

**С.В. БАРАНОВСЬКИЙ**

Навчально-науковий інститут автоматичної, кібернетики і обчислювальної техніки Національного університету водного господарства та природокористування, Рівне, Україна, e-mail: [svbaranovsky@gmail.com](mailto:svbaranovsky@gmail.com).

**А.Я. БОМБА**

Навчально-науковий інститут автоматичної, кібернетики і обчислювальної техніки Національного університету водного господарства та природокористування, Рівне, Україна, e-mail: [abomba@ukr.net](mailto:abomba@ukr.net).

**С.І. ЛЯШКО**

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна, e-mail: [lyashko.serg@gmail.com](mailto:lyashko.serg@gmail.com).

**УЗАГАЛЬНЕННЯ МОДЕЛІ ПРОТИВІРУСНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ  
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО УРАХУВАННЯ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ,  
ТЕМПЕРАТУРНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ ТА ЛОГІСТИЧНОЇ  
ПОПУЛЯЦІЙНОЇ ДИНАМІКИ АНТИГЕНІВ**

**Анотація.** Узагальнено математичну модель Марчука–Петрова противірусної імунної відповіді для комплексного урахування дифузійних збурень, зосереджених впливів, температурної реакції організму та логістичної популяційної динаміки вірусних елементів і антитіл на розвиток інфекційного захворювання. Розроблено покрокову процедуру чисельно-асимптотичного розв’язання відповідних сингулярно збурених задач із запізненнями. Наведено результати комп’ютерного моделювання, які ілюструють вплив «модельного» зниження максимального рівня кількості антигенів в епіцентрі зараження внаслідок їхнього дифузійного «розсіювання», температурної реакції організму та логістичної популяційної динаміки вірусів на характер перебігу інфекційного захворювання, зокрема і за наявності зосереджених джерел антигенів. Зазначено, що така системна дія вказаних чинників може спричинити зниження початково надкритичної концентрації антигенів до рівня, після якого їхню нейтралізацію і виведення з організму буде забезпечено наявним рівнем імунного захисту, що є важливим під час прийняття рішень щодо необхідності застосування зовнішнього «лікувального» впливу.

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

**ВСТУП**

Математичне моделювання процесу реагування імунної системи на виявлені в організмі збудники хвороби, яке дає змогу прогнозувати перебіг інфекційного захворювання в різних умовах та з урахуванням різних впливів, є важливим елементом у спеціалізованих експертних системах для підтримки прийняття рішень під час розроблення ефективних програм лікування, керування функціонуванням імунної систем тощо. В основу класичного підходу до побудови моделей процесів інфекційних та бактеріальних захворювань покладено так звану клонально-селекційну теорію Ф. Бернета [1]. Зокрема, у запропонованій Г.І. Марчуком найпростішій моделі інфекційного захворювання [1] базові механізми імунного захисту організму описуються системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням, що визначають швидкості зміни кількості антигенів, плазматичних клітин, антитіл та деякої міри ураження органа-мішені. В [1], поміж іншого, також показано, що стаціонарний розв’язок найпростішої моделі, який описує стан здорового організму, є асимптотично стійким та зберігає таку стійкість у випадку початкового зараження організму дозою антигенів  $V^0$ , що не перевищує деякого рівня імунного бар’єра  $V^*$ . Більш складна модель Марчука–Петрова противірусної імунної відповіді [1] побудована для урахування, окрім гуморального, ще й механізмів імунного захисту клітинного типу.

© С.В. Барановський, А.Я. Бомба, С.І. Ляшко, 2022

Зазначимо, що як у згаданих моделях, так і у їхніх відомих модифікаціях та більшості інших моделях імунології [2, 3] не враховуються ефекти, які виникають унаслідок нерівномірного розподілу концентрацій дієвих факторів процесу в середовищі організму. В [4–6] було запропоновано підхід для урахування впливу на розвиток процесу інфекційного захворювання просторово розподілених дифузійних збурень. Також було проілюстровано ефект зниження максимального значення концентрації антигенів у епіцентрі зараження внаслідок їхнього дифузійного «перерозподілу», який було отримано з використанням моделі. В [7] базову (найпростішу) модель модифіковано для урахування впливу на динаміку інфекційного захворювання дифузійних збурень в умовах введення в організм фармакологічних лікарських речовин.

У [8, 9] запропонований підхід до модифікації найпростішої моделі узагальнено для урахування різного роду, зокрема, керувальних зосереджених впливів імунотерапії, а в [10, 11] — ще й для умов наявності конвекції та температурної реакції організму. Теоретичні дослідження існування та єдиності узагальнених розв'язків подібних математичних моделей із зосередженими впливами наведено в [12, 13]. У [13] досліджувались можливість оптимізації подібних моделей у класах узагальнених впливів скінченного порядку, а в [14] — їхня керованість. Більш складні моделі фармакологічної корекції фізичних станів організму за допомогою зосереджених впливів вивчались у [15, 16].

Зазначимо, що, окрім імунітету гуморального та клітинного типу, важливим внутрішнім механізмом захисту є температурна реакція організму на виявлені хвороботворні мікроорганізми. Захисна дія цього механізму пов'язана з депресивним впливом підвищення температури на значну частину патогенних мікроорганізмів. Крім того, з підвищенням температури у певних межах збільшується швидкість фізико-хімічних реакцій, що зумовлює підвищення активності ферментів та стимулює імунну реактивність [1]. Для ефективного прогнозування розвитку інфекційного захворювання важливо враховувати вплив температурної реакції організму на динаміку імунної відповіді.

Розвиток захворювання у моделях противірусної та протибактеріальної відповіді визначається динамікою кількості антигенів. За відсутності імунних механізмів нейтралізації пропорційне наявній кількості зростання популяції вірусів унаслідок розмноження у моделях є необмеженим. Проте, природно вважати, що популяція вірусних елементів не може зростати необмежено, оскільки за будь-яких умов наявні в організмі ресурси для їхнього розмноження є обмеженими.

Метою запропонованої роботи є розвиток підходів із [4–11] для урахування дифузійних збурень, зосереджених впливів, температурної реакції організму та логістичної популяційної динаміки вірусних елементів, антитіл для комплексного узагальнення моделі противірусної імунної відповіді [1] в експертних системах підтримки прийняття рішень.

#### УЗАГАЛЬНЕННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПРОТИВІРУСНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

У [5] запропоновано модифікацію математичної моделі динаміки противірусної імунної відповіді для урахування малих дифузійних збурень. Узагальнимо таку модифікацію моделі Марчука–Петрова введенням додаткових членів, що описують різні зосереджені впливи, температурну реакцію організму, а також логістичне зростання популяцій вірусних елементів, антитіл та імунних клітин. Просторово-часову динаміку модельних компонент відповідного процесу противірусної імунної відповіді в області  $G = \{(x, t) : -\infty < x < +\infty, 0 < t < +\infty\}$  опишемо такою сингулярно-збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненнями:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_f(x,t)}{\partial t} &= \omega_V(x,t) + h_1(\theta) \cdot C_V(x,t) \left( 1 - \frac{C_V(x,t)}{C_V^{**}} \right) + \\
&+ \nu h_2(\theta) \cdot C_V(x,t) E(x,t) - h_3(\theta) \cdot F(x,t) V_f(x,t) - h_4(\theta) \cdot M V_f(x,t) - \\
&- h_5(C^* - C_V(x,t) - m(x,t)) V_f(x,t) + \varepsilon D_V \frac{\partial^2 V_f(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial M_V(x,t)}{\partial t} &= h_4(\theta) M \cdot V_f(x,t) - h_6 M_V(x,t) + \varepsilon^2 D_{M_V} \frac{\partial^2 M_V(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial H_E(x,t)}{\partial t} &= h_7(\theta) \cdot \xi(m) M_V(x, t - \tau_1) H_E(x, t - \tau_1) - \\
&- h_8(\theta) \cdot M_V(x,t) H_E(x,t) - h_9(\theta) \cdot M_V(x,t) \times \\
&\times H_E(x,t) E(x,t) + h_{10}(H_E^* - H_E(x,t)) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_E(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial H_B(x,t)}{\partial t} &= h_{11}(\theta) \cdot \xi(m) M_V(x, t - \tau_2) H_B(x, t - \tau_2) - h_{12}(\theta) \cdot M_V(x,t) H_B(x,t) - \\
&- h_{13}(\theta) \cdot M_V(x,t) H_B(x,t) B(x,t) + h_{14}(H_B^* - H_B(x,t)) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_B(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial E(x,t)}{\partial t} &= h_{15}(\theta) \cdot \xi(m) M_V(x, t - \tau_3) H_E(x, t - \tau_3) E(x, t - \tau_3) - h_{16}(\theta) \cdot M_V(x,t) \times \\
&\times H_E(x,t) E(x,t) - h_2(\theta) \cdot C_V(x,t) E(x,t) + h_{17}(E^* - E(x,t)) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial B(x,t)}{\partial t} &= h_{18}(\theta) \cdot \xi(m) M_V(x, t - \tau_4) H_B(x, t - \tau_4) B(x, t - \tau_4) - \\
&- h_{19}(\theta) \cdot M_V(x,t) H_B(x,t) B(x,t) + h_{20}(B^* - B(x,t)) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} &= h_{21}(\theta) \cdot \xi(m) M_V(x, t - \tau_5) H_B(x, t - \tau_5) B(x, t - \tau_5) + \\
&+ h_{22}(P^* - P(x,t)) + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial F(x,t)}{\partial t} &= \omega_F(x,t) + h_{23} P(x,t) \left( 1 - \frac{P(x,t)}{P^{**}} \right) - h_3(\theta) \cdot V_f(x,t) F(x,t) - \\
&- h_{24} F(x,t) + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F(x,t)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial C_V(x,t)}{\partial t} &= h_{25}(C^* - C_V(x,t) - m(x,t)) V_f(x,t) - h_2(\theta) C_V(x,t) E(x,t) - \\
&- h_{26} C_V(x,t) + \varepsilon^2 D_{C_V} \frac{\partial^2 C_V(x,t)}{\partial x^2},
\end{aligned} \tag{1}$$

$$\frac{\partial m(x,t)}{\partial t} = h_2(\theta) \cdot C_V(x,t)E(x,t) + h_{26}C_V(x,t) - h_{27}m(x,t) + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m(x,t)}{\partial x^2},$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \theta(x,t)}{\partial t} = & h_{28}V_f(x,t - \tau_6)F(x,t - \tau_6)(1 - h_{29}V_f(x,t - \tau_6)F(x,t - \tau_6)) - \\ & - h_{30}(\theta(x,t) - \theta^*) + \varepsilon D_T \frac{\partial^2 \theta(x,t)}{\partial x^2} \end{aligned}$$

