯ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ ТА ТЕМПЕРАТУРНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ В УМОВАХ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

**Проблеми, які виникли в результаті швидкого поширення нової короновірусної інфекції COVID-19 та неспроможності закладів охорони здоров'я своєчасно надати медичну допомогу великій кількості пацієнтів, засвідчили, поміж іншого, необхідність розробки нових підходів щодо діагностування та автоматизованого формування персоналізованих програм лікування із застосуванням спеціалізованих систем підтримки прийняття рішень на основі інтеграції експертних систем інтерпретації і аналізу медичних даних та інструментарію математичного моделювання. Важливим елементом таких спеціалізованих систем є інструментарій надійного прогнозування динаміки захворювання в умовах зовнішніх лікувальних впливів, різних внутрішніх механізмів захисту організму та просторових ефектів. Метою даної роботи є узагальнення базової моделі інфекційного захворювання для прогнозування розвитку вірусної інфекції з урахуванням комплексного впливу дифузійного збурення, температурної реакції організму та умов фармакологічної терапії. Розв'язок модельної сингулярно збуреної задачі із запізненнями знайдено із застосуванням відповідним чином адаптованої покрокової процедури чисельно-асимптотичного наближення розв'язків спеціальним чином побудованої послідовності задач без запізнення. Наведені результати числових експериментів підтверджують дієвість застосування фармакологічних засобів для нейтралізації вірусних агентів у періоди інтенсивного зростання їх кількості. Підкреслено, що ефективність дії таких лікарських препаратів залежить як від швидкості їх розпаду і виведення з організму, так і від характеру впливу діючої речовини на захисний механізм підвищення температури. У випадку, коли лікарські**

**засоби пригнічують температурну реакцію організму, можливе формування небажаної динаміки протікання хвороби із більш високими концентраціями вірусних агентів. Забезпечення можливості прогнозування таких ефектів на основі апарату математичного моделювання є важливим для створення спеціалізованих експертних систем підтримки прийняття рішень, в тому числі, щодо розробки ефективних та персоналізованих програм лікування із застосуванням фармакологічних засобів.**

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

**Вступ.** Запровадження у всьому світі безпрецедентних карантинних заходів для запобігання поширенню нової короновірусної інфекції COVID-19, спалах захворювання якою був визнаний ВООЗ пандемією у 2020 році, вкотре засвідчив надзвичайно високий рівень потенційної загрози, що несуть інфекційні захворювання особливо в сучасних умовах світової глобалізації. Через появу у короткий термін великої кількості інфікованих COVID-19 відповідні спеціалізовані медичні заклади виявились неготовими до вчасного надання необхідної медичної допомоги усім хворим. Поряд з цим медичні працівники зіштовхнулись не лише з проблемою відсутності досвіду лікування пацієнтів з новою вірусною інфекцією, але й з необхідністю урахування у відповідних ситуаціях досить широкого спектру форм протікання хвороби залежно від різної сили реагування імунної системи у різних пацієнтів та можливістю розвитку у них різного роду, в тому числі, і вкрай небезпечних ускладнень. Вказані та інші особливості протікання різних інфекційних захворювань зумовлюють необхідність розробки ефективних спеціалізованих експертних систем щодо автоматизованої інтерпретації і аналізу даних медичних спостережень та прогнозування динаміки інфекційного захворювання на основі математичного моделювання.

Прогнозувати загальні закономірності протікання вірусних інфекцій дає можливість детально описана в [1] базова (найпростіша) модель інфекційного захворювання, в межах якої залежно від потужності реагування імунної системи на антигени виділені та обґрунтовані субклінічна, гостра, хронічна та летальна форми протікання хвороби. А прогнозування динаміки вірусної інфекції з урахуванням як гуморального, так і клітинного типів

імунного захисту забезпечують розвинені на основі загальної методології моделі противірусної та протибактеріальної імунної відповіді [1]. Разом з цим прогнозування впливу на розвиток інфекційної хвороби різного роду медикаментозних терапій та формування на цій основі оптимальних програм лікування зумовлює необхідність подальшого розвитку інструментарію математичного моделювання для урахування впливу фармакологічних засобів, інших механізмів захисту організму, просторових ефектів, тощо.

Окремі підходи щодо узагальнення і модифікації згаданих вище вже класичних моделей імунної відповіді наведені в [2]. В [3] для дослідження можливих сценаріїв реагування імунної системи на COVID-19 у ситуаціях імунодефіциту та застосування імунотерапії запропонована спеціальна модифікація моделі противірусної імунної відповіді. У роботі [4] авторами запропонована модифікація моделі противірусної імунної відповіді для урахування дифузійних збурень, які дають можливість описувати просторові ефекти, що виникають внаслідок нерівномірного розподілу діючих чинників в середовищі організму. В [5] цей підхід узагальнено для урахування температурної реакції організму як додаткового механізму захисту від вірусних елементів, а в [6] – умов змішаних інфекцій. Для прогнозування динаміки інфекційного захворювання в умовах введення в організм (наприклад, з допомогою крапельниці чи шприца) різного роду імунологічних препаратів в [7] запропонована модифікація базової моделі шляхом включення додаткових компонент спеціального виду, які забезпечують урахування відповідних зосереджених впливів. Зазначимо, що питання існування та єдиності такого роду узагальнених розв'язків подібних математичних моделей із зосередженими впливами досліджувались у [8; 9], а в [10] – питання керованості таких моделей.

