

УДК 519.6

DOI: 10.32626/2308-5916.2020-21.5-24

С. В. Барановський*, канд. техн. наук,
А. Я. Бомба**, д-р техн. наук, професор

*Рівненський державний гуманітарний університет, м. Рівне,

**Національний університет водного господарства
та природокористування, м. Рівне

УЗАГАЛЬНЕННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПРОТИВІРУСНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ МАРЧУКА-ПЕТРОВА З УРАХУВАННЯМ ВПЛИВУ МАЛИХ ПРОСТОРОВО РОЗПОДІЛЕНИХ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ

Для дослідження закономірностей розвитку процесів імунного захисту організму від вірусів та хвороботворних бактерій розроблено досить різноманітний спектр математичних моделей. Відома модель противірусної імунної відповіді Марчука-Петрова, що описує механізми імунного захисту клітинного та гуморального типів, побудована у припущенні, що середовище «організму» є однорідним і усі компоненти процесу в ньому миттєво перемішуються.

У статті узагальнено математичну модель Марчука-Петрова з метою урахування малих просторово розподілених дифузійних впливів на розвиток вірусного захворювання. Відповідну сингулярно збурену модельну задачу із запізненнями зведено до послідовності задач без запізнення, для яких отримані відповідні асимптотичні розвинення розв'язків. Наведено результати числових експериментів, що характеризують вплив просторово розподілених дифузійних факторів вірусного захворювання на розвиток імунної відповіді. Проілюстровано модельне зниження максимального рівня кількості антигенів в епіцентрі зараження унаслідок їх дифузійного «розмивання» в процесі розвитку 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 асимптотично стійкого стаціонарного режиму, що характеризує стан здорового організму.

Ключові слова: *модель противірусної імунної відповіді, динамічні системи, асимптотичні методи, сингулярно збурені задачі, задачі із запізненням.*

Вступ. В [1] наведено математичну модель противірусної імунної відповіді Марчука-Петрова, що описує динаміку вірусної інфекції і імунної відповіді системою з десяти диференціальних рівнянь із запізненнями, яку запишемо так:

$$\begin{aligned} \frac{dV_f}{dt} &= h_1 C_V + h_2 C_V E - h_3 F V_f - h_4 V_f - h_5 (C^* - C_V - m) V_f, \\ \frac{dM_V}{dt} &= h_6 V_f - h_7 M_V, \\ \frac{dH_E}{dt} &= h_8 \xi(m) M_V (t - \tau_1) H_E (t - \tau_1) - h_9 M_V H_E - h_{10} M_V H_E E + h_{11} (H_E^* - H_E), \\ \frac{dH_B}{dt} &= h_{12} \xi(m) M_V (t - \tau_2) H_B (t - \tau_2) - h_{13} M_V H_B - h_{14} M_V H_B B + h_{15} (H_B^* - H_B), \\ \frac{dE}{dt} &= h_{16} \xi(m) M_V (t - \tau_3) H_E (t - \tau_3) E (t - \tau_3) - \\ &\quad - h_{17} M_V H_E E - h_{18} C_V E + h_{19} (E^* - E), \\ \frac{dB}{dt} &= h_{20} \xi(m) M_V (t - \tau_4) H_B (t - \tau_4) B (t - \tau_4) - h_{21} M_V H_B B + h_{22} (B^* - B), \\ \frac{dP}{dt} &= h_{23} \xi(m) M_V (t - \tau_5) H_B (t - \tau_5) B (t - \tau_5) + h_{24} (P^* - P), \\ \frac{dF}{dt} &= h_{25} P - h_{26} V_f F - h_{27} F, \\ \frac{dC_V}{dt} &= h_{28} V_f (C^* - C_V - m) - h_{29} C_V E - h_{30} C_V, \\ \frac{dm}{dt} &= h_{31} C_V E + h_{32} C_V - h_{33} m, \end{aligned} \quad (1)$$

з початковими умовами

$$\begin{aligned} V_f(0) &= V_f^0, \quad M_V(0) = 0, \quad H_E(0) = H_E^0, \quad H_B(0) = H_B^0, \quad E(0) = E^0, \\ B(0) &= B^0, \quad P(0) = P^0, \quad F(0) = F^0, \quad C_V(0) = 0, \quad m(0) = 0, \\ M_V(\tilde{t}) H_E(\tilde{t}) &= 0, \quad -\tau_1 \leq \tilde{t} < 0, \quad M_V(\tilde{t}) H_B(\tilde{t}) = 0, \quad -\tau_2 \leq \tilde{t} < 0, \\ M_V(\tilde{t}) H_E(\tilde{t}) E(\tilde{t}) &= 0, \quad -\tau_3 \leq \tilde{t} < 0, \\ M_V(\tilde{t}) H_B(\tilde{t}) B(\tilde{t}) &= 0, \quad -\tilde{\tau} \leq \tilde{t} < 0, \quad \tilde{\tau} = \max\{\tau_4, \tau_5\}, \end{aligned} \quad (2)$$

де V_f — кількість вільно циркулюючих в організмі вірусів, M_V — кількість стимульованих (антигенпрезентуючих) макрофагів, H_E — кількість T -лімфоцитів-помічників клітинного імунітету, H_B — кількість T -лімфоцитів-помічників гуморального імунітету, E — кількість

T -клітин-ефекторів (кілерів), B — кількість B -лімфоцитів, P — кількість плазматичних клітин, F — кількість антитіл, C_V — кількість заражених вірусами клітин органу-мішені, m — нефункціонуюча частина ураженого вірусами органу-мішені, функція $\xi(m)$ пов'язана зі зниженням ефективності імунної системи при ураженні органу вірусами, $0 \leq \xi(m) \leq 1$, h_1, h_2, \dots, h_{33} — параметри моделі.