за умов

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

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

$$C_V(x,0) = C_V^0(x), m(x,0) = m^0(x), \theta(x,0) = \theta^0(x),$$

$$M_V(x,\tilde{t})H_E(x,\tilde{t}) = \varphi_1(x,\tilde{t}), -\tau_1 \leq \tilde{t} < 0, M_V(x,\tilde{t})H_B(x,\tilde{t}) = \varphi_2(x,\tilde{t}), (2)$$

$$-\tau_2 \leq \tilde{t} < 0, M_V(x,\tilde{t})H_E(x,\tilde{t})E(x,\tilde{t}) = \varphi_3(x,\tilde{t}), -\tau_3 \leq \tilde{t} < 0,$$

$$M_V(x,\tilde{t})H_B(x,\tilde{t})B(x,\tilde{t}) = \varphi_4(x,\tilde{t}), -\tilde{\tau} \leq \tilde{t} < 0,$$

$$\tilde{\tau} = \max\{\tau_4, \tau_5\}, V_f(x,\tilde{t})F(x,\tilde{t}) = \varphi_5(x,\tilde{t}), -\tau_6 \geq \tilde{t} < 0,$$

де  $V_f = V_f(x,t)$ ,  $M_V = M_V(x,t)$ ,  $H_E = H_E(x,t)$ ,  $H_B = H_B(x,t)$ ,  $E = E(x,t)$ ,  $B = B(x,t)$ ,  $P = P(x,t)$ ,  $F = F(x,t)$ ,  $C_V = C_V(x,t)$ ,  $m = m(x,t)$ ,  $\theta = \theta(x,t)$  — 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, частина ураженого вірусами органу-мішені, що не функціонує, та температура в точці  $x$  у момент часу  $t$ ;  $M$  — загальна кількість макрофагів в організмі (вважається відомою та визначається гомеостазом);  $h_1, h_2, \dots, h_{30}$  — параметри моделі;  $h_1(\theta) = h_1^0 / (1 + h_1^*(\theta - \theta^*))$  — параметр, що відповідає темпу розмноження вірусів, який зменшується з підвищенням температури,  $h_1^* = \text{const} > 0$ ;  $h_l(\theta) = h_l(1 + h_l^*(\theta - \theta^*))$ ,  $l = \{2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 21\}$  — параметри, що відповідають реактивності імунної системи, які лінійно залежать від температури організму,  $h_l^* = \text{const} > 0$ ;

$$h_{28} = \begin{cases} 0, & V_f F < (V_f F)^*, \\ h_{28}^*, & V_f F \geq (V_f F)^*, \end{cases}$$

$(V_f F)^*$  — деяке порогове значення  $V_f F$ -комплексів, для якого механізм підвищення температури залишається ще неактивованим,  $h_{28}^* = \text{const} > 0$ ;  $C^*$ ,  $H_E^*$ ,  $H_B^*$ ,  $E^*$ ,  $B^*$ ,  $P^*$  — кількість клітин органу мішені та імунних клітин відповідного типу, що підтримується гомеостазом в організмі;  $\theta^*$  — розподіл температури в здоровому організмі;  $C_V^{**}$ ,  $P^{**}$  — максимальні кількості відповідно уражених вірусом та плазматичних клітин, що виробляють антитіла;  $V_f^0(x)$ ,  $M_V^0(x)$ ,  $H_E^0(x)$ ,  $H_B^0(x)$ ,  $E^0(x)$ ,  $B^0(x)$ ,  $P^0(x)$ ,  $F^0(x)$ ,  $C_V^0(x)$ ,  $m^0(x)$ ,  $\theta^0(x)$ ,  $\varphi_1(x,\tilde{t})$ ,  $\varphi_2(x,\tilde{t})$ ,  $\varphi_3(x,\tilde{t})$ ,  $\varphi_4(x,\tilde{t})$ ,  $\varphi_5(x,\tilde{t})$  — достатню кількість разів неперервно диференційовні обмежені функції. Функція  $\xi(m)$  характеризує зниження ефективності імунної системи у випадку значного ураження органу вірусами,  $0 \leq \xi(m) \leq 1$ ;  $\varepsilon D_V$ ,  $\varepsilon^2 D_{M_V}$ ,  $\varepsilon^2 D_{H_E}$ ,  $\varepsilon^2 D_{H_B}$ ,  $\varepsilon^2 D_E$ ,  $\varepsilon^2 D_B$ ,  $\varepsilon^2 D_P$ ,  $\varepsilon D_F$ ,

$\varepsilon^2 D_{C_V}$ ,  $\varepsilon^2 D_m$  — коефіцієнти дифузійного перерозподілу відповідних компонент процесу,  $\varepsilon D_T$  — коефіцієнт теплопровідності середовища організму;  $\varepsilon$  — малий параметр, що характеризує малий вплив відповідних компонент у порівнянні з іншими (домінантними) складовими процесу. Функції  $\omega_V(x, t)$ ,  $\omega_F(x, t)$  описують зосереджену у просторі та часі різку зміну відповідно концентрацій антигенів та антитіл [9] (такі зміни виникають, зокрема, внаслідок вивільнення значної кількості вірусних частинок у місцях руйнування інфікованої клітини, потрапляння концентрованої дози вірусних елементів, введення відповідного ін'єкційного розчину з донорськими антитілами за допомогою шприца, крапельниці тощо). Представимо їх у вигляді близьких до точково-імпульсних функцій джерела з максимальними значеннями відповідно в точках  $x_{V(s)}$ ,  $x_{F(s)}$  у моменти часу  $t_{V(s)}$ ,  $t_{F(s)}$

$$\omega_V = \sum_{s=1}^{n_V} A_{V(s)} e^{-\alpha_{V(s)}(x-x_{V(s)})^2} e^{-\beta_{V(s)}(t-t_{V(s)})^2},$$

$$\omega_F = \sum_{s=1}^{n_F} A_{F(s)} e^{-\alpha_{F(s)}(x-x_{F(s)})^2} e^{-\beta_{F(s)}(t-t_{F(s)})^2},$$

де  $A_{V(s)}$ ,  $\alpha_{V(s)}$ ,  $\beta_{V(s)}$ ,  $A_{F(s)}$ ,  $\alpha_{F(s)}$ ,  $\beta_{F(s)}$  — параметри, які характеризують інтенсивність, «тривалість» і просторову протяжність відповідного зосередженого впливу.

У випадках введення ін'єкційних розчинів з донорськими антитілами за допомогою крапельниці протягом проміжків часу  $(\bar{t}_{F(s)}, \bar{\bar{t}}_{F(s)})$  в точках  $x_{F(s)}$  відповідну функцію джерела  $\omega_F(x, t)$  запишемо у вигляді

$$\omega_F(x, t) = \sum_{s=1}^{n_F} A_{F(s)} e^{-\alpha_{F(s)}(x-x_{F(s)})^2} \left[ \frac{e^{-\beta_{F(s)}(t-\bar{t}_{F(s)})^2}}{1 + e^{-\beta_{F(s)}(t-\bar{t}_{F(s)})^2}} - \frac{e^{-\beta_{F(s)}(t-\bar{\bar{t}}_{F(s)})^2}}{1 + e^{-\beta_{F(s)}(t-\bar{\bar{t}}_{F(s)})^2}} \right].$$

Враховуючи наведені в [1] результати ідентифікації параметрів моделі протівірусної імунної відповіді на підставі даних клініко-лабораторних спостережень, будемо вважати, що використані в моделі запізнення в часі можна представити у вигляді  $\tau_i = k_i \cdot \hat{\tau}$ , де  $k_i \in N$ ,  $i = 1, 6$ ,  $\hat{\tau} > 0$ . З огляду на те, що процеси ділення клітин-помічників  $H_E$  і  $H_B$ , а також  $T$ -ефекторів і  $B$ -лімфоцитів є досить схожими, вважатимемо тривалості циклів ділення цих клітин однаковими, тобто  $k_6 < k_1 = k_2 < k_3 = k_4 < k_5$ .

