

УДК 519.6

MSC 37N25, 35B25

**MODELING SMALL-SCALE SPATIAL DISTRIBUTED  
INFLUENCES ON THE DYNAMICS OF INFECTIOUS DISEASE  
ON CONDITION OF PHARMACOTHERAPY**

A. YA. BOMBA<sup>1</sup>, S.V. BARANOVSKY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National University of Water and Environmental Engineering, Rivne, Ukraine,  
E-mail: abomba@ukr.net

<sup>2</sup>Rivne State Humanitarian University, Rivne, Ukraine, E-mail: svbaranovsky@gmail.com

**МОДЕЛЮВАННЯ МАЛИХ ПРОСТОРОВО РОЗПОДІЛЕНИХ  
ВПЛИВІВ НА ДИНАМІКУ ІНФЕКЦІЙНОГО  
ЗАХВОРЮВАННЯ В УМОВАХ ТИПУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

A. Я. БОМБА<sup>1</sup>, С. В. БАРАНОВСЬКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет водного господарства та природокористування, Рівне,  
Україна, E-mail: abomba@ukr.net

<sup>2</sup>Рівненський державний гуманітарний університет, Рівне, Україна,  
E-mail: svbaranovsky@gmail.com

**АБСТРАКТ.** This paper proposes modification of the simplest model of the infectious disease in the conditions of pharmacotherapy taking into account influence of small-scale spatial distributed diffusion influences. The singular disturbed model problem with time-delay is reduced to a sequence of problems without time-delay for which the corresponding representations of the asymptotic expansions of solutions are constructed. We present the results of numerical experiments that characterize the influence of spatial distributed diffusion «redistributions» of infectious disease factors on the development of the process on condition of pharmacotherapy. The decrease in the maximum level of concentration of pathogenic antigens in the locus of infection due to their diffusion «redistribution» is illustrated.

**KEYWORDS:** Infectious disease model, , dynamic systems, asymptotic methods, singularly perturbed problems.

**АНОТАЦІЯ.** Запропоновано модифікацію найпростішої моделі інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії з урахування впливу малих просторово розподілених дифузійних впливів. Сингулярно збурену задачу із запізненням зведено до послідовності задач без запізнення, для яких побудовані відповідні представлення асимптотичних розв'язків. Наведені результати числових експериментів, що характеризують вплив просторово розподілених дифузійних «перерозподілів» факторів інфекційного захворювання на розвиток інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії. Проілюстровано зниження

максимального рівня концентрації антигенів в епіцентрі зараження унаслідок дифузійного «перерозподілу».

КЛЮЧОВІ СЛОВА: модель інфекційного захворювання, динамічні системи, асимптотичні методи, сингулярно збурені задачі.

## Вступ

Вивчення закономірностей протікання в організмі різних захворювань як процесу взаємодії імунної системи зі збудниками хвороби сприяв широкому застосуванню в імунологічних дослідженнях методів математичного моделювання [1–5].

Відома найпростіша математична модель інфекційного захворювання Г.І. Марчука, що описує фундаментальні механізми імунного захисту, представлена у вигляді системи нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням [5]. Перше рівняння цієї системи  $V'_t = (\beta - \gamma F) V$  описує зміну концентрації  $V(t)$  антигенів за рахунок розмноження та нейтралізації антитілами. Тут  $\beta$  – швидкість розмноження антигенів,  $\gamma$  – коефіцієнт, що враховує ефект взаємодії антигенів з антитілами. Друге рівняння  $C'_t = \xi(m) \alpha V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu(C - C^*)$  описує зміну концентрації плазматичних клітин  $C(t)$  внаслідок їх каскадної генерації через час  $\tau$  після моменту стимулювання лімфоцитів та природного руйнування зі швидкістю  $\mu_C$ . Параметр  $\alpha$  інтерпретується як коефіцієнт стимулювання імунної системи. Стала  $C^*$  характеризує нормальний рівень концентрації плазматичних клітин в організмі. Третє рівняння  $F'_t = \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F$  описує зміну концентрації антитіл  $F(t)$  за рахунок їх виробництва плазматичними клітинами з швидкістю  $\rho$ , природного руйнування зі швидкістю  $\mu_f$  та витрати  $\eta$  на нейтралізацію одного антигену. Четверте рівняння  $m'_t = \sigma V - \mu_m m$  описує зміну відносної характеристики  $m(t)$  ураження органу-мішені, де  $\sigma$  – швидкість руйнування клітин органу-мішені антигеном,  $\mu_m$  – швидкість регенерації органу-мішені. Початкові умови такі:  $C(t_0) = C^0$ ,  $m(t_0) = m^0$ ,  $V(\tilde{t}) = V^0(\tilde{t})$ ,  $F(\tilde{t}) = F^0(\tilde{t})$ ,  $t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0$ .

