

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.03.017>

УДК 519.8

С.В. Барановський¹, <https://orcid.org/0000-0002-8056-2980>

А.Я. Бомба¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-4192>

С.І. Ляшко², <https://orcid.org/0000-0003-1016-5231>

¹ Національний університет водного господарства та природокористування, Рівне

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: abomba@ukr.net, svbaranovsky@gmail.com, lyashko.serg@gmail.com

Моделювання впливу дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання з урахуванням конвекції та імунотерапії

Представлено членом-кореспондентом НАН України С.І. Ляшком

Математичну модель інфекційного захворювання модифіковано для врахування впливу дифузійних збурень та конвекції на динаміку імунної відповіді в умовах імунотерапії. Розв'язок відповідної сингулярно збуреної задачі із запізненням зведено до послідовності розв'язків задач без запізнення, для яких шукані функції отримані у вигляді асимптотичних рядів як збурення розв'язків відповідних вироджених задач. Наведені результати числового моделювання, які ілюструють вплив дифузійного перерозподілу діючих факторів на розвиток інфекційного захворювання в умовах імунотерапії. Продемонстровано зниження рівня максимальної концентрації антигенів в епіцентрі зараження внаслідок їх дифузійного перерозподілу.

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

В роботі [1] наведено низку моделей процесу інфекційного захворювання, які описують загальні закономірності реагування імунної системи на виявлені в організмі хвороботворні антигени. Зокрема, розвиток інфекційного захворювання в так званій найпростішій (базовій) моделі Марчука Г.І. визначається системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням, що описують швидкості зміни концентрацій вірусних антигенів, плазматичних клітин, антитіл та міри ураження органу-мішені. Тут показано, що стану здорового організму відповідає певний стаціонарний розв'язок, який є асимптотично стійким при зараженні організму дозою антигену V^0 , що не перевищує визначеного в рамках моделі рівня імунологічного бар'єру V^* . При побудові базової моделі та її узагальнень приймалось спрощення,

Цитування: 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. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.03.017>

що в організмі всі компоненти процесу миттєво перемішуються та, в результаті, розподіляються рівномірно. Підхід для врахування малих просторово розподілених дифузійних впливів на динаміку захворювання представлено в роботах [2, 3]. Базову модель модифіковано [4] для урахування впливу дифузійних збурень в умовах фармако- та імунотерапії. Зазначимо, що поряд з дифузійним перерозподілом необхідно також враховувати ще й конвекційне перенесення (наприклад, антигенів і антитіл лімфою від тканин спочатку до лімфатичної, а потім і до кровоносної системи тощо). Нижче пропонується узагальнення базової моделі захворювання для врахування дифузійних збурень за наявності конвекції в умовах імунотерапії та зосереджених впливів.

Модифікація математичної моделі процесу інфекційного захворювання для врахування дифузійних збурень та конвекції. Просторово-часову динаміку процесу інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень та конвекції в умовах імунотерапії в області $G_Z = \{(x, t) : 0 < x < l, 0 < t < +\infty\}$ опишемо такою сингулярно-збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь (із запізненням):

$$\begin{aligned} U'_t &= \omega_U + (\beta - \gamma F - \gamma_1 K)U + \varepsilon D_U U''_{xx} - v_U U'_x, \\ C_t &= \xi(m)\alpha(F(t-\tau) + K(t-\tau))U(t-\tau) - \mu_C(C - \bar{C}) + \varepsilon D_C C''_{xx} - v_C C'_x, \\ F'_t &= \rho C - (\mu_f + \eta\gamma U)F + \varepsilon D_F F''_{xx} - v_F F'_x, \\ K'_t &= \omega_K - (\mu_k + \eta_1\gamma_1 U)K + \varepsilon D_K K''_{xx} - v_K K'_x, \\ m'_t &= \sigma U - \mu_m m + \varepsilon D_m m''_{xx} - v_m m' \end{aligned} \quad (1)$$