Також вважатимемо, що система (1) є знерозміреною [8, 9]. Використовуючи метод кроків, зводимо задачу (1), (2) із запізненнями до послідовності задач без запізнень [4–11]. При цьому на проміжку  $0 \leq t \leq \tau_6$  маємо:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_f(k)}{\partial t} &= \omega_V + h_1 C_{V(k)} \left( 1 - \frac{C_{V(k)}}{C_V^{**}} \right) + \nu h_2 C_{V(k)} E(k) - h_3 F(k) V_f(k) - h_4 M V_f(k) - \\ &\quad - h_5 (C^* - C_{V(k)} - m(k)) V_f(k) + \varepsilon D_V \frac{\partial^2 V_f(k)}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial M_{V(k)}}{\partial t} &= h_4 M V_f(k) - h_6 M_{V(k)} + \varepsilon^2 D_{M_V} \frac{\partial^2 M_{V(k)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial H_{E(k)}}{\partial t} &= h_7 \xi(m) \varphi_1(x, t - \tau_1) - h_8 M_{V(k)} H_{E(k)} - h_9 M_{V(k)} H_{E(k)} E(k) + \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + h_{10}(H_E^* - H_{E(k)}) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_{E(k)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial H_{B(k)}}{\partial t} & = h_{11} \xi(m) \varphi_2(x, t - \tau_2) - h_{12} M_{V(k)} H_{B(k)} - h_{13} M_{V(k)} H_{B(k)} B(k) + \\
& + h_{14}(H_B^* - H_{B(k)}) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_{B(k)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial E(k)}{\partial t} & = h_{15} \xi(m) \varphi_3(x, t - \tau_3) - h_{16} M_{V(k)} H_{E(k)} E(k) - h_2 C_{V(k)} E(k) + \\
& + h_{17}(E^* - E(k)) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E(k)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial B(k)}{\partial t} & = h_{18} \xi(m) \varphi_4(x, t - \tau_4) - h_{19} M_{V(k)} H_{B(k)} B(k) + \\
& + h_{20}(B^* - B(k)) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B(k)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial P(k)}{\partial t} & = h_{21} \xi(m) \varphi_4(x, t - \tau_5) + h_{22}(P^* - P(k)) + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P(k)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial F(k)}{\partial t} & = \omega_F + h_{23} P(k) \left(1 - \frac{P(k)}{P^{**}}\right) - h_3 V_{f(k)} F(k) - h_{24} F(k) + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F(k)}{\partial x^2}, \quad (3) \\
\frac{\partial C_{V(k)}}{\partial t} & = h_{25}(C^* - C_{V(k)} - m(k)) V_{f(k)} - h_2 C_{V(k)} E(k) - h_{26} C_{V(k)} + \varepsilon^2 D_{C_V} \frac{\partial^2 C_{V(k)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial m(k)}{\partial t} & = h_2 C_{V(k)} E(k) + h_{26} C_{V(k)} - h_{27} m(k) + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m(k)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial \theta(k)}{\partial t} & = h_{28} \varphi_5(x, t - \tau_6)(1 - h_{29} \varphi_5(x, t - \tau_6)) - h_{30}(\theta(k) - \theta^*) + \varepsilon D_T \frac{\partial^2 \theta(k)}{\partial x^2}, \\
V_{f(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) & = V_{f(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \quad M_{V(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = M_{V(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \\
H_{E(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) & = H_{E(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \quad H_{B(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = H_{B(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \\
E_{(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) & = E_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \quad B_{(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = B_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \\
P_{(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) & = P_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \quad F_{(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = F_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \\
C_{V(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) & = C_{V(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \quad m_{(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = m_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \\
\theta_{(k)}(x, (k-1)\hat{\tau}) & = \theta_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{\tau}), \quad (k-1)\hat{\tau} \leq t \leq k\hat{\tau}, \quad k=1, 2, \dots, k_6, \\
V_{f(0)}(x, 0) & = V_f^0(x), \quad M_{V(0)}(x, 0) = M_V^0(x), \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) = C_V^0(x), \\
m_{(0)}(x, 0) & = m^0(x), \quad \theta_{(0)}(x, 0) = \theta^0(x).
\end{aligned}$$

А для проміжку  $\tau_6 \leq t \leq \tau_1 = \tau_2$  маємо задачу:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_{f(k)}}{\partial t} & = \omega_V + h_1 C_{V(k)} \left(1 - \frac{C_{V(k)}}{C_V^{**}}\right) + \nu h_2 C_{V(k)} E_k - h_3 F(k) V_{f(k)} - h_4 M V_{f(k)} - \\
& - h_5(C^* - C_{V(k)} - m(k)) V_{f(k)} + \varepsilon D_V \frac{\partial^2 V_{f(k)}}{\partial x^2},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial M_{V(k)}}{\partial t} &= h_4 M_{V f(k)} - h_6 M_{V(k)} + \varepsilon^2 D_{M_V} \frac{\partial^2 M_{V(k)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial H_{E(k)}}{\partial t} &= h_7 \xi(m) \varphi_1(x, t - \tau_1) - h_8 M_{V(k)} H_{E(k)} - h_9 M_{V(k)} H_{E(k)} E(k) + \\
&\quad + h_{10} (H_E^* - H_{E(k)}) + \varepsilon^2 D_{H_E} \frac{\partial^2 H_{E(k)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial H_{B(k)}}{\partial t} &= h_{11} \xi(m) \varphi_2(x, t - \tau_2) - h_{12} M_{V(k)} H_{B(k)} - h_{13} M_{V(k)} H_{B(k)} B(k) + \\
&\quad + h_{14} (H_B^* - H_{B(k)}) + \varepsilon^2 D_{H_B} \frac{\partial^2 H_{B(k)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial E(k)}{\partial t} &= h_{15} \xi(m) \varphi_3(x, t - \tau_3) - h_{16} M_{V(k)} H_{E(k)} E(k) - h_2 C_{V(k)} E(k) + \\
&\quad + h_{17} (E^* - E(k)) + \varepsilon^2 D_E \frac{\partial^2 E(k)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial B(k)}{\partial t} &= h_{18} \xi(m) \varphi_4(x, t - \tau_4) - h_{19} M_{V(k)} H_{B(k)} B(k) + h_{20} (B^* - B(k)) + \varepsilon^2 D_B \frac{\partial^2 B(k)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial P(k)}{\partial t} &= h_{21} \xi(m) \varphi_4(x, t - \tau_5) + h_{22} (P^* - P(k)) + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P(k)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial F(k)}{\partial t} &= \omega_F + h_{23} P(k) \left( 1 - \frac{P(k)}{P^{**}} \right) - h_3 V_{f(k)} F(k) - h_{24} F(k) + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F(k)}{\partial x^2}, \quad (4) \\
\frac{\partial C_{V(k)}}{\partial t} &= h_{25} (C^* - C_{V(k)} - m(k)) V_{f(k)} - h_2 C_{V(k)} E(k) - h_{26} C_{V(k)} + \varepsilon^2 D_{C_V} \frac{\partial^2 C_{V(k)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial m(k)}{\partial t} &= h_2 C_{V(k)} E(k) + h_{26} C_{V(k)} - h_{27} m(k) + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m(k)}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial \theta(k)}{\partial t} &= h_{28} V_{f(k-k_6)}(x, t - \tau_6) F_{(k-k_6)}(x, t - \tau_6) \times \\
&\quad \times (1 - h_{29} V_{f(k-k_6)}(x, t - \tau_6) F_{(k-k_6)}(x, t - \tau_6)) - h_{30} (\theta(k) - \theta^*) + \varepsilon D_T \frac{\partial^2 \theta(k)}{\partial x^2},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
V_{f(k)}(x, (k-1)\hat{t}) &= V_{f(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \quad M_{V(k)}(x, (k-1)\hat{t}) = M_{V(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
H_{E(k)}(x, (k-1)\hat{t}) &= H_{E(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \quad H_{B(k)}(x, (k-1)\hat{t}) = H_{B(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
E(k)(x, (k-1)\hat{t}) &= E_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \quad B(k)(x, (k-1)\hat{t}) = B_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
P(k)(x, (k-1)\hat{t}) &= P_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \quad F(k)(x, (k-1)\hat{t}) = F_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
C_{V(k)}(x, (k-1)\hat{t}) &= C_{V(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \quad m(k)(x, (k-1)\hat{t}) = m_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
\theta(k)(x, (k-1)\hat{t}) &= \theta_{(k-1)}(x, (k-1)\hat{t}), \quad (k-1)\hat{t} \leq t \leq k\hat{t}, \quad k = k_6 + 1, k_6 + 2, \dots, k_1.
\end{aligned}$$

Аналогічно отримуємо задачі для проміжків  $\tau_1 = \tau_2 \leq t \leq \tau_3 = \tau_4$ ,  $\tau_3 = \tau_4 \leq t \leq \tau_5$  та для випадку  $t \geq \tau_5$ . Для забезпечення потрібного порядку гладкості розв'язків для  $t = \tau_6$ ,  $t = \tau_1 = \tau_2, \dots, t = \tau_5, \dots$  слід накласти додаткові умови їхньої узгодженості для  $t = -\tau_5$ ,  $t = -\tau_4, \dots$  [4–11]. Наприклад, має виконуватись умова

$$\begin{aligned}
\frac{dP_{(1)}(x, 0)}{dt} &= h_{21} M_{V(0)}(x, -\tau_5) H_{B(0)}(x, -\tau_5) B_{(0)}(x, -\tau_5) + \\
&\quad + h_{22} (P^* - P_{(1)}(x, 0)) + \varepsilon^2 D_P \frac{\partial^2 P_{(1)}(x, 0)}{\partial x^2}. \quad (5)
\end{aligned}$$

