

С.В. БАРАНОВСЬКИЙ

Навчально-науковий інститут автоматики, кібернетики і обчислювальної техніки
Національного університету водного господарства та природокористування,
Рівне, Україна, e-mail: *svbaranovsky@gmail.com*.

А.Я. БОМБА

Навчально-науковий інститут автоматики, кібернетики і обчислювальної техніки
Національного університету водного господарства та природокористування,
Рівне, Україна, e-mail: *abomba@ukr.net*.

**УЗАГАЛЬНЕННЯ МОДЕЛІ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ
З УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ, ЛОГІСТИЧНОЇ
ДИНАМІКИ ТА БІОСТИМУЛЯЦІЇ**

Анотація. Узагальнено математичну модель біінфекції для умов зосередженого автоматизованого керування з урахуванням дифузійних збурень, біостимуляції та логістичної динаміки вірусних елементів і антитіл. Розв'язання вихідної сингулярно збуреної задачі із запізненнями представлено у вигляді адаптованої у відповідний спосіб покрокової чисельно-асимптотичної процедури наближення. Представлено результати комп'ютерних експериментів, які демонструють особливості впливу біостимуляції та імунотерапії на розвиток хронічного захворювання у разі врахування дифузійного «розсіювання» та логістичної популяційної динаміки вірусів і антитіл. Також показано, що в умовах дифузійного «розсіювання» застосування лише біостимуляції є недостатнім для отримання бажаного лікувального ефекту у стаціонарному стані. Наголошено, що у практичних ситуаціях під час прийняття рішень щодо лікування хронічних захворювань доцільним є застосування дискретної процедури адаптивного автоматичного керування імунною реакцією з комплексним використанням біостимуляції та імунотерапії.

Ключові слова: модель інфекційного захворювання, біостимуляція, динамічні системи із запізненням, асимптотичні методи, сингулярно збурені задачі, зосереджені впливи, логістична динаміка.

ВСТУП

Створення спеціалізованих експертних систем прийняття рішень та їхнє ефективне застосування під час лікування вірусних та бактеріальних інфекцій зумовлює потребу в розробленні відповідного банку моделей для надійного прогнозування розвитку захворювання в різних ситуаційних станах та за різних умов, в тому числі, з урахуванням різних керованих зовнішніх лікувальних впливів. На основі найпростішої моделі інфекційного захворювання [1], для якої отримані стаціонарні розв'язки та обґрунтовано її адекватність реальному процесу, можна здійснити прогнозування загальної тенденції перебігу захворювання залежно від імунного статусу організму щодо даного типу вірусів, а саме від ідентифікованих за даними медичних спостережень параметрів моделі та початкових умов. Зокрема, відповідно до встановлених за допомогою базової моделі типів розв'язків, що визначаються імунним статусом організму і не залежать від дози зараження, можна з'ясувати, якою є форма перебігу захворювання: субклінічною, гострою, хронічною чи летальною [1]. У разі субклінічної форми захворювання кількість антигенів не перевищує імунологічного бар'єра, а імунна система забезпечує їхнє швидке виведення з організму. У разі гострої форми захворювання відбувається швидке зростання кількості антигенів та відповідне потужне реагування на них імунної системи, що забезпечує різке зниження кількості збудників захворювання практично до нуля. На відміну від цих форм у разі хронічного захворювання імунна система не здатна знешкодити усі вірусні частинки. Певна кількість вірусів протягом тривалого часу залишається в організмі.

© С.В. Барановський, А.Я. Бомба, 2023

Прогнозу динаміку захворювання за потреби в урахуванні різних додаткових умов та особливостей функціонування імунної системи уточнюють шляхом використання відповідних модифікацій базової моделі чи більш деталізованих узагальнених моделей, наприклад, противірусної та протибактеріальної імунної відповіді. Зокрема, у [2] представлено модифікацію базової моделі для прогнозування динаміки захворювання за умов дифузійних збурень процесу. Це дає можливість урахувати ефект зниження модельних концентрацій діючих факторів процесу в епіцентрі зараження внаслідок їхнього дифузійного «розсіювання». Представлені у роботах [3–6] модифікації моделей вірусного захворювання дають змогу прогнозувати динаміку процесу з урахуванням впливу дифузійних збурень, різних зосереджених впливів та конвекції, зокрема в умовах температурної реакції організму. Зауважимо, що існування та єдиність узагальнених розв'язків подібних моделей із зосередженими впливами, а також їхню керованість досліджено у роботах [7–9].

В [1] зазначено, що у разі захворювання з повільним зростанням кількості антигенів та відповідно слабкою стимуляцією імунної системи його перебіг може мати хронічну форму, яка характеризується наявністю стаціонарного рівня антигенів в організмі. Зважаючи на це, автор пропонує лікувати хронічне захворювання шляхом загострення, яке досягають уведенням деякого непатогенного антигену, що не здатний розмножуватися (біостимулятора). У разі введення досить великої дози біостимулятора імунна система переорієнтується на його виведення, що призведе до зниження сили імунної відповіді на вірусні антигени. В результаті кількість вірусів в організмі зростає. З плином часу після виведення біостимуляторів це зумовить проти себе більш потужну імунну відповідь, яка, за очікуваннями, буде здатна забезпечити повне виведення антигенів з організму. Проте застосування цієї терапії потребує наявності ефективного інструментарію прогнозування та керування відповідним процесом, оскільки значне неконтрольоване зростання кількості антигенів може призвести до надмірного ураження органа-мішені, що зі свого боку зумовить зниження здатності організму до формування імунної відповіді необхідної потужності.

Метою цієї роботи є узагальнення моделі біінфекції в умовах біостимуляції для урахування дифузійних збурень, логістичної динаміки та різних зосереджених впливів під час побудови ефективного керування реакцією імунної системи на збудників хронічного захворювання.

УЗАГАЛЬНЕНА МОДЕЛЬ БІІНФЕКЦІЇ В УМОВАХ БІОСТИМУЛЯЦІЇ З УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ, ЛОГІСТИЧНОЇ ДИНАМІКИ ТА ЗОСЕРЕДЖЕНИХ ВПЛИВІВ