Вже усталеною практикою лікування інфекційних захворювань стало застосування різного роду фармакологічних препаратів, які мають, поміж іншого, досить різні механізми впливу на розвиток хвороби. Зокрема, деякі з них призначені для безпосереднього впливу на збудників захворювання та продуктів їх життєдіяльності. Проте ефективність застосування таких препаратів досить часто обмежується можливістю розвитку ряду побічних ефектів, що мають негативний вплив на організм та можуть призвести до зниження потужності власної імунної відповіді на виявлені антигени. Крім того, діючі елементи таких препаратів можуть сприйматись імунною

системою як патогенні та спричиняти відповідну імунну відповідь, в тому числі, і додаткове підвищення температури організму як захисну реакцію.

*Метою* даної роботи є узагальнення базової моделі інфекційного захворювання для урахування впливу на динаміку хвороби дифузійних збурень та температурної реакції організму в умовах фармакотерапії.

**Узагальнення базової моделі інфекційного захворювання для урахування дифузійних збурень і температурної реакції організму в умовах фармакотерапії.** Розвиток процесу інфекційного захворювання з урахуванням дифузійного збурення та температурної реакції організму в умовах застосування фармакологічних засобів опишемо для зручності викладу в простій канонічній області $G=\{(x,t):\ -\infty<x<+\infty,\ t>0\}$ такою сингулярно збуреною знерозміреною системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням в часі $\tau$ :

$$\frac{\partial V}{\partial t}=\omega^V+(\beta(\theta)-\gamma F)V-\gamma_0 VW+\varepsilon D^V\frac{\partial^2 V}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial C}{\partial t}=\xi(m)\alpha(\theta)F(t-\tau)\cdot V(t-\tau)-\mu_C(C-C^*)-\varepsilon^2\gamma_1 CW+\varepsilon^2 D^C\frac{\partial^2 C}{\partial x^2},\qquad(1)$$

$$\frac{\partial F}{\partial t}=\omega^F+\rho C-(\mu_f+\eta\gamma V)F-\varepsilon^2\gamma_2 FW+\varepsilon D^F\frac{\partial^2 F}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial W}{\partial t}=\omega^W-\beta_2 W-\gamma_0 VW+\varepsilon D^W\frac{\partial^2 W}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial m}{\partial t}=\sigma V-\mu_m(\theta)m+\varepsilon^2\gamma_3 mW+\varepsilon^2 D^m\frac{\partial^2 m}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t}=\alpha_\theta^F VF+\alpha_\theta^W VW-\mu_\theta(\theta-\theta^*)+\varepsilon D^\theta\frac{\partial^2\theta}{\partial x^2}$$

за умов

$$C(x,0)=C^0(x),\ m(x,0)=m^0(x),\ W(x,0)=W^0(x),\ \theta(x,0)=\theta^0(x),$$
$$V(x,\tilde t)=V^0(x,\tilde t),\ F(x,\tilde t)=F^*(x,\tilde t),\ -\tau\le\tilde t\le 0,\qquad(2)$$

де $V(x,t)$ , $F(x,t)$ , $C(x,t)$ , $W(x,t)$ , $m(x,t)$ , $\theta(x,t)$ – відповідно концентрації антигенів, специфічних їм імунних агентів, імунологічних клітин, діючої речовини фармакологічного препарату, значення відносної характеристики ураження органа-мішені та

температура у точці $x$ в момент часу $t$; $\beta(\theta)=\beta_0/(1+\beta_1(\theta-\theta^*))$ – залежний від температури організму темп розмноження антигенів, $\beta_0,\beta_1=const>0$; $\gamma$ – коефіцієнт, що визначає результат взаємодії антигенів з імунними агентами; $\mu_c$ – величина, обернена тривалості життя плазматичних клітин; $\alpha(\theta)=\alpha_0(1+\alpha_1(\theta-\theta^*))$ – залежний від температури організму коефіцієнт стимулювання імунної системи, $\alpha_0,\alpha_1=const>0$; $C^*$ – концентрація імунологічних клітин у здоровому організмі; $\rho$ – швидкість виробництва власних імунних агентів однією імунологічною клітиною; $\mu_f$ – величина, обернена тривалості існування імунних агентів; $\eta$ – витрати імунних агентів на нейтралізацію одного антигену; $\sigma$ – темп ураження клітин органа-мішені; $\mu_m(\theta)=\mu_m^0/(1+\mu_m^1(\theta-\theta^*))$ – залежний від температури організму темп відновлення органа-мішені,

$$\mu_m^1=\begin{cases}0, & \theta<\theta^{**},\\ \mu_m^*, & \theta\geq\theta^{**},\end{cases}$$

$\theta^{**}$ – деяке критичне значення температури організму, при перевищенні якого темп відновлення клітин органа-мішені різко знижується, $\mu_m^0,\mu_m^1=const>0$;

$$\alpha_\theta^F=\begin{cases}0, & VF<(VF)^*,\\ \alpha_\theta^*, & VF\geq(VF)^*,\end{cases}\quad \alpha_\theta^W=\begin{cases}0, & VW<(VW)^{\circ},\\ \alpha_\theta^{\circ}, & VW\geq(VW)^{\circ},\end{cases}$$

$(VF)^*$, $(VW)^{\circ}$ – порогові значення $VF$ та $VW$ -комплексів, при перевищенні яких стимулюється підвищення температури, $\alpha_\theta^*,\alpha_\theta^{\circ}=const>0$; $\mu_\theta$ – швидкість відновлення підвищеної температури тіла до рівня $\theta^*$ нормальної температури здорового організму; $\gamma_0$ – коефіцієнт, що враховує результат взаємодії елементів діючої речовини фармакологічного препарату з антигенами, $\varepsilon^2\gamma_1$, $\varepsilon^2\gamma_2$ – коефіцієнти, що описують взаємодію (пригнічення чи стимулювання) діючої речовини фармакологічного препарату з відповідно плазматичними клітинами та антитілами, $\varepsilon^2\gamma_3$ – коефіцієнт, що описує руйнування (відновлення) клітин органу-мішені в результаті взаємодії з діючою речовиною фармакологічного препарату, $\beta_2$ – швидкість виведення з організму діючої речовини фармакологічного препарату, $\varepsilon D^V$, $\varepsilon D^F$, $\varepsilon^2 D^C$, $\varepsilon^2 D^m$, $\varepsilon D^W$, $\varepsilon D^\theta$ – коефіцієнти