за умов

$$\begin{aligned} C(x, 0) &= C^0(x), \quad m(x, 0) = m^0(x), \quad U(x, \tilde{t}) = U^0(x, \tilde{t}), \\ F(x, \tilde{t}) &= F^0(x, \tilde{t}), \quad K(x, \tilde{t}) = K^0(x, \tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0, \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} L_{*C}C(0, t) &= C^*(t), \quad L_{*m}m(0, t) = m^*(t), \quad L_{*U}U(0, t) = U^*(t), \\ L_{*F}F(0, t) &= F^*(t), \quad L_{*K}K(0, t) = K^*(t), \\ L^*_C C(l, t) &= C^*(t), \quad L^*_m m(l, t) = m^*(t), \quad L^*_U U(l, t) = U^*(t), \\ L^*_F F(l, t) &= F^*(t), \quad L^*_K K(l, t) = K^*(t), \end{aligned} \quad (3)$$

де $U(x, t)$, $C(x, t)$, $F(x, t)$, $K(x, t)$, $m(x, t)$ – відповідно концентрації антигенів, плазматичних клітин, власних і донорських антитіл та значення відносної характеристики враження органу мішені в точці x в момент часу t ; β – темп розмноження антигенів; γ, γ_1 – коефіцієнти, що враховують результат взаємодії антигенів з відповідно власними і донорськими антитілами; τ – запізнення в часі (час, протягом якого здійснюється формування каскаду плазматичних клітин); μ_C – величина, обернена тривалості життя плазматичних клітин; α – коефіцієнт стимулювання імунної системи; \bar{C} – рівень концентрації плазматичних клітин у здоровому організмі; ρ – швидкість виробництва власних антитіл однією плазматичною клітиною; μ_f, μ_k – величини, обернені тривалості існування відповідно власних і донорських антитіл; η, η_1 – витрати відповідно власних і донорських антитіл на нейтралізацію

одного антигену; σ – темп ураження клітин органу-мішені; μ_m – швидкість відновлення органу-мішені; $v_U = \delta_U v$, $v_F = \delta_F v$, $v_K = \delta_K v$, $v_C = \delta_C v$, $v_m = \delta_m v$ – швидкості конвекційного перенесення відповідних діючих факторів процесу (v – швидкість руху середовища), $0 < \delta_U, \delta_C, \delta_F, \delta_K, \delta_m \leq 1$; εD_U , εD_F , εD_K , εD_C , εD_m – коефіцієнти просторово дифузійного перерозподілу відповідно антигенів, власних і донорських антитіл, плазматичних та уражених клітин; ε – малий параметр, який характеризує малий вплив відповідних компонент у порівнянні з іншими (домінуючими) складовими процесу; L_{*C} , L_{*m} , L_{*U} , L_{*F} , L_{*K} , L_C^* , L_m^* , L_U^* , L_F^* , L_K^* – оператори граничних умов (I; II та III роду періодичності тощо). Функції $w_U(x, t)$, $w_K(x, t)$ описують зосереджену у просторі і часі різку зміну відповідно концентрацій антигенів та донорських антитіл з максимальними значеннями відповідно в точках x_{Uj} , x_{Kj} у моменти часу t_{Uj} , t_{Kj} [3] (такі зміни, зокрема, концентрацій антигенів виникають внаслідок вивільнення вірусних частинок у місцях руйнування інфікованої клітини), представимо їх у вигляді близьких до імпульсно-точкових функцій джерела

$$w_U(x, t) = \sum_{j=1}^{n_U} A_{Uj} e^{-\alpha_{Uj}(x-x_{Uj})^2} e^{-\beta_{Uj}(t-t_{Uj})^2},$$

$$w_K(x, t) = \sum_{j=1}^{n_K} A_{Kj} e^{-\alpha_{Kj}(x-x_{Kj})^2} e^{-\beta_{Kj}(t-t_{Kj})^2}.$$
(4)

Введення цих функцій, поряд з іншим, розширює можливості застосування моделі (1)–(3), зокрема, у випадках, коли початкові умови визначені значеннями стаціонарного розв'язку базової моделі Марчука Г.І., що відповідає стану здорового організму:

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

Зазначимо, що теоретичні дослідження подібних математичних моделей із зосередженими впливами, які пов'язані з існуванням та єдиністю узагальнених розв'язків, представлені в [5, 6]. Питання оптимізації подібних моделей у класах узагальнених впливів скінченного порядку вивчалось в роботі [6], а питання їх керованості – в роботі [7].