Модельну динаміку діючих факторів керованого процесу імунної відповіді захворювання з урахуванням дифузійних збурень, логістичної динаміки та зосереджених впливів в умовах біостимуляції в області $G = \{(x, t) : -\infty < x < +\infty; 0 < t < +\infty\}$ опишемо такою сингулярно збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненнями:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_1}{\partial t} &= \omega_{V_1} + \beta_1 V_1 \left(1 - \frac{V_1}{V_1^*} \right) - \gamma_1 F_1 V_1 + \varepsilon D_{V_1} \frac{\partial^2 V_1}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial C_1}{\partial t} &= \xi(m) \frac{V_1 F_1}{V_1 F_1 + V_2 F_2} \alpha_1 V_1(x, t - \tau_1) - \mu_{C_1} (C_1 - C_1^*) + \varepsilon^2 D_{C_1} \frac{\partial^2 C_1}{\partial x^2}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial F_1}{\partial t} &= u_{F_1} + \rho_1 C_1 \left(1 - \frac{C_1}{C_1^{**}}\right) - (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_1) F_1 + \varepsilon D_{F_1} \frac{\partial^2 F_1}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial V_2}{\partial t} &= u_{V_2} - \gamma_2 F_2 V_2 + \varepsilon D_{V_2} \frac{\partial^2 V_2}{\partial x^2},\end{aligned}\quad (1)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial C_2}{\partial t} &= \xi(m) \frac{V_2 F_2}{V_1 F_1 + V_2 F_2} \alpha_2 V_2(x, t - \tau_2) F_2(x, t - \tau_2) - \mu_{C_2} (C_2 - C_2^*) + \varepsilon^2 D_{C_2} \frac{\partial^2 C_2}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial F_2}{\partial t} &= \rho_2 C_2 \left(1 - \frac{C_2}{C_2^{**}}\right) - (\mu_{f_2} + \eta_2 \gamma_2 V_2) F_2 + \varepsilon D_{F_2} \frac{\partial^2 F_2}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \sigma_1 V_1 - \mu_m m + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2}\end{aligned}$$

за умов

$$\begin{aligned}m(x, 0) &= m^0(x), \quad C_1(x, 0) = C_1^0(x), \quad C_2(x, 0) = C_2^0(x), \quad V_1(x, \tilde{t}) = V_1^0(x, \tilde{t}), \\ F_1(x, \tilde{t}) &= F_1^0(x, \tilde{t}), \quad V_2(x, \tilde{t}) = V_2^0(x, \tilde{t}), \quad F_2(x, \tilde{t}) = F_2^0(x, \tilde{t}), \\ -\bar{\tau} &\leq \tilde{t} \leq 0, \quad \bar{\tau} = \max\{\tau_1, \tau_2\},\end{aligned}\quad (2)$$

де $V_1 = V_1(t, x)$, $F_1 = F_1(t, x)$, $C_1 = C_1(t, x)$ — концентрації збудників хронічної інфекції, антитіл та імунних клітин, специфічних до антигену V_1 , $V_2 = V_2(t, x)$, $F_2 = F_2(t, x)$, $C_2 = C_2(t, x)$ — концентрації непатогенних біостимуляторів, антитіл та імунних клітин, специфічних до V_2 , $m = m(t, x)$ — значення відносної характеристики ураження органа-мішені антигеном ($0 \leq m \leq 1$) у момент часу t у точці x ; β_1 — темп розмноження збудників хронічної інфекції; γ_1, γ_2 — коефіцієнти, що враховують результат взаємодії антигенів та біостимуляторів з відповідними їм антитілами; τ_1, τ_2 — запізнення в часі; μ_{C_1}, μ_{C_2} — величини, обернені до тривалості життя плазматичних клітин, специфічних до збудників хронічного захворювання та біостимуляторів відповідно; α_1, α_2 — коефіцієнти стимулювання імунних клітин; C_1^*, C_2^* — рівень концентрації імунних клітин, специфічних відповідно до антигенів та біостимуляторів, що підтримується у здоровому організмі; μ_{f_1}, μ_{f_2} — величина, обернена до тривалості існування антитіл відповідного типу; η_1, η_2 — витрати антитіл на нейтралізацію одного антигену та біостимулятора відповідно; σ_1 — темп ураження клітин органа-мішені; μ_m — швидкість відновлення органа-мішені після його ураження збудниками хронічної інфекції; ρ_1, ρ_2 — швидкості виробництва антитіл однією плазматичною клітиною відповідної специфічності; V^*, C_1^{**}, C_2^{**} — значення максимальних концентрацій антигенів та імунних клітин відповідної специфічності; $\xi(m)$ — незростальна неперервна функція, що характеризує зниження ефективності функціонування органа-мішені у разі його ураження збудниками хронічного захворювання [1], $\xi(0) = 1$, $\xi(1) = 0$, $0 \leq \xi(m) \leq 1$; $C_1^0(x), C_2^0(x), V_1^0(x, \tilde{t}), F_1^0(x, \tilde{t}), V_2^0(x, \tilde{t}), F_2^0(x, \tilde{t}), m^0(x)$ — обмежені достатньо гладкі функції. Величини $p_1(V_1, V_2)$ і $p_2(V_1, V_2)$ визначають імовірності стимулювання відповідних імунних клітин за умови конкуренції. Наслідком цієї конкуренції є такий ефект: частіше зазнаватимуть стимуляції імунні клітини, специфічні до антигену того типу, кількість VF -комплексів якого переважає над кількістю VF -комплексів антигену іншого типу.

Функції ω_{V_1} , u_{V_2} , u_{F_1} описують різкі зосереджені зміни концентрацій антигенів та антитіл відповідної специфічності [3, 6]. Представимо їх у вигляді функцій джерела, близьких до точково-імпульсних, з максимальними значеннями у моменти часу $t_{V_1(r)}$, $t_{V_2(r)}$, $t_{F_1(r)}$ та в точках $x_{V_1(r)}$, $x_{V_2(r)}$, $x_{F_1(r)}$ відповідно:

$$\begin{aligned}\omega_{V_1} &= \sum_{r=1}^{n_{V_1}} A_{V_1(r)} e^{-(\alpha_{V_1(r)}(t-t_{V_1(r)})^2 + \beta_{V_1(r)}(x-x_{V_1(r)})^2)}, \\ u_{V_2} &= \sum_{r=1}^{n_{V_2}} A_{V_2(r)} e^{-(\alpha_{V_2(r)}(t-t_{V_2(r)})^2 + \beta_{V_2(r)}(x-x_{V_2(r)})^2)}, \\ u_{F_1} &= \sum_{s=1}^{n_{F_1}} A_{F_1(s)} e^{-(\alpha_{F_1(s)}(t-t_{F_1(s)})^2 + \beta_{F_1(s)}(x-x_{F_1(s)})^2)},\end{aligned}\quad (3)$$

де $A_{V_1(r)}$, $A_{V_2(r)}$, $\alpha_{V_1(r)}$, $\alpha_{V_2(r)}$, $\beta_{V_1(r)}$, $\beta_{V_2(r)}$, $A_{F_1(r)}$, $\alpha_{F_1(r)}$, $\beta_{F_1(r)}$ — параметри, які характеризують інтенсивність, «тривалість» і просторову протяжність відповідного зосередженого впливу. Для урахування ефекту розсіювання досить малих вірусних частинок у рідкому міжклітинному середовищі в модель (1), (2), аналогічно до [2–6], уведено додаткові члени, що описують дифузійні збурення діючих факторів процесу. Тут εD_{V_1} , εD_{V_2} , εD_{F_1} , εD_{F_2} , $\varepsilon^2 D_{C_1}$, $\varepsilon^2 D_{C_2}$, $\varepsilon^2 D_m$ — коефіцієнти дифузійного розсіювання антигенів, біостимуляторів, антитіл, плазматичних та уражених клітин відповідно, ε — малий параметр.