дифузійного перерозподілу відповідно антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин, фармакологічної речовини, теплопровідності, $\varepsilon$ – малий параметр, який призначений для характеристики малого впливу відповідних компонент у порівнянні з домінуючими складовими процесу захворювання, $C^0(x)$, $m^0(x)$, $\theta^0(x)$, $V^0(x,\tilde{t})$, $F^0(x,\tilde{t})$, $W^0(x)$ – обмежені достатньо гладкі функції. Функція $\xi(m)$ призначена для урахування ефекту зниження швидкості клонування імунологічних клітин при значному ураженні органа-мішені. Урахування впливу зосереджених концентрацій антигенів, імунних агентів та діючої речовини фармакологічного препарату забезпечимо функціями $\omega^V(x,t)$, $\omega^F(x,t)$, $\omega^W(x,t)$, які, як і в [5; 6] представимо у формі близьких до імпульсних функцій джерела:

$$\omega^V(x,t)=\sum_{s=1}^{n_V}A_s^V e^{-\alpha_s^V(x-x_s^V)^2}e^{-\beta_s^V(t-t_s^V)^2},\quad \omega^F(x,t)=\sum_{s=1}^{n_F}A_s^F e^{-\alpha_s^F(x-x_s^F)^2}e^{-\beta_s^F(t-t_s^F)^2},$$
$$\omega^W(x,t)=\sum_{s=1}^{n_W}A_s^W e^{-\alpha_s^W(x-x_s^W)^2}e^{-\beta_s^W(t-t_s^W)^2}, \tag{3}$$

де $(x_s^V,t_s^V)$, $(x_s^F,t_s^F)$, $(x_s^W,t_s^W)$ – центри зосередження відповідних впливів (наприклад, ін'єкцій імунологічних та фармакологічних розчинів), $A_s^V$, $A_s^F$, $A_s^W$, $\alpha_s^V$, $\alpha_s^F$, $\alpha_s^W$, $\beta_s^V$, $\beta_s^F$, $\beta_s^W$ – параметри, які визначають потужність, тривалість і протяжність відповідних зосереджених впливів. У випадках, коли необхідно урахувати вплив імунологічних та фармакологічних препаратів, розчини яких вводяться в організм за допомогою крапельниці протягом заданих проміжків часу $(\overline{t}_{Fs},\overline{\overline{t}}_{Fs})$ і $(\overline{t}_{Ws},\overline{\overline{t}}_{Ws})$ представлятимемо відповідні функції джерела у вигляді:

$$\omega^F(x,t)=\sum_{s=1}^{n_F}A_{Fs}e^{-\alpha_{Fs}(x-x_{Fs})^2}\left[\frac{e^{-\beta_{Fs}(t-\overline{t}_{Fs})^2}}{1+e^{-\beta_{Fs}(t-\overline{t}_{Fs})^2}}-\frac{e^{-\beta_{Fs}(t-\overline{\overline{t}}_{Fs})^2}}{1+e^{-\beta_{Fs}(t-\overline{\overline{t}}_{Fs})^2}}\right],$$
$$\omega^W(x,t)=\sum_{s=1}^{n_W}A_{Ws}e^{-\alpha_{Ws}(x-x_{Ws})^2}\left[\frac{e^{-\beta_{Ws}(t-\overline{t}_{Ws})^2}}{1+e^{-\beta_{Ws}(t-\overline{t}_{Ws})^2}}-\frac{e^{-\beta_{Ws}(t-\overline{\overline{t}}_{Ws})^2}}{1+e^{-\beta_{Ws}(t-\overline{\overline{t}}_{Ws})^2}}\right]. \tag{4}$$

**Числово-асимптотична процедура покрокового наближення розв'язку модельної задачі.** Для знаходження розв'язку модельної задачі (1)–(2) із запізненнями застосуємо, як і в [4–7], покрокову процедуру, представивши цей розв'язок у вигляді такої послідовності розв'язків задач без запізнень на проміжках

$(k-1)\tau \le t \le k\tau$, $k = 1,2,...$

$$\frac{\partial V_{(k)}}{\partial t} = \omega^{V}_{(k)} + (\beta(\theta_{(k)}) - \gamma F_{(k)})V_{(k)} - \gamma_0 V_{(k)} W_{(k)} + \varepsilon D^{V} \frac{\partial^2 V_{(k)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial C_{(k)}}{\partial t} = \xi(m_{(k)})\alpha(\theta_{(k)})\Psi_{(k)} - \mu_C (C_{(k)} - C^*) - \varepsilon^2 \gamma_1 C_{(k)} W_{(k)} + \varepsilon^2 D^{C} \frac{\partial^2 C_{(k)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial F_{(k)}}{\partial t} = \omega^{F}_{(k)} + \rho C_{(k)} - (\mu_f + \eta\gamma V_{(k)})F_{(k)} - \varepsilon^2 \gamma_2 F_{(k)} W_{(k)} + \varepsilon D^{F} \frac{\partial^2 F_{(k)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial W_{(k)}}{\partial t} = \omega^{W}_{(k)} - \beta_2 W_{(k)} - \gamma_0 V_{(k)} W_{(k)} + \varepsilon D^{W} \frac{\partial^2 W_{(k)}}{\partial x^2}, \qquad (5)$$