Використовуючи метод кроків [8], зводимо розв'язок задачі (1)–(3) із запізненням до послідовності розв'язків задач без запізнення (вважатимемо, що система (1) є безрозмірною [3]). Зокрема, у випадку $\xi(m) = 1$ (коли рівень ураження органу мішені ще недостатній для зниження продуктивності виробництва антитіл) на проміжках $r\tau < t \leq (r+1)\tau$ ($r = 1, 2, \dots$) та за граничних умов I роду маємо

$$U'_{rt} = w_U + (\beta - \gamma F_r - \gamma_1 K_r) U_r + \varepsilon D_U U''_{rxx} - v_U U'_{rx},$$

$$C'_{rt} = \alpha (F_{r-1}(x, t - \tau) + K_{r-1}(x, t - \tau)) U_{r-1}(x, t - \tau) - \mu_C (C_r - \bar{C}) + \varepsilon D_C C''_{rxx} - v_C C'_{rx},$$

$$F'_{rt} = \rho C_r - (\mu_F + \eta \gamma U_r) F_r + \varepsilon D_F F''_{rxx} - v_F F'_{rx},$$

$$K'_{rt} = w_K - (\mu_K + \eta_1 \gamma_1 U_r) K_r + \varepsilon D_K K''_{rxx} - v_K K'_{rx},$$

$$m'_{rt} = \sigma U_r - \mu_m m_r + \varepsilon D_m m''_{rxx} - v_m m'_{rx},$$
(5)

$$\begin{aligned}
 C_r(x, r\tau) &= C_{r-1}(x, r\tau), \quad m_r(x, r\tau) = m_{r-1}(x, r\tau), \quad U_r(x, r\tau) = U_{r-1}(x, r\tau), \\
 F_r(x, r\tau) &= F_{r-1}(x, r\tau), \quad K_r(x, r\tau) = K_{r-1}(x, r\tau), \quad C_r(0, t) = C_*(t), \quad m_r(0, t) = m_*(t), \\
 U_r(0, t) &= U_*(t), \quad F_r(0, t) = F_*(t), \quad K_r(0, t) = K_*(t), \quad C_r(l, t) = C^*(t), \quad m_r(l, t) = m^*(t), \\
 U_r(l, t) &= U^*(t), \quad F_r(l, t) = F^*(t), \quad K_r(l, t) = K^*(t), \quad r\tau < t \leq (r+1)\tau.
 \end{aligned} \tag{6}$$

Зазначимо, що необхідний порядок гладкості відповідних розв’язків при $t = 0, t = \tau, \dots, t = r\tau, \dots$ забезпечується накладанням, окрім звичайних умов гладкості щодо функцій початкових умов моделі ще й умов їх узгодженості при $t = -\tau$ та $t = 0$ [8]. Зокрема, має виконуватись умова

$$\begin{aligned}
 C'_{0,t}(x, 0) &= \alpha(F^0(x, -\tau) + K^0(x, -\tau))V^0(x, -\tau) - \\
 &- \mu_C(C_0(x, 0) - \bar{C}) + \varepsilon D_C C''_{0,xx}(x, 0) - v_C C'_{0,x}(x, 0).
 \end{aligned} \tag{7}$$

Оскільки розглядаються малі дифузійні перерозподіли діючих компонент процесу, застосуємо асимптотичний метод для знаходження розв’язків отриманих сингулярно збурених задач (5)–(6) [2–4]. Зокрема, розв’язки таких задач представимо у вигляді асимптотичних рядів:

$$\begin{aligned}
 U_j(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i U_{ij}(x, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{Uij}(\xi, t) + R_{U_{nj}}(x, t, \varepsilon), \\
 C_j(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{ij}(x, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{Cij}(\xi, t) + R_{C_{nj}}(x, t, \varepsilon), \\
 F_j(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_{ij}(x, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{Fij}(\xi, t) + R_{F_{nj}}(x, t, \varepsilon), \\
 K_j(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i K_{ij}(x, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{Kij}(\xi, t) + R_{K_{nj}}(x, t, \varepsilon), \\
 m_j(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{ij}(x, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{mij}(\xi, t) + R_{m_{nj}}(x, t, \varepsilon)
 \end{aligned} \tag{8}$$