**АСИМПТОТИКА РОЗВ'ЯЗКУ**

Оскільки введені компоненти, що описують просторово-дифузійні перерозподіли дієвих факторів, у порівнянні з іншими компонентами процесу є малими, для відшукування розв'язків сингулярно збурених задач (3), (4) скористаємось асимптотичним методом [4–11]. Представимо формально розв'язки задач (3), (4) як збурення розв'язків відповідних вироджених задач [4–11] у вигляді асимптотичних рядів

$$\begin{aligned}
 V_{f(k)} &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{f(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^{V_f}(x, t, \varepsilon), \\
 M_{V(k)} &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i M_{V(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^{M_V}(x, t, \varepsilon), \\
 H_{E(k)} &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i H_{E(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^{H_E}(x, t, \varepsilon), \quad H_{B(k)} = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i H_{B(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^{H_B}(x, t, \varepsilon), \\
 E(k) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i E_{(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^E(x, t, \varepsilon), \\
 B(k) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i B_{(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^B(x, t, \varepsilon), \quad P(k) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i P_{(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^P(x, t, \varepsilon), \\
 F(k) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_{(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^F(x, t, \varepsilon), \quad C_{V(k)} = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{V(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^{C_V}(x, t, \varepsilon), \\
 m(k) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^m(x, t, \varepsilon), \quad \theta(k) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \theta_{(k,i)}(x, t) + R_{n(k)}^\theta(x, t, \varepsilon),
 \end{aligned}$$

де  $V_{f(k)}(x, t)$ ,  $M_{V(k)}(x, t)$ ,  $H_{E(k)}(x, t)$ ,  $H_{B(k)}(x, t)$ ,  $E(k)(x, t)$ ,  $B(k)(x, t)$ ,  $P(k)(x, t)$ ,  $F(k)(x, t)$ ,  $C_{V(k)}(x, t)$ ,  $m(k)(x, t)$ ,  $\theta(k)(x, t)$  — шукані функції (члени асимптотики),  $R_{n(k)}^{V_f}$ ,  $R_{n(k)}^{M_V}$ ,  $R_{n(k)}^{H_E}$ ,  $R_{n(k)}^{H_B}$ ,  $R_{n(k)}^E$ ,  $R_{n(k)}^B$ ,  $R_{n(k)}^P$ ,  $R_{n(k)}^F$ ,  $R_{n(k)}^{C_V}$ ,  $R_{n(k)}^m$ ,  $R_{n(k)}^\theta$  — відповідні залишкові члени. Задачі для відшукування функцій  $V_{f(k,i)}$ ,  $M_{V(k,i)}$ ,  $H_{E(k,i)}$ ,  $H_{B(k,i)}$ ,  $E(k,i)$ ,  $B(k,i)$ ,  $P(k,i)$ ,  $F(k,i)$ ,  $C_{V(k,i)}$ ,  $m(k,i)$ ,  $\theta(k,i)$  ( $i=0, 1, \dots, n$ ) отримаємо після застосування стандартної «процедури прирівнювання» [4–11]. Зокрема, на проміжку  $0 \leq t \leq \tau_6$  у випадку  $\xi(m)=1$  (тобто за умов, коли рівень ураження імунного органу є ще незначним та не спричиняє зниження продуктивності виробництва антитіл), як і в [8, 9], маємо:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial V_{f(k,0)}}{\partial t} &= \omega_V + \frac{h_1^0 C_{V(k,0)}}{1 + h_1^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)} \left( 1 - \frac{C_{V(k,0)}}{C_V^{**}} \right) + \nu h_2 (1 + h_2^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) \times \\
 &\quad \times C_{V(k,0)} E_{(k,0)} - h_3 (1 + h_3^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) F_{(k,0)} V_{f(k,0)} - \\
 &\quad - h_4 M (1 + h_4^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) V_{f(k,0)} - h_5 (C^* - C_{V(k,0)} - m_{(k,0)}) V_{f(k,0)}, \\
 \frac{\partial M_{V(k,0)}}{\partial t} &= h_4 M (1 + h_4^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) V_{f(k,0)} - h_6 M_{V(k,0)}, \\
 \frac{\partial H_{E(k,0)}}{\partial t} &= h_7 \varphi_1(x, t - \tau_1) (1 + h_7^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) - h_8 (1 + h_8^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) \times \\
 &\quad \times M_{V(k,0)} H_{E(k,0)} - h_9 (1 + h_9^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) M_{V(k,0)} H_{E(k,0)} E_{(k,0)} + h_{10} (H_E^* - H_{E(k,0)}), \\
 \frac{\partial H_{B(k,0)}}{\partial t} &= h_{11} \varphi_2(x, t - \tau_2) (1 + h_{11}^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) - h_{12} (1 + h_{12}^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) \times
 \end{aligned}$$