$$\frac{\partial m_{(k)}}{\partial t} = \sigma V_{(k)} - \mu_m(\theta_{(k)}) m_{(k)} + \varepsilon^2 \gamma_3 m_{(k)} W_{(k)} + \varepsilon^2 D^{m} \frac{\partial^2 m_{(k)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial \theta_{(k)}}{\partial t} = \alpha^{F}_{\theta} V_{(k)} F_{(k)} + \alpha^{W}_{\theta} V_{(k)} W_{(k)} - \mu_\theta(\theta_{(k)} - \theta^*) + \varepsilon D^{\theta} \frac{\partial^2 \theta_{(k)}}{\partial x^2}.$$

$$C_{(k)}(x,k\tau) = C_{(k-1)}(x,k\tau), V_{(k)}(x,k\tau) = V_{(k-1)}(x,k\tau), F_{(k)}(x,k\tau) = F_{(k-1)}(x,k\tau),$$
$$W_{(k)}(x,k\tau) = W_{(k-1)}(x,k\tau), m_{(k)}(x,k\tau) = m_{(k-1)}(x,k\tau), \theta_{(k)}(x,k\tau) = \theta_{(k-1)}(x,k\tau), \qquad (6)$$

де $C_{(-1)}(x,0) = C^0(x)$, $m_{(-1)}(x,0) = m^0(x)$, $W_{(-1)}(x,0) = W^0(x)$, $\theta_{(-1)}(x,0) = \theta^0(x)$, $V_{(-1)}(x,0) = V^0(x,0)$, $F_{(-1)}(x,0) = F^0{}_{(-1)}(x,0)$, $\Psi_{(k)}(x,t) = F_{(k-1)}(t-\tau)\cdot V_{(k-1)}(t-\tau)$ ( $k = 1,2,...$ ). А для забезпечення потрібного порядку гладкості цих часткових розв'язків у моменти часу $\tau$, $2\tau$, ... накладемо, аналогічно до [4–7], додаткові умови їх узгодженості. Наближення розв'язку кожної з отриманих в результаті сингулярно збурених задач на проміжках $(k-1)\tau \le t \le k\tau$ $(k = 1,2,...)$ знайдемо асимптотичним методом, представивши їх формально як збурення розв'язків відповідних вироджених задач у вигляді асимптотичних рядів, як і в [4–7; 11]:

$$V_{(k)} = \sum_{i=0}^{n} \varepsilon^i V_{(k,i)}(x,t) + R^{V}_{n(k)}(x,t,\varepsilon), \quad C_{(k)} = \sum_{i=0}^{n} \varepsilon^i C_{(k,i)}(x,t) + R^{C}_{n(k)}(x,t,\varepsilon),$$

$$F_{(k)} = \sum_{i=0}^{n} \varepsilon^i F_{(k,i)}(x,t) + R^{F}_{n(k)}(x,t,\varepsilon), \quad W_{(k)} = \sum_{i=0}^{n} \varepsilon^i W_{(k,i)}(x,t) + R^{W}_{n(k)}(x,t,\varepsilon),$$

$$m_{(k)} = \sum_{i=0}^{n} \varepsilon^i m_{(k,i)}(x,t) + R^{m}_{n(k)}(x,t,\varepsilon), \quad \theta_{(k)} = \sum_{i=0}^{n} \varepsilon^i \theta_{(k,i)}(x,t) + R^{\theta}_{n(k)}(x,t,\varepsilon),$$

де $R^{V}_{n(k)}$, $R^{C}_{n(k)}$, $R^{F}_{n(k)}$, $R^{W}_{n(k)}$, $R^{m}_{n(k)}$, $R^{\theta}_{n(k)}$ – відповідні залишкові члени

[4–7; 11]; $V_{(k,i)}$, $C_{(k,i)}$, $F_{(k,i)}$, $W_{(k,i)}$, $m_{(k,i)}$, $\theta_{(k,i)}$ ($i=0,1,...,n$) – шукані функції. Задачі для знаходження цих невідомих функцій на проміжках $(k-1)\tau \le t \le k\tau$ $(k=1,2,...)$ отримаємо після реалізації стандартної «процедури прирівнювання» [4–7; 11; 12]. Наприклад, при $\xi(m)=1$ задачі для знаходження поправок розв'язків вироджених задач, які забезпечують урахування дифузійного розсіювання та інших компонент з «малим впливом», матимуть вигляд ($i=1,...,n$):

$$\frac{\partial V_{(k,i)}}{\partial t}=\left(B_0V_{(k,i)}+B_iV_{(k,0)}\right)-\gamma\left(V_{(k,0)}F_{(k,i)}+V_{(k,i)}F_{(k,0)}\right)-\gamma_0\left(V_{(k,0)}W_{(k,i)}+V_{(k,i)}W_{(k,0)}\right)+\Phi^V_{(k,i)},$$

$$\frac{\partial C_{(k,i)}}{\partial t}=\alpha_0\alpha_1\theta_{(k,i)}\Psi_{(k)}-\mu_C C_{(k,i)}+\Phi^C_{(k,i)},$$

$$\frac{\partial F_{(k,i)}}{dt}=\rho C_{(k,i)}-\mu_f F_{(k,i)}-\eta\gamma\left(V_{(k,0)}F_{(k,i)}+V_{(k,i)}F_{(k,0)}\right)+\Phi^F_{(k,i)},$$

$$\frac{\partial W_{(k,i)}}{\partial t}=\beta_2W_{(k,i)}-\gamma_0\left(V_{(k,0)}W_{(k,i)}+V_{(k,i)}W_{(k,0)}\right)+\Phi^W_{(k,i)}-\gamma_0\sum_{r=1}^{i-1}V_{(k,r)}W_{(k,i-r)}+D^W\frac{\partial^2W_{(k,i-1)}}{\partial x^2}, \qquad (7)$$

