

С.В. БАРАНОВСЬКИЙ

Інститут автоматичної, кібернетики і обчислювальної техніки Національного університету водного господарства та природокористування, Рівне, Україна,
e-mail: svbaranovsky@gmail.com.

А.Я. БОМБА

Інститут автоматичної, кібернетики і обчислювальної техніки Національного університету водного господарства та природокористування, Рівне, Україна,
e-mail: abomba@ukr.net.

УЗАГАЛЬНЕННЯ МОДЕЛІ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ДЛЯ ВРАХУВАННЯ СОРБЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В УМОВАХ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ

Анотація. Узагальненням базової моделі інфекційного захворювання з використанням ідей моделювання процесів адсорбційного масоперенесення та теорії збурень побудовано математичну модель динаміки вірусної інфекції в умовах адсорбційної терапії з урахуванням дифузійних збурень. На основі синтезу покрокової процедури, асимптотичного та чисельних методів запропоновано обчислювальну технологію, яка забезпечує поетапне наближення розв'язку модельної сингулярно збуреної задачі із запізненням як збурення розв'язків відповідних вироджених задач без запізнення. Наведено результати комп'ютерного моделювання, що ілюструють прогностичний внесок адсорбційної терапії у процес нейтралізації вірусних елементів в організмі людини. Зазначено, що ефективність дії адсорбентів визначатиметься, зокрема, часом їхнього введення, що важливо враховувати під час прийняття рішень щодо застосування відповідної додаткової терапії у програмі лікування.

Ключові слова: модель інфекційного захворювання, сорбційна терапія, динамічні системи із запізненням, асимптотичні методи, сингулярно збурені задачі, зосереджені впливи.

ВСТУП

Підвищення ефективності застосування та персоналізація розроблених програм лікування вірусних інфекцій зумовлює потребу якісного прогнозування динаміки захворювання в умовах застосування різного виду терапій залежно від стану організму людини та форми і стадії захворювання. Наведені в [1] базова модель інфекційного захворювання та модель протівірусної імунної відповіді здатні забезпечити прогнозування загальних закономірностей перебігу вірусного захворювання з урахуванням гуморального та клітинного типів імунітету. Розширення меж застосування таких моделей для прогнозування динаміки інфекційного захворювання з урахуванням впливу інших механізмів захисту організму, зокрема зовнішніх, керувальних терапевтичних впливів та умов, просторових ефектів тощо зумовлює необхідність розроблення їхніх відповідних модифікацій та узагальнень.

У роботі [2] на прикладі модифікації базової моделі інфекційного захворювання запропоновано підхід для врахування впливу дифузійних збурень діючих факторів на розвиток процесу. Тут також показано, що врахування ефектів дифузійного «розсіювання» таких діючих факторів на організм призводить до зниження їхніх прогностичних концентрацій в епіцентрі зараження, а отже, і до загострення перебігу захворювання. В [3] базову модель інфекційного захворювання узагальнено для врахування впливу дифузійних збурень в умовах температурної реакції організму.

Окрім модифікацій, які забезпечують урахування різних просторових ефектів та механізмів захисту організму, важливим також є розроблення спеціальних узагальнень базових моделей для надійного прогнозування перебігу інфекційного захворювання в умовах фармако-, імунно- та інших видів те-

рапій, які застосовують у медичній практиці. У [4, 5] запропоновано узагальнення базової моделі вірусної інфекції з урахуванням дифузійних збурень та різних зосереджених впливів, які забезпечують прогнозування динаміки захворювання в умовах введення в організм ін'єкційних розчинів як шприцом, так і через крапельницю.

Медична практика [6] засвідчує ефект посилення дії лікувальних терапій за їхнього комплексного застосування з сорбційними методами. Зазначимо, що механізми дії сорбентів і препаратів фармакотерапії мають істотні відмінності. Зокрема, сорбенти не розчиняються і не потрапляють у кровообіг, а після накопичення і зв'язування токсинів вони зазвичай природним чином виводяться із організму. У сучасній медичній практиці застосовують сорбенти різних типів, які різняться як за лікарською формою, так і за фізичними властивостями, хімічною структурою, механізмом сорбції та селективністю. Наприклад, дія препаратів з адсорбційним механізмом поглинання (таких, як силікагель, активоване вугілля чи пористі смоли) залежить від дифузії речовини у пори цих сорбентів та подальшим їхнім виведенням із організму. Більшість такого типу сорбентів не є дієвими для конкретних токсинів чи метаболітів. У пористій структурі фіксуються ті елементи речовини, які можуть утримуватись на поверхні сорбенту і розміри відповідних молекул дають змогу проникати у малі, середні чи великі пори.

Метою цієї роботи є узагальнення моделі вірусної інфекції для врахування дифузійних збурень, зосереджених впливів в умовах сорбційної терапії.