$$\begin{aligned}
& \times M_{V(k,0)} H_{B(k,0)} - h_{13} (1 + h_{13}^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) M_{V(k,0)} H_{B(k,0)} B_{(k,0)} + h_{14} (H_B^* - H_{B(k,0)}), \\
& \frac{\partial E(k,0)}{\partial t} = h_{15} \varphi_3(x, t - \tau_3) (1 + h_{15}^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) - h_{16} (1 + h_{16}^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) \times \\
& \times M_{V(k,0)} H_{E(k,0)} E_{(k,0)} - h_2 (1 + h_2^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) C_{V(k,0)} E_{(k,0)} + h_{17} (E^* - E_{(k,0)}), \\
& \frac{\partial B(k,0)}{\partial t} = h_{18} \varphi_4(x, t - \tau_4) (1 + h_{18}^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) - h_{19} (1 + h_{19}^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) \times \\
& \quad \times M_{V(k,0)} H_{B(k,0)} B_{(k,0)} + h_{20} (B^* - B_{(k,0)}), \\
& \frac{\partial P(k,0)}{\partial t} = h_{21} \varphi_4(x, t - \tau_5) (1 + h_{21}^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) + h_{22} (P^* - P_{(k,0)}), \quad (6) \\
& \frac{\partial F(k,0)}{\partial t} = \omega_F + h_{23} P_{(k,0)} \left( 1 - \frac{P_{(k,0)}}{P^{**}} \right) - h_3 (1 + h_3^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) F_{(k,0)} V_{f(k,0)} - h_{24} F_{(k,0)}, \\
& \frac{\partial C_{V(k,0)}}{\partial t} = h_{25} (C^* - C_{V(k,0)} - m_{(k,0)}) V_{f(k,0)} - \\
& \quad - h_2 (1 + h_2^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) C_{V(k,0)} E_{(k,0)} - h_{26} C_{V(k,0)}, \\
& \frac{\partial m(k,0)}{\partial t} = h_2 (1 + h_2^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) C_{V(k,0)} E_{(k,0)} + h_{26} C_{V(k,0)} - h_{27} m_{(k,0)}, \\
& \frac{\partial \theta(k,0)}{\partial t} = h_{28} \varphi_5(x, t - \tau_6) (1 - h_{29} \varphi_5(x, t - \tau_6)) - h_{30} (\theta_{(k,0)} - \theta^*), \\
& V_{f(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = V_{f(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), M_{V(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = M_{V(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
& H_{E(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = H_{E(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), H_{B(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = H_{B(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
& E_{(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = E_{(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), B_{(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = B_{(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
& P_{(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = P_{(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), F_{(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = F_{(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
& C_{V(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = C_{V(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), m_{(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = m_{(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), \\
& \theta_{(k,0)}(x, (k-1)\hat{t}) = \theta_{(k-1,0)}(x, (k-1)\hat{t}), (k-1)\hat{t} \leq t \leq k\hat{t}, k = 1, 2, \dots, k_6. \\
& \dots\dots\dots \\
& \frac{\partial V_{f(k,i)}}{\partial t} = [a_{C_V(k)}^{V_f} C_{V(k,i)} + a_{\theta(k)}^{V_f} \theta_{(k,i)}] + \\
& \quad + \nu h_2 [b_{E(k)}^{V_f} E_{(k,i)} + b_{C_V(k)}^{V_f} C_{V(k,i)} + b_{\theta(k)}^{V_f} h_2^* \theta_{(k,i)}] - \\
& \quad - h_3 [d_{V_f(k)}^{V_f} V_{f(k,i)} + d_{F(k)}^{V_f} F_{(k,i)} + d_{\theta(k)}^{V_f} \theta_{(k,i)}] - h_4 M [q_{V_f(k)}^{V_f} V_{f(k,i)} - q_{\theta(k)}^{V_f} \theta_{(k,i)}] - \\
& \quad - h_5 [g_{V_f(k)}^{V_f} V_{f(k,i)} - g_{C_V(k)}^{V_f} (C_{V(k,i)} + m_{(k,i)})] + \Psi_{(k,i)}^{V_f}, \\
& \frac{\partial M_{V(k,i)}}{\partial t} = h_4 M (q_{V_f(k)}^{V_f} V_{f(k,i)} + q_{\theta(k)}^{V_f} \theta_{(k,i)}) - h_6 M_{V(k,i)}, \\
& \frac{\partial H_{E(k,i)}}{\partial t} = h_7 \Phi_{(k)}^{H_E} \theta_{(k,i)} - h_8 [a_{H_E(k)}^{H_E} H_{E(k,i)} + a_{M_V(k)}^{H_E} M_{V(k,i)} + a_{\theta(k)}^{H_E} \theta_{(k,i)}] -
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -h_9[b_{E(k)}^{H_E}E(k,i) + b_{H_E(k)}^{H_E}H_{E(k,i)} + b_{M_V(k)}^{H_E}M_{V(k,i)} + b_{\theta(k)}^{H_E}\theta(k,i)] - h_{10}H_{E(k,i)} + \Psi_{(k,i)}^{H_E}, \\
& \frac{\partial H_{B(k,i)}}{\partial t} = h_{11}\Phi_{(k)}^{H_B}\theta(k,i) - h_{12}[a_{H_B(k)}^{H_B}H_{B(k,i)} + a_{M_V(k)}^{H_B}M_{V(k,i)} + a_{\theta(k)}^{H_B}\theta(k,i)] - \\
& -h_{13}[b_{B(k)}^{H_B}B(k,i) + b_{H_B(k)}^{H_B}H_{B(k,i)} + b_{M_V(k)}^{H_B}M_{V(k,i)} + b_{\theta(k)}^{H_B}\theta(k,i)] - h_{14}H_{B(k,i)} + \Psi_{(k,i)}^{H_B}, \\
& \frac{\partial E(k,i)}{\partial t} = h_{15}\Phi_{(k)}^E\theta(k,i) - h_{16}[a_{E(k)}^EE(k,i) + a_{H_E(k)}^EH_{E(k,i)} + a_{M_V(k)}^EM_{V(k,i)} + a_{\theta(k)}^E\theta(k,i)] - \\
& -h_2[b_{E(k)}^{V_f}E(k,i) + b_{C_V(k)}^{V_f}C_{V(k,i)} + b_{\theta(k)}^{V_f}\theta(k,i)] - h_{17}E(k,i) + \Psi_{(k,i)}^E, \\
& \frac{\partial B(k,i)}{\partial t} = h_{18}\Phi_{(k)}^B\theta(k,i) - h_{19}[a_{B(k)}^BB(k,i) + a_{H_B(k)}^BH_{B(k,i)} + \\
& + a_{M_V(k)}^BM_{V(k,i)} + a_{\theta(k)}^B\theta(k,i)] - h_{20}B(k,i) + \Psi_{(k,i)}^B, \\
& \frac{\partial P(k,i)}{\partial t} = h_{21}\Phi_{(k)}^P\theta(k,i) - h_{22}P(k,i) + \Psi_{(k,i)}^P, \tag{7}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial F(k,i)}{\partial t} = h_{23}a_{P(k)}^FP(k,i) - h_3[d_{V_f(k)}^{V_f}V_{f(k,i)} + d_{F(k)}^{V_f}F(k,i) + d_{\theta(k)}^{V_f}\theta(k,i)] - h_{24}F(k,i) + \Psi_{(k,i)}^F, \\
& \frac{\partial C_{V(k,i)}}{\partial t} = h_{25}[g_{V_f(k)}^{V_f}V_{f(k,i)} - g_{C_V(k)}^{V_f}(C_{V(k,i)} + m(k,i))] - \\
& - h_2[b_{E(k)}^{V_f}E(k,i) + b_{C_V(k)}^{V_f}C_{V(k,i)} + b_{\theta(k)}^{V_f}\theta(k,i)] - h_{26}C_{V(k,i)} + \Psi_{(k,i)}^{C_V}, \\
& \frac{\partial m(k,i)}{\partial t} = h_2[b_{E(k)}^{V_f}E(k,i) + b_{C_V(k)}^{V_f}C_{V(k,i)} + b_{\theta(k)}^{V_f}\theta(k,i)] + h_{26}C_{V(k,i)} - h_{27}m(k,i) + \Psi_{(k,i)}^m, \\
& \frac{\partial \theta(k,i)}{\partial t} = -h_{30}\theta(k,i) + \Psi_{(k,i)}^\theta,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& V_{f(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \quad M_{V(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \quad H_{E(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \\
& H_{B(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \quad E_{(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \quad B_{(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \\
& P_{(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \quad F_{(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \quad C_{V(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \\
& m_{(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \quad \theta_{(k,i)}(x, (k-1)\hat{\tau}) = 0, \quad (k-1)\hat{\tau} \leq t \leq k\hat{\tau}, \quad k = 1, 2, \dots, k_6,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \text{де} \quad a_{C_V(k)}^{V_f} = \frac{h_1^0(C_V^{**} - 2C_{V(k,0)})}{C_V^{**}(1 + h_1^*(\theta_{(k,0)} - \theta^*))}, \quad a_{\theta(k)}^{V_f} = -\frac{h_1^0 h_1^* C_{V(k,0)}(C_V^{**} - C_{V(k,0)})}{C_V^{**}(1 + h_1^*(\theta_{(k,0)} - \theta^*))^2}, \\
& \quad b_{C_V(k)}^{V_f} = (1 + h_2^*(\theta_{(k,0)} - \theta^*))E(k,0), \\
& \quad b_{E(k)}^{V_f} = (1 + h_2^*(\theta_{(k,0)} - \theta^*))C_{V(k,0)}, \quad b_{\theta(k)}^{V_f} = h_2^* C_{V(k,0)}E(k,0), \\
& \quad d_{V_f(k)}^{V_f} = (1 + h_3^*(\theta_{(k,0)} - \theta^*))F(k,0), \quad d_{F(k)}^{V_f} = (1 + h_3^*(\theta_{(k,0)} - \theta^*))V_{f(k,0)}, \\
& \quad d_{\theta(k)}^{V_f} = h_3^* F(k,0)V_{f(k,0)}, \quad q_{V_f(k)}^{V_f} = (1 + h_4^*(\theta_{(k,0)} - \theta^*)), \quad q_{\theta(k)}^{V_f} = h_4^* V_{f(k,0)}, \\
& \quad g_{V_f(k)}^{V_f} = (C^* - C_{V(k,0)} - m(k,0)), \quad g_{C_V(k)}^{V_f} = V_{f(k,0)},
\end{aligned}$$

$$\Theta_{(k,0)} = \frac{h_1^0}{1 + h_1^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)}, \quad \Theta_{(k,i)} = -\frac{h_1^* \sum_{r=0}^{i-1} \theta_{(k,i-r)} \Theta_{(k,r)}}{1 + h_1^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)},$$

$$\Psi_{(k,i)}^{V_f} = \sum_{r=1}^{i-1} \left[ \frac{\Theta_{(k,r)}}{C_V^{**}} \left( (1 - C_V(k,0)) C_V(k,i-r) - \sum_{s=1}^{i-r} C_V(k,s) C_V(k,i-r-s) \right) - \right.$$

$$\left. - \frac{h_1^* C_V(k,0) (C_V^{**} - C_V(k,0))}{C_V^{**} (1 + h_1^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*))} \theta_{(k,i-r)} \Theta_{(k,r)} - \frac{\Theta_{(k,0)}}{C_V^{**}} C_V(k,r) C_V(k,i-r) \right] +$$

$$+ \nu h_2 \left[ \sum_{r=1}^{i-1} E_{(k,i-r)} \left( (1 + h_2^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) C_V(k,r) + h_2^* \sum_{s=1}^r \theta_{(k,s)} C_V(k,r-s) \right) + \right.$$

$$+ h_2^* E_{(k,0)} \sum_{r=1}^{i-1} \theta_{(k,r)} C_V(k,i-r) \left. \right] - h_3 \left[ \sum_{r=1}^{i-1} V_{f(k,i-r)} \left( (1 + h_3^* (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) F_{(k,r)} + \right. \right.$$

$$\left. \left. + h_3^* \sum_{s=1}^r \theta_{(k,s)} F_{(k,r-s)} \right) + h_3^* V_{f(k,0)} \sum_{r=1}^{i-1} \theta_{(k,r)} F_{(k,i-r)} \right] -$$

$$- h_4 M h_4^* \sum_{r=1}^{i-1} \theta_{(k,r)} V_{f(k,i-r)} + h_5 \sum_{r=1}^{i-1} (C_V(k,r) + m_{(k,r)}) V_{f(k,i-r)} + D_V \frac{\partial^2 V_{f(k,i-1)}}{\partial x^2},$$

$$\Psi_{(k,1)}^{V_f} = D_V \frac{\partial^2 V_{f(k,0)}}{\partial x^2}.$$

Інші коефіцієнти та введені у (7) функції аналогічно можна виразити через відомі параметри вихідної моделі та раніше знайдені значення шуканих функцій.

У процесі ітерацій розв'язок кожної із таких задач отримуємо чисельними методами (наприклад, методами Рунге–Кута), використовуючи вже відомі дані з розв'язань задач на попередніх етапах.

Зазначимо, що запропонований підхід без перешкод може бути «перенесений» на інші, зокрема, скінченні області. При цьому зрозуміло, що замість наведених раніше потрібно скористатись більш складними розкладами (див., наприклад, [10, 17]). Оцінювання залишкових членів  $R_{n(k)}^{V_f}$ ,  $R_{n(k)}^{M_V}$ ,  $R_{n(k)}^{H_E}$ ,  $R_{n(k)}^{H_B}$ ,  $R_{n(k)}^E$ ,  $R_{n(k)}^B$ ,  $R_{n(k)}^P$ ,  $R_{n(k)}^F$ ,  $R_{n(k)}^{C_V}$ ,  $R_{n(k)}^m$ ,  $R_{n(k)}^\theta$  та визначення просторово-часових проміжків збіжності для прогнозування конкретних процесів виконується на основі принципу максимуму, аналогічно [4–11].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ЧИСЛОВИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ

У [1], як і у випадку найпростішої моделі інфекційного захворювання, для моделі противірусної імунної відповіді обґрунтовано існування так званого імунного бар'єра. Біологічно цей бар'єр інтерпретується таким чином, що в процесі зараження організму малою дозою антигенів, яка не перевищує імунного бар'єра, захворювання не розвивається, а кількість антигенів з часом знижується майже до нуля. Такий випадок відповідає умовам щоденного контакту організму з малими дозами антигенів, нейтралізація яких забезпечується наявною у здоровому організмі кількістю антитіл. Якщо доза зараження перевищуватиме імунний

бар'єр, в організмі розвиватиметься захворювання, характер перебігу якого буде залежати від сили імунної відповіді. Нормальна імунна відповідь здатна запобігти розвитку хвороби або швидко знизити її загострення та припинити її подальший розвиток. У [1] зазначено, що в цих випадках сенс лікування полягає у зниженні концентрації антигенів до рівня, після якого їхня нейтралізація та виведення з організму здійснюватиметься незалежно від сили імунної відповіді. При цьому вибір тієї чи іншої програми лікування має, зокрема, узгоджуватись з прогнозованим характером перебігу інфекційного захворювання. Тож комп'ютерне моделювання було орієнтоване на дослідження особливостей перебігу вірусних захворювань в умовах різних ситуаційних станів з урахуванням дифузійних збурень, різних зосереджених впливів, температурної реакції організму, а також логістичного зростання популяції вірусів.