ПОКРОКОВА ПРОЦЕДУРА ЧИСЕЛЬНО-АСИМПТОТИЧНОГО НАБЛИЖЕННЯ РОЗВ'ЯЗКУ

Для простоти викладок далі розглянемо випадок, коли $\tau_1 = \tau_2 = \tau$. Як і в роботах [2–6], вихідну задачу (1), (2) із запізненням замінімо послідовністю задач без запізнення на кожному проміжку $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$, $r = 0, 1, \dots$:

$$\begin{aligned}\frac{\partial V_{1(r)}}{\partial t} &= \omega_{V_1(r)} + \beta_1 V_{1(r)} \left(1 - \frac{V_{1(r)}}{V_1^*}\right) - \gamma_1 F_{1(r)} V_{1(r)} + \varepsilon D_{V_1} \frac{\partial^2 V_{1(r)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial C_{1(r)}}{\partial t} &= \xi(r)(m) \frac{F_{1(r)} V_{1(r)}}{F_{1(r)} V_{1(r)} + F_{2(r)} V_{2(r)}} \alpha_1 \cdot \Psi_{1(r)} - \mu_{C_1} (C_{1(r)} - C_1^*) + \varepsilon^2 D_{C_1} \frac{\partial^2 C_{1(r)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial F_{1(r)}}{\partial t} &= u_{F_1(r)} + \rho_1 C_{1(r)} \left(1 - \frac{C_{1(r)}}{C_1^{**}}\right) - (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_{1(r)} F_{1(r)} + \varepsilon D_{F_1}) \frac{\partial^2 F_{1(r)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial V_{2(r)}}{\partial t} &= u_{V_2(r)} - \gamma_2 F_{2(r)} V_{2(r)} + \varepsilon D_{V_2} \frac{\partial^2 V_{2(r)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial C_{2(r)}}{\partial t} &= \xi(r)(m) \frac{F_{2(r)} V_{2(r)}}{F_{1(r)} V_{1(r)} + F_{2(r)} V_{2(r)}} \alpha_2 \cdot \Psi_{2(r)} - \\ &\quad - \mu_{f_2} (C_{2(r)} - C_2^*) + \varepsilon^2 D_{C_2} \frac{\partial^2 C_{2(r)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial F_{2(r)}}{\partial t} &= \rho_2 C_{2(r)} \left(1 - \frac{C_{2(r)}}{C_2^{**}}\right) - (\mu_{f_2} + \eta_2 \gamma_2 V_{2(r)} F_{2(r)} + \varepsilon D_{F_2}) \frac{\partial^2 F_{2(r)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial m(r)}{\partial t} &= \sigma_1 V_{1(r)} - \mu_m m(r) + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m(r)}{\partial x^2};\end{aligned}\quad (4)$$

$$\begin{aligned}
V_{1(r)}(x, r\tau) &= V_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad V_{2(r)}(x, r\tau) = V_{2(r-1)}(x, r\tau), \\
F_{1(r)}(x, r\tau) &= F_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad F_{2(r)}(x, r\tau) = F_{2(r-1)}(x, r\tau), \\
C_{1(r)}(x, r\tau) &= C_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad C_{2(r)}(x, r\tau) = C_{2(r-1)}(x, r\tau), \\
m_{(r)}(x, r\tau) &= m_{(r-1)}(x, r\tau),
\end{aligned} \tag{5}$$

де

$$\begin{aligned}
V_{1(-1)}(x, 0) &= V_1^0(x, 0), \quad V_{2(-1)}(x, 0) = V_2^0(x, 0), \\
F_{1(-1)}(x, 0) &= F_1^0(x, 0), \quad F_{2(-1)}(x, 0) = F_2^0(x, 0), \\
C_{1(-1)}(x, 0) &= C_1^0(x), \quad C_{2(-1)}(x, 0) = C_2^0(x), \quad m_{(-1)}(x, 0) = m^0(x), \\
\Psi_{1(r)} &= V_{1(r-1)}(x, t - \tau), \quad \Psi_{2(r)} = V_{2(r-1)}(x, t - \tau) F_{2(r-1)}(x, t - \tau), \\
V_{1(-1)}(x, t - \tau) &= V_1^0(x, t - \tau), \quad V_{2(-1)}(x, t - \tau) = V_2^0(x, t - \tau), \\
F_{1(-1)}(x, t - \tau) &= F_1^0(x, t - \tau), \quad F_{2(-1)}(x, t - \tau) = F_2^0(x, t - \tau).
\end{aligned}$$

Зазначимо, що необхідну гладкість розв'язку вихідної задачі для $t = \tau, t = 2\tau, \dots$ забезпечимо так само, як у [2–6] шляхом накладання додаткових умов узгодженості розв'язків задач (4), (5).

Оскільки ми розглядаємо малі дифузійні перерозподіли діючих факторів, як і в [2–6], наближення розв'язку кожної сингулярно збуреної задачі (4), (5) на проміжках $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau, r = 0, 1, \dots$, знайдемо чисельно-асимптотичним методом у вигляді асимптотичних рядів:

$$\begin{aligned}
V_{1(r)}(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{1(r,i)}(x, t) + R_n^{V_1}(x, t, \varepsilon), \\
C_{1(r)}(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{1(r,i)}(x, t) + R_n^{C_1}(x, t, \varepsilon), \quad F_{1(r)}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_{1(r,i)}(x, t) + R_n^{F_1}(x, t, \varepsilon), \\
V_{2(r)}(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{2(r,i)}(x, t) + R_n^{V_2}(x, t, \varepsilon), \quad C_{2(r)}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{2(r,i)}(x, t) + R_n^{C_2}(x, t, \varepsilon), \\
F_{2(r)}(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_{2(r,i)}(x, t) + R_n^{F_2}(x, t, \varepsilon), \quad m_{(r)}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{(r,i)}(x, t) + R_n^m(x, t, \varepsilon),
\end{aligned}$$

як збурення розв'язку відповідної виродженої задачі [2–5], де $R_n^{V_1}, R_n^{C_1}, R_n^{F_1}, R_n^{V_2}, R_n^{C_2}, R_n^{F_2}, R_n^m$ — відповідні залишкові члени; $V_{1(r,i)}, C_{1(r,i)}, F_{1(r,i)}, V_{2(r,i)}, C_{2(r,i)}, F_{2(r,i)}, m_{(r,i)}$ ($i = 0, 1, \dots, n$) — шукані функції (члени асимптотики). Так само, як, наприклад, у [2–5], після застосування стандартної «процедури прирівнювання» для $\xi_{(r)} = 1$ отримаємо такі задачі для знаходження функцій