як збурення розв’язків відповідних вироджених задач [3, 4], де $j = 0, 1, \dots, r, \dots$, $U_{ij}(x, t)$, $C_{ij}(x, t)$, $F_{ij}(x, t)$, $K_{ij}(x, t)$, $m_{ij}(x, t)$ — члени регулярної частини асимптотики; $\Pi_{Uij}(\xi, t)$, $\Pi_{Cij}(\xi, t)$, $\Pi_{Fij}(\xi, t)$, $\Pi_{Kij}(\xi, t)$, $\Pi_{mij}(\xi, t)$ — функції типу примежевого шару [9] в околі $x = l$, $\xi = (l - x) \cdot \varepsilon^{-1}$ — регуляризуюче перетворення (змінна розтягу); $R_{U_n}(x, t, \varepsilon)$, $R_{C_n}(x, t, \varepsilon)$, $R_{F_n}(x, t, \varepsilon)$, $R_{K_n}(x, t, \varepsilon)$, $R_{m_n}(x, t, \varepsilon)$ — відповідні залишкові члени. В результаті застосування “процедури прирівнювання” [9, 10] отримаємо задачі для знаходження даних функцій. Зокрема, для $i = 0, j = r > 0$ ($r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$) маємо:

$$\begin{aligned}
 U'_{0,r,t} + v_U U'_{0,r,x} &= w_U + (\beta - \gamma F_{0,r} - \gamma_1 K_{0,r}) U_{0,r}, \\
 C'_{0,r,t} + v_C C'_{0,r,x} &= -\mu_C(C_{0,r} - \bar{C}) + \Phi_{C_{0,r}},
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 F'_{0,r t} + v_F F'_{0,r x} &= \rho C_{0,r} - (\mu_F + \eta\gamma U_{0,r}) F_{0,r}, \\
 K'_{0,r t} + v_K K'_{0,r x} &= \omega_K - (\mu_K + \eta_1\gamma_1 U_{0,r}) K_{0,r},
 \end{aligned} \tag{9}$$

$$\begin{aligned}
 m'_{0,r t} + v_m m'_{0,r x} &= \sigma U_{0,r} - \mu_m m_{0,r}, \\
 U_{0,r}(x, r\tau) &= U_{0,r-1}(x, r\tau), \quad F_{0,r}(x, r\tau) = F_{0,r-1}(x, r\tau), \\
 K_{0,r}(x, r\tau) &= K_{0,r-1}(x, r\tau), \quad C_{0,r}(x, r\tau) = C_{0,r-1}(x), \\
 m_{0,r}(x, r\tau) &= m_{0,r-1}(x), \quad C_{0,r}(0, t) = C^*(t), \quad m_{0,r}(0, t) = m^*(t), \\
 U_{0,r}(0, t) &= U^*(t), \quad F_{0,r}(0, t) = F^*(t), \quad K_{0,r}(0, t) = K^*(t),
 \end{aligned} \tag{10}$$

де $\Phi_{C_{0,r}} = \alpha(F_{0,r-1}(x, t - \tau) + K_{0,r-1}(x, t - \tau))U_{0,r-1}(x, t - \tau)$, $a_{0,r} = U_{0,r}(x, t)$, $b_{0,r} = F_{0,r}(x, t)$, $c_{0,r} = K_{0,r}(x, t)$;

$$\begin{aligned}
 D_U \Pi''_{U_{0,r} \xi \xi} + v_U \Pi'_{U_{0,r} \xi} &= 0, \quad \Pi_{U_{0,r}}(0, t) = U^*(t) - U_{0,r}(l, t), \quad \Pi_{U_{0,r}}(\xi, t) \xrightarrow{\xi \rightarrow \infty} 0, \\
 D_C \Pi''_{C_{0,r} \xi \xi} + v_C \Pi'_{C_{0,r} \xi} &= 0, \quad \Pi_{C_{0,r}}(0, t) = C^*(t) - C_{0,r}(l, t), \quad \Pi_{C_{0,r}}(\xi, t) \xrightarrow{\xi \rightarrow \infty} 0, \\
 D_F \Pi''_{F_{0,r} \xi \xi} + v_F \Pi'_{F_{0,r} \xi} &= 0, \quad \Pi_{F_{0,r}}(0, t) = F^*(t) - F_{0,r}(l, t), \quad \Pi_{F_{0,r}}(\xi, t) \xrightarrow{\xi \rightarrow \infty} 0, \\
 D_K \Pi''_{K_{0,r} \xi \xi} + v_K \Pi'_{K_{0,r} \xi} &= 0, \quad \Pi_{K_{0,r}}(0, t) = K^*(t) - K_{0,r}(l, t), \quad \Pi_{K_{0,r}}(\xi, t) \xrightarrow{\xi \rightarrow \infty} 0, \\
 D_m \Pi''_{m_{0,r} \xi \xi} + v_m \Pi'_{m_{0,r} \xi} &= 0, \quad \Pi_{m_{0,r}}(0, t) = m^*(t) - m_{0,r}(l, t), \quad \Pi_{m_{0,r}}(\xi, t) \xrightarrow{\xi \rightarrow \infty} 0.
 \end{aligned} \tag{11}$$