Вплив дифузійного «перерозподілу» на розвиток інфекційного захворювання проілюстровано на рис. 1. Тут представлено просторово-часові модельні динаміки зростання кількості антигенів з розвитком інфекційного захворювання у випадках, коли не враховано (рис. 1, а) та враховано (рис. 1, б) дифузійні збурення за умови, що в початковий момент часу імунною системою антигени в організмі ще не виявлені (тобто  $V_f^0(x) = 0$ ), але у моменти часу  $t_{V(1)}$ ,  $t_{V(2)}$ ,

$t_{V(3)} > 0$  мають місце різкі зростання їхньої концентрації (наприклад, унаслідок руйнування раніше інфікованих клітин) у точках  $x_{V(1)}$ ,  $x_{V(2)}$ ,  $x_{V(3)}$ :

$$\omega_V = \sum_{s=1}^3 A_{V(s)} e^{-\alpha_{V(s)}(x-x_{V(s)})^2} e^{-\beta_{V(s)}(t-t_{V(s)})^2}.$$

В умовах, коли не враховано дифузійного «розсіювання», перебіг інфекційного захворювання, описаний у моделі, «локалізується» в окремих зонах зараження та має в цих зонах більш «гострий» характер. У випадку врахування дифузійного «перерозподілу» зона зараження з часом розширюється на всю область моделі. При цьому загострення перебігу захворювання в початкових зонах зараження знижується внаслідок «розсіювання» антигенів та відповідного зниження максимальних значень їхньої концентрації.

На рис. 2 показано динаміку концентрації антигенів у епіцентрі зараження за різної інтенсивності дифузійного «перерозподілу» за тих самих початкових умов у ситуації, коли має місце одне зосереджене джерело антигенів. Як і слід було очікувати, у разі збільшення інтенсивності дифузійного перерозподілу максимальні значення концентрації антигенів у епіцентрі зараження знижуються, а їхня нейтралізація здійснюватиметься і за меншої сили імунної відповіді.

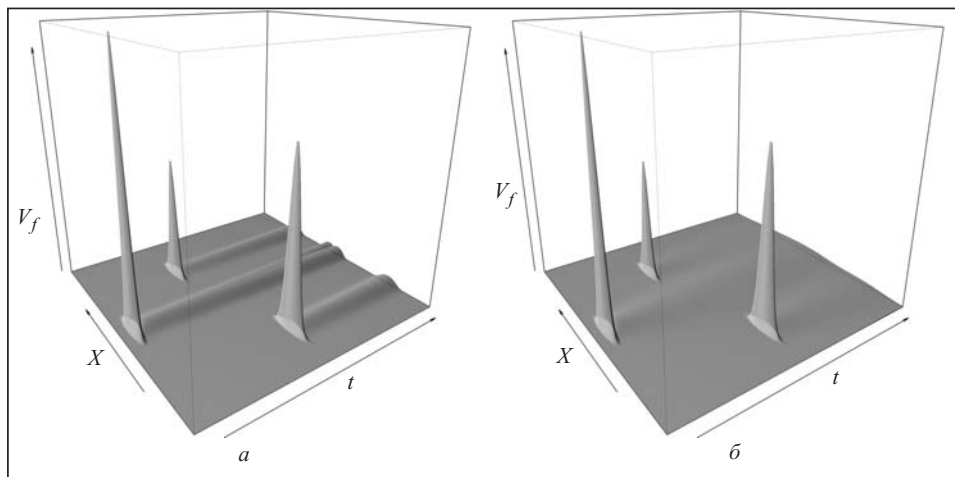


Рис. 1. Просторово-часова динаміка кількості антигенів за наявності декількох їхніх зосереджених джерел для  $\varepsilon = 0.0$  (а) і  $\varepsilon = 0.03$  (б)

Просторово-часова динаміка кількості антигенів з розвитком інфекційного захворювання у випадку, коли має місце початкове зараження організму в деякому осередку в умовах без урахування та з урахуванням дифузійних збурень, проілюстровано відповідно на рис. 3, *а* і рис. 3, *б*. Наведені результати комп'ютерного моделювання очікувано засвідчують, що у випадку врахування дифузійного «розсіювання» антигени за певний час «перерозподіляються» у всій ділянці, де ефективно нейтралізуються наявними тут антитілами та специфічними імунними клітинами, що важливо враховувати під час формування раціональної програми лікування.

На рис. 4 показано вплив максимально можливої кількості уражених вірусами клітин  $C_V^{**}$  органу-мішені. Як і слід було очікувати, максимум концентрації антигенів, що досягається в організмі протягом захворювання, знижується зі зменшенням значення  $C_V^{**}$ . Зазначимо, що неврахування такого ефекту в процесі прогнозування розвитку захворювання може спричинити формування більш витратної програми лікування, що безперечно знизить її ефективність.

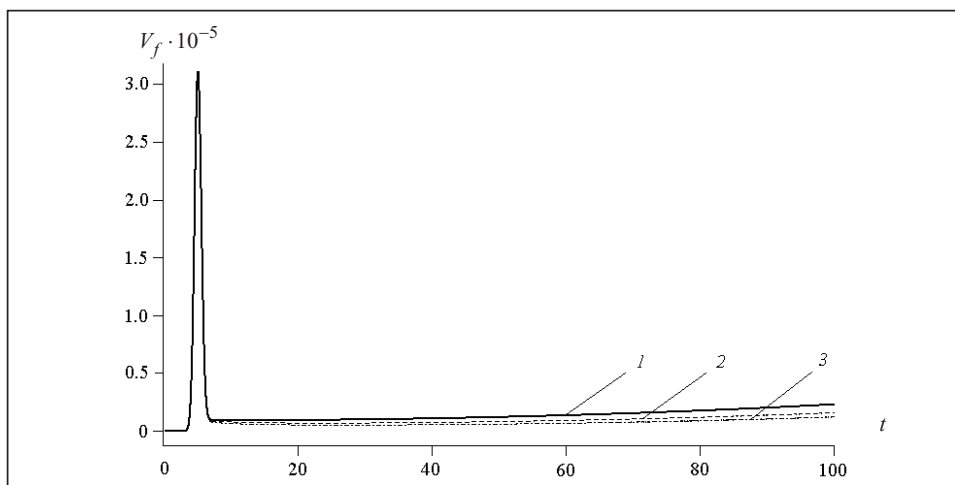


Рис. 2. Динаміка кількості антигенів у епіцентрі зараження за різної інтенсивності дифузійного «перерозподілу» за наявності зосередженого джерела антигенів для  $\varepsilon = 0.010$  (крива 1),  $\varepsilon = 0.025$  (крива 2),  $\varepsilon = 0.50$  (крива 3)

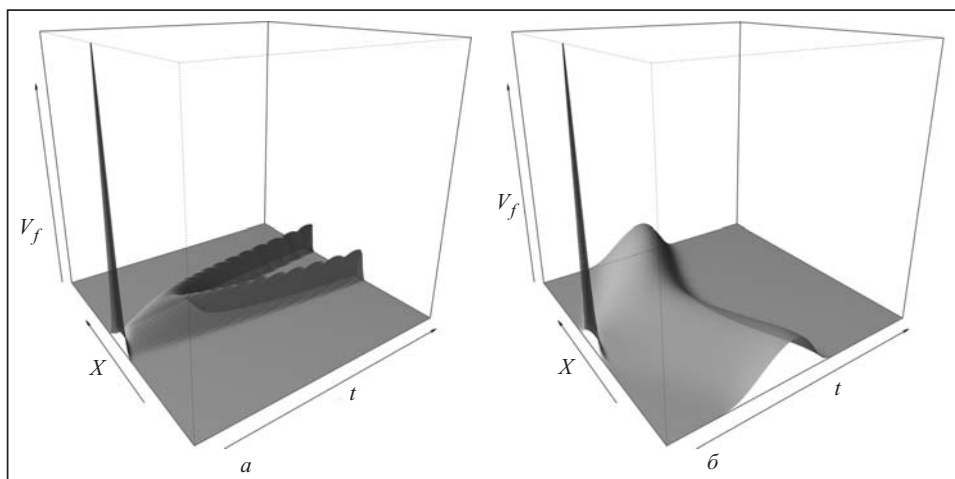


Рис. 3. Просторово-часова динаміка кількості антигенів за наявності початкового осередку зараження для  $\varepsilon = 0.0$  (*а*) і  $\varepsilon = 0.1$  (*б*)