УЗАГАЛЬНЕНА МОДЕЛЬ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ В УМОВАХ СОРБЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Ефективність процесу поглинання адсорбентом токсинів, вірусних чи інших патогенних елементів значною мірою залежить від його пористості. Частинки адсорбентів відрізняються одна від одної як за структурою, так і за розміром пор. Наприклад, частинки активованого вугілля мають мікропори радіусом до 1.5 нм, мезопори — від 1.6 до 200 нм та макропори — більше 200 нм. До того ж, пори різного розміру мають і різну адсорбційну здатність для різних молекулярних сполук. Зокрема, великі білкові молекули, токсини, віруси, розміри яких більші за 1.5 нм, не можуть потрапити у мікропори. Такі сорбати проникають та утримуються у мезопорах адсорбента. У макропорах має місце сорбція надмолекулярних структур і клітин, проте здебільшого вони забезпечують транспортування молекул невеликого розміру до поверхні адсорбуючих мікро- та мезопор. Зазначені відмінності умов перебігу процесу дифузії сорбату в мікро-, мезо- та макропорах, а також необхідність урахування специфічних характеристик адсорбенту та особливостей його взаємодії з сорбатом зумовлює застосування достатньо складного математичного опису адсорбційних процесів.

Зазначимо, що з огляду на перспективність застосування сучасних кіберфізичних нанопористих систем для поглинання шкідливих викидів вуглецевих сполук технічними об'єктами, для опису процесів дифузійно-адсорбційного масоперенесення в пористих каталітичних (біпористих) середовищах розроблено моделі, які забезпечують можливість урахування впливу масоперенесення на рівні частинок. Зокрема, процес однокомпонентного адсорбційного масоперенесення в каталітичному середовищі частинок мікропористої структури (в деякому зразку довжиною l) описано такою системою диференціальних рівнянь [7, 8]:

$$c'_t = D_{\text{inter}} c''_{zz} - \theta_{\text{intra}} (q'_r)_{r=R}, \quad q'_t = D_{\text{intra}} (q''_{rr} + 2/r \cdot q'_r)$$

за умов

$$c(z, 0) = 0, \quad q(z, r, 0) = 0, \quad c(l, t) = c_\infty, \quad q(z, R, t) = k \cdot c(z, t),$$

$$c'_z(z, t)|_{z=0} = 0, \quad q'_r(z, r, t)|_{r=0} = 0,$$

де перше рівняння описує масоперенесення у міжчастинковому просторі, а друге — внутрішньочастинкове масоперенесення з концентрацією $q(z, r, t)$, яка залежить від концентрації $c(z, t)$; R — радіус мікропористих частинок.

Зважаючи на спорідненість дифузійних механізмів масоперенесення вуглецевих сполук у мікро- та нанопористих каталітичних середовищах з механізмом поглинання адсорбентом токсинів, вірусних чи інших патогенних елементів в організмі застосуємо ідею такого підходу під час побудови узагальнення моделі інфекційного захворювання з урахуванням впливу адсорбційної терапії. Також обмежимося урахуванням процесу адсорбції в мезопорах. Отже, опишемо модельну динаміку діючих факторів вірусної інфекції з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів в умовах сорбційної терапії такою знерозміреною сингулярно збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \omega_V + \beta V - \gamma FV + \varepsilon D_V \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} \right) - \delta^2 D_W^* \left(\frac{\partial W}{\partial n} \right) \Big|_{\partial G_*(x, y, z)},$$

$$\frac{\partial W}{\partial t} = \delta^2 D_W \left(\frac{\partial^2 W}{\partial \tilde{x}^2} + \frac{\partial^2 W}{\partial \tilde{y}^2} + \frac{\partial^2 W}{\partial \tilde{z}^2} \right),$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \xi(m) \cdot \alpha \cdot F(t - \tau) \cdot V(t - \tau) - \mu_C (C - C^*) + \varepsilon^2 D_C \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right), \quad (1)$$

$$\frac{\partial F}{\partial t} = \omega_F + \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) \cdot F + \varepsilon D_F \left(\frac{\partial^2 F}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial z^2} \right),$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \sigma \cdot V - \mu_m m + \varepsilon^2 D_m \left(\frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 m}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 m}{\partial z^2} \right)$$

за умов

$$V(x, y, z, \tilde{t}) = V^0(x, y, z, \tilde{t}), \quad F(x, y, z, \tilde{t}) = F^0(x, y, z, \tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0,$$

$$C(x, y, z, 0) = C^0(x, y, z), \quad m(x, y, z, 0) = m^0(x, y, z), \quad L\Omega|_{\partial \tilde{G}} = 0, \quad (2)$$

$$W(x, y, z, \tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}, 0) = 0, \quad W(x, y, z, \tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}, t) \Big|_{\partial G_*(x, y, z)} = \kappa \cdot V(x, y, z, t),$$

де $V(x, y, z, t)$, $F(x, y, z, t)$, $C(x, y, z, t)$, $m(x, y, z, t)$ — відповідно концентрації антигенів, специфічних їм імунних агентів, імунних клітин, які продукують ці імунні агенти та значення відносної характеристики ураження органу-мішені в момент часу t у точці (x, y, z) деякого обмеженого мезопористого середовища $\tilde{G}$ (рис. 1); $W(x, y, z, \tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}, t)$ — концентрації антигенів в опуклих областях мікропористих частинок (характерних околах точок (x, y, z) (див. рис. 1)), які опишемо у вигляді $G_*(x, y, z) = \{(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}): F_*((\tilde{x} - x), (\tilde{y} - y), (\tilde{z} - z), R) \leq 0\}$; $\partial G_*(x, y, z) = \{(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}): F_*((\tilde{x} - x), (\tilde{y} - y), (\tilde{z} - z), R) = 0\}$ — поверхня, що обмежує G_* ; R — деяка усереднена відстань від точки (x, y, z) до поверхні ∂G_* ; $F_*((\tilde{x} - x), (\tilde{y} - y), (\tilde{z} - z), R)$ — достатньо гладка функція; $\kappa > 0$ — константа адсорбційної рівноваги; β — темп розмноження антигенів; γ — коефіцієнт,