$V_{1(r,i)}, C_{1(r,i)}, F_{1(r,i)}, V_{2(r,i)}, C_{2(r,i)}, F_{2(r,i)}, m_{(r,i)}$:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_{1(r,0)}}{\partial t} &= \omega_{V_1(r)} + \beta_1 V_{1(r,0)} \cdot \left(1 - \frac{V_{1(r,0)}}{V_1^*} \right) - \gamma_1 V_{1(r,0)} F_{1(r,0)}, \\
\frac{\partial C_{1(r,0)}}{\partial t} &= p_{1(r,0)} \alpha_1 \cdot \Psi_{1(r)} - \mu_{C_1} (C_{1(r,0)} - C_1^*), \\
\frac{\partial F_{1(r,0)}}{\partial t} &= u_{F_1(r)} + \rho_1 C_{1(r,0)} \cdot \left(1 - \frac{C_{1(r,0)}}{C_1^{**}} \right) - (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_{1(r,0)}) F_{1(r,0)}, \\
\frac{\partial V_{2(r,0)}}{\partial t} &= u_{V_2(r)} - \gamma_2 V_{2(r,0)} F_{2(r,0)},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{2(r,0)}}{\partial t} &= p_{2(r,0)} \alpha_2 \cdot \Psi_{2(r)} - \mu_{C_2} (C_{2(r,0)} - C_2^*), & (6) \\ \frac{\partial F_{2(r,0)}}{\partial t} &= \rho_2 C_{2(r,0)} \cdot \left(1 - \frac{C_{2(r,0)}}{C_2^{**}} \right) - (\mu_{f_2} + \eta_2 \gamma_2 V_{2(r,0)}) F_{2(r,0)}, \\ \frac{\partial m_{(r,0)}}{\partial t} &= \sigma_1 V_{1(r,0)} - \mu_m m_{(r,0)}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_{1(r,0)}(x, r\tau) &= V_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad V_{2(r,0)}(x, r\tau) = V_{2(r-1)}(x, r\tau), \\ C_{1(r,0)}(x, r\tau) &= C_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad C_{2(r,0)}(x, r\tau) = C_{2(r-1)}(x, r\tau), \\ F_{1(r,0)}(x, r\tau) &= F_{1(r-1)}(x, r\tau), \quad F_{2(r,0)}(x, r\tau) = F_{2(r-1)}(x, r\tau), \\ m_{(r,0)}(x, r\tau) &= m_{(r-1)}(x, r\tau), \quad r\tau \leq t \leq (r+1)\tau; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_{1(r,i)}}{\partial t} &= \beta_1 \left(1 - \frac{2V_{1(r,0)}}{V_1^*} \right) V_{1(r,i)} - \gamma_1 (a_{1(r,0)} F_{1(r,i)} + b_{1(r,0)} V_{1(r,i)}) + \Phi_{V_{1(r,i)}}, \\ \frac{\partial C_{1(r,i)}}{\partial t} &= p_{1(r,i)} \alpha_1 \cdot \Psi_{1(r)} - \mu_{C_1} C_{1(r,i)} + \Phi_{C_{1(r,i)}}, \\ \frac{\partial F_{1(r,i)}}{\partial t} &= \rho_1 \left(1 - \frac{2C_{1(r,0)}}{C_1^{**}} \right) C_{1(r,i)} - \mu_{f_1} F_{1(r,i)} - \\ &\quad - \eta_1 \gamma_1 (a_{1(r,0)} F_{1(r,i)} + b_{1(r,0)} V_{1(r,i)}) + \Phi_{F_{1(r,i)}}, \\ \frac{\partial V_{2(r,i)}}{\partial t} &= -\gamma_2 (a_{2(r,0)} F_{2(r,i)} + b_{2(r,0)} V_{2(r,i)}) + \Phi_{V_{2(r,i)}}, \\ \frac{\partial C_{2(r,i)}}{\partial t} &= p_{2(r,i)} \alpha_2 \cdot \Psi_{2(r)} - \mu_{C_2} C_{2(r,i)} + \Phi_{C_{2(r,i)}}, & (7) \\ \frac{\partial F_{2(r,i)}}{\partial t} &= \rho_2 \left(1 - \frac{2C_{2(r,0)}}{C_2^{**}} \right) C_{2(r,i)} - \mu_{f_2} F_{2(r,i)} - \\ &\quad - \eta_2 \gamma_2 (a_{2(r,0)} F_{2(r,i)} + b_{2(r,0)} V_{2(r,i)}) + \Phi_{F_{2(r,i)}}, \\ \frac{\partial m_{(r,i)}}{\partial t} &= \sigma_1 V_{1(r,i)} - \mu_m m_{(r,i)} + \Phi_{m_{(r,i)}}, \end{aligned}$$

$$V_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, \quad V_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0, \quad C_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, \quad C_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0,$$

$$F_{1(r,i)}(x, r\tau) = 0, \quad F_{2(r,i)}(x, r\tau) = 0, \quad m_{(r,i)}(x, r\tau) = 0, \quad r\tau \leq t \leq (r+1)\tau, \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

де

$$\begin{aligned} a_{1(r,0)} &= V_{1(r,0)}, \quad b_{1(r,0)} = F_{1(r,0)}, \quad a_{2(r,0)} = V_{2(r,0)}, \quad b_{2(r,0)} = F_{2(r,0)}, \\ \Phi_{V_{1(r,1)}} &= D_{V_1} \frac{\partial^2 V_{1(r,0)}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{C_{1(r,1)}} = 0, \quad \Phi_{F_{1(r,1)}} = D_{F_1} \frac{\partial^2 F_{1(r,0)}}{\partial x^2}, \\ \Phi_{V_{2(r,1)}} &= D_{V_2} \frac{\partial^2 V_{2(r,0)}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{C_{2(r,1)}} = 0, \quad \Phi_{F_{2(r,1)}} = D_{F_2} \frac{\partial^2 F_{2(r,0)}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{m_{(r,1)}} = 0, \\ \Phi_{V_{1(r,i)}} &= D_{V_1} \frac{\partial^2 V_{1(r,i-1)}}{\partial x^2} - \beta_1 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{V_{1(r,l)} V_{1(r,i-l)}}{V_1^*} - \gamma_1 \sum_{j=1}^{i-1} V_{1(r,j)} F_{1(r,i-j)}, \end{aligned}$$

$$\Phi_{C_1(r,i)} = D_{C_1} \frac{\partial^2 C_{1(r,i-2)}}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{F_1(r,i)} = D_{F_1} \frac{\partial^2 F_{1(r,i-1)}}{\partial x^2} - \rho_1 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{C_{1(r,l)} C_{1(r,i-l)}}{C_1^{**}} - \eta_1 \gamma_1 \sum_{l=1}^{i-1} V_{1(r,l)} F_{1(r,i-l)},$$