В процесі ітерацій розв'язки кожної із задач (9)–(10) знаходимо чисельно з використанням ідей методу характеристик [9, 10] та даних з розв'язків задач попередніх етапів. А розв'язки задач (11), наприклад, за умов I роду при $x = l$, можемо отримати аналітично у вигляді:

$$\begin{aligned}
 \Pi_{U_{0,r}}(\xi, t) &= (U^*(t) - U_{0,r}(l, t)) \cdot e^{-\frac{v_U \cdot \xi}{D_U}}, \quad \Pi_{C_{0,r}}(\xi, t) = (C^*(t) - C_{0,r}(l, t)) \cdot e^{-\frac{v_C \cdot \xi}{D_C}}, \\
 \Pi_{F_{0,r}}(\xi, t) &= (F^*(t) - F_{0,r}(l, t)) \cdot e^{-\frac{v_F \cdot \xi}{D_F}}, \quad \Pi_{K_{0,r}}(\xi, t) = (K^*(t) - K_{0,r}(l, t)) \cdot e^{-\frac{v_K \cdot \xi}{D_K}}, \\
 \Pi_{m_{0,r}}(\xi, t) &= (m^*(t) - m_{0,r}(l, t)) \cdot e^{-\frac{v_m \cdot \xi}{D_m}}, \quad \dots
 \end{aligned}$$

Зазначимо, що запропонований підхід без ускладнень може бути «перенесений», зокрема, на область $G_Z = \{(x, t): 0 < x < l, 0 < y < d, 0 < t < +\infty\}$. При цьому вводяться додаткові функції типу пограншару в околах $y = 0$ та $y = d$, а у випадку недостатньої узгодженості початкової і граничних умов ще й кутові функції [9]. Оцінювання залишкових членів $R_{U_n}(x, t, \varepsilon)$, $R_{C_n}(x, t, \varepsilon)$, $R_{F_n}(x, t, \varepsilon)$, $R_{K_n}(x, t, \varepsilon)$, $R_{m_n}(x, t, \varepsilon)$ та визначення просторово-часових проміжків збіжності для прогнозування конкретних процесів виконується на основі принципу типу максимуму, наприклад, аналогічно до [9, 10].

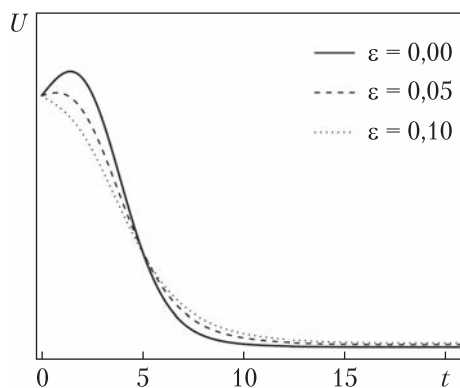


Рис. 1. Динаміка концентрації дифузійного “перерозподілу” при різній інтенсивності дифузійного “перерозподілу”

Результати числових експериментів. На рис. 1 проілюстровано модельну динаміку концентрації антигенів в епіцентрі зараження в умовах гострої форми інфекційного захворювання при різній інтенсивності дифузійного “перерозподілу”. Тут розподіл концентрації антигенів у початковий момент часу задавався наступним чином: $U(x, \tilde{t}) = U^0(x, \tilde{t}) = \lambda e^{-\delta(x-\theta)^2} e^{-\delta \tilde{t}^2}$, $-\tau \leq \tilde{t} \leq 0$ (тобто має місце початкове зараження організму в деякому “осередку” з максимумом концентрації антигенів у точці $x = \theta$). У випадку нехтування дифузійним збуренням ($\varepsilon = 0$), як і в базовій моделі, концентрація антигенів спочатку зростає, а потім зменшується та з часом встановлюється на близькому до