$$\frac{\partial m_{(k,i)}}{\partial t}=\sigma V_{(k,i)}-(M_0m_{(k,i)}+M_sm_{(k,0)})+\Phi^m_{(k,i)}-\sum_{r=1}^{i-1}M_rm_{(k,i-r)}+\gamma_3\sum_{r=0}^{i-2}m_{(k,r)}W_{(k,i-2-r)}+D^m\frac{\partial^2m_{(k,i-2)}}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial\theta_{(k,i)}}{\partial t}=\alpha^F_\theta\left(V_{(k,0)}F_{(k,i)}+V_{(k,i)}F_{(k,0)}\right)+\alpha^W_\theta\left(V_{(k,0)}W_{(k,i)}+V_{(k,i)}W_{(k,0)}\right)-\mu_\theta\theta_{(k,i)}+\Phi^\theta_{(k,i)};$$

$$C_{(k,i)}(x,k\tau)=0, V_{(k,i)}(x,k\tau)=0, F_{(k,i)}(x,k\tau)=0, W_{(k,i)}(x,k\tau)=0, m_{(k,i)}(x,k\tau)=0, \theta_{(k,i)}(x,k\tau)=0,$$

де $\Phi^V_{(k,1)}=D^V\frac{\partial^2V_{(k,i-1)}}{\partial x^2}$, $\Phi^C_{(k,1)}=0$, $\Phi^F_{(k,1)}=D^F\frac{\partial^2F_{(k,0)}}{\partial x^2}$, $\Phi^W_{(k,1)}=D^W\frac{\partial^2W_{(k,0)}}{\partial x^2}$,

$\Phi^m_{(k,1)}=0$, $\Phi^\theta_{(k,1)}=D^\theta\frac{\partial^2\theta_{(k,0)}}{\partial x^2}$;

$$\Phi^V_{(k,i)}==D^V\frac{\partial^2V_{(k,i-1)}}{\partial x^2}+\sum_{r=1}^{i-1}B_rV_{(k,i-r)}-\gamma\sum_{r=1}^{i-1}V_{(k,r)}F_{(k,i-r)}-\gamma_0\sum_{r=1}^{i-1}V_{(k,r)}W_{(k,i-r)},$$

$$\Phi^C_{(k,i)}=D^C\frac{\partial^2C_{(k,i-2)}}{\partial x^2}-\gamma_1\sum_{r=0}^{i-2}C_{(k,r)}W_{(k,i-r)}$$

$$\Phi^F_{(k,i)}==D^F\frac{\partial^2F_{(k,i-1)}}{\partial x^2}-\eta\gamma\sum_{r=1}^{i-1}V_{(k,r)}F_{(k,i-r)}-\gamma_2\sum_{r=0}^{i-2}F_{(k,r)}W_{(k,i-2-r)},$$

$$\Phi^W_{(k,i)}=D^W\frac{\partial^2W_{(k,i-1)}}{\partial x^2}-\gamma_0\sum_{r=1}^{i-1}V_{(k,r)}W_{(k,i-r)},$$

$$\Phi^{m}_{(k,i)} = D^{m}\frac{\partial^2 m_{(k,i-2)}}{\partial x^2} - -\sum_{r=1}^{i-1} M_r m_{(k,i-r)} + \gamma_3 \sum_{r=0}^{i-2} m_{(k,r)} W_{(k,i-2-r)},$$

$$\Phi^{\theta}_{(k,i)} = D^{\theta}\frac{\partial^2 \theta_{(k,i-1)}}{\partial x^2} + \alpha^{F}_{\theta}\sum_{r=1}^{i-1} V_{(k,r)} F_{(k,i-r)} + \alpha^{W}_{\theta}\sum_{r=1}^{i-1} V_{(k,r)} W_{(k,i-r)} \quad (i = 2,3,...);$$

$$M_0 = \mu^0_m \Big/ \left(1 + \mu^1_m (\theta_{(k,0)} - \theta^*)\right),\ M_r = -\mu^1_m \sum_{j=0}^{r-1} \theta_{(k,r-j)} M_j \Big/ \left(1 + \mu^1_m (\theta_{(k,0)} - \theta^*)\right),$$

$$B_0 = \beta_0 \Big/ \left(1 + \beta_1 (\theta_{(k,0)} - \theta^*)\right),\ B_r = -\beta_1 \sum_{j=0}^{r-1} \theta_{(k,r-j)} B_j \Big/ \left(1 + \beta_1 (\theta_{(k,0)} - \theta^*)\right).$$

На кожному проміжку $(k-1)\tau \le t \le k\tau$ $(k = 1,2,...)$ розв'язок виродженої задачі та задач (7), як і в [4–7], знаходимо чисельними методами (наприклад, методами Рунге-Кута). Встановлення просторово-часових проміжків збіжності також здійснюємо аналогічно до [11; 12].

**Комп'ютерні експерименти.** Як вже зазначалось, застосування фармакологічних препаратів для лікування інфекційних захворювань, не зважаючи на можливість виникнення побічних ефектів, і на сьогодні залишається досить звичною практикою. Важливим у таких ситуаціях є прогнозування динаміки вірусної інфекції з урахуванням комплексного впливу на збудників хвороби як фармакологічних засобів, так і внутрішніх механізмів імунного захисту та температурної реакції організму. Власне на дослідження цих аспектів і були орієнтовані числові експерименти.