На відміну від найпростішої моделі інфекційного захворювання [1], в моделі (1)-(2), окрім імунітету гуморального типу з виробництвом антитіл B -системою лімфоцитів, враховано клітинний тип імунітету з накопиченням цитотоксичних T -лімфоцитів-ефекторів. Як зазначено в [1], 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 T -лімфоцити-ефектори. Причому, за відсутності в організмі вірусів в [1] наведений єдиний стаціонарний розв'язок, що відповідає стану здорового організму:

$$\begin{aligned} V_f = 0, \quad M_V = 0, \quad H_E = H_E^*, \quad H_B = H_B^*, \quad E = E^*, \\ B = B^*, \quad P = P^*, \quad F = \frac{h_{25}F^*}{h_{27}}, \quad C_V = 0, \quad m = 0. \end{aligned} \quad (3)$$

Його асимптотична стійкість гарантується виконанням достатньої умови [1]

$$(h_4 + h_3F^* + h_5C^*)(h_{31}E^* + h_{32}) > h_{28}C^*(h_1 + h_2E^*) \quad (4)$$

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

Умова (4) забезпечує існування деякого імунологічного бар'єру V^* такого, що при зараженні здорового організму (3) деякою малою дозою вірусів V_f^0 , яка не перевищує V^* ($V_f^0 < V^*$), хвороба в організмі не розвиватиметься. При цьому зазначимо, що в рамках найпростішої математичної моделі інфекційного захворювання Марчука даний параметр знаходиться за явною формулою [1], а саме $V^* = \mu_f (\gamma F^* - \beta) / (\beta \eta \gamma)$, де стала F^* характеризує нормальний рівень концентрації антитіл в здоровому організмі, μ_f — швидкість природного руйнування антитіл, η — витрата антитіл на нейтралізацію одного антигену, β — швидкість розмноження антигенів, γ — коефіцієнт, що враховує ефект взаємодії антигенів з антитілами.

Як і найпростіша модель інфекційного захворювання, модель протівірусної імунної відповіді (1)-(2) 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 протівірусної 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 поширюватимуться далі в організмі. В результаті навколо уражених клітин утворюватимуться осередки зараження з більш високою концентрацією антигенів. Природно вважати, що з часом породжені в організмі антигени перерозподілятимуться від початкових осередків зараження до навколишніх незаражених ділянок, збільшуючи зону ураження та зменшуючи значення концентрацій антигенів в епіцентрах зараження.

Метою роботи є урахування малих просторово розподілених дифузійних збурень при математичному моделюванні такого роду розвитку протівірусної імунної відповіді.

Постановка задачі. Модифікуємо модель протівірусної імунної відповіді (1)-(2) 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:

$$\begin{aligned} \frac{dV_f(x, t)}{dt} &= h_1 C_V(x, t) + h_2 C_V(x, t) E(x, t) - h_3 F(x, t) V_f(x, t) - h_4 V_f(x, t) - \\ &\quad - h_5 (C^* - C_V(x, t) - m(x, t)) V_f(x, t) + \varepsilon D_{V_f} \frac{\partial^2 V_f(x, t)}{\partial x^2}, \\ \frac{dM_V(x, t)}{dt} &= h_6 V_f(x, t) - h_7 M_V(x, t) + \varepsilon^2 D_{M_V} \frac{\partial^2 M_V(x, t)}{\partial x^2}, \\ \frac{dH_E(x, t)}{dt} &= h_8 \xi(m) M_V(x, t - \tau_1) H_E(x, t - \tau_1) - h_9 M_V(x, t) H_E(x, t) - \\ &\quad - h_{10} M_V(x, t) H_E(x, t) E(x, t) + h_{11} (H_E^* - H_E(x, t)) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_E(x, t)}{\partial x^2}, \\ \frac{dH_B(x, t)}{dt} &= h_{12} \xi(m) M_V(x, t - \tau_2) H_B(x, t - \tau_2) - h_{13} M_V(x, t) H_B(x, t) - \\ &\quad - h_{14} M_V(x, t) H_B(x, t) B(x, t) + h_{15} (H_B^* - H_B(x, t)) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_B(x, t)}{\partial x^2}, \end{aligned}$$

$$\frac{dE(x,t)}{dt} = h_{16}\xi(m)M_V(x,t-\tau_3)H_E(x,t-\tau_3)E(x,t-\tau_3) - h_{17}M_V(x,t) \times \quad (5)$$

$$\times H_E(x,t)E(x,t) - h_{18}C_V(x,t)E(x,t) + h_{19}(E^* - E(x,t)) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E(x,t)}{\partial x^2},$$

$$\frac{dB(x,t)}{dt} = h_{20}\xi(m)M_V(x,t-\tau_4)H_B(x,t-\tau_4)B(x,t-\tau_4) - h_{21}M_V(x,t) \times$$

$$\times H_B(x,t)B(x,t) + h_{22}(B^* - B(x,t)) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B(x,t)}{\partial x^2},$$

$$\frac{dP(x,t)}{dt} = h_{23}\xi(m)M_V(x,t-\tau_5)H_B(x,t-\tau_5)B(x,t-\tau_5) +$$

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

$$\frac{dF(x,t)}{dt} = h_{25}P(x,t) - h_{26}V_f(x,t)F(x,t) - h_{27}F(x,t) + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F(x,t)}{\partial x^2},$$

$$\frac{dC_V(x,t)}{dt} = h_{28}V_f(x,t)(C^* - C_V(x,t) - m(x,t)) -$$

$$- h_{29}C_V(x,t)E(x,t) - h_{30}C_V(x,t) + \varepsilon D_{C_V} \frac{\partial^2 C_V(x,t)}{\partial x^2},$$

$$\frac{dm(x,t)}{dt} = h_{31}C_V(x,t)E(x,t) + h_{32}C_V(x,t) - h_{33}m(x,t) + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m(x,t)}{\partial x^2},$$