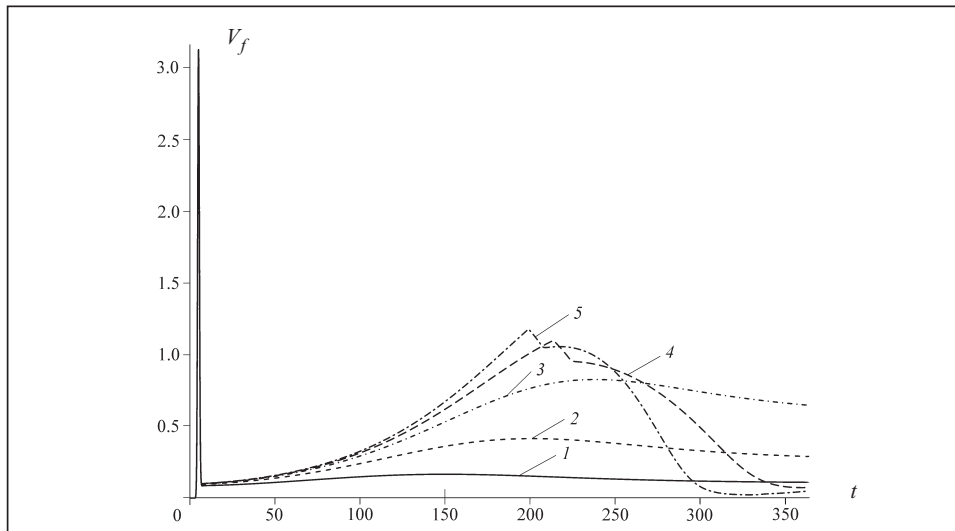


Рис. 4. Динаміка концентрації антигенів у епіцентрі захворювання за різних значень максимально можливої кількості  $C_V^{**}$  уражених вірусом клітин:  $C_V^{**} = 0.00010$  (крива 1),  $C_V^{**} = 0.00025$  (крива 2),  $C_V^{**} = 0.00050$  (крива 3),  $C_V^{**} = 0.00075$  (крива 4),  $C_V^{**} = 0.00100$  (крива 5)

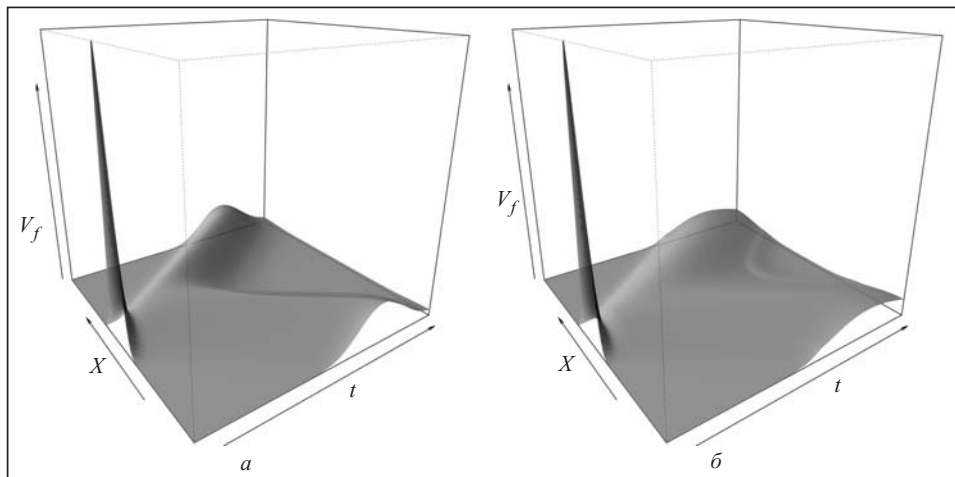


Рис. 5. Просторово-часова динаміка кількості антигенів за наявності початкового осередку зараження для  $h_1^* = 1$  (а) і  $h_1^* = 15$  (б)

Вплив підвищення температури на розвиток інфекційного захворювання проілюстровано на рис. 5. Майже усі хвороботворні мікроорганізми зазнають депресивного впливу підвищеної температури, що проявляється як у зниженні темпів їхнього розмноження, так і в здатності проникати в клітини органа-мішені. Інтенсивність такого впливу неоднакова для різних видів мікроорганізмів, що важливо враховувати під час формування відповідної програми лікування. За більш високих значень інтенсивності впливу ефективність механізму підвищення температури в системі самозахисту організму зростає (рис. б), що забезпечує значне послаблення «гостроти» перебігу захворювання.

Важливим фактором впливу температурної реакції організму на розвиток інфекційного захворювання є момент запуску механізму підвищення температури або «температурна чутливість» на виявлені вірусні частинки, яка визначається деяким пороговим значенням  $(V_f F)^*$  комплексів «вірус-антитіло».

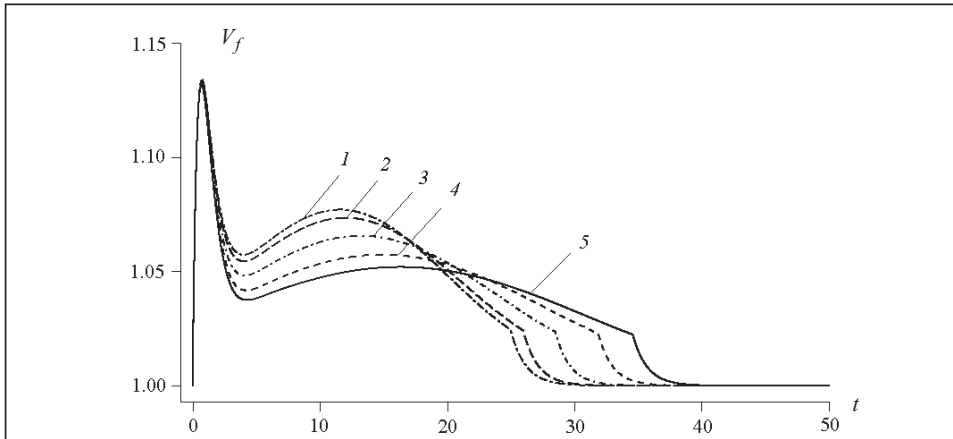


Рис. 6. Динаміка кількості антигенів у епіцентрі захворювання за різної інтенсивності депресивного впливу підвищення температури на швидкість розмноження вірусів:  $h_1^* = 1$  (крива 1),  $h_1^* = 2$  (крива 2),  $h_1^* = 5$  (крива 3),  $h_1^* = 10$  (крива 4),  $h_1^* = 15$  (крива 5)

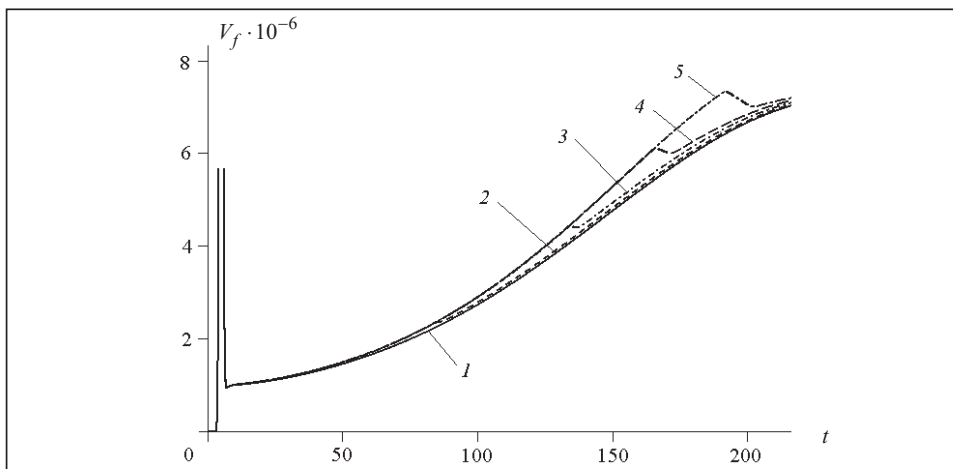


Рис. 7. Динаміка кількості антигенів у епіцентрі зараження за різних порогових значень  $(V_f F)^*$ :  $(V_f F)^* = 0.0000010$  (крива 1),  $(V_f F)^* = 0.0000025$  (крива 2),  $(V_f F)^* = 0.0000050$  (крива 3),  $(V_f F)^* = 0.0000075$  (крива 4),  $(V_f F)^* = 0.0000100$  (крива 5)

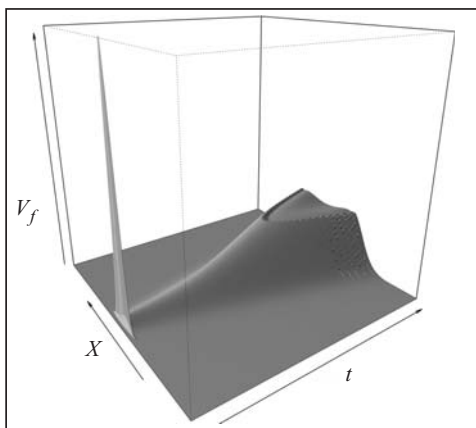


Рис. 8. Просторово-часова динаміка кількості антигенів у випадку  $(V_f F)^* = 0.00001$

На рис. 7 проілюстровано вплив різних порогових значень  $(V_f F)^*$  на динаміку кількості антигенів у епіцентрі зараження, а на рис. 8 продемонстровано просторово-часову динаміку кількості антигенів у випадку  $(V_f F)^* = 0.00001$ . Наведені результати комп'ютерного моделювання засвідчують очікуваний ефект послаблення «гостроти» захворювання під час підвищення температури.

Більш ранній запуск механізму підвищення температури в комплексній системі самозахисту певною мірою забезпечує організм від можли-

вих різких загострень захворювання та гарантує більш плавне «проходження» періодів загострення хвороби.