На рис. 1 продемонстрована модельна динаміка антигенів вірусної інфекції, що протікає у хронічній формі ( $\beta_0 = 1$, $\gamma = 0.8$, $\alpha_0 = 1000$, $\mu_C = 0.5$, $\rho = 0.17$, $\mu_f = 0.17$, $\eta = 10$, $\sigma = 10$, $\mu^0_m = 0.12$ ) з урахуванням температурної реакції організму, дифузійного збурення діючих чинників ( $\varepsilon = 0.02$ ) та умов фармакотерапії при зосередженому введені в епіцентр зараження серії доз лікарських засобів (в моменти часу $t^W_1 = 5$, $t^W_2 = 10$, $t^W_3 = 25$) з різним рівнем $\gamma_0$ ймовірності нейтралізації збудників хвороби. Отримані результати числових експериментів, як і очікувалось, засвідчують зниження прогнозної гостроти протікання хронічної інфекції у випадку застосування лікарських засобів, причому фармакологічний ефект зростає при збільшенні значення $\gamma_0$, що характеризує рівень взаємодії діючої речовини медичного препарату з антигенами. Прогнозний вплив швидкості $\beta_2$ розпаду та виведення з організму діючої речовини фармакологічного препарату на модельний

розвиток інфекційного захворювання у хронічній формі продемонстровано на рис. 2. Як і слід було очікувати, більш висока швидкість розпаду та виведення з організму фармакологічної речовини зумовлює зниження її концентрації в організмі та, як наслідок, зростання концентрації антигенів, що визначає і більш високий рівень гостроти протікання хвороби. Таким чином, для ефективного застосування фармакотерапії важливо забезпечити необхідний рівень концентрації відповідних препаратів з урахуванням швидкості їх розпаду та виведення з організму.

Вплив механізму підвищення температури на прогнозну динаміку інфекційного захворювання у хронічній формі в умовах фармакотерапії проілюстровано на рис. 3. Тут введення фармакологічних препаратів моделювалось так само як і в попередніх випадках. Комп'ютерне моделювання здійснювалось для різних значень $\alpha_\theta^*$ темпу підвищення температури. Як і очікувалось більш високий темп підвищення температури забезпечує більш ефективне зниження концентрації антигенів, а, отже, і зниження гостроти протікання хвороби. Зазначимо також, що урахування механізму підвищення температури призводить до модельної стабілізації захворювання з меншим стаціонарним рівнем концентрації антигенів. Якщо реакція організму на речовину фармакологічного препарату також супроводжується підвищенням

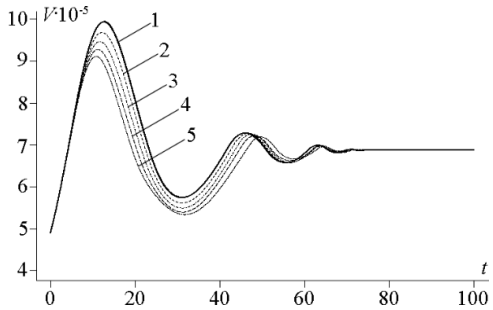


Рис. 1. Динаміка антигенів вірусної інфекції

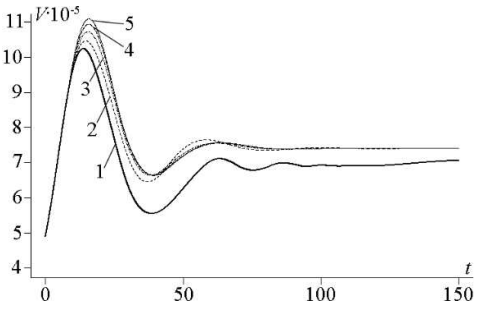


Рис. 2. Динаміка антигенів вірусної інфекції

при: $\gamma_0 = 0$ (крива 1); $\gamma_0 = 0.5$ (крива 2); при: $\beta_2 = 0.01$ (крива 1); $\beta_2 = 0.1$ (крива 2);

$\gamma_0 = 1$ (крива 3); $\gamma_0 = 1.5$ (крива 4); $\beta_2 = 0.25$ (крива 3); $\beta_2 = 0.5$ (крива 4);

$\gamma_0 = 2$ (крива 5) $\beta_2 = 1$ (крива 5)

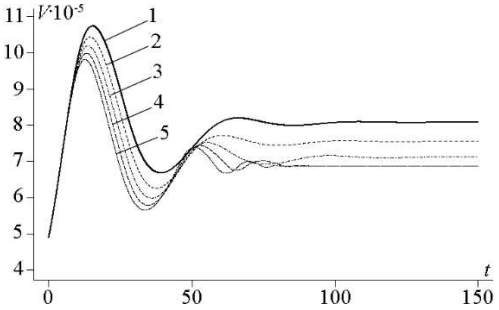


Рис. 3. Динаміка антигенів вірусної інфекції

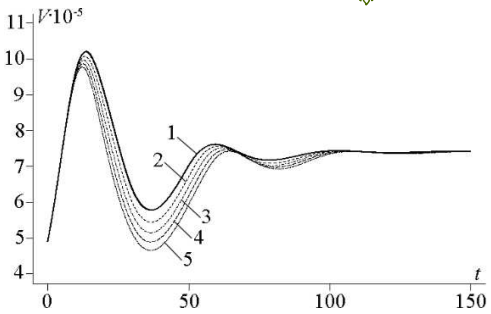


Рис. 4. Динаміка антигенів вірусної інфекції

при: $\alpha_\theta^* = 0$ (крива 1); $\alpha_\theta^* = 1.5$ (крива 2); при: $\alpha_\theta^o = 100$ (крива 1);

$\alpha_\theta^o = 200$ (крива 2);

$\alpha_\theta^* = 3$ (крива 3); $\alpha_\theta^* = 4.5$ (крива 4); $\alpha_\theta^o = 300$ (крива 3); $\alpha_\theta^o = 400$ (крива 4);

$\alpha_\theta^* = 6$ (крива 5) $\alpha_\theta^o = 500$ (крива 5)

підвищенням температури, то, в результаті, отримаємо позитивний результат додаткового зниження концентрації антигенів за рахунок дії відповідного механізму захисту. Цей ефект проілюстровано на рис. 4. Зауважимо, що у випадку застосування лікарських засобів, які зумовлюють зниження температури організму, має місце можливість формування небажаної динаміки інфекційного захворювання з більш високими значеннями концентрації антигенів внаслідок недостатньої дії захисного механізму підвищення температури. Тому прогнозування таких ефектів є досить важливим для прийняття рішень щодо розробки програми лікування із застосуванням фармакологічних препаратів.