з початковими умовами

$$V_f(x,0) = V_f^0(x), \quad M_V(x,0) = 0, \quad H_E(x,0) = H_E^0(x), \quad H_B(x,0) = H_B^0(x),$$

$$E(x,0) = E^0(x), \quad B(x,0) = B^0(x), \quad P(x,0) = P^0(x), \quad F(x,0) = F^0(x),$$

$$C_V(x,0) = 0, \quad m(x,0) = 0, \quad M_V(x,\tilde{t})H_E(x,\tilde{t}) = 0, \quad -\tau_1 \leq \tilde{t} < 0, \quad (6)$$

$$M_V(x,\tilde{t})H_B(x,\tilde{t}) = 0, \quad -\tau_2 \leq \tilde{t} < 0, \quad M_V(x,\tilde{t})H_E(x,\tilde{t})E(x,\tilde{t}) = 0,$$

$$-\tau_3 \leq \tilde{t} < 0, \quad M_V(x,\tilde{t})H_B(x,\tilde{t})B(x,\tilde{t}) = 0, \quad -\tilde{\tau} \leq \tilde{t} < 0, \quad \tilde{\tau} = \max\{\tau_4, \tau_5\},$$

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 ор-

гану-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, εD_{V_f} , $\varepsilon^2 D_{M_v}$, $\varepsilon^2 D_{H_E}$, $\varepsilon^2 D_{H_B}$, $\varepsilon^2 D_E$, $\varepsilon^2 D_B$, $\varepsilon^2 D_P$, εD_F , εD_{C_v} , $\varepsilon^2 D_m$ — коефіцієнти дифузійного перерозподілу відповідних компонент процесу, ε — 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 $\tilde{s}_i = s_0 \cdot s_i$, $s_0 = \text{НСД}(\tilde{s}_1, \dots, \tilde{s}_5)$, $s_i \in N$, $i = \overline{1, 5}$, $\Delta \tau > 0$.

Значимо, що в [1, 2] поряд з іншим розглянуті задачі ідентифікації параметрів моделі противірусної імунної відповіді на основі клініко-лабораторних даних конкретних вірусних захворювань. Наведені тут 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: $\tau_1 = \tau_2 = \bar{s} \cdot \tau$, $\tau_3 = \tau_4 = \bar{s} \cdot \tau$, $\tau_5 = s \cdot \tau$, де $\tau = s_0 \cdot \Delta \tau$, $\bar{s} = s_1 = s_2$, $\bar{s} = s_3 = s_4$, $s = s_5$, $\bar{s} < \bar{s} < s$.

Обмежимося випадком, коли функціонування імунологічних органів є повноцінним і не залежить від важкості хвороби ($\xi(m) = 1$). Зведемо розв'язок задачі (5)-(6) із запізненнями до послідовності розв'язків задач без запізнень [3]. При цьому, на проміжку $0 \leq t \leq \tau_1$ матимемо:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{fk}}{dt} &= h_1 C_{V_k} + h_2 C_{V_k} E_k - h_3 F_k V_{fk} - h_4 V_{fk} - \\ &\quad - h_5 (C^* - C_{V_k} - m_k) V_{fk} + \varepsilon D_{V_f} \frac{\partial^2 V_{fk}}{\partial x^2}, \\ \frac{dM_{V_k}}{dt} &= h_6 V_{fk} - h_7 M_{V_k} + \varepsilon^2 D_{M_v} \frac{\partial^2 M_{V_k}}{\partial x^2}, \\ \frac{dH_{Ek}}{dt} &= -h_9 M_{V_k} H_{Ek} - h_{10} M_{V_k} H_{Ek} E_k + h_{11} (H_E^* - H_{Ek}) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_{Ek}}{\partial x^2}, \\ \frac{dH_{Bk}}{dt} &= -h_{13} M_{V_k} H_{Bk} - h_{14} M_{V_k} H_{Bk} B_k + h_{15} (H_B^* - H_{Bk}) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_{Bk}}{\partial x^2}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dE_k}{dt} &= -h_{17}M_{V_k}H_{E_k}E_k - h_{18}C_{V_k}E_k + h_{19}(E^* - E_k) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E_k}{\partial x^2}, \quad (7) \\ \frac{dB_k}{dt} &= -h_{21}M_{V_k}H_{B_k}B_k + h_{22}(B^* - B_k) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B_k}{\partial x^2}, \\ \frac{dP_k}{dt} &= h_{24}(P^* - P_k) + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P_k}{\partial x^2}, \\ \frac{dF_k}{dt} &= h_{25}P_k - h_{26}V_{f_k}F_k - h_{27}F_k + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F_k}{\partial x^2}, \\ \frac{dC_{V_k}}{dt} &= h_{28}V_{f_k}(C^* - C_{V_k} - m_k) - h_{29}C_{V_k}E_k - h_{30}C_{V_k} + \varepsilon D_{C_v} \frac{\partial^2 C_{V_k}}{\partial x^2}, \\ \frac{dm_k}{dt} &= h_{31}C_{V_k}E_k + h_{32}C_{V_k} - h_{33}m_k + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m_k}{\partial x^2}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_{f_k}(x, (k-1)\tau) &= V_{f_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \quad M_{V_k}(x, (k-1)\tau) = M_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \\ H_{E_k}(x, (k-1)\tau) &= H_{E_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \quad H_{B_k}(x, (k-1)\tau) = H_{B_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \\ E_k(x, (k-1)\tau) &= E_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad B_k(x, (k-1)\tau) = B_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ P_k(x, (k-1)\tau) &= P_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad F_k(x, (k-1)\tau) = F_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ C_{V_k}(x, (k-1)\tau) &= C_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \quad m_k(x, (k-1)\tau) = m_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ &(k-1)\tau \leq t \leq k\tau, \quad k = 1, 2, \dots, \bar{s}, \end{aligned}$$

де

$$\begin{aligned} V_{f_0}(x, 0) &= V_f^0(x), \quad M_{V_0}(x, 0) = 0, \quad H_{E_0}(x, 0) = H_E^0(x), \\ H_{B_0}(x, 0) &= H_B^0(x), \quad E_0(x, 0) = E^0(x), \quad B_0(x, 0) = B^0(x), \\ P_0(x, 0) &= P^0(x), \quad F_0(x, 0) = F^0(x), \quad C_{V_0}(x, 0) = 0, \quad m_0(x, 0) = 0. \end{aligned}$$