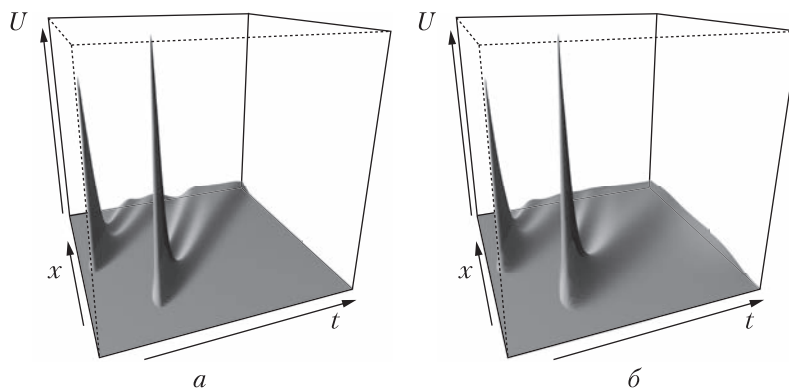


Рис. 2. Просторова динаміка концентрації антигенів за наявності декількох їх зосереджених у випадку хронічної форми інфекційного дифузійного “перерозподілу” захворювання при $\varepsilon = 0,0$ (а) та $\varepsilon = 0,1$ (б)

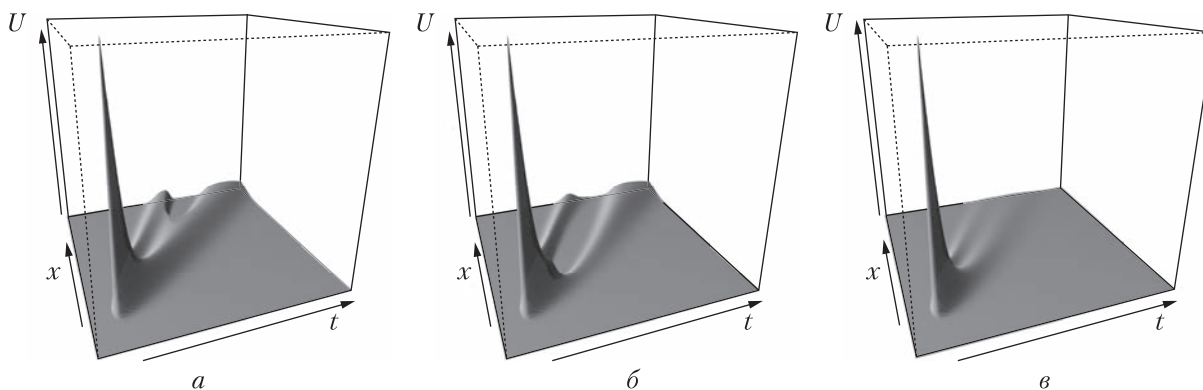


Рис. 3. Просторова динаміка концентрації антигенів за наявності зосередженого джерела антигенів та ін'єкції розчину донорських антитіл в момент часу: а – $t_{K1} = 50$ і б – $t_{K1} = 20$; в – введення донорських антитіл зі сталою інтенсивністю $w_K = 0,0125$

нуля рівні. При врахуванні ж дифузійного збурення, як і очікувалось [2–4], максимальне значення, якого досягає модельна концентрація антигенів, зменшиться. При збільшенні ж інтенсивності дифузійного «перерозподілу», починаючи з деякого її рівня, концентрація антигенів в епіцентрі зараження, як і очікувалось, вже не зростатиме. В результаті дифузії антигенів їх концентрація в епіцентрі зараження знижується до значень, при яких прийнятий у моделі рівень імунного захисту, підсилений введеними донорськими антитілами здатний не допустити подальшого збільшення модельної концентрації антигенів та з часом без “загострень” зменшити їх кількість до практично нульового рівня. На рис. 2 представлена модельна просторово часова динаміка концентрації антигенів $U(x, t)$ з розвитком вірусного захворювання в хронічній формі у випадках без урахування (рис. 2, а) та з урахуванням (рис. 2, б) дифузійних збурень і конвекції за умов, коли в початковий момент часу антигени імунною системою в організмі ще не виявлені (тобто $U(x, \tilde{t}) = U^0(x, \tilde{t}) = 0$, $-\tau \leq \tilde{t} \leq 0$), але внаслідок руйнування раніше інфікованих клітин у різні моменти часу ($t_{U_1} < t_{U_2}$) та в різних точках ($x_{U_1} > x_{U_2}$) виникають різкі, близькі до імпульсних, зміни концентрацій антигенів: $w_U(x, t) = \sum_{j=1}^2 A_{U_j} e^{-\alpha_{U_j}(x-x_{U_j})^2} e^{-\beta_{U_j}(t-t_{U_j})^2}$.

На рис. 3, а, б представлені просторові динаміки концентрації антигенів з розвитком інфекційного захворювання у випадках, коли в різні моменти часу проводяться ін'єкції розчину з донорськими антитілами ($w_K(x, t) = A_{K_1} e^{-\alpha_{K_1}(x-x_{K_1})^2} e^{-\beta_{K_1}(t-t_{K_1})^2}$). Наведені результати ілюструють вищий “лікувальний ефект” при більш ранньому введенні в організм донорських антитіл (рис. 3, б). Ще вищий ефект досягається при введенні донорських антитіл з постійною інтенсивністю $w_K = 0,0125$ (рис. 3, в). На рис. 3 поряд з іншим проглядається також зміна з часом місцеположення ділянок з максимальними значеннями концентрацій антигенів, що зумовлено впливом конвекції.

Висновки. На основі модифікації математичної моделі інфекційного захворювання представлено підхід для врахування впливу дифузійних збурень і конвекції на динаміку імунної відповіді в умовах імунотерапії. Розв'язок модельної задачі із запізненням зведено до послідовності розв'язків задач без запізнення, які представлені у вигляді асимптотичних рядів як збурення розв'язків відповідних вироджених задач.

Проілюстровано, що дифузійний “перерозподіл” за певний проміжок часу забезпечує зменшення понад критичних значень концентрації антигенів в епіцентрі зараження, а, отже, їх подальша нейтралізація за наявного рівня імунного захисту потребуватиме меншої кількості донорських антитіл, які вводяться в організм. Тобто, у рамках даної моделі “гострота” протікання інфекційного захворювання знизиться. Таким чином, описана обчислювальна процедура може бути застосована для конструювання спеціальних експертних систем щодо прийняття комплексу рішень типу: чи можемо в даному конкретному випадку залежно від вхідних значень інтенсивності дифузійного “перерозподілу”, розподілу та інтенсивності імпульсних джерел вірусних антигенів тощо покласти на наявний в організмі рівень імунного захисту, або у випадку, коли приймається рішення про здійснення зовнішнього лікувального впливу, зокрема, за допомогою введення донорських антитіл, встановлювати найбільш прийнятну їх концентрацію у кожній ін'єкції та раціональну частоту їх введення.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Marchuk G.L. Mathematical models of immune response in infectious diseases. Dordrecht: Kluwer Press, 1997. 350 p.
2. 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. 7, No. 2. P. 310–321. <https://doi.org/10.23939/mmc2020.02.310>
3. 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. *Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2020)*: Proceedings of the 3rd International Conference (Växjö, Sweden, November 19-21, 2020). Växjö, Sweden, 2020. P. 119–128.
4. Бомба А.Я., Барановський С.В. Моделювання малих просторово розподілених впливів на динаміку інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії. *Журн. обчисл. та прикл. математики*. 2020. № 1 (133). С. 5–17. <https://doi.org/10.17721/2706-9699.2020.1.01>
5. 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 Analysis*. 2020. 56, No. 5. P. 758–765.
6. Sandrakov G.V., Lyashko S.I., Bondar E.S., Lyashko N.I. Modeling and optimization of microneedle systems. *J. Automation and Information Sciences*. 2019. 51. Iss. 6. P. 1–11. <https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i6.10>.
7. Lyashko S.I., Semenov V.V. On the controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. 37, No.1. P. 13-32. <https://doi.org/10.1023/A:1016607831284>
8. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. Москва: Наука, 1971. 296 с.
9. Бомба А.Я., Барановський С.В., Присяжнюк І.М. Нелінійні сингулярно збурені задачі типу “конвекція-дифузія”. Рівне: НУВГП, 2008. 254 с.
10. Bomba A.Ya. Asymptotic method for approximately solving a mass transport problem for flow in a porous medium. *Ukr. Math. Journal*. 1982. 34, Iss. 4. P. 400–403.

Надійшло до редакції 02.03.2021

REFERENCES

1. Marchuk, G. L. (1997). Mathematical models of immune response in infectious diseases. Dordrecht: Kluwer Press.
2. Bomba, A. Ya., Baranovsky, S. V., Pasichnyk, M. S. & Pryshchepa, O. V. (2020). Modeling small-scale spatial distributed influences on the development of infectious disease process. *Mathematical modeling and computing*, 7, No. 2, pp. 310-321. <https://doi.org/10.23939/mmc2020.02.310>
3. Bomba, A., Baranovskii, S., Pasichnyk, M. & Malash, K. (2020, November). Modeling of Infectious Disease Dynamics under the Conditions of Spatial Perturbations and Taking into account Impulse Effects. *Proceedings of the 3rd International Conference Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2020)*, (pp. 119–128), Växjö, Sweden.
4. Bomba, A. Ya. & Baranovsky, S. V. (2020). Modeling small-scale spatial distributed influences on the dynamics of infectious disease on condition of Pharmacotherapy. *J. Numerical and Applied Mathematics*. No. 1 (133), pp. 5-17. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.17721/2706-9699.2020.1.01>
5. Klyushin, D. A., Lyashko, S. I., Lyashko, N. I., Bondar, O. S. & Tymoshenko, A. A. (2020). Generalized optimization of processes of drug transport in tumors. *Cybernetics and System Analysis*, 56, No. 5, pp. 758-765.
6. Sandrakov, G. V., Lyashko, S. I., Bondar, E. S. & Lyashko, N. I. (2019). Modeling and optimization of microneedle systems. *Journal of Automation and Information Sciences*, 51, Iss. 6, pp.1-11. <https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i6.10>.
7. Lyashko, S. I. & Semenov, V. V. (2001). On the controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*, 37, No.1, pp.13-32. <https://doi.org/10.1023/A:1016607831284>
8. El'sgol'c, L. E. & Norkin, S. B. (1971). Introduction to the theory of differential equations with deviating argument. Moscow: Nauka. (in Russian).

9. Bomba, A. Ya., Baranovsky, S. V. & Prysyzhnyuk, I. M. (2008). Nonlinear singularly perturbed problems of the “convection-diffusion” type. Rivne: NUWEE. (in Ukrainian).
10. Bomba, A. Ya. (1982). Asymptotic method for approximately solving a mass transport problem for flow in a porous medium. Ukr. Math. Journal, 34, Iss. 4, pp. 400-403.

Received 02.03.2021

S.V. Baranovskii¹, <https://orcid.org/0000-0002-8056-2980>

A.Ya. Bomba¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-4192>

S.I. Lyashko², <https://orcid.org/0000-0003-1016-5231>

¹ National University of Water and Environmental Engineering, Rivne

² Taras Shevchenko National University of Kyiv

E-mail: abomba@ukr.net, svbaranovsky@gmail.com, lyashko.serg@gmail.com

MODELING THE INFLUENCE OF DIFFUSION PERTURBATIONS ON THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS DISEASES TAKING THE CONVECTION AND IMMUNOTHERAPY INTO ACCOUNT

The mathematical model of the infectious disease is modified to account for the influence of diffusion perturbations and the convection on the dynamics of the immune response under immunotherapy. The solution of the corresponding singularly perturbed problem with time-delay is reduced to a sequence of solutions of problems without time-delay. Sought functions are represented in the form of asymptotic series as perturbations of solutions to the corresponding degenerate problems. We present the results of a numerical modeling that illustrate the influence of the diffusion redistribution of active factors on the infectious disease development under the immunotherapy conditions. The results demonstrate a decrease in the maximum concentration level of antigens in the locus of infection as a result of their diffusion redistribution.

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