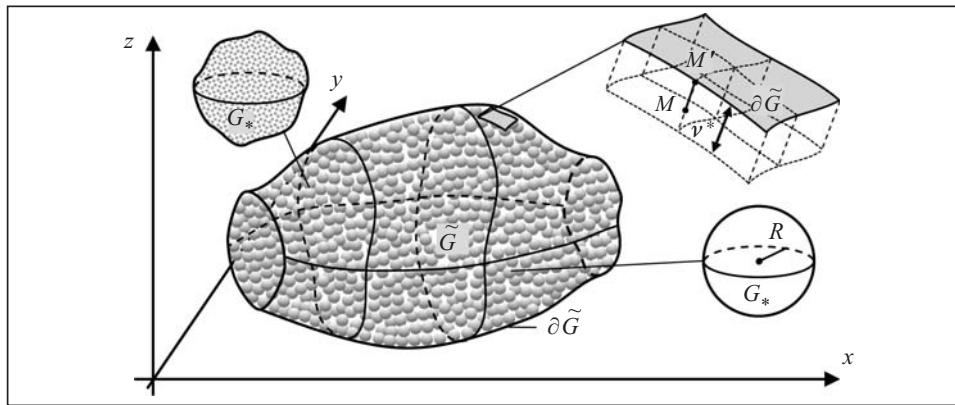


Рис. 1. Мезопористе середовище $\tilde{G}$

що визначає результат взаємодії антигенів з антитілами; τ — запізнення в часі; μ_c — величина, обернена до тривалості життя плазматичних клітин; α — коефіцієнт стимулювання імунної системи; C^* — концентрація імунних клітин у здоровому організмі; ρ — швидкість виробництва власних антитіл однією плазматичною клітиною; μ_f — величина, обернена до тривалості існування антитіл; η — витрати антитіл на нейтралізацію одного антигена; σ — темп ураження клітин органу-мішені; μ_m — швидкість відновлення органу-мішені; εD_V , $\delta^2 D_W$, εD_F , $\varepsilon^2 D_C$, $\varepsilon^2 D_m$ — коефіцієнти дифузійного перерозподілу відповідно антигенів в організмі та в мезопорах частинок сорбенту, антитіл, плазматичних та уражених клітин; $\delta^2 D_W^*$ — коефіцієнт, що характеризує вплив дифузійного перерозподілу антигенів у мікропорах частинок сорбенту на їхній дифузійний перерозподіл в організмі; ε, δ — малі параметри, які характеризують незначний вплив дифузійних компонент порівняно з іншими складовими процесу; $C^0(x)$, $m^0(x)$, $V^0(x, \tilde{t})$, $F^0(x, \tilde{t})$ — обмежені достатньо гладкі функції; L — оператор граничних умов (I-го, II-го, чи III-го роду); $\Omega = (V, C, F, m)$. Функцію $\xi(m)$ використовують для врахування ефекту зниження ефективності функціонування імунного органу у разі його значного ураження, а функції $\omega_V(x, t)$, $\omega_F(x, t)$ — для опису, зокрема, зосереджених змін концентрацій антигенів та антитіл [4, 5].

У випадку, коли частинки сорбенту можна представити як кулі радіуса R , задача (1), (2) має вигляд [9, 10]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= \omega_V + \beta V - \gamma FV + \varepsilon D_V \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} \right) - \delta^2 D_W^* \left(\frac{\partial W}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}, \\ \frac{\partial W}{\partial t} &= \delta^2 D_W \left(\frac{\partial^2 W}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial W}{\partial r} \right), \\ \frac{\partial C}{\partial t} &= \xi(m) \cdot \alpha \cdot F(t - \tau) \cdot V(t - \tau) - \mu_C (C - C^*) + \varepsilon^2 D_C \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right), \\ \frac{\partial F}{\partial t} &= \omega_F + \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) \cdot F + \varepsilon D_F \left(\frac{\partial^2 F}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial z^2} \right), \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \sigma \cdot V - \mu_m m + \varepsilon^2 D_m \left(\frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 m}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 m}{\partial z^2} \right) \end{aligned} \quad (3)$$

за умов

$$\begin{aligned} C(x, y, z, 0) &= C^0(x, y, z), \quad m(x, y, z, 0) = m^0(x, y, z), \\ V(x, y, z, \tilde{t}) &= V^0(x, y, z, \tilde{t}), \quad F(x, y, z, \tilde{t}) = F^0(x, y, z, \tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0, \\ W(x, y, z, r, 0) &= 0, \quad \frac{\partial W(x, y, z, 0, t)}{\partial r} = 0, \quad W(x, y, z, R, t) = \kappa \cdot V(x, y, z, t). \end{aligned} \quad (4)$$

ЧИСЕЛЬНО-АСИМПТОТИЧНА ПРОЦЕДУРА ПОЕТАПНОГО НАБЛИЖЕННЯ РОЗВ'ЯЗКУ

Розв'язок задачі (3), (4) в області $G = \{(x, y, z, t) : (x, y, z) \in \tilde{G}, 0 < t \leq T < \infty\}$ знайдемо, аналогічно до [4, 5], методом кроків як послідовність розв'язків задач без запізнення на проміжках $k\tau \leq t \leq (k+1)\tau$ ($k = 0, 1, \dots$):