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} - \\
 &\quad - 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} - \\
 &\quad - 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 (8) \\
 \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), \\
 &\quad (k-1)\tau \leq t \leq k\tau, \quad k = \bar{s} + 1, \bar{s} + 2, \dots, \bar{\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} - \\
 &\quad - 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},
 \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} - \\
 &\quad - 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} - \\
 &\quad - 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) - \\
 &\quad - 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) - \\
 &\quad - 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) - \\
 &\quad - 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), \quad 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), \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), \\
 &\quad (k-1)\tau \leq t \leq k\tau, \quad k = \bar{s} + 1, \bar{s} + 2, \dots, s.
 \end{aligned} \tag{9}$$

А при $t \geq \tau_5$ маємо:

$$\begin{aligned}
 \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} - \\
 &\quad - 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}, \\
 \frac{dH_{E_k}}{dt} &= h_8 M_{V_{k-\bar{s}}} (x, t - \tau_1) H_{E_{k-\bar{s}}} (x, t - \tau_1) - h_9 M_{V_k} H_{E_k} - \\
 &\quad - 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_{12} M_{V_{k-\bar{s}}} (x, t - \tau_2) H_{B_{k-\bar{s}}} (x, t - \tau_2) - h_{13} M_{V_k} H_{B_k} - \\
 &\quad - 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_{16} M_{V_{k-\bar{s}}} (x, t - \tau_3) H_{E_{k-\bar{s}}} (x, t - \tau_3) E_{k-\bar{s}} (x, t - \tau_3) - \\
 &\quad - 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}, \\
 \frac{dB_k}{dt} &= h_{20} M_{V_{k-\bar{s}}} (x, t - \tau_4) H_{B_{k-\bar{s}}} (x, t - \tau_4) B_{k-\bar{s}} (x, t - \tau_4) - \\
 &\quad - 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_{23} M_{V_{k-s}} (x, t - \tau_5) H_{B_{k-s}} (x, t - \tau_5) B_{k-s} (x, t - \tau_5) + \\
 &\quad + 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},
 \end{aligned} \tag{10}$$

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

$$\begin{aligned}
 H_{Ek}(x, (k-1)\tau) &= H_{Ek-1}(x, (k-1)\tau), \quad H_{Bk}(x, (k-1)\tau) = H_{Bk-1}(x, (k-1)\tau), \\
 E_k(x, (k-1)\tau) &= E_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad B_k(x, (k-1)\tau) = B_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\
 P_k(x, (k-1)\tau) &= P_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad F_k(x, (k-1)\tau) = F_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\
 C_{V_k}(x, (k-1)\tau) &= C_{V_{k-1}}(x, (k-1)\tau), \quad m_k(x, (k-1)\tau) = m_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\
 &(k-1)\tau \leq t \leq k\tau, \quad k = s+1, s+2, \dots
 \end{aligned}$$

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 $t = -\tau_5, \dots, t = -\tau_3 = -\tau_4, \dots$ [4]. Зокрема, має виконуватись умова

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

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 (7)-(10) [4-6]. Зокрема, розв'язки задач (7)-(10) формально представимо у вигляді асимптотичних рядів

$$\begin{aligned}
 V_{fk}(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{fik}(x, t) + R_{nk}^{V_f}(x, t, \varepsilon), \\
 M_{V_k}(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i M_{Vik}(x, t) + R_{nk}^{M_V}(x, t, \varepsilon), \\
 H_{Ek}(x, t) &= \sum_{i=0}^n (\varepsilon^i \times H_{Eik}(x, t)) + R_{nk}^{H_E}(x, t, \varepsilon), \\
 H_{Bk}(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i H_{Bik}(x, t) + R_{nk}^{H_B}(x, t, \varepsilon), \\
 E_k(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i E_{ik}(x, t) + R_{nk}^E(x, t, \varepsilon), \\
 B_k(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i B_{ik}(x, t) + R_{nk}^B(x, t, \varepsilon), \\
 P_k(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i P_{ik}(x, t) + R_{nk}^P(x, t, \varepsilon),
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 F_k(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_{ik}(x, t) + R_{nk}^F(x, t, \varepsilon), \\
 C_{V_k}(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{Vik}(x, t) + R_{nk}^{C_V}(x, t, \varepsilon), \\
 m_k(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{ik}(x, t) + R_{nk}^m(x, t, \varepsilon)
 \end{aligned}$$

як збурення розв'язків відповідних вироджених задач [6, 7], де $k = 1, 2, \dots$, $V_{fk}(x, t)$, $M_{V_k}(x, t)$, $H_{E_k}(x, t)$, $H_{B_k}(x, t)$, $E_k(x, t)$, $B_k(x, t)$, $P_k(x, t)$, $F_k(x, t)$, $C_{V_k}(x, t)$, $m_k(x, t)$ — 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 коефіцієнтів при однакових степенях ε отримаємо, наприклад, такі задачі для визначення функцій $V_{fi,k}(x, t)$, $M_{Vi,k}(x, t)$, $H_{Ei,k}(x, t)$, $H_{Bi,k}(x, t)$, $E_{i,k}(x, t)$, $B_{i,k}(x, t)$, $P_{i,k}(x, t)$, $F_{i,k}(x, t)$, $C_{Vi,k}(x, t)$, $m_{i,k}(x, t)$ ($i = 0, 1, \dots, n$) на проміжку $0 \leq t \leq \tau_1$:

$$\begin{aligned}
 \frac{dV_{f0,k}}{dt} &= h_1 C_{V0,k} + h_2 C_{V0,k} E_{0,k} - h_3 F_{0,k} V_{f0,k} - \\
 &\quad - h_4 V_{f0,k} - h_5 (C^* - C_{V0,k} - m_{0,k}) V_{f0,k}, \\
 \frac{dM_{V0,k}}{dt} &= h_6 V_{f0,k} - h_7 M_{V0,k}, \\
 \frac{dH_{E0,k}}{dt} &= -h_9 M_{V0,k} H_{E0,k} - h_{10} M_{V0,k} H_{E0,k} E_{0,k} + h_{11} (H_E^* - H_{E0,k}), \\
 \frac{dH_{B0,k}}{dt} &= -h_{13} M_{V0,k} H_{B0,k} - h_{14} M_{V0,k} H_{B0,k} B_{0,k} + h_{15} (H_B^* - H_{B0,k}), \\
 \frac{dE_{0,k}}{dt} &= -h_{17} M_{V0,k} H_{E0,k} E_{0,k} - h_{18} C_{V0,k} E_{0,k} + h_{19} (E^* - E_{0,k}), \\
 \frac{dB_{0,k}}{dt} &= -h_{21} M_{V0,k} H_{B0,k} B_{0,k} + h_{22} (B^* - B_{0,k}), \\
 \frac{dP_{0,k}}{dt} &= h_{24} (P^* - P_{0,k}),
 \end{aligned} \tag{11}$$

$$\begin{aligned} \frac{dF_{0,k}}{dt} &= h_{25}P_{0,k} - h_{26}V_{f0,k}F_{0,k} - h_{27}F_{0,k}, \\ \frac{dC_{V0,k}}{dt} &= h_{28}V_{f0,k}(C^* - C_{V0,k} - m_{0,k}) - h_{29}C_{V0,k}E_{0,k} - h_{30}C_{V0,k}, \\ \frac{dm_{0,k}}{dt} &= h_{31}C_{V0,k}E_{0,k} + h_{32}C_{V0,k} - h_{33}m_{0,k}, \\ V_{f0,k}(x, (k-1)\tau) &= V_{f,k-1}(x, (k-1)\tau), \quad M_{V0,k}(x, (k-1)\tau) = M_{V,k-1}(x, (k-1)\tau), \\ H_{E0,k}(x, (k-1)\tau) &= H_{E,k-1}(x, (k-1)\tau), \quad H_{B0,k}(x, (k-1)\tau) = H_{B,k-1}(x, (k-1)\tau), \\ E_{0,k}(x, (k-1)\tau) &= E_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad B_{0,k}(x, (k-1)\tau) = B_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ P_{0,k}(x, (k-1)\tau) &= P_{k-1}(x, (k-1)\tau), \quad F_{0,k}(x, (k-1)\tau) = F_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ C_{V0,k}(x, (k-1)\tau) &= C_{V,k-1}(x, (k-1)\tau), \quad m_{0,k}(x, (k-1)\tau) = m_{k-1}(x, (k-1)\tau), \\ &(k-1)\tau \leq t \leq k\tau, \quad k = 1, 2, \dots, \bar{s}; \\ \frac{dV_{f1,k}}{dt} &= h_1C_{V1,k} + h_2(a_k^{C_v}E_{1,k} + a_k^E C_{V1,k}) - h_3(a_k^F V_{f1,k} + a_k^{V_f} F_{1,k}) - \\ &- (h_4 + h_5C^*)V_{f1,k} + h_5((a_k^{C_v} + a_k^m)V_{f1,k} + a_k^{V_f}(C_{V1,k} + m_{1,k})) + \Phi_{1,k}^{V_f}, \\ \frac{dM_{V1,k}}{dt} &= h_6V_{f1,k} - h_7M_{V1,k}, \\ \frac{dH_{E1,k}}{dt} &= -h_9(a_k^{M_v}H_{E1,k} + a_k^{H_\varepsilon}M_{V1,k}) - \\ &- h_{10}(a_k^{H_\varepsilon}a_k^E M_{V1,k} + a_k^{M_v}a_k^E H_{E1,k} + a_k^{M_v}a_k^{H_\varepsilon}E_{1,k}) - h_{11}H_{E1,k}, \\ \frac{dH_{B1,k}}{dt} &= -h_{13}(a_k^{M_v}H_{B1,k} + a_k^{H_B}M_{V1,k}) - \\ &- h_{14}(a_k^{H_B}a_k^B M_{V1,k} + a_k^{M_v}a_k^B H_{B1,k} + a_k^{M_v}a_k^{H_B}B_{1,k}) - h_{15}H_{B1,k}, \\ \frac{dE_{1,k}}{dt} &= -h_{17}(a_k^{H_\varepsilon}a_k^E M_{V1,k} + a_k^{M_v}a_k^E H_{E1,k} + a_k^{M_v}a_k^{H_\varepsilon}E_{1,k}) - \\ &- h_{18}(a_k^E C_{V1,k} + a_k^{C_v}E_{1,k}) - h_{19}E_{1,k}, \\ \frac{dB_{1,k}}{dt} &= -h_{21}(a_k^{H_B}a_k^B M_{V1,k} + a_k^{M_v}a_k^B H_{B1,k} + a_k^{M_v}a_k^{H_B}B_{1,k}) - h_{22}B_{1,k}, \quad (12) \\ \frac{dP_{1,k}}{dt} &= -h_{24}P_{1,k}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{dF_{1,k}}{dt} &= h_{25}P_{1,k} - h_{26} \left(a_k^F V_{f1,k} + a_k^{V_f} F_{1,k} \right) - h_{27}F_{1,k} + \Phi_{1,k}^F, \\
 \frac{dC_{V1,k}}{dt} &= h_{28}C^*V_{f1,k} - h_{28} \left(\left(a_k^{C_v} + a_k^m \right) V_{f1,k} + a_k^{V_f} \left(C_{V1,k} + m_{1,k} \right) \right) - \\
 &\quad - h_{29} \left(a_k^E C_{V1,k} + a_k^{C_v} E_{1,k} \right) - h_{30}C_{V1} + \Phi_{1,k}^{C_v}, \\
 \frac{dm_{1,k}}{dt} &= h_{31} \left(a_k^E C_{V1,k} + a_k^{C_v} E_{1,k} \right) + h_{32}C_{V1,k} - h_{33}m_{1,k}, \\
 V_{f1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) &= 0, \quad M_{V1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) = 0, \quad H_{E1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) = 0, \\
 H_{B1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) &= 0, \quad E_{1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) = 0, \quad B_{1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) = 0, \\
 P_{1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) &= 0, \quad F_{1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) = 0, \quad C_{V1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) = 0, \\
 m_{1,k} \left(x, (k-1)\tau \right) &= 0, \quad (k-1)\tau \leq t \leq k\tau, \quad k = 1, 2, \dots, \bar{s}; \\
 \frac{dV_{fi,k}}{dt} &= h_1 C_{Vi,k} + h_2 \left(a_k^{C_v} E_{i,k} + a_k^E C_{Vi,k} \right) - h_3 \left(a_k^F V_{fi,k} + a_k^{V_f} F_{2,k} \right) - \\
 &\quad - \left(h_4 + h_5 C^* \right) V_{fi,k} + h_5 \left(\left(a_k^{C_v} + a_k^m \right) V_{fi,k} + a_k^{V_f} \left(C_{Vi,k} + m_{i,k} \right) \right) + \Phi_{i,k}^{V_f}, \\
 \frac{dM_{Vi,k}}{dt} &= h_6 V_{fi,k} - h_7 M_{Vi,k} + \Phi_{i,k}^{M_v}, \\
 \frac{dH_{Ei,k}}{dt} &= -h_9 \left(a_k^{H_e} M_{Vi,k} + a_k^{M_v} H_{Ei,k} \right) - \\
 &\quad - h_{10} \left(a_k^{H_e} a_k^E M_{Vi,k} + a_k^{M_v} a_k^E H_{Ei,k} + a_k^{M_v} a_k^{H_e} E_{i,k} \right) - h_{11} H_{Ei,k} + \Phi_{i,k}^{H_e}, \\
 \frac{dH_{Bi,k}}{dt} &= -h_{13} \left(a_k^{H_b} M_{Vi,k} + a_k^{M_v} H_{Bi,k} \right) - \\
 &\quad - h_{14} \left(a_k^{H_b} a_k^B M_{Vi,k} + a_k^{M_v} a_k^B H_{Bi,k} + a_k^{M_v} a_k^{H_b} B_{i,k} \right) - h_{15} H_{Bi,k} + \Phi_{i,k}^{H_b}, \\
 \frac{dE_{i,k}}{dt} &= -h_{17} \left(a_k^{H_e} a_k^E M_{Vi,k} + a_k^{M_v} a_k^E H_{Ei,k} + a_k^{M_v} a_k^{H_e} E_{i,k} \right) - \\
 &\quad - h_{18} \left(a_k^E C_{Vi,k} + a_k^{C_v} E_{i,k} \right) - h_{19} E_{i,k} + \Phi_{i,k}^E, \\
 \frac{dB_{i,k}}{dt} &= -h_{21} \left(a_k^{H_b} a_k^B M_{Vi,k} + a_k^{M_v} a_k^B H_{Bi,k} + a_k^{M_v} a_k^{H_b} B_{i,k} \right) - h_{22} B_{i,k} + \Phi_{i,k}^B, \quad (13) \\
 \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} \left(a_k^F V_{fi,k} + a_k^{V_f} F_{i,k} \right) - h_{27} F_{i,k} + \Phi_{i,k}^F,
 \end{aligned}$$