**Висновки.** У роботі представлено узагальнення базової моделі інфекційного захворювання для прогнозування динаміки вірусної інфекції з урахуванням малого дифузійного «розсіювання» діючих чинників, захисного механізму підвищення температури та умов застосування фармакологічних препаратів. Розв'язок модельної сингулярно збуреної задачі знайдено шляхом застосування відповідним чином адаптованої покрокової процедури, що передбачає зведення вихідної задачі із запізненням до послідовності задач без запізнення. Наближення розв'язку задач отриманої послідовності на кожному часовому проміжку знаходимо із забезпеченням необхідного рівня гладкості числово-асимптотичним методом як збурення розв'язку відповідної виродженої задачі.

Наведені результати числових експериментів ілюструють зниження прогнозної концентрації вірусних агентів в результаті введення в організм фармакологічних засобів, що у комбінації з імунною відповіддю та температурною реакцією забезпечує зниження гостроти протікання хронічного захворювання. Підкреслено, що ефективність дії фармакологічних препаратів залежить як від швидкості їх розпаду і виведення з організму, так і від характеру впливу діючої речовини препарату на температурну реакцію. У випадку пригнічення лікарськими засобами дії захисного механізму підвищення температури можливе формування небажаної динаміки протікання хвороби із більш високими концентраціями вірусних агентів. Отже, забезпечення можливості прогнозування таких ефектів з використанням інструментарію математичного моделювання є важливим для створення спеціалізованих експертних систем підтримки прийняття рішень, зокрема, щодо розробки ефективних та персоналізованих програм лікування із застосуванням фармакологічних засобів.

Перспективним є узагальнення пропонованого підходу для прогнозування динаміки змішаних інфекцій з комплексним урахуванням дифузійних збурень, температурної реакції організму, умов імунотерапії та фармакотерапії, зокрема, на основі моделей противірусної і протибактеріальної імунної відповіді.

**1.** Marchuk G. L. Mathematical models of immune response in infectious diseases. *Dordrecht: Kluwer Press*. 1997. URL: https://doi.org/10.1007/978-94-015-8798-3. (дата звернення: 05.02.2024). **2.** Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A. Mathematical Immunology of Virus Infections. *Springer, Cham.* 2018. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-72317-4. (дата звернення: 05.02.2024). **3.** Chimal-Eguia J. C. Mathematical Model of Antiviral Immune Response against the COVID-19 Virus. *Mathematics*. 2021. Vol. 9(12). P. 1356. URL: https://doi.org/10.3390/math9121356. (дата звернення: 05.02.2024). **4.** 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*. 2020. Вип. 21. С. 5–24. URL: https://doi.org/10.32626/2308-5916.2020-21.5-24. (дата звернення: 05.02.2024). **5.** Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Infectious disease model generalization based on diffuse perturbations under conditions of body's temperature reaction. *Computers in Biology and Medicine*. 2022. Vol. 146. P. 105561. ISSN 0010-4825. URL: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105561. (дата звернення:

05.02.2024). **6.** Барановський С. В., Бомба А. Я. Модифікація моделі динаміки змішаної інфекції з урахуванням дифузійних збурень та взаємодії між антигенами. *Мат. методи та фіз.-мех. поля*. 2022. Vol. 65, № 1–2. С. 216–228. URL: http://www.iapmm.lviv.ua/journal/651-2_pdf/651-2_18a.pdf. (дата звернення: 05.02.2024). **7.** Барановський С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. І. Прийняття рішень при моделюванні динаміки інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень та зосереджених впливів. *International Scientific Technical Journal «Problems of Control and Informatics»*, 2021. Vol. 66(3). С. 115–129. URL: https://doi.org/10.34229/1028-0979-2021-3-10. (дата звернення: 05.02.2024). **8.** Klyushin D. A., Lyashko S. I., Lyashko N. I., Bondar O. S., Tymoshenko A. A. Generalized optimization of processes of drug transport in tumors. *Cybernetics and System Analisys*. 2020. Vol. 56, No. 5. Pp. 758–765. URL: https://doi.org/10.1007/s10559-020-00296-9. (дата звернення: 05.02.2024). **9.** Sandrakov G. V., Lyashko S. I., Bondar E. S., Lyashko N. I. Modeling and optimization of microneedle systems. *Journal of Automation and Information Sciences.* 2019. Vol. 51. Iss. 6. Pp. 1–11. URL: https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i6.10. (дата звернення: 05.02.2024). **10.** Lyashko S. I., Semenov V. V. Controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. Vol. 37, No. 1. Pp. 13–32. URL: https://doi.org/10.1023/A:1016607831284. (дата звернення: 05.02.2024). **11.** Бомба А. Я., Барановський С. В., Присяжнюк І. М. Нелінійні сингулярно збурені задачі типу «конвекція-дифузія». Рівне: НУВГП, 2008. 254 с. **12.** Bomba A. Y. Asymptotic method for approximately solving a mass transport problem for flow in a porous medium. *Ukr Math J.* 1982. Vol. 34. P. 400–403. URL: https://doi.org/10.1007/BF01091597. (дата звернення: 05.02.2024).