В моделі приймається, що для неураженого органу величина  $m$  дорівнює нулю, а для повністю ураженого – одиниці. При значному ураженні органу продуктивність виробництва ним антитіл знижується, що може, взагалі кажучи, призвести і до летального результату. Введена у модель інфекційного захворювання функція  $\xi(m)$  дозволяє урахувати ефект зниження продуктивності виробництва антитіл при значному ураженні важливих органів-мішеней. На інтервалі  $0 \leq m < m^*$  функція  $\xi(m)$  дорівнює одиниці, тобто функціонування імунологічних органів є повноцінним і не залежить від важкості хвороби. Проте далі, при  $m^* \leq m < 1$ , продуктивність функціонування органу швидко знижується.

Система рівнянь моделі інфекційного захворювання має ряд стаціонарних розв'язки, один з яких, зокрема, описує стан здорового організму ( $V = 0$ ), інший – так званий хронічний процес захворювання ( $V > 0$  за умови  $\xi(m) \equiv 1$ ). В [5] показано, що вказані стани є стійкими, а стан здорового

організму при  $\beta < \gamma\rho C^*/\mu_f$  є асимптотично стійким за умови зараження дозою антигену  $V^0$ , яка не перевищує деякого рівня  $V^*$  імунологічного бар'єру

$$V^0 < V^* = (\gamma\rho C^* - \beta\mu_f)/(\beta\eta\gamma) \quad (1)$$

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

Зокрема, в [6] для дослідження впливу на функціонування імунної системи при гострій формі захворювання процедури введення готового імуноглобуліну або донорських антитіл запропонована модифікація моделі інфекційного захворювання, в якій введено додаткову функцію управління  $u_2(t)$  і динаміку функції  $F(t)$  описано диференціальним рівнянням  $F'_t = \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V)F + u_2$ . Там же вказано, що для дослідження впливу ін'єкції біостимуляторів (непатогенних антигенів, що не розмножуються і спеціально вводяться в організм) на процес лікування хронічної форми захворювання відповідну модифікацію базової моделі, яка визначає поведінку імунної системи, можна отримати шляхом введення керуючої функції  $u_1(t)$  та додавання до системи (1) ще трьох диференціальних рівнянь

$$V'_{1t} = -\gamma_1 F_1 V_1 + u_1, \quad F'_{1t} = \rho_1 C_1 - \eta_1 \gamma_1 F_1 V_1 - \mu_{f1} F_1,$$

$$C'_{1t} = \alpha_1 \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} F_1 (t - \tau) V_1 (t - \tau) - \mu_{c1} (C_1 - C_1^*),$$

де  $V_1(t)$  – концентрація біостимуляторів в організмі,  $u_1(t)$  – характеризує інтенсивність введення біостимуляторів, а змінні  $F_1(t)$ ,  $C_1(t)$  описують імунну реакцію організму на біостимулятор.

В [7] при модифікації базової моделі інфекційного захворювання з метою урахування процедур імунотерапії запропоновано розглядати концентрацію власних та донорських антитіл окремо та ввести у модель додаткову змінну, що описує концентрацію донорських антитіл в організмі  $K(t)$ . Модель динаміки імунної відповіді при інфекційному захворюванні з управлінням в [7] представлена такою системою диференціальних рівнянь із запізненням:

$$V'_t = \beta V - \gamma FV - \gamma_1 KV,$$

$$C'_t = \xi(m) \alpha (F(t - \tau) + K(t - \tau)) V(t - \tau) - \mu (C - C^*),$$

$$F'_t = \rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F,$$

$$K'_t = u(t) - \eta_1 \gamma_1 KV - \mu_k K,$$

$$m'_t = \sigma V - \mu_m m,$$

де функція управління  $u(t)$  описує надходження донорських антитіл зовні та задовольняє обмеженням  $0 \leq u(t) \leq B$ ,  $0 \leq t \leq T$ , що відповідають фізіологічно допустимим дозам препаратів.

Значимо, що здійснення процедур імунотерапії не обмежує усі способи лікування інфекційних захворювань. Для зменшення рівня патогенних

антигенів в організмі можуть використовуватись і інші відмінні від імунобіологічних лікарські препарати, застосування яких може, зокрема, пригнічувати природну реакцію імунної системи на збудників відповідного захворювання.