$$\frac{dC_{Vi,k}}{dt} = h_{28} C_{Vi,k}^* - h_{28} \left((a_k^{C_v} + a_k^m) V_{fi,k} + a_k^{V_f} (C_{Vi,k} + m_{i,k}) \right) - h_{29} \left(a_k^E C_{Vi,k} + a_k^{C_v} E_{i,k} \right) - h_{30} C_{Vi,k} + \Phi_{i,k}^{C_v},$$

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

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

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

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

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

де

$$a_k^{C_v} = C_{V0,k}, \quad a_k^E = E_{0,k}, \quad a_k^F = F_{0,k}, \quad a_k^{V_f} = V_{f0,k}, \quad a_k^m = m_{0,k},$$

$$a_k^{M_v} = M_{V0,k}, \quad a_k^{H_E} = H_{E0,k}, \quad a_k^{H_B} = H_{B0,k}, \quad a_k^B = B_{0,k};$$

$$\Phi_{1,k}^{V_f} = D_{V_f} \frac{\partial^2 V_{f0,k}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{1,k}^F = D_F \frac{\partial^2 F_{0,k}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{1,k}^{C_v} = D_{C_v} \frac{\partial^2 C_{V0,k}}{\partial x^2};$$

$$\Phi_{i,k}^{V_f} = h_2 \sum_{j=1}^{i-1} C_{Vj,k} E_{i-j,k} - h_3 \sum_{j=1}^{i-1} F_{j,k} V_{fi-j,k} +$$

$$+ h_5 \sum_{j=1}^{i-1} (C_{Vj,k} + m_{j,k}) V_{fi-j,k} + D_{V_f} \frac{\partial^2 V_{fi-1,k}}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{i,k}^{M_v} = D_{M_v} \frac{\partial^2 M_{Vi-2,k}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{i,k}^F = -h_{26} \sum_{j=1}^{i-1} V_{fj,k} F_{i-j,k} + D_F \frac{\partial^2 F_{i-1,k}}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{i,k}^{H_E} = -h_9 \sum_{j=1}^{i-1} M_{Vj,k} H_{Ei-j,k} - h_{10} \left(E_{0,k} \sum_{j=1}^{i-1} M_{Vj,k} H_{Ei-j,k} + \right. \\ \left. + \sum_{l=1}^{i-1} E_{l,k} \sum_{j=0}^{i-l} (M_{Vj,k} H_{Ei-l-j,k}) \right) + D_{H_E} \frac{\partial^2 H_{Ei-2,k}}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{i,k}^{H_B} = -h_{13} \sum_{j=1}^{i-1} M_{Vj,k} H_{Bi-j,k} - h_{14} \left(B_{0,k} \sum_{j=1}^{i-1} M_{Vj,k} H_{Bi-j,k} + \right. \\ \left. + \sum_{l=1}^{i-1} B_{l,k} \sum_{j=0}^{i-l} (M_{Vj,k} H_{Bi-l-j,k}) \right) + D_{H_B} \frac{\partial^2 H_{Bi-2,k}}{\partial x^2},$$