## REFERENCES:

**1.** Marchuk G. L. Mathematical models of immune response in infectious diseases. *Dordrecht: Kluwer Press*. 1997. URL: https://doi.org/10.1007/978-94-015-8798-3. (data zvernennia: 05.02.2024). **2.** Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A. Mathematical Immunology of Virus Infections. *Springer, Cham.* 2018. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-72317-4. (data zvernennia: 05.02.2024). **3.** Chimal-Eguia J. C. Mathematical Model of Antiviral Immune Response against the COVID-19 Virus. *Mathematics*. 2021. Vol. 9(12). P. 1356. URL: https://doi.org/10.3390/math9121356. (data zvernennia: 05.02.2024). **4.** Baranovskyi S. V., Bomba A. Ya. Uzahalnennia matematychnoi modeli protyvirusnoi imunnoi vidpovidi Marchuka-Petrova z urakhuvanniam vplyvu malykh prostorovo rozpodilenykh dyfuziinykh zburen. *Matematychne ta kompiuterne modeliuvannia. Ser. Tekhnichni nauky*. 2020. Vyp. 21. S. 5–24. URL: https://doi.org/10.32626/2308-5916.2020-21.5-24. (data zvernennia:

05.02.2024). **5.** Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Infectious disease model generalization based on diffuse perturbations under conditions of bodys temperature reaction. *Computers in Biology and Medicine*. 2022. Vol. 146. P. 105561. ISSN 0010-4825. URL: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105561. (data zvernennia: 05.02.2024). **6.** Baranovskyi S. V., Bomba A. Ya. Modyfikatsiia modeli dynamiky zmishanoi infektsii z urakhuvanniam dyfuziinykh zburen ta vzaiemodii mizh antyhenamy. *Mat. metody ta fiz.-mekh. polia*. 2022. Vol. 65, № 1–2. S. 216–228. URL: http://www.iapmm.lviv.ua/journal/651-2_pdf/651-2_18a.pdf. (data zvernennia: 05.02.2024). **7.** Baranovskyi S. V., Bomba A. Ya., Liashko S. I. Pryiniattia rishen pry modeliuvanni dynamiky infektsiinoho zakhvoriuvannia z urakhuvanniam dyfuziinykh zburen ta zoseredzhenykh vplyviv. International *Scientific Technical Journal «Problems of Control and Informatics»*, 2021. Vol. 66(3). S. 115–129. URL: https://doi.org/10.34229/1028-0979-2021-3-10. (data zvernennia: 05.02.2024). **8.** Klyushin D. A., Lyashko S. I., Lyashko N. I., Bondar O. S., Tymoshenko A. A. Generalized optimization of processes of drug transport in tumors. *Cybernetics and System Analisys*. 2020. Vol. 56, No. 5. Pp. 758–765. URL: https://doi.org/10.1007/s10559-020-00296-9. (data zvernennia: 05.02.2024). **9.** Sandrakov G. V., Lyashko S. I., Bondar E. S., Lyashko N. I. Modeling and optimization of microneedle systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. Vol. 51. Iss. 6. Pp. 1–11. URL: https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i6.10. (data zvernennia: 05.02.2024). **10.** Lyashko S. I., Semenov V. V. Controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. Vol. 37, No. 1. Pp. 13–32. URL: https://doi.org/10.1023/A:1016607831284. (data zvernennia: 05.02.2024). **11.** Bomba A. Ya., Baranovskyi S. V., Prysiazhniuk I. M. Neliniini synhuliarno zbureni zadachi typu «konvektsiia-dyfuziia». Rivne: NUVHP, 2008. 254 s. **12.** Bomba A. Y. Asymptotic method for approximately solving a mass transport problem for flow in a porous medium. *Ukr Math J.* 1982. Vol. 34. P. 400–403. URL: https://doi.org/10.1007/BF01091597. (data zvernennia: 05.02.2024).

---

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

## GENERALIZATION OF AN INFECTIOUS DISEASE MODEL TO ACCOUNT FOR DIFFUSION PERTURBATIONS AND TEMPERATURE RESPONSE OF THE ORGANISM UNDER PHARMACOTHERAPY CONDITIONS

**The problems that arose as a result of the rapid spread of the**

**new coronavirus infection COVID-19 and the inability of healthcare institutions to provide timely medical care to a large number of patients showed, among other things, the need to develop new approaches to diagnosis and the automated creation of personalized treatment programs using specialized decision support systems for based on the integration of expert systems for the interpretation and analysis of medical data and mathematical modeling tools. An important element of such specialized systems is the toolset for reliable prediction of disease dynamics in the conditions of external medical influences, various internal mechanisms of body protection and spatial influences. The purpose of this work is to generalize the basic model of an infectious disease for predicting the development of a viral infection, taking into account the complex effect of diffusion perturbations, the body's temperature response, and the conditions of pharmacological therapy. The solution to a model singularly perturbed problem with delays is found using an adapted step-by-step procedure for numerical asymptotic approximation of solutions to a specially constructed sequence of problems without delays. The given results of numerical experiments confirm the effectiveness of using pharmacological agents to neutralize viral agents during periods of intensive growth in their number. It is emphasized that the effectiveness of such drugs depends both on the speed of their disintegration and removal from the body, and on the nature of the effect of the active substance on the protective mechanism of temperature rise. In the case when medicinal products inhibit the body's temperature response, the formation of undesirable dynamics of the course of the disease with higher concentrations of viral agents is possible. Providing the ability to predict such effects based on mathematical modeling is important for the creation of specialized expert decision support systems, including for the development of effective and personalized treatment programs with the use of pharmacological agents.**

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