$$\Phi_{V_2(r,i)} = D_{V_2} \frac{\partial^2 V_{2(r,i-1)}}{\partial x^2} - \gamma_2 \sum_{l=1}^{i-1} V_{2(r,l)} F_{2(r,i-l)}, \quad \Phi_{C_2(r,i)} = D_{C_2} \frac{\partial^2 C_{2(r,i-2)}}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{F_2(r,i)} = D_{F_2} \frac{\partial^2 F_{2(r,i-1)}}{\partial x^2} - \rho_2 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{C_{2(r,l)} C_{2(r,i-l)}}{C_2^{**}} - \eta_2 \gamma_2 \sum_{l=1}^{i-1} V_{2(r,l)} F_{2(r,i-l)},$$

$$\Phi_{m(r,i)} = D_m \frac{\partial^2 m(r,i-2)}{\partial x^2}, \quad p_{1(r,0)} = \frac{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)}}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}},$$

$$p_{1(r,1)} = \frac{\sum_{j=0}^1 F_{1(r,1-j)} V_{1(r,j)} - p_{1(r,0)} \cdot \sum_{l=0}^1 (F_{1(r,1-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,1-l)} V_{2(r,l)})}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}},$$

$$p_{1(r,i)} = \frac{\sum_{j=0}^i F_{1(r,i-j)} V_{1(r,j)} - \sum_{j=1}^i p_{1(r,i-j)} \cdot \sum_{l=0}^j (F_{1(r,j-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,j-l)} V_{2(r,l)})}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}},$$

$$p_{2(r,0)} = \frac{F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}},$$

$$p_{2(r,1)} = \frac{\sum_{j=0}^1 F_{2(r,1-j)} V_{2(r,j)} - p_{2(r,0)} \cdot \sum_{l=0}^1 (F_{1(r,1-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,1-l)} V_{2(r,l)})}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}},$$

$$p_{2(r,i)} = \frac{\sum_{j=0}^i F_{2(r,i-j)} V_{2(r,j)} - \sum_{j=1}^i p_{2(r,i-j)} \cdot \sum_{l=0}^j (F_{1(r,j-l)} V_{1(r,l)} + F_{2(r,j-l)} V_{2(r,l)})}{F_{1(r,0)} V_{1(r,0)} + F_{2(r,0)} V_{2(r,0)}}.$$

У разі зниження продуктивності виробництва імунних клітин внаслідок значного ураження органа-мішені ($\xi(m) < 1$) рівняння динаміки імунних клітин $C_{1(r,i)}$, $C_{2(r,i)}$ ($i = 0, 1, \dots, n$) у задачах типу (6), (7) отримують (подібно, наприклад, до [5]) з урахуванням відповідного асимптотичного представлення функції $\xi(m)$.

У процесі ітерацій розв'язок задач (6), (7) на кожному часовому етапі знаходимо чисельними методами (наприклад, методами Рунге–Куты), використовуючи дані вже відомих розв'язків цих задач на попередніх етапах. Зазначимо, що в умовах недостатньої гладкості вихідних даних або їхнього задання у дискретній формі можна скористатися, наприклад, чебишовським наближенням функції сумою многочлена й виразу з деяким нелінійним параметром згідно з [10, 11]. Оцінювання залишкових членів $R_n^{V_1}$, $R_n^{C_1}$, $R_n^{F_1}$, $R_n^{V_2}$, $R_n^{C_2}$, $R_n^{F_2}$, R_n^m та визначення просторово-часових проміжків збіжності під час прогнозування конкретних процесів захворювання виконують так само, як у [2–6].

АВТОМАТИЗОВАНЕ КЕРУВАННЯ ІМУННОЮ РЕАКЦІЄЮ ОРГАНІЗМУ НА ЗБУДНИКІВ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Ефективне прогнозування розвитку хронічного захворювання в різних ситуаційних станах та умовах з урахуванням різних впливів дає змогу знаходити таке керування імунною реакцією організму, яке здатне забезпечити більш легкий за відповідних умов перебіг хвороби та пришвидшити відновлення ураженого органа-мішені. Складність механізму реагування імунної системи на збудників захворювання, а також наявність й інших механізмів захисту організму від патогенів ускладнюють традиційну постановку задачі оптимального керування процесом імунної відповіді з однозначно вибраним критерієм оптимізації. Якщо під час лікування захворювання пріоритетом є мінімізація загального обсягу зруйнованих вірусом клітин органа-мішені, як критерій керування імунною реакцією доцільно вибрати, так само, як, наприклад, у [12], мінімізацію функціонала $I(u) = \int_0^{\infty} m(u(t), t) dt$ на множині траєкторій $\{m(u(t), t)\}$, що відповідають допустимим керуванням $u(t) \in U$. Тут керування можна здійснювати шляхом застосування різних фармакологічних препаратів, вироблених організмом гормонів і медіаторів, імуноглобулінів, донорських антитіл та інших медичних засобів, які пригнічують розмноження вірусних елементів, регулюють інтенсивність імунної відповіді тощо, а також сприяють відновленню уражених органів. Зазначимо, що цей підхід не забезпечує ефективного використання загалом обмежених енергетичних ресурсів організму, орієнтованих на комплексну підтримку визначеного рівня імунного захисту та належне функціонування життєво важливих органів і систем. Тому тоді, коли потрібно досягти максимальної ефективності функціонування імунної системи, більш прийнятним критерієм керування буде мінімізація сумарних енергетичних витрат на підтримку імунного захисту у здоровому організмі та імунну реакцію у разі вірусної інфекції. Ці витрати визначають на основі, наприклад, базової моделі інфекційного захворювання, так само, як у [13], у такому вигляді:

$$E = N(k_1 \mu_C + k_2) C \cdot T_H + \int_{t_i}^{t_f} (k_1 \alpha \xi(m) FV + k_2 C + k_3 \mu_m m) dt.$$

За потреби в оптимізації як обсягу ушкоджень органа-мішені, так і енергетичних витрат на забезпечення імунної реакції за час T можна скористатися, так само, як у [14], комплексним критерієм керування $I = (1/T) \int_0^T \sigma V(t) dt + \sum_{i=1}^N E_i$, де $E_i, i = \overline{1, N}$, — компоненти витрат енергії на утворення нових клітин у процесі імунної реакції, на регенерацію органа-мішені та підтримку наявних клітин імунної системи.

Слід зазначити, що у практичних ситуаціях у разі застосування різноманітних лікувальних засобів буває доволі складно з необхідною точністю передбачити реакцію імунної системи. Через це потрібно періодично оцінювати стан організму та у відповідний спосіб коригувати як концентрацію, так і частоту введення лікувальних засобів. У цьому разі керування процесом захворювання доцільно, на наш погляд, здійснювати з використанням наведеного у [15] підходу до побудови критерію дискретного адаптивного керування. Ідея цього підходу є такою. Спочатку з тих чи інших міркувань знаходять траєкторію так званої «ідеальної» імунної відповіді, яку представляють у вигляді набору точок $V(t_i) = V_i^*, i = \overline{1, N}$. Далі з множини кусково-сталих на відрізку $[0, T]$ функцій $U = \{u(t) : u(t) = u_{i-1} \in [0, B], t \in [t_{i-1}, t_i), i = \overline{1, N}, u(T) = u_{N-1}\}$ шляхом послідов-

ного інтегрування вихідної модельної задачі з керуванням на кожному проміжку $[t_{i-1}, t_i]$, $i = 1, \dots, N$, для фіксованих значень u_{i-1} знаходять функцію керування $u(t)$, яка мінімізує функцію $\Phi(u_{i-1}) = V(u_{i-1}, t_i) - V_i^*$.