$$\begin{aligned} \Phi_{i,k}^E &= -h_{17} \left(E_{0,k} \sum_{j=1}^{i-1} M_{V j,k} H_{Ei-j,k} + \sum_{l=1}^{i-1} E_{l,k} \sum_{j=0}^{i-1} M_{V j,k} H_{Ei-l-j,k} \right) - \\ &\quad - h_{18} \sum_{j=1}^{i-1} M_{V j,k} E_{i-j,k} + D_E \frac{\partial^2 E_{i-2,k}}{\partial x^2}, \\ \Phi_{i,k}^B &= -h_{21} \left(B_{0,k} \sum_{j=1}^{i-1} M_{V j,k} H_{Bi-j,k} + \sum_{l=1}^{i-1} B_{l,k} \sum_{j=0}^{i-1} M_{V j,k} H_{Bi-l-j,k} \right) + D_B \frac{\partial^2 B_{i-2,k}}{\partial x^2}, \\ \Phi_{i,k}^{C_v} &= -h_{28} \sum_{j=1}^{i-1} (C_{V j,k} + m_{j,k}) V_{fi-j,k} - h_{29} \sum_{j=1}^{i-1} C_{V j,k} E_{i-j,k} + D_{C_v} \frac{\partial^2 C_{Vi-1,k}}{\partial x^2}, \\ \Phi_{i,k}^P &= D_P \frac{\partial^2 P_{i-2,k}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{i,k}^m = h_{31} \sum_{j=1}^{i-1} C_{V j,k} E_{i-j,k} + D_m \frac{\partial^2 m_{i-2,k}}{\partial x^2}. \end{aligned}$$

Зауважимо, що запропонований підхід нескладно переноситься і на інші, зокрема, скінченні області G_Z . При цьому, звичайно, замість описаних вище мають бути застосовані більш складні розклади (див., наприклад, [4, 5, 7]), що, зокрема, враховують ще й граничні умови.

Оцінки залишкових членів $R_{nk}^{V_f}(x, t, \varepsilon)$, $R_{nk}^{M_v}(x, t, \varepsilon)$, $R_{nk}^{H_E}(x, t, \varepsilon)$, $R_{nk}^{H_B}(x, t, \varepsilon)$, $R_{nk}^E(x, t, \varepsilon)$, $R_{nk}^B(x, t, \varepsilon)$, $R_{nk}^P(x, t, \varepsilon)$, $R_{nk}^F(x, t, \varepsilon)$, $R_{nk}^{C_v}(x, t, \varepsilon)$, $R_{nk}^m(x, t, \varepsilon)$ встановлення просторово-часових проміжків збіжності для прогнозування конкретних процесів здійснюються на основі принципу типу максимуму аналогічно до [4, 5, 7].

Результати числових експериментів. На рис. 1 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 зображено випадок початкового зараження $V_f^0(x) = -\gamma / \left[1 + (x - (x_1 + x_2)/2)^2 \right]$ 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).

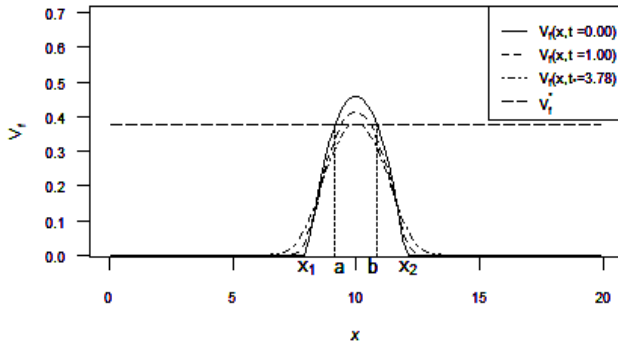


Рис. 1. Схематичне зображення переходу початкового зараження «території» $[x_1, x_2]$ організму $(-\infty, +\infty)$ до некритичного стану

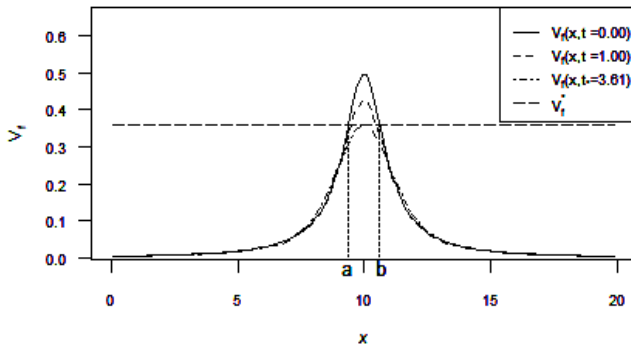


Рис. 2. Схематичне зображення переходу початкового зараження усієї «території» організму $(-\infty, +\infty)$ до некритичного стану

На рис. 3 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 ϵ). Наведені результати демонструють зменшення швидкості зростання кількості вірусних антигенів в епі-

центрі 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.