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_k}{\partial t} &= \omega_V + \beta V_k - \gamma F_k V_k + \varepsilon D_V \left(\frac{\partial^2 V_k}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_k}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_k}{\partial z^2} \right) - \delta^2 D_W^* \left(\frac{\partial W_k}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}, \\ \frac{\partial W_k}{\partial t} &= \delta^2 D_W \left(\frac{\partial^2 W_k}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial W_k}{\partial r} \right), \end{aligned}$$

$$\frac{\partial C_k}{\partial t} = \xi(m_k) \alpha \cdot \Psi_k - \mu_C (C_k - C^*) + \varepsilon^2 D_C \left(\frac{\partial^2 C_k}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_k}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C_k}{\partial z^2} \right), \quad (5)$$

$$\frac{\partial F_k}{\partial t} = \omega_F + \rho C_k - (\mu_f + \eta \gamma V_k) \cdot F_k + \varepsilon D_F \left(\frac{\partial^2 F_k}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 F_k}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 F_k}{\partial z^2} \right),$$

$$\frac{\partial m_k}{\partial t} = \sigma V_k - \mu_m m_k + \varepsilon^2 D_m \left(\frac{\partial^2 m_k}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 m_k}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 m_k}{\partial z^2} \right);$$

$$C_k(x, y, z, k\tau) = C_{k-1}(x, y, z, k\tau), \quad m_k(x, y, z, k\tau) = m_{k-1}(x, y, z, k\tau),$$

$$V_k(x, y, z, k\tau) = V_{k-1}(x, y, z, k\tau), \quad F_k(x, y, z, k\tau) = F_{k-1}(x, y, z, k\tau), \quad (6)$$

$$W_k(x, y, z, r, k\tau) = W_{k-1}(x, y, z, r, k\tau), \quad \frac{\partial W_k(x, y, z, 0, t)}{\partial r} = 0,$$

$$W_k(x, y, z, R, t) = \kappa \cdot V_k(x, y, z, t), \quad k\tau < t \leq (k+1)\tau,$$

де

$$C_{-1}(x, y, z, 0) = C^0(x, y, z), \quad m_{-1}(x, y, z, 0) = m^0(x, y, z),$$

$$V_{-1}(x, y, z, 0) = V^0(x, y, z, 0), \quad F_{-1}(x, y, z, 0) = F^0(x, y, z, 0), \quad W_{-1}(x, y, z, r, 0) = 0,$$

$$\Psi_0 = F^0(x, y, z, t - \tau) \cdot V^0(x, y, z, t - \tau),$$

$$\Psi_k = F_{k-1}(x, y, z, t - \tau) \cdot V_{k-1}(x, y, z, t - \tau) \quad (k = 1, 2, \dots).$$

Для забезпечення потрібного рівня гладкості такого розв'язку накладемо додаткові умови узгодження відповідних часткових розв'язків у моменти часу $\tau, 2\tau, \dots$ [4, 5].

Оскільки на кожному проміжку $k\tau \leq t \leq (k+1)\tau$ ($k = 0, 1, \dots$) маємо сингулярно збуджені задачі, то наближення їхніх розв'язків знайдемо, як і в [2–5], методом збуджень. Для цього, зважаючи на наявність в задачах (5), (6) двох малих параметрів: ε, δ , представимо ці розв'язки формально у вигляді таких асимптотичних рядів [11]:

$$\begin{aligned}
V_k &= \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i \varepsilon^{i-j} \delta^j V_{k(i-j,j)}(x, y, z, t) + \Pi_{kn}^V(\varphi, \psi, \zeta, t) + R_n^V(x, y, z, t, \delta, \varepsilon), \\
C_k &= \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i \varepsilon^{i-j} \delta^j C_{k(i-j,j)}(x, y, z, t) + \Pi_{kn}^C(\varphi, \psi, \zeta, t) + R_n^C(x, y, z, t, \delta, \varepsilon), \\
F_k &= \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i \varepsilon^{i-j} \delta^j F_{k(i-j,j)}(x, y, z, t) + \Pi_{kn}^F(\varphi, \psi, \zeta, t) + R_n^F(x, y, z, t, \delta, \varepsilon), \\
m_k &= \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i \varepsilon^{i-j} \delta^j m_{k(i-j,j)}(x, y, z, t) + \Pi_{kn}^m(\varphi, \psi, \zeta, t) + R_n^m(x, y, z, t, \delta, \varepsilon), \\
W_k &= \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i \varepsilon^{i-j} \delta^j W_{k(i-j,j)}(x, y, z, r, t) + R_n^W(x, y, z, r, t, \delta, \varepsilon),
\end{aligned}$$