Згідно з описаною ідеєю застосування біостимуляторів для керування імунним захистом в умовах хронічного захворювання можна очікувати, що в результаті «відволікання» імунної системи на знешкодження в організмі штучно введені (описані у моделі (1), (2) функцією керування u_{V_2}) спеціальних біостимуляторів кількість збудників хронічного захворювання зросте природним чином. Ця кількість з часом зумовить щодо себе значно сильнішу реакцію імунної системи, яка, за очікуваннями, може навіть забезпечити одужання. Проте у разі урахування природного логістичного обмеження на розмноження вірусів та виробництво антитіл, можна й не досягти необхідної для очікуваної імунної реакції кількості антигенів. Через це у модель (1), (2) додано ще одну функцію керування u_{F_1} , яка описує введення в організм донорських антитіл. Отже, представимо дискретне адаптивне керування імунною реакцією організму на збудників хронічного захворювання в умовах біостимуляції у вигляді такої процедури. Спочатку на кожному проміжку $[t_{i-1}, t_i]$, $i = 1, \dots, N$, знаходимо $(u_{V_2})_{i-1}$ за умови $(u_{F_1})_{i-1} = 0$. Якщо у результаті такого керування на цьому етапі забезпечено рівність $V_1((u_{V_2})_{i-1}, (u_{F_1})_{i-1}, t_i) = V_i^*$, то переходимо до наступного проміжку. В іншому разі фіксуємо вже знайдене значення $(u_{V_2})_{i-1}$ та шукаємо значення $(u_{F_1})_{i-1}$, яке мінімізує функцію $V_1((u_{V_2})_{i-1}, (u_{F_1})_{i-1}, t_i) - V_i^* \rightarrow \min$. Так само, як у [15], вважаємо, що функції керування u_{V_2} та u_{F_1} є обмеженими: $0 \leq u_{V_2} \leq B_1$, $0 \leq u_{F_1} \leq B_2$.

РЕЗУЛЬТАТИ ЧИСЛОВИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ

Як зазначено раніше, введення в організм досить великих доз біостимуляторів в умовах хронічного захворювання здатне суттєво знизити потужність імунної відповіді на збудників цього захворювання та змінити динаміку його перебігу. Через це комп'ютерне моделювання було орієнтоване на дослідження особливостей перебігу вірусних захворювань в умовах застосування біостимуляторів з урахуванням дифузійних збурень, різних зосереджених впливів, а також логістичної динаміки зростання популяції вірусів та виробництва антитіл відповідної специфічності.

Вплив дифузійного «розсіювання» на розвиток хронічного захворювання в умовах біостимуляції продемонстровано на рис. 1. Тут представлено випадок введення біостимулятора V_2 в епіцентр зараження у момент часу $t_{V_2} = 150$. У моделі згідно з очікуваннями урахування ефекту дифузійного «розсіювання» зумовило зниження темпу розвитку хронічного захворювання та «гостроту» його перебігу. Введення біостимулятора після переходу хронічного захворювання у стаціонарний стан, як передбачено в [1], здатне суттєво «загострити» раніше стабілізований перебіг цього захворювання. Після цього різкого зростання спостерігається значне зниження концентрації антигенів (як демонструє модель), що забезпечує створення сприятливих умов для ефективного застосування інших лікувальних процедур та засобів. Проте слід зазначити, що за результатами проведених нами комп'ютерних експериментів введення самих лише біостимуляторів в умовах дифузійного «розсіювання» не спричиняє, як це допущено в [1], таку ж потужну імунну реакцію, яка здатна забезпечити повне одужання організму чи принаймні більш легкий перебіг захворювання у стаціонарному стані. Введення біостимуляторів, зосереджене в деякій зоні, не забезпечує необхідного рівня прогностичного стимулювання імунної реакції у всьому середо-

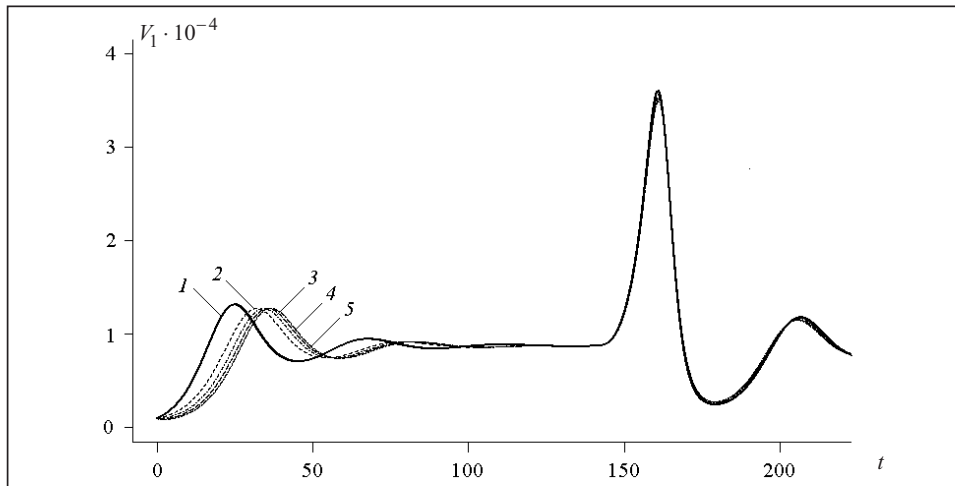


Рис. 1. Динаміка концентрації антигенів хронічного захворювання в епіцентрі зараження в умовах застосування біостимуляторів для різної інтенсивності дифузійного «розсіювання»: $\varepsilon = 0.0$ (крива 1), $\varepsilon = 0.025$ (крива 2), $\varepsilon = 0.050$ (крива 3), $\varepsilon = 0.075$ (крива 4), $\varepsilon = 0.100$ (крива 5)