#### ВИСНОВКИ

На основі узагальнення моделі Марчука–Петрова протівірусної імунної відповіді розвинено підхід для комплексного урахування дифузійних збурень, зосереджених впливів, температурної реакції організму та логістичної популяційної динаміки вірусних елементів і антитіл на розвиток інфекційного захворювання. Розроблено спеціальну покрокову процедуру чисельно-асимптотичного розв'язання відповідних сингулярно збурених задач із запізненнями, що забезпечує можливість конструювати ефективний обчислювальний алгоритм доповнення відомих базових «незбурених» розв'язків різного типу поправками.

Результати комп'ютерного прогнозування розвитку інфекційного захворювання на основі запропонованого узагальнення моделі протівірусної імунної відповіді в різних ситуаційних станах підтверджують очікуване зменшення кількості антигенів у епіцентрі зараження внаслідок їхнього дифузійного «розсіювання», а отже, і загострення перебігу захворювання. Також у роботі наведено результати числових експериментів, які ілюструють ефекти додаткового зменшення кількості антигенів у зоні зараження (а отже, і «гостроти» захворювання) внаслідок підвищення температури організму як самозахисної реакції на виявлені вірусні частинки та логістичної популяційної динаміки вірусів. Отже, прогнозоване зменшення, зокрема, і надкритичної кількості антигенів у результаті врахування температурної реакції, дифузійного «розсіювання» дієвих факторів та природної логістичної популяційної динаміки вірусів у зоні зараження уможливує більш ефективну модель їхнього знешкодження наявними в організмі імунними агентами. Таким чином, комплексне врахування впливу дифузійного «розсіювання» дієвих факторів, температурної реакції організму, логістичної популяційної динаміки вірусів, інших захисних механізмів, а також різних зосереджених впливів під час прогнозування розвитку процесу вірусного захворювання і формування програми лікування забезпечує можливість застосування більш ощадливих процедур, наприклад, імунотерапії зі встановленням раціональної концентрації донорських антитіл у кожній ін'єкції, способу та оптимальної частоти її введення.

Перспективним є розвинення запропонованого підходу на моделі імунної відповіді у випадку бактеріальної та вірусно-бактеріальної інфекцій, а також з урахуванням захисних імуннофізіологічних реакцій організму. В перспективі планується також урахування скупчення плазматичних клітин у лімфовузлах, що є певним аналогом математичних моделей типу «фільтрація–конвекція–дифузія–масообмін» у нанопористих середовищах [19], керування імпульсними системами в конфліктних ситуаціях та конфліктно керованих іграх із запізненням [20, 21] з використанням суперкомп'ютерів SCIT [22] і резервів обчислювальної оптимізації [23].

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Marchuk G.L. *Mathematical models of immune response in infectious diseases*. Dordrecht: Kluwer Press, 1997. 350 p. <https://doi.org/10.1007/978-94-015-8798-3>.
2. Nowak M.A., May R.M. *Virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, 2000. 237 p.
3. Wodarz D. *Killer cell dynamics. Mathematical and computational approaches to immunology*. New York: Springer, 2007. 220 p. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-68733-9>.



4. Bomba A.Ya., Baranovsky S.V., Pasichnyk M.S., Pryshchepa O.V. Modeling small-scale spatial distributed influences on the development of infectious disease process. *Mathematical Modeling and Computing*. 2020. Vol. 7, N 2. P. 310–321. <https://doi.org/10.23939/mmc2020.02.310>.
5. Барановський С.В., Бомба А.Я. Узагальнення математичної моделі противірусної імунної відповіді Марчука–Петрова з урахуванням впливу малих просторово розподілених дифузійних збурень. *Математичне та комп'ютерне моделювання. Сер. Технічні науки*. 2020. Вип. 21. С. 5–24. <https://doi.org/10.32626/2308-5916.2020-21.5-24>.
6. Bomba A.Ya., Baranovsky S.V., Pasichnyk M.S., Pryshchepa O.V. Modelling of the infectious disease process with taking into account of small-scale spatially distributed influences. *Proc. of the 15th International Scientific and Technical Conference on Computer Sciences and Information Technologies* (23–26 Sept., 2020, Lviv–Zbarazh, Ukraine). IEEE, 2020. Vol. 2. P. 62–65. <https://doi.org/10.1109/CSIT49958.2020.9322047>.
7. 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. <https://doi.org/10.17721/2706-9699.2020.1.01>.
8. 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. *Proc. of the 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine* (19–21 Nov., 2020, Växjö, Sweden). CEUR Workshop Proceedings, 2020. Vol. 2753. P. 119–128. URL: <http://ceur-ws.org/Vol-2753/paper10.pdf>.
9. Барановський С.В., Бомба А.Я., Ляшко С.И. Принятие решений при моделировании динамики инфекционного заболевания с учетом диффузионных возмущений и сосредоточенных воздействий. *Проблемы управления и информатики*. 2021. № 3. С. 115–129.
10. Барановський С.В., Бомба А.Я., Ляшко С.И. Моделювання впливу дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання з урахуванням конвекції та імунотерапії. *Доп. Нац. акад. наук Укр.* 2021. № 3. С. 17–25. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.03.003>.
11. Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Modification of infection disease model to take into account diffusion perturbation in the conditions of temperature reaction of the organism. *Proc. of the 4th International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine*, (19–21 Nov., 2021, Valencia, Spain). CEUR Workshop Proceedings, 2021. Vol. 3038. P. 93–99. URL: <http://ceur-ws.org/Vol-3038/short3.pdf>.
12. 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. Vol. 56, N 5. P. 758–765. <https://doi.org/10.1007/s10559-020-00296-0>.
13. Sandrakov G.V., Lyashko S.I., Bondar E.S., Lyashko N.I. Modeling and optimization of microneedle systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. Vol. 51, Iss. 6. P. 1–11. <https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i6.10>.
14. Lyashko S.I., Semenov V.V. Controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. Vol. 37, N 1. P. 13–32. <https://doi.org/10.1023/A:1016607831284>.
15. Lyashko S.I. Man'kovskii A.A. Controllability of impulse parabolic systems. *Automation and Remote Control*. 1991. Vol. 52, N 9. P. 1233–1238.
16. Lyashko S.I. Klyushin D.A. Palienko L.I. Simulation and generalized optimization in pseudohyperbolic systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2000. Vol. 32, Iss. 5. P. 108–117. <https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v32.i5.80>.

17. Bomba A.Ya., Fursachyk O.A. Inverse singularly perturbed problems of the convection-diffusion type in quadrangular curvilinear domains. *Journal of Mathematical Sciences*. 2010. Vol. 171. Iss. 4. P. 490–498. <https://doi.org/10.1007/s10958-010-0152-2>.
18. Bomba A.Ya. Asymptotic method for approximately solving a mass transport problem for flow in a porous medium. *Ukrainian Mathematical Journal*. 1982. Vol. 34, Iss. 4. P. 400–403.
19. Petryk M.R., Khimich A., Petryk M.M., Fraissard J. Experimental and computer simulation studies of dehydration on microporous adsorbent of natural gas used as motor fuel. *Fuel*. 2019. Vol. 239. P. 1324–1330. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2018.10.134>.
20. Nakonechnyi A.G., Kapustian E.A., Chikrii A.A. Control of impulse systems in conflict situation. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. Vol. 51, Iss. 9. P. 1–11. <https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i9.10>.
21. Chikrii A., Petryshyn R., Cherevko I., Bigun Ya. Method of resolving functions in the theory of conflict-controlled processes. *Advanced Control Techniques in Complex Engineering Systems: Theory and Applications. Studies in Systems, Decision and Control*. 2019. Vol. 203. P. 3–33. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21927-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21927-7_1).
22. Golovynskyi A., Sergienko I., Tulchynskyi V., Malenko A., Bandura O., Gorenko S., Roganova O., Lavrikova O. Development of SCIT supercomputers family created at the V.M. Glushkov Institute of Cybernetics, NAS of Ukraine, in 2002–2017. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2017. Vol. 53, N 4. P. 600–604. <https://doi.org/10.1007/s10559-017-9962-2>.
23. Zadiraka V.K. Using reserves of computing optimization to solve complex problems. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2019. Vol. 55, N 1. P. 40–54. <https://doi.org/10.1007/s10559-019-00111-0>.

**S.V. Baranovsky, A.Ya. Bomba, S.I. Lyashko**

**GENERALIZATION OF THE ANTIVIRAL IMMUNE RESPONSE MODEL FOR COMPLEX CONSIDERATION OF DIFFUSION PERTURBATIONS, BODY TEMPERATURE RESPONSE, AND LOGISTIC ANTIGENS POPULATION DYNAMICS**

**Abstract.** The Marchuk–Petrov mathematical model of antiviral immune response is generalized for complex consideration of diffusion perturbations, concentrated influences, body temperature response, and logistic population dynamics of viral elements and antibodies to the development of infectious disease. A step-by-step procedure for numerically asymptotic solution of the corresponding singularly perturbed problems with delays is developed. The authors present the results of computer simulation, which illustrate the “model” reduction of the maximum level of antigens in the epicenter of infection due to their diffusion “scattering,” body temperature response, and logistic population dynamics of viruses on the nature of infectious disease, including the presence of concentrated sources of antigens. It is emphasized that such a systemic effect of these factors can reduce the initial supercritical concentration of antigens to a level after which their neutralization and excretion will be provided by the existing level of immune protection, which is important in deciding whether to use external “therapeutic” effects.

**Keywords:** model of antiviral immune response, dynamic systems with delay, asymptotic methods, singularly perturbed problems, concentrated influences, logistics dynamics.

*Надійшла до редакції 09.03.2022*