Зауважимо також, що як і базова модель інфекційного захворювання, так і наведені вище її модифікації побудовані у припущенні, що «організм» є однорідним замкненим об'ємом, в якому усі компоненти процесу рівномірно перемішані. Такий підхід виключає урахування впливу просторово розподілених ефектів поширення в організмі діючих факторів на розвиток процесу інфекційного захворювання.

Метою даної роботи є урахування малих просторово розподілених дифузійних впливів на розвиток процесу інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії при його дослідженні на основі відповідної модифікації базової моделі інфекційного захворювання.

### 1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

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

$$\begin{aligned}
 V'_t(x, t) &= (\beta - \gamma F(x, t)) V(x, t) - \gamma_0 V(x, t) W(x, t) + \\
 &\quad + \varepsilon D_V V''_{xx}(x, t), \\
 C'_t(x, t) &= \xi(m) \alpha V(x, t - \tau) F(x, t - \tau) - \mu_C (C(x, t) - C^*) - \\
 &\quad - \varepsilon^2 \gamma_1 C(x, t) W(x, t) + \varepsilon^2 D_C C''_{xx}(x, t), \\
 F'_t(x, t) &= \rho C(x, t) - (\mu_f + \eta \gamma V(x, t)) F(x, t) - \varepsilon^2 \gamma_2 F(x, t) \times \\
 &\quad \times W(x, t) + \varepsilon D_F F''_{xx}(x, t), \\
 W'_t(x, t) &= \omega(x, t) - \beta_1 W(x, t) - \gamma_0 V(x, t) W(x, t) + \\
 &\quad + \varepsilon D_W W''_{xx}(x, t), \\
 m'_t(x, t) &= \sigma V(x, t) - \mu_m m(x, t) + \varepsilon^2 \gamma_3 m(x, t) W(x, t) + \\
 &\quad + \varepsilon^2 D_m m''_{xx}(x, t),
 \end{aligned} \tag{2}$$

за умов

$$\begin{aligned}
 C(x, t_0) &= C^*(x), \quad m(x, t_0) = m^0(x), \quad W(x, t_0) = W^0(x), \\
 V(x, \tilde{t}) &= V^0(x, \tilde{t}), \quad F(x, \tilde{t}) = F^0(x, \tilde{t}), \quad t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0,
 \end{aligned} \tag{3}$$

де  $W(x, t)$  – концентрація в організмі деякої речовини типу лікарського препарату,  $\gamma_0$  – коефіцієнт, що враховує ефект взаємодії елементів речовини типу лікарського препарату з антигенами,  $\varepsilon^2 \gamma_1$ ,  $\varepsilon^2 \gamma_2$  – коефіцієнти, що описують взаємодію (зокрема, пригнічення) речовини типу лікарського препарату з відповідно плазматичними клітинами та антитілами,  $\varepsilon^2 \gamma_3$  – коефіцієнт, що описує руйнування (відновлення) клітин органу-мішені в результаті взаємодії з речовиною типу лікарського препарату,  $\omega(x, t)$  –

концентрація речовини типу лікарського препарату, що підтримується в організмі,  $\beta_1$  – швидкість виведення з організму речовини типу лікарського препарату,  $\varepsilon D_V$ ,  $\varepsilon D_F$ ,  $\varepsilon^2 D_C$ ,  $\varepsilon^2 D_m$ ,  $\varepsilon D_W$  – коефіцієнти дифузійного перерозподілу відповідно антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин, речовини типу лікарського препарату,  $\varepsilon$  – малий параметр, що характеризує малий вплив відповідних компонент у порівнянні з іншими (домінуючими) складовими процесу.

На початку розглянемо випадок наявності малих, некритичних концентрацій антигенів, зокрема, коли  $\xi(m) = 1$ . Тоді розв’язок задачі (2)-(3) із запізненням зводимо до послідовності задач без запізнення [8] (мається на увазі, що система (2) є безрозмірною):