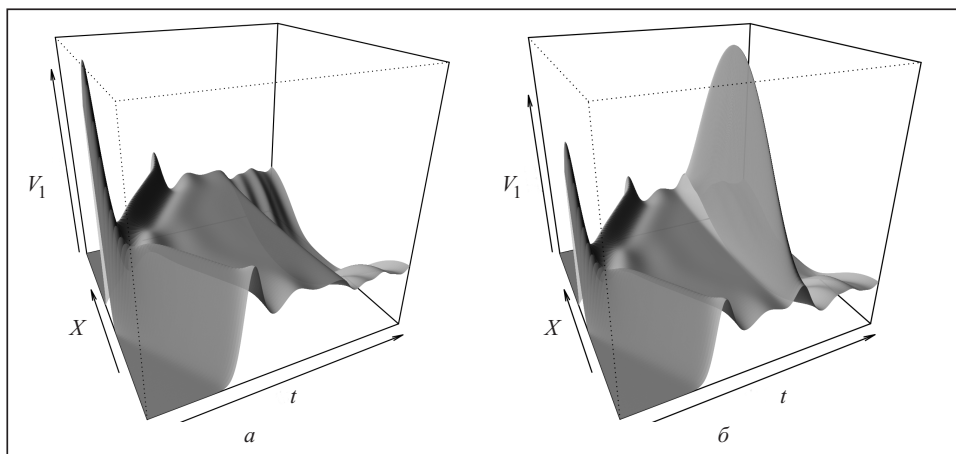


Рис. 2. Просторово-часова динаміка концентрації антигенів за наявності кількох джерел донорських антитіл та відсутності джерела біостимуляторів (а); наявності джерела біостимуляторів (б)

вищі організму. Після знешкодження біостимуляторів процес хронічного захворювання в зоні їхнього введення внаслідок дифузійного «перерозподілу» антигенів з «периферійних» зон відновлюється та з часом стабілізується на рівні попереднього стаціонарного стану.

Одним з ефективних способів лікування вірусних інфекцій є введення в організм донорських антитіл (зокрема, шляхом впорскування відповідного медичного препарату через шприц). На рис. 2 представлено просторово-часові динаміки концентрації антигенів за наявності чотирьох джерел донорських антитіл (зосереджених в епіцентрі зараження у моменти часу $t_{F_{1(1)}} = 180$, $t_{F_{1(2)}} = 200$, $t_{F_{1(3)}} = 220$, $t_{F_{1(4)}} = 235$) та відсутності (рис. 2, а) і наявності (рис. 2, б) джерела біостимуляторів (зосередженого також в епіцентрі зараження у момент часу $t_{V_2} = 150$). У моделі момент часу для «введення» донорських антитіл вибрано з урахуванням умови максимального зниження концентрації антигенів внаслідок дії імунної реакції, посиленої біостимуляцією. Цей вибір дає змогу досягнути бажаного ефекту за допомогою більш ощадливих процедур імунотерапії. Згідно з очікуваннями наявні донорські антитіла в зоні їхнього введення забезпечують зниження концентрації антигенів практично до нуля. Проте на «периферії» зон введення донорських антитіл концентрація антигенів

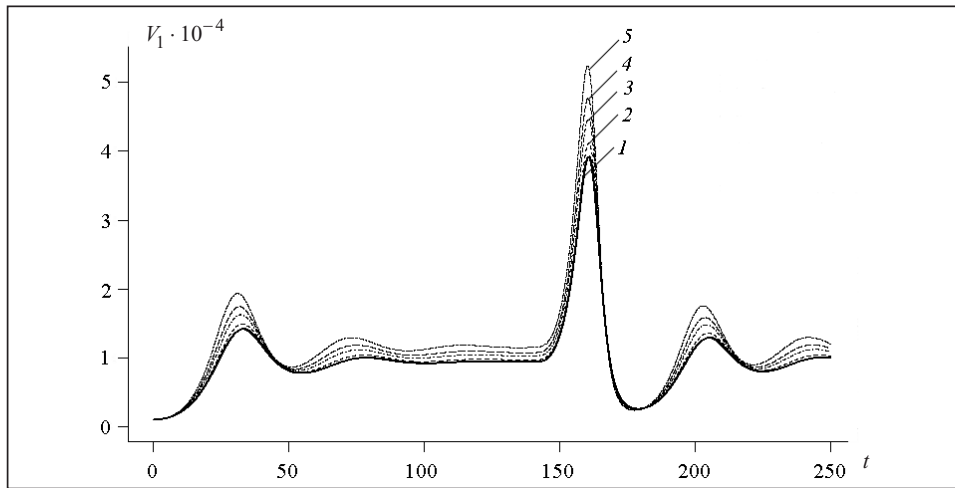


Рис. 3. Динаміка антигенів хронічного захворювання в епіцентрі зараження для різних значень рівня логістичного обмеження C_1^{**} : $C_1^{**} = 50$ (крива 1), $C_1^{**} = 40$ (крива 2), $C_1^{**} = 30$ (крива 3), $C_1^{**} = 25$ (крива 4), $C_1^{**} = 20$ (крива 5)

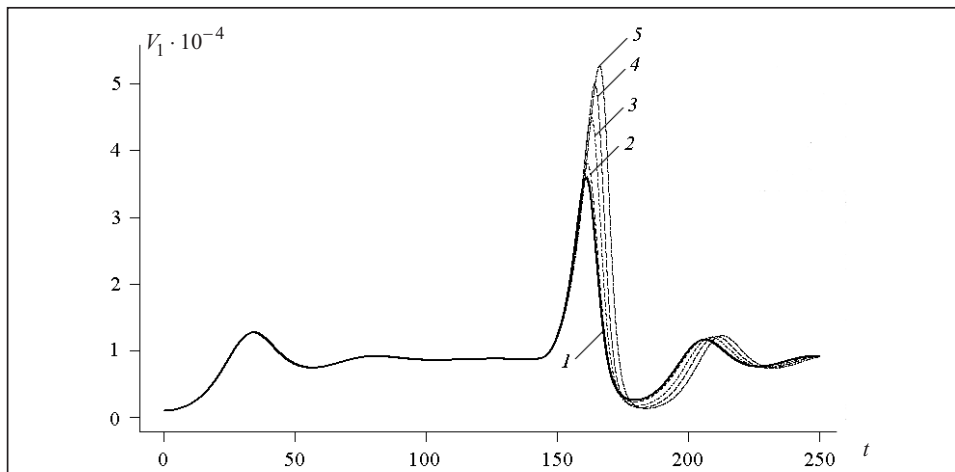


Рис. 4. Динаміка антигенів хронічного захворювання в епіцентрі зараження для різних значень максимальної концентрації імунних клітин C_2^{**} : $C_2^{**} = 50$ (крива 1), $C_2^{**} = 40$ (крива 2), $C_2^{**} = 30$ (крива 3), $C_2^{**} = 25$ (крива 4), $C_2^{**} = 20$ (крива 5)

залишається досить високою, особливо у разі відсутності біостимуляції. Отже, для того, щоб застосування процедур імунотерапії було ефективним, потрібно забезпечити умови знешкодження антигенів у всьому середовищі організму.

Вплив модельного рівня обмеженості логістичної динаміки синтезування антитіл, специфічних до антигенів, на перебіг хронічного захворювання представлено на рис. 3. Як і треба було сподіватися, коли рівень максимально можливої кількості імунологічних клітин відповідної специфічності знижується, прогнозована «гострота» перебігу хронічного захворювання зростає та стабілізується за більш високих концентрацій антигенів.