де $R_n^V, R_n^C, R_n^F, R_n^m, R_n^W$ — відповідні залишкові члени ($0 < t \leq T < \infty$); $V_{k(i-j,j)}, C_{k(i-j,j)}, F_{k(i-j,j)}, m_{k(i-j,j)}, W_{k(i-j,j)}$ ($j=0, \dots, i; i=0, \dots, n$) — шукані функції (члени асимптотики); $\Pi_{kn}^V, \Pi_{kn}^C, \Pi_{kn}^F, \Pi_{kn}^m$ — примежові функції в околі $\partial \tilde{G}$ (поверхні, що обмежує мікропористе середовище $\tilde{G}$ (див. рис. 1)); ζ — відповідним чином розтягнута змінна [11]; φ, ψ — параметри задання $\partial \tilde{G}$. Зазначимо, що тут вибір кількості членів ряду n цілком природно узгоджувати з допустимим та заданим порядком точності n^* такого наближення. Наведемо параметри ε, δ у нормалізованому вигляді: $\varepsilon = \varepsilon^* \cdot 10^{-p_\varepsilon}$ і $\delta = \delta^* \cdot 10^{-p_\delta}$, та обмежимося тими членами ряду, для яких виконується умова $(i-j)p_\varepsilon + j \cdot p_\delta \leq n^*$.

Зважаючи на те, що розмір мікропористих частинок сорбенту R є достатньо малим, виконаємо також регуляризувальне перетворення $\tilde{r} = r / \delta$ ($0 \leq \tilde{r} \leq \tilde{R} = R / \delta$) [9–11]. У результаті, наприклад, у випадку $\xi(m)=1$ для знаходження функцій $V_{k(0,0)}, C_{k(0,0)}, F_{k(0,0)}, m_{k(0,0)}, W_{k(0,0)}$ отримаємо такі задачі, які є виродженням вихідної модельної задачі (5), (6):

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_{k(0,0)}}{\partial t} &= \omega_V + \beta V_{k(0,0)} - \gamma F_{k(0,0)} V_{k(0,0)}, \\
\frac{\partial C_{k(0,0)}}{\partial t} &= \alpha \cdot \Psi_k - \mu_C (C_{k(0,0)} - C^*), \\
\frac{\partial F_{k(0,0)}}{\partial t} &= \omega_F + \rho C_{k(0,0)} - \mu_f F_{k(0,0)} - \eta \gamma F_{k(0,0)} V_{k(0,0)}, \\
\frac{\partial m_{k(0,0)}}{\partial t} &= \sigma V_{k(0,0)} - \mu_m m_{k(0,0)},
\end{aligned} \tag{7}$$

$$\begin{aligned}
C_{k(0,0)}(x, y, z, k\tau) &= C_{k-1}(x, y, z, k\tau), \quad m_{k(0,0)}(x, y, z, k\tau) = m_{k-1}(x, y, z, k\tau), \\
V_{k(0,0)}(x, y, z, k\tau) &= V_{k-1}(x, y, z, k\tau), \quad F_{k(0,0)}(x, y, z, k\tau) = F_{k-1}(x, y, z, k\tau);
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial W_{k(0,0)}}{\partial t} &= D_W \left(\frac{\partial^2 W_{k(0,0)}}{\partial \tilde{r}^2} + \frac{2}{\tilde{r}} \frac{\partial W_{k(0,0)}}{\partial \tilde{r}} \right), \\
W_{k(0,0)}(x, y, z, \tilde{R}, t) &= \kappa \cdot V_{k(0,0)}(x, y, z, t), \quad \frac{\partial W_{k(0,0)}(x, y, z, 0, t)}{\partial r} = 0, \\
W_{k(0,0)}(x, y, z, r, k\tau) &= W_{k-1}(x, y, z, r, k\tau), \quad k\tau < t \leq (k+1)\tau.
\end{aligned} \tag{8}$$

Для знаходження поправок розв'язку цієї виродженої задачі, які забезпечують урахування ефектів дифузійного розсіювання та сорбції для кожного $i=1, \dots, n$ отримуємо такі задачі:

$$\begin{aligned}\frac{\partial V_{k(i-j,j)}}{\partial t} &= \beta V_{k(i-j,j)} - \gamma(a_{k(0,0)}^1 V_{k(i-j,j)} + b_{k(0,0)}^1 F_{k(i-j,j)}) + \Phi_{k(i-j,j)}^V, \\ \frac{\partial C_{k(i-j,j)}}{\partial t} &= -\mu C_{k(i-j,j)}, \\ \frac{\partial F_{k(i-j,j)}}{\partial t} &= \rho C_{k(i-j,j)} - \mu_f F_{k(i-j,j)} - \eta \gamma(a_{k(0,0)}^1 V_{k(i-j,j)} + \\ &\quad + b_{k(0,0)}^1 F_{k(i-j,j)}) + \Phi_{k(i-j,j)}^F,\end{aligned}\quad (9)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial m_{k(i-j,j)}}{\partial t} &= \sigma V_{k(i-j,j)} - \mu_m m_{k(i-j,j)}, \\ C_{k(i-j,j)}(x, y, z, k\tau) &= 0, \quad m_{k(i-j,j)}(x, y, z, k\tau) = 0, \\ V_{k(i-j,j)}(x, y, z, k\tau) &= 0, \quad F_{k(i-j,j)}(x, y, z, k\tau) = 0; \\ \frac{\partial W_{k(i-j,j)}}{\partial t} &= D_W \left(\frac{\partial^2 W_{k(i-j,j)}}{\partial \tilde{r}^2} + \frac{2}{\tilde{r}} \frac{\partial W_{k(i-j,j)}}{\partial \tilde{r}} \right), \\ W_{k(i-j,j)}(x, y, z, \tilde{R}, t) &= \kappa \cdot V_{k(i-j,j)}(x, y, z, t), \quad \frac{\partial W_{k(i-j,j)}(x, y, z, 0, t)}{\partial r} = 0,\end{aligned}\quad (10)$$

$$W_{k(i-j,j)}(x, y, z, r, k\tau) = 0, \quad k\tau < t \leq (k+1)\tau, \quad j=0, \dots, i,$$