$$\left\{ \begin{array}{l} V'_{0t}(x, t) = (\beta - \gamma F_0(x, t)) V_0(x, t) - \gamma_0 V_0(x, t) W_0(x, t) + \\ + \varepsilon D_V V''_{0xx}(x, t), \\ C'_{0t}(x, t) = \alpha V^0(x, t - \tau) F^0(x, t - \tau) - \mu_C (C_0(x, t) - C^*) - \\ - \varepsilon^2 \gamma_1 C_0(x, t) W_0(x, t) + \varepsilon^2 D_C C''_{0xx}(x, t), \\ F'_{0t}(x, t) = \rho C_0(x, t) - (\mu_f + \eta \gamma V_0(x, t)) F_0(x, t) - \\ - \varepsilon^2 \gamma_2 F_0(x, t) W_0(x, t) + \varepsilon D_F F''_{0xx}(x, t), \\ W'_{0t}(x, t) = \omega(x, t) - \beta_1 W_0(x, t) - \gamma_0 V_0(x, t) W_0(x, t) + \\ + \varepsilon D_W W''_{0xx}(x, t), \\ m'_{0t}(x, t) = \sigma V_0(x, t) - \mu_m m_0(x, t) + \varepsilon^2 \gamma_3 m_0(x, t) W_0(x, t) + \\ + \varepsilon^2 D_m m''_{0xx}(x, t), \\ C_0(x, t_0) = C^0(x), m_0(x, t_0) = m^0(x), W_0(x, t_0) = W^0(x), \\ V_0(x, t_0) = V^0(x, t_0), F_0(x, t_0) = F^0(x, t_0), t_0 \leq t \leq t_0 + \tau; \end{array} \right. \quad (4)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} V'_{nt}(x, t) = (\beta - \gamma F_n(x, t)) V_n(x, t) - \gamma_0 V_n(x, t) W_n(x, t) + \\ + \varepsilon D_V V''_{nxx}(x, t), \\ C'_{nt}(x, t) = \alpha V_{n-1}(x, t - \tau) F_{n-1}(x, t - \tau) - \mu_C (C_n(x, t) - C^*) - \\ - \varepsilon^2 \gamma_1 C_n(x, t) W_n(x, t) + \varepsilon^2 D_C C''_{nxx}(x, t), \\ F'_{nt}(x, t) = \rho C_n(x, t) - (\mu_f + \eta \gamma V_n(x, t)) F_n(x, t) - \\ - \varepsilon^2 \gamma_2 F_n(x, t) W_n(x, t) + \varepsilon D_F F''_{nxx}(x, t), \\ W'_{nt}(x, t) = \omega(x, t) - \beta_1 W_n(x, t) - \gamma_0 V_n(x, t) W_n(x, t) + \\ + \varepsilon D_W W''_{nxx}(x, t), \\ m'_{nt}(x, t) = \sigma V_n(x, t) - \mu_m m_n(x, t) + \varepsilon^2 \gamma_3 m_n(x, t) W_n(x, t) + \\ + \varepsilon^2 D_m m''_{nxx}(x, t), \\ C_n(x, t_0 + n\tau) = C_{n-1}(x, t_0 + n\tau), \\ m_n(x, t_0 + n\tau) = m_{n-1}(x, t_0 + n\tau), \\ W_n(x, t_0 + n\tau) = W_{n-1}(x, t_0 + n\tau), \\ V_n(x, t_0 + n\tau) = V_{n-1}(x, t_0 + n\tau), \\ F_n(x, t_0 + n\tau) = F_{n-1}(x, t_0 + n\tau), \\ t_0 + n\tau \leq t \leq t_0 + (n+1)\tau, n = 1, 2, \dots \end{array} \right. \quad (5)$$

Значимо, що для забезпечення гладкості відповідних розв’язків при  $t = t_0 + \tau, t = t_0 + 2\tau, \dots, t = t_0 + n\tau, \dots$  крім традиційних умов гладкості щодо функцій початкових умов в моделі інфекційного захворювання необхідно накладати ще умови їх узгодженості при  $t = t_0 - \tau, t = t_0, \dots$  [9]. Зокрема,

має виконуватись умова

$$C'_{0t}(x, t_0) = \alpha V^0(x, t_0 - \tau) F^0(x, t_0 - \tau) - \mu_C (C_0(x, t_0) - C^*) - \\ - \varepsilon^2 \gamma_1 C_0(x, t_0) W_0(x, t_0) + \varepsilon^2 D_C C''_{0xx}(x, t_0).$$

Зважаючи на те, що просторово розподілений дифузійний перерозподіл та взаємодія речовини типу лікарського препарату з антитілами, плазматичними і клітинами органу-мішені є малими у порівнянні з іншими складовими процесу інфекційного захворювання, застосуємо асимптотичний метод для розв'язання відповідних сингулярно збурених модельних задач (4)-(5) [9–10]. Зокрема, розв'язки задач (4)-(5) формально представимо у вигляді асимптотичних рядів  $V_j(x, t) = \sum_{i=0}^N \varepsilon^i V_{ij}(x, t) + R_{Nj}^V(x, t, \varepsilon)$ ,  $C_j(x, t) = \sum_{i=0}^N \varepsilon^i C_{ij}(x, t) + R_{Nj}^C(x, t, \varepsilon)$ ,  $F_j(x, t) = \sum_{i=0}^N \varepsilon^i F_{ij}(x, t) + R_{Nj}^F(x, t, \varepsilon)$ ,  $W_j(x, t) = \sum_{i=0}^N \varepsilon^i W_{ij}(x, t) + R_{Nj}^W(x, t, \varepsilon)$ ,  $m_j(x, t) = \sum_{i=0}^N \varepsilon^i m_{ij}(x, t) + R_{Nj}^m(x, t, \varepsilon)$  як збу-