Водночас результати комп'ютерного моделювання свідчать про те, що застосування біостимуляторів за низького рівня C_1^{**} здатне спричинити значно більше підвищення концентрації антигенів, ніж за його звичайного рівня. Отже, якщо не врахувати зазначений ефект, це може призвести до ураження органа-мішені, яке перевершує очікуване, та до відповідного зниження потужності імунної відповіді. Подібний ефект спостерігається і у разі зниження рівня максимально можливої кількості імунних клітин, специфічних до елементів біости-

мулятора (рис. 4). Проте, на відміну від попереднього випадку, стаціонарний рівень концентрації антигенів не підвищується.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено узагальнення математичної моделі керованого процесу вірусної інфекції в умовах біостимуляції і зосереджених впливів імунотерапії з урахуванням дифузійних збурень та логістичного обмеження популяційної динаміки антигенів і антитіл. Обчислювальний алгоритм розв'язання вихідної сингулярно збуреної задачі із запізненням представлено у вигляді ефективної покрокової процедури чисельно-асимптотичного наближення її розв'язку.

Представлено результати комп'ютерного моделювання, які демонструють особливості застосування зосередженого керованого комплексного впливу біостимуляції та імунотерапії на розвиток процесу хронічного захворювання в умовах системної дії дифузійного «розсіювання» та логістичних обмежень популяційної динаміки вірусних елементів і антитіл. Наведені результати, поміж іншим, свідчать про те, що в умовах дифузійного «розсіювання» недостатньо застосовувати лише біостимуляцію для забезпечення одужання організму чи принаймні більш легкого перебігу захворювання у стаціонарному стані. Також продемонстровано, що за низького рівня обмеження логістичної динаміки синтезування антитіл прогнозна концентрація антигенів збільшується до більш високого рівня. Якщо не врахувати зазначений ефект, це може призвести до ураження органа-мішені, яке перевершує очікуване, та в результаті зумовити ослаблення імунної реакції. Наголошено на тому, що на практиці під час прийняття рішень щодо лікування хронічних захворювань доцільно застосовувати дискретну процедуру адаптивного автоматичного керування імунною реакцією з комплексним використанням біостимуляції та імунотерапії.

Одним з напрямків майбутніх досліджень є розвиток пропонованого підходу прогнозування керованого процесу біінфекції з урахуванням дифузійних збурень, конвекції, температурної реакції організму в умовах зосередженого впливу біостимулювання та фармакотерапії, зокрема, на основі більш загальних моделей противірусної і протибактеріальної імунної відповіді [1]. Ще одним перспективним напрямком досліджень є урахування нелокальних явищ з використанням дробово-диференційного підходу [16, 17], керування імпульсними системами в конфліктних ситуаціях та конфліктно-керованих ігор із запізненням [18, 19].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Marchuk G.I. 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. 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>.
3. Барановский 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.
4. Барановский С.В., Бомба А.Я., Ляшко С.И. Моделирование влияния дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання з урахуванням конвекції та імунотерапії. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2021. № 3. С. 17–25. <https://doi.org/10.15407/dopovidi.2021.03.003>.
5. Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Infectious disease model generalization based on diffuse perturbations under conditions of body's temperature reaction. *Computers in Biology and Medicine*. 2022. Vol. 146. 105561. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105561>.
6. Барановський С.В., Бомба А.Я., Ляшко С.І. Узагальнення моделі противірусної імунної відповіді для комплексного урахування дифузійних збурень, температурної реакції організму та логістичної популяційної динаміки антигенів. *Кібернетика та системний аналіз*. 2022. Т. 58, № 4. С. 94–111.

7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. Skopetskii V.V., Malachivskii P.S. Chebyshev approximation of functions by the sum of a polynomial and an expression with a nonlinear parameter and endpoint interpolation. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2009. Vol. 45, N 1. P. 58–68. <https://doi.org/10.1007/s10559-009-9078-4>.
11. Malachivskyy P.S., Pizyur Y.V., Andrunyk V.A. Chebyshev approximation by the sum of the polynomial and logarithmic expression with Hermite interpolation. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2018. Vol. 54, N 5. P. 765–770. <https://doi.org/10.1007/s10559-018-0078-0>.
12. Погожев И.Б. Применение математических моделей заболеваний в клинической практике. Под ред. Г.И. Марчука. Москва: Наука, 1988. 192 с.
13. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 293 с.
14. Болодурина И.П., Луговскова Ю.П. Оптимальное управление иммунологическими реакциями организма человека. *Проблемы управления*. 2009. № 5. С. 44–52.
15. Русаков С.В., Чирков М.В. Математическая модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа. *Проблемы управления*. 2012. № 6. С. 45–50.
16. Bulavatsky V.M. Some boundary-value problems of filtration dynamics corresponding to models of fractional diffusion of distributed order. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2022. Vol. 58, N 1. P. 65–76. <https://doi.org/10.1007/s10559-022-00436-3>.
17. Bulavatsky V.M., Bohaienko V.O. Boundary-value problems for space-time fractional differential filtration dynamics in fractured-porous media. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2022. Vol. 58, N 3. P. 358–371. <https://doi.org/10.1007/s10559-022-00468-9>.
18. 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, N 9. P. 1–11.
19. Chikrii A., Petryshyn R., Cherevko I., Bigun Ya. Method of resolving functions in the theory of conflict-controlled processes. In: *Advanced Control Techniques in Complex Engineering Systems: Theory and Applications*. Kondratenko Yu.P., Chikrii A.A., Gubarev V.F., Kacprzyk J. (Eds.). Studies in Systems, Decision and Control. 2019. Vol. 203. P. 3–33.

S.V. Baranovsky, A.Ya. Bomba

GENERALIZING THE INFECTIOUS DISEASE MODEL TAKING INTO ACCOUNT DIFFUSION PERTURBATIONS, LOGISTICS DYNAMICS, AND BIOSTIMULATION

Abstract. A mathematical model of biinfection is generalized for the conditions of concentrated automated control, taking into account diffusion perturbations, biostimulation, and logistic dynamics of viral elements and antibodies. The solution of the original singularly perturbed problem with a delay is presented as an appropriately adapted stepwise numerically asymptotic approximation procedure. The results of the computer experiments are presented. They demonstrate the peculiarities of the influence of biostimulation and immunotherapy on the development of a chronic disease, taking into account the diffuse “scattering” and logistic population dynamics of viruses and antibodies. It is shown that under conditions of diffusion “scattering,” only biostimulation is not sufficient to obtain the desired therapeutic effect in a stationary state. It is emphasized that in practical situations of making a decision regarding the treatment of chronic diseases, it is advisable to use a discrete procedure of adaptive automatic control of the immune response with the complex use of biostimulation and immunotherapy.

Keywords: infectious disease model, biostimulation, dynamic systems with delay, asymptotic methods, singularly perturbed problems, concentrated influences, logistics dynamics.

Надійшла до редакції 20.09.2022