де $a_{k(0,0)}^1 = F_{k(0,0)}$, $b_{k(0,0)}^1 = V_{k(0,0)}$, а функції $\Phi_{k(i-j,j)}^V$, $\Phi_{k(i-j,j)}^C$, $\Phi_{k(i-j,j)}^F$, $\Phi_{k(i-j,j)}^m$ є відомими та виражаються через раніше знайдені члени асимптотики, наприклад,

$$\begin{aligned}\Phi_{k(1,0)}^V &= D_V \left(\frac{\partial^2 V_{k(0,0)}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_{k(0,0)}}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_{k(0,0)}}{\partial z^2} \right), \\ \Phi_{k(1,0)}^F &= D_F \left(\frac{\partial^2 F_{k(0,0)}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 F_{k(0,0)}}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 F_{k(0,0)}}{\partial z^2} \right), \\ \Phi_{k(0,1)}^V &= -D_W^* \left(\frac{\partial W_{k(0,0)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}, \quad \Phi_{k(0,1)}^F = 0, \quad \Phi_{k(1,0)}^C = 0, \\ \Phi_{k(0,1)}^C &= 0, \quad \Phi_{k(1,0)}^m = 0, \quad \Phi_{k(0,1)}^m = 0; \\ \Phi_{k(2,0)}^V &= -\gamma F_{k(1,0)} V_{k(1,0)} + D_V \left(\frac{\partial^2 V_{k(1,0)}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_{k(1,0)}}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_{k(1,0)}}{\partial z^2} \right), \\ \Phi_{k(2,0)}^C &= D_C \left(\frac{\partial^2 C_{k(0,0)}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{k(0,0)}}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C_{k(0,0)}}{\partial z^2} \right), \\ \Phi_{k(2,0)}^F &= -\eta \gamma F_{k(1,0)} V_{k(1,0)} + D_F \left(\frac{\partial^2 F_{k(1,0)}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 F_{k(1,0)}}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 F_{k(1,0)}}{\partial z^2} \right), \\ \Phi_{k(2,0)}^m &= D_m \left(\frac{\partial^2 m_{k(0,0)}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 m_{k(0,0)}}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 m_{k(0,0)}}{\partial z^2} \right),\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\Phi_{k(1,1)}^V &= -\gamma(F_{k(1,0)}V_{k(0,1)} + F_{k(0,1)}V_{k(1,0)}) + \\
&+ D_V \left(\frac{\partial^2 V_{k(0,1)}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_{k(0,1)}}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_{k(0,1)}}{\partial z^2} \right) - D_W^* \left(\frac{\partial W_{k(1,0)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}, \\
\Phi_{k(1,1)}^m &= 0, \quad \Phi_{k(1,1)}^C = 0, \\
\Phi_{k(1,1)}^F &= -\eta\gamma(F_{k(1,0)}V_{k(0,1)} + F_{k(0,1)}V_{k(1,0)}) + D_F \left(\frac{\partial^2 F_{k(0,1)}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 F_{k(0,1)}}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 F_{k(0,1)}}{\partial z^2} \right), \\
\Phi_{k(0,2)}^V &= -\gamma F_{k(0,1)}V_{k(0,1)} - D_W^* \left(\frac{\partial W_{k(0,1)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}, \quad \Phi_{k(0,2)}^C = 0, \\
\Phi_{k(0,2)}^F &= -\eta\gamma F_{k(0,1)}V_{k(0,1)}, \quad \Phi_{k(0,2)}^m = 0
\end{aligned}$$

і т.д.

Функції типу примежового шару будуємо, аналогічно до [9–11], застосовуючи перехід від прямокутних координат (x, y, z) до відповідних їм (локальних) координат $(\varphi, \psi, \nu) = (\varphi, \psi, \varepsilon\tilde{\zeta})$ в околі $\partial\tilde{G}$, де параметри φ, ψ забезпечують опис поверхні $\partial\tilde{G}$, ν є відстанню від точки $M \in \tilde{G}$ цього примежового шару до $\partial\tilde{G}$ (див. рис. 1), а $\tilde{\zeta}$ — відповідна розтягнута змінна [11].

У процесі ітерацій розв'язок задач (7), (8) та (9), (10) на кожному часовому проміжку $k\tau \leq t \leq (k+1)\tau$ ($k=0, 1, \dots$) знаходимо чисельними методами (наприклад, Рунге–Кутта), використовуючи вже отриманий розв'язок задачі для попереднього проміжку. Якщо вихідні дані є недостатньо гладкими чи вони надані у дискретній формі, застосуємо, наприклад, процедуру чебишовського наближення функції сумою многочлена й виразу з деяким нелінійним параметром згідно з [12, 13]. Оцінювання залишкових членів та визначення просторово-часових проміжків збіжності під час прогнозування конкретних процесів захворювання виконується, аналогічно до [2–6, 11].

РЕЗУЛЬТАТИ ЧИСЕЛЬНИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ

Ідея застосування адсорбційної терапії для лікування інфекційних захворювань полягає у забезпеченні додаткової можливості зниження кількості вірусних елементів внаслідок їхнього поглинання та зв'язування частинками адсорбенту. Наявність разом з імунною відповіддю додаткового способу нейтралізації вірусних елементів є достатньо важливою у критичних ситуаціях різкого загострення перебігу вірусної інфекції. Періодичне загострення перебігу хвороби є характерним у випадках хронічного інфекційного захворювання. Тож чисельні експерименти були зосереджені на дослідженні особливостей впливу сорбційної терапії на прогнозу динаміку інфекційного захворювання у хронічній формі. Зокрема, прогнозу динаміку кількості антигенів у епіцентрі зараження з перебігом вірусного захворювання у хронічній формі за різної інтенсивності їхнього дифузійного перерозподілу у мезопорах частинок адсорбенту продемонстровано на рис. 2. У цьому випадку моделювали ситуацію, коли адсорбенти в організмі були наявні вже на початку перебігу хвороби. Як і очікувалось, урахування в моделі процесу адсорбції забезпечило прогнозне зниження максимального значення концентрації антигенів на початку загострення хвороби. З плином часу ефект адсорбційної нейтралізації антигенів практично зникає. Таким чином, ефективність застосування адсорбційної терапії для додаткового зниження концентрації хвороботворних вірусних елементів, зокрема у разі критичного загострення хвороби, визначатиметься, серед іншого, і від моменту часу, коли вводиться відповідний препарат.

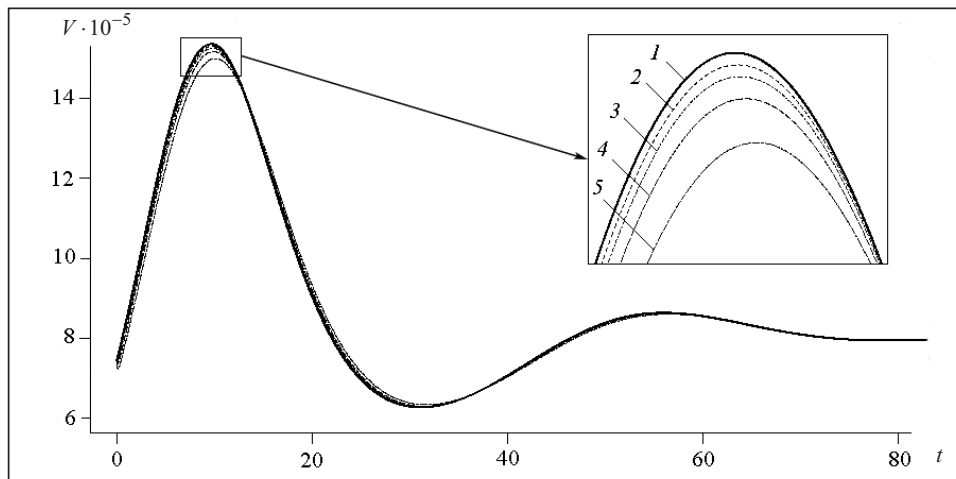


Рис. 2. Динаміка антигенів в епіцентрі вірусного зараження за різної інтенсивності дифузійного перерозподілу в мезопорах частинок адсорбенту: $\delta = 0.00$ (крива 1), $\delta = 0.02$ (крива 2), $\delta = 0.04$ (крива 3), $\delta = 0.08$ (крива 4), $\delta = 0.16$ (крива 5)

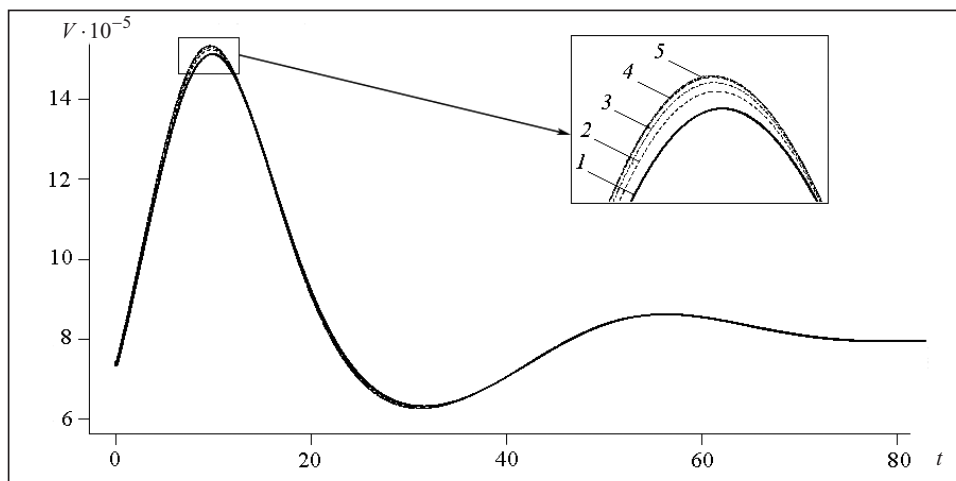


Рис. 3. Динаміка антигенів в епіцентрі вірусного зараження за різних модельних розмірах частинок адсорбенту: $\tilde{R} = 1.00$ (крива 1), $\tilde{R} = 0.50$ (крива 2), $\tilde{R} = 0.25$ (крива 3), $\tilde{R} = 0.10$ (крива 4), $\tilde{R} = 0.05$ (крива 5)

На рис. 3 наведено динаміку антигенів в епіцентрі вірусного зараження для різних розмірів частинок адсорбенту та інших аналогічних умов змодельованої ситуації, як і в попередньому випадку. Отримані результати ілюструють, зокрема, залежність прогностного часу ефективної нейтралізації антигенів адсорбентом від розміру його частинок. Найбільший ефект зниження максимальної концентрації антигенів передбачувано отримано у модельному випадку з найбільшими за розміром частинками адсорбенту, що природно зумовлює і більший проміжок часу ефективного поглинання ними антигенів. Зазначимо, що врахування таких особливостей впливу адсорбентів є важливим для прийняття рішень щодо застосування адсорбційної терапії.

ВИСНОВКИ

У роботі узагальненням відомої базової моделі інфекційного захворювання з використанням положень теорії збурень та підходів до моделювання процесів адсорбційного масоперенесення в каталітичних середовищах побудовано математичну модель динаміки вірусної інфекції з урахуванням дифузійних

збурень в умовах адсорбційної терапії. На основі синтезу покрокової процедури, асимптотичного та чисельних методів запропоновано ефективну обчислювальну технологію, яка забезпечує поетапне наближення розв'язку модельної сингулярно збуреної задачі із запізненням як збурення розв'язків відповідних вироджених класичних задач без запізнення.

Результати комп'ютерного моделювання ілюструють ефективність застосування адсорбційної терапії для лікувального впливу на перебіг інфекційного захворювання. Продemonстровано, що введення в організм адсорбентів забезпечує додаткову нейтралізацію та виведення вірусних елементів. Така дія підвищує прогностичну ефективність різних лікувальних терапій, зокрема імунотерапії, та сприяє більш швидкій стабілізації інфекційного захворювання. Також показано, що ефективність самої адсорбційної терапії, серед іншого, визначатиметься ще й часом введення відповідного препарату. Врахування таких особливостей впливу адсорбентів на динаміку інфекційного захворювання є достатньо важливим для розроблення відповідної програми застосування адсорбційної терапії.

Незважаючи на те, що наведені результати отримано за певних (конкретних) співвідношень між ступенями малості параметрів ε , δ , які характеризують різний вплив на процес відповідних дифузійних компонент, маємо впевненість щодо перспективності удосконалення запропонованого підходу і для інших співвідношень між ступенями малості цих малих параметрів.

Передбачається подальше розвинення представленого підходу для узагальнення моделі вірусної інфекції з урахуванням також конвекції, температурної реакції організму в умовах змішаних інфекцій та керованих зосереджених впливів фармако-, імунотерапії та біостимуляції. Перспективним є також застосування дробово-диференційного підходу для врахування нелокальних явищ [14, 15] та використання резервів обчислювальної оптимізації [16] і випадкових факторів [17, 18].

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., Baranovsky S., Pasichnyk M., Pryshchepa O. Modelling of the infectious disease process with taking into account of small-scale spatially distributed influences. *IEEE 15th International Conference on Computer Sciences and Information Technologies (CSIT)*, Zbarazh, Ukraine, 2020. Vol. 2. P. 62–65. <https://doi.org/10.1109/CSIT49958.2020.9322047>.
3. 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.combiomed.2022.105561>.
4. 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 (IDDM 2020)*. Vöxjö, Sweden, November 19–21, 2020. P. 119–128.
5. Baranovsky S.V., Bomba A.Ya., Lyashko S.I. Generalization of the antiviral immune response model for complex consideration of diffusion perturbations, body temperature response, and logistic antigen population dynamics. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2022. Vol. 58, N 4. P. 576–592. <https://doi.org/10.1007/s10559-022-00491-w>.
6. Лотоцька С.В. Обґрунтування використання ентеросорбентів у лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації при різноманітних захворюваннях (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19, № 1 (73). С. 222–226.
7. Petryk M., Leclerc S., Canet D., Fraissard J. Mathematical modeling and visualization of gas transport in a zeolite bed using a slice selection procedure. *Diffusion Fundamentals*. 2007. Vol. 4. P. 1–23.

8. 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>.
9. Бомба А.Я., Присяжнюк І.М., Присяжнюк О.В. Асимптотичний метод розв'язання одного класу модельних сингулярно збурених задач процесу масоперенесення в різнопористих середовищах. *Доповіді НАН України*. 2013. № 3. С. 28–34.
10. Bomba A., Klymiuk Yu., Prysiazhniuk I., Prysiazhniuk O., Safonyk A. Mathematical modeling of wastewater treatment from multicomponent pollution by through microporous filling. *AIP Conference Proceedings*. 2016. Vol. 1773, N 1. <https://doi.org/10.1063/1.4964966>.
11. Vasil'eva A.B., Butuzov V.F., Nefedov N.N. Singularly perturbed problems with boundary and internal layers. *Proc. Steklov Inst. Math*. 2010. Vol. 268. P. 258–273. <https://doi.org/10.1134/S0081543810010189>.
12. Malachivskyy P.S., Melnychok L.S., Pizyur Ya.V. Chebyshev approximation of multivariable functions by the exponential expression. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2021. Vol. 57, N 3. P. 429–435. <https://doi.org/10.