рення розв'язків відповідних вироджених задач [11], де  $j = 0, 1, \dots, n, \dots$ ,  $V_{ij}(x, t)$ ,  $C_{ij}(x, t)$ ,  $F_{ij}(x, t)$ ,  $W_{ij}(x, t)$ ,  $m_{ij}(x, t)$  – шукані функції (члени асимптотики),  $R_{Nj}^V(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{Nj}^C(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{Nj}^F(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{Nj}^W(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{Nj}^m(x, t, \varepsilon)$  – відповідні залишкові члени. Після підстановки асимптотичних рядів та виконання стандартної процедури прирівнювання коефіцієнтів при однакових степенях  $\varepsilon$  отримаємо такі задачі для визначення функцій  $V_{ij}(x, t)$ ,  $C_{ij}(x, t)$ ,  $F_{ij}(x, t)$ ,  $W_{ij}(x, t)$ ,  $m_{ij}(x, t)$  ( $i = 0, 1, \dots, N$ ,  $j = 0, 1, \dots, n, \dots$ ):

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

$$\left\{ \begin{array}{l} V'_{1,0t}(x, t) = \beta V_{1,0}(x, t) - \gamma (a_{0,0}(x, t) F_{1,0}(x, t) + b_{0,0}(x, t) \times \\ \times V_{1,0}(x, t)) - \gamma_0 (a_{0,0}(x, t) W_{1,0}(x, t) + c_{0,0}(x, t) V_{1,0}(x, t)) + \\ + \Phi_{V1,0}(x, t), \\ C'_{1,0t}(x, t) = \alpha (a_{0,0}(x, t - \tau) F_{1,0}(x, t - \tau) + b_{0,0}(x, t - \tau) \times \\ \times V_{1,0}(x, t - \tau)) - \mu_C C_{1,0}(x, t), \\ F'_{1,0t}(x, t) = \rho C_{1,0}(x, t) - \mu_f F_{1,0}(x, t) - \eta \gamma (a_{0,0}(x, t) F_{1,0}(x, t) + \\ + b_{0,0}(x, t) V_{1,0}(x, t)) + \Phi_{F1,0}(x, t), \\ W'_{1,0t}(x, t) = -\beta_1 W_{1,0}(x, t) - \gamma_0 (a_{0,0}(x, t) W_{1,0}(x, t) + c_{0,0}(x, t) \times \\ \times V_{1,0}(x, t)) + \Phi_{W1,0}(x, t), \\ m'_{1,0t}(x, t) = \sigma V_{1,0}(x, t) - \mu_m m_{1,0}(x, t), \\ C_{1,0}(x, t_0) = 0, \quad m_{1,0}(x, t_0) = 0, \quad W_{1,0}(x, t_0) = 0, \\ V_{1,0}(x, t_0) = 0, \quad F_{1,0}(x, t_0) = 0, \quad t_0 \leq t \leq t_0 + \tau, \end{array} \right.$$

.....

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

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

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

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

де

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

Зазначимо, що запропонований підхід нескладно переноситься і на інші, зокрема, скінченні області  $G_Z$ . При цьому, звичайно, потрібно застосовувати більш складні розклади замість описаних вище (див., наприклад, [9–11]).

Отримання оцінок залишкових членів  $R_{N_j}^V(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{N_j}^C(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{N_j}^F(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{N_j}^W(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{N_j}^m(x, t, \varepsilon)$ , встановлення просторово-часових проміжків збіжності для прогнозування конкретних процесів здійснюються на основі принципу максимуму аналогічно до [9–11].

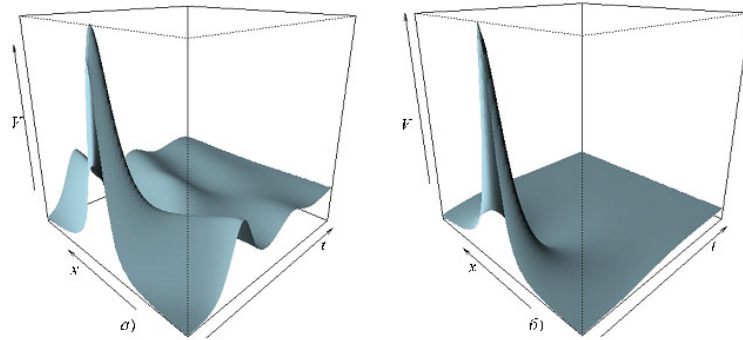


Рис. 1. Просторово часова динаміка рівня концентрації антигенів за умови  $V^0(x, t_0) = \delta / (1 + (x - \lambda)^2)$ : а)  $\gamma_0 = 0,005$ ; б)  $\gamma_0 = 0,050$

## 2. РЕЗУЛЬТАТИ ЧИСЛОВИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ

На рис. 1 продемонстровано вплив сили взаємодії елементів речовини типу лікарського препарату з антигенами (величини коефіцієнта  $\gamma_0$ ) на модельну просторово часову динаміку концентрацій антигенів з розвитком інфекційного захворювання в хронічній формі згідно моделі (2)-(3) при нерівномірному у просторі початковому розподілі концентрації антигенів (має місце окремий осередок зараження організму антигенами). Приймалося, що речовина типу лікарського препарату у початковий момент часу розподілена рівномірно і надходить в організм зі сталою швидкістю ( $\omega(x, t) = \omega_0$ ) протягом усього часу, а також відсутня взаємодія цієї речовини з антитілами, плазматичними клітинами та клітинами органу-мішені. Представлені результати ілюструють зміну характеру протікання модельного процесу захворювання: при малій силі взаємодії лікарського препарату з антигенами ( $\gamma_0 = 0,005$ ) модельна динаміка зміни концентрації антигенів близька до хронічної форми, а при значній силі взаємодії ( $\gamma_0 = 0,050$ ) – до гострої форми.

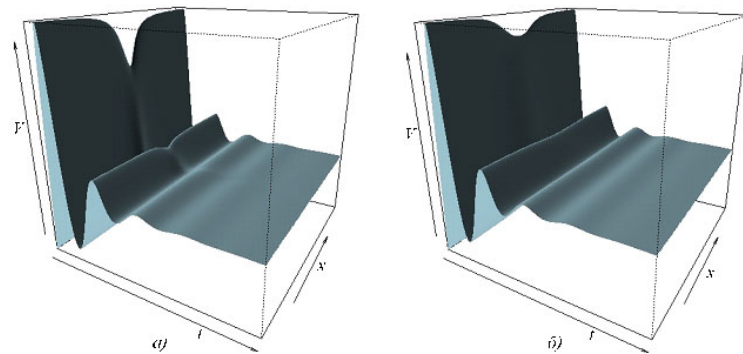


Рис. 2. Просторово часова динаміка рівня концентрації антигенів за умови  $W^0(x) = \delta / (1 + (x - \lambda)^2)$ : а)  $\varepsilon = 0$ ; б)  $\varepsilon = 0.05$

На рис. 2 представлено просторово часові динаміки концентрацій антигенів  $V(x, t)$  з розвитком інфекційного захворювання в хронічній формі згідно моделі (2)-(3) за умови їх рівномірного у просторі початкового розподілу  $V(x, \tilde{t}) = V^0(\tilde{t})$ ,  $t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0$  та нерівномірного початкового розподілу концентрації речовини типу лікарського препарату  $W^0(x, t_0)$  (має місце окремий осередок введення препарату) без урахування (рис. 2, а)) та з урахуванням (рис. 2, б)) малих просторово розподілених дифузійних впливів. Також приймалося, що  $\omega(x, t) = 0$ , тобто здійснюється лише разове введення в організм речовини типу лікарського препарату у початковий момент часу. Зазначимо, що урахування навіть малих просторово розподілених дифузійних впливів в (2)-(3) призводить до характерних змін у відповідній модельній динаміці процесів інфекційного захворювання. Результати числових експериментів демонструють різке зниження модельного рівня концентрації антигенів в осередку введення лікарського препарату при відсутності ( $\varepsilon = 0$ ) дифузійного перерозподілу відповідної речовини та хоч і менш різке зменшення концентрації антигенів, проте на більш широкій ділянці за рахунок наявного дифузійного перерозподілу ( $\varepsilon = 0,05$ ) введеної лікувальної речовини.

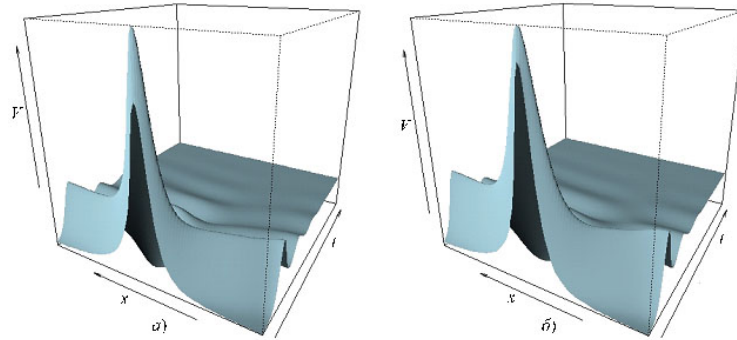


Рис. 3. Просторово часова динаміка рівня концентрації антигенів за умови  $V^0(x, t_0) = \delta / (1 + (x - \lambda)^2)$ : а)  $\varepsilon = 0$ ; б)  $\varepsilon = 0.05$

На рис. 3 представлені приклади модельних просторово часових змін концентрацій антигенів  $V(x, t)$  при інфекційному захворюванні у хронічній формі у випадках без урахування (рис. 3, а)) та з урахуванням (рис. 3, б)) малих просторово розподілених дифузійних впливів за умов, що початковий розподіл концентрації антигенів є нерівномірним у просторі  $V(x, t_0) = V^0(x)$  (має місце окремий осередок зараження організму антигенами), а початковий розподіл концентрації речовини типу лікарського препарату  $W(x, t_0)$  є рівномірним. Приймалося також, що така речовина надходить в організм зі сталою швидкістю ( $\omega(x, t) = \omega_0$ ) протягом усього часу. Наведені результати числових експериментів демонструють зниження максимального рівня концентрації антигенів в осередку зараження внаслідок дифузійного перерозподілу антигенів від місць з їх високою концентрацією у місця з меншою концентрацією.

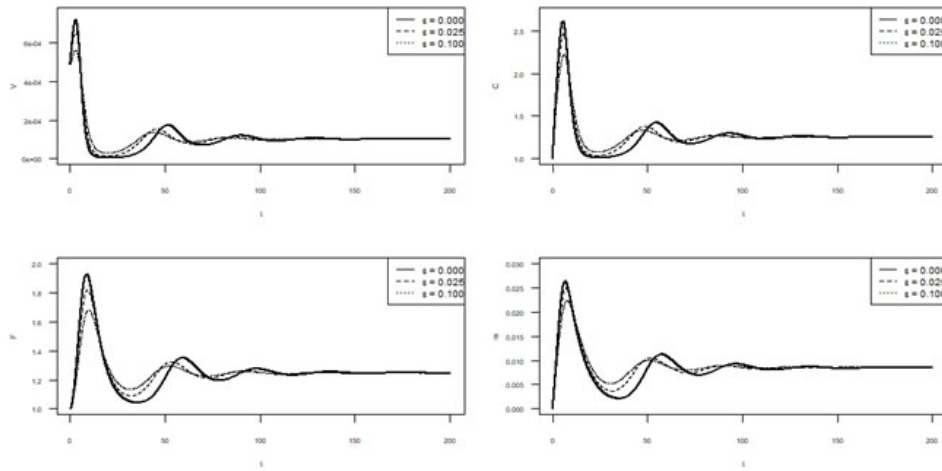


Рис. 4. Динаміка основних діючих факторів моделі (4)-(5) інфекційного захворювання у хронічній формі при різних рівнях інтенсивності дифузійного впливу

На рис. 4 продемонстровано зміну модельної динаміки діючих факторів інфекційного захворювання у хронічній формі в епіцентрі зараження за умови застосування фармакотерапії в залежності від інтенсивності дифузійного перерозподілу (значення параметра  $\epsilon$ ). Представлені результати ілюструють зменшення максимальних значень концентрації антигенів в епіцентрі зараження зі зростанням інтенсивності дифузійного перерозподілу. Відповідним чином змінюється і динаміка концентрацій антитіл, плазматичних і уражених антигеном клітин, що, згідно моделі, свідчить про зниження «гостроти» протікання інфекційного захворювання.

Отримана в результаті числових експериментів модельна просторово часова динаміка основних діючих факторів інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії загалом узгоджується з класичною модельною динамікою інфекційного захворювання в хронічній формі. Концентрація антигенів зростає до деякого максимального рівня, що призводить до збільшення концентрації плазматичних клітин та антигенів, внаслідок взаємодії антитіл та антигенів концентрація останніх знижується і з часом встановлюється на деякому стаціонарному рівні. В результаті урахування у моделі дифузійних компонент процесу концентрація антигенів в епіцентрі зараження знижуватиметься ще й за рахунок їх дифузійного «перерозподілу». Зі збільшенням модельної інтенсивності дифузійного «перерозподілу» швидкість зміни концентрації антигенів зменшиться, що зумовлює зменшення і гостроти імунної відповіді організму, а в деяких випадках призводить до забезпечення умови не перевищення рівня  $V^*$  імунологічного бар'єру.

#### Висновки

На основі модифікації найпростішої моделі інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії представлено підхід для урахування малих

просторово розподілених дифузійних впливів на розвиток інфекційного захворювання. Відповідна модельна задача із запізненням зведена до послідовності задач без запізнення, для яких побудовані представлення шуканих функцій у вигляді асимптотичних рядів як збурення розв'язків відповідних вироджених задач.

За результатами числових експериментів проілюстровано зниження максимального значення модельної концентрації антигенів в епіцентрі зараження унаслідок їх дифузійного «перерозподілу». Продемонстровано, що навіть у випадку, коли початкова доза антигенів  $V^0$  в деякій області зони зараження перевищуватиме певне критичне значення  $V^*$  дифузійний «перерозподіл» за певний проміжок часу може понизити понад критичні значення концентрації антигенів до рівня вже нижчого за критичний, і подальше його зниження може бути забезпеченим наявним рівнем антитіл. Тобто, у рамках даної моделі «гострота» протікання інфекційного захворювання знизиться. При цьому послідовність розв'язків відповідних сингулярно збурених задач (які визначають покроковий (за запізненням  $\tau$ ) прогноз розподілу в просторі і часі концентрацій антигенів, антитіл, плазматичних клітин і міри зараженості) прямуватиме до деякого стійкого (зокрема, асимптотично стійкого) некритичного, менш загрозливого стаціонарного стану.

Перспективним є урахування такого роду просторово розподілених дифузійних впливів при дослідженні процесу інфекційного захворювання на основі більш загальних моделей, зокрема, моделі протівірусної імунної відповіді Марчука-Петрова [5].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Nowak M. A., May R. M. Virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology. Oxford: Oxford University Press, 2000. 237 p.
2. Murray J. D. Mathematical Biology II. Spatial Models and Biomedical Applications. New York: Springer, 2003. 830 p.
3. Wodarz D. Killer Cell Dynamics Mathematical and Computational Approaches to Immunology. New York: Springer Science + Business Media, LLC, 2007. 220 p.
4. Matt J. Keeling, Pejman Rohani. Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals. Princeton: Princeton University Press, 2008. 384 p.
5. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. Москва: Наука, 1991. 304 с.
6. Болодурин И. П., Луговская Ю. П., Закиров Д. А. Управление динамикой взаимодействия иммунной системы человека с инфекционными заболеваниями. *Вестник ТвГУ. Серия: Прикладная математика*. 2009. № 14. С. 101–117.
7. Русаков С. В., Чирков М. В. Математическая модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа. *Проблемы управления*. 2012. № 6. С. 45–50.
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. 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.
11. Бомба А. Я., Барановський С. В. Сингулярні просторово розподілені дифузійні збурення одного класу динамічних процесів. *Вісник НУВГП.* 2019. Вип. 3 (87). С. 54–65.

Надійшла: 11.05.2020 / Прийнята: 10.06.2020

**МОДЕЛИРОВАНИЕ МАЛЫХ ПРОСТРАНСТВЕННО  
РАСПРЕДЕЛЕННЫХ ВЛИЯНИЙ НА ДИНАМИКУ  
ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ТИПА  
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

А. Я. БОМБА<sup>1</sup>, С. В. БАРАНОВСКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный университет водного хозяйства и природопользования, Ровно, Украина,  
E-mail: abomba@ukr.net

<sup>2</sup>Ровенский государственный гуманитарный университет, Ровно, Украина,  
E-mail: svbaranovsky@gmail.com

**АННОТАЦИЯ.** Предложена модификация простейшей модели инфекционного заболевания в условиях типа фармакотерапии с учетом влияния малых пространственно распределенных диффузионных влияний. Сингулярно возмущенную модельную задачу с запаздыванием сведено к последовательности задач без запаздывания, для которых построены соответствующие представления асимптотических разложений решений. Приведены результаты численных экспериментов, характеризующие влияние пространственно распределенных диффузионных «перераспределений» факторов инфекционного заболевания на развитие инфекционного заболевания в условиях типа фармакотерапии. Проиллюстрировано снижение максимального уровня концентрации антигенов в эпицентре заражения вследствие их диффузионного «перераспределения».

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Модель инфекционного заболевания, динамические системы, асимптотические методы, сингулярно возмущенные задачи.