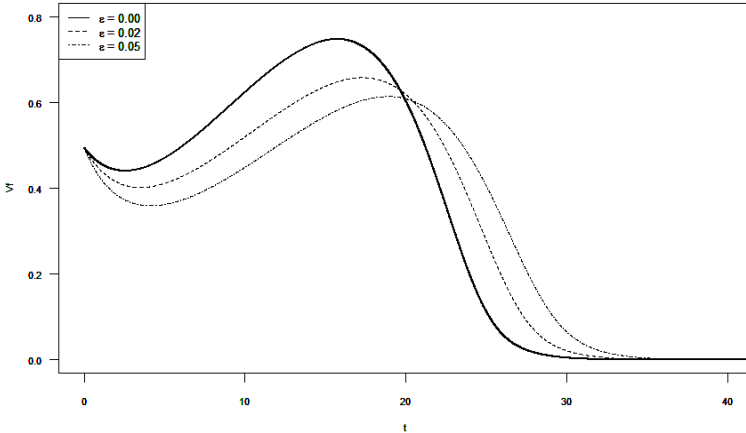


Рис. 3. Динаміка концентрації вірусних антигенів при різних рівнях інтенсивності дифузійного впливу

При проведенні числових експериментів, згідно [1, 2], змінні моделі були відповідним чином масштабовані, а для параметрів моделі приймалися такі значення: $h_1 = 0.1$, $h_2 = 10^{-4}$, $h_3 = 0.1$, $h_4 = 10^{-4}$, $h_5 = 10^{-4}$, $h_6 = 0.05$, $h_7 = 0.02$, $h_8 = 10^{-2}$, $h_9 = 10^{-3}$, $h_{10} = 10^{-4}$, $h_{11} = 0.05$, $h_{12} = 10^{-2}$, $h_{13} = 10^{-3}$, $h_{14} = 10^{-4}$, $h_{15} = 0.05$, $h_{16} = 0.8$, $h_{17} = 0.08$, $h_{18} = 1.5 \cdot 10^{-4}$, $h_{19} = 0.1$, $h_{20} = 0.8$, $h_{21} = 0.08$, $h_{22} = 0.1$, $h_{23} = 0.5$, $h_{24} = 0.16$, $h_{25} = 0.17$, $h_{26} = 0.2$, $h_{27} = 0.17$, $h_{28} = 0.4$, $h_{29} = 0.002$, $h_{30} = 0.005$, $h_{31} = 0.002$, $h_{32} = 0.005$, $h_{33} = 0.12$, $\tau_1 = \tau_2 = 0.5$, $\tau_3 = \tau_4 = 2$, $\tau_5 = 3$.

Висновки. На основі модифікації математичної моделі імунної відповіді Марчука-Петрова представлено підхід для урахування просторово розподілених дифузійних збурень на розвиток вірусного захворювання. Відповідна модельна задача із запізненнями зведена до послідовності задач без запізнень, для яких побудовані представлення шуканих функцій у вигляді асимптотичних рядів як збурення розв'язків відповідних вироджених задач.

За результатами числових експериментів проілюстровано модельне зниження максимального значення кількості антигенів в осередку зараження унаслідок їх дифузійного «перерозподілу» в процесі розвитку вірусного захворювання. Продемонстровано, що навіть у випадку, коли початкова доза антигенів V_f^0 в деякій області зони зараження перевищу-

ватиме певне критичне значення V^* дифузійний «перерозподіл» за певний проміжок часу понизить понад критичні значення кількості антигенів до рівня вже нижчого за критичний, і подальше їх знешкодження може бути забезпеченим наявним рівнем антитіл. Тобто, у рамках даної моделі гострота протікання вірусного захворювання зменшиться. При цьому послідовність розв'язків відповідних сингулярно збурених задач (які визначають покроковий (з урахуванням запізнь $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5$) прогноз розподілу в просторі і часі концентрацій антигенів, антитіл, плазматичних клітин і міри зараженості) прямуватиме до деякого стійкого, зокрема, асимптотично стійкого стаціонарного значення.

Розроблена обчислювальна процедура може бути в основі більш широкого комплексу прийняття рішень типу: чи можемо в даному випадку згідно значень відповідних вхідних даних, зокрема, щодо інтенсивності дифузійного «перерозподілу», величини території зараження тощо повністю покластися на наявний в організмі імунний захист, або, в іншому випадку, здійснювати зовнішній вплив (лікування).

Список використаних джерел:

1. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. 304 с.
2. Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А. Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В. *Математические вопросы кибернетики*. М.: Наука, 1989. Вып. 2. С. 5-70.
3. Эльсгольц Л. Э., Норкин С. Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука, 1971. 296 с.
4. Бомба А. Я., Барановський С. В., Присяжнюк І. М. Нелінійні сингулярно збурені задачі типу «конвекція-дифузія». Рівне: НУВГП, 2008. 254 с.
5. 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.
6. 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.
7. Бомба А. Я., Барановський С. В. Сингулярні просторово розподілені дифузійні збурення одного класу динамічних процесів. *Вісник Національного університету водного господарства і природокористування* : зб. наук. пр. Рівне: НУВГП, 2019. Вип. 3 (87). С. 54-65.

GENERALIZATION OF ANTI-VIRUS IMMUNE RESPONSE MATHEMATICAL MODEL BY MARCHUK AND PETROV TAKING INTO ACCOUNT THE INFLUENCE OF SMALL SPATIALLY DISTRIBUTED PARTICLES

To study the patterns of development of the body's immune defenses against viruses and pathogenic bacteria, a very diverse range of mathemat-

ical models has been developed. The well-known antiviral immune response model by Marchuk and Petrov, which describes the mechanisms of immune protection of cellular and humoral types, is based on the assumption that the environment of the «organism» is homogeneous and all process components are instantly mixed.

The article summarizes the mathematical model by Marchuk and Petrov in order to take into account small spatially distributed diffusion effects on the development of viral disease. The corresponding singularly perturbed model problem with delays is reduced to a sequence of problems without delay, for which the corresponding asymptotic developments of solutions are obtained. The numerical experiments results characterizing the influence of spatially distributed diffusion factors of viral disease on the development of the immune response are presented. The model decrease of the antigens number maximum level in the infection epicenter due to their diffusion «erosion» in the viral disease process is illustrated. It is emphasized that even if the initial antigens amount in some part of the infected area exceeds a certain critical value (immunological barrier), diffusion «redistribution» for a certain period of time reduces above critical values of antigen concentrations to a level below critical, and their further neutralization can be provided by the immune protection level available in an organism before infection. That is, within this model for some time there is confidence that the development of an viral disease acute form not only not occurs, but takes place to an asymptotically stable steady state, which characterizes the state of a healthy organism.

Key words: *antiviral immune response model, dynamic systems, asymptotic methods, singularly perturbed problems, delayed problems.*

Отримано: 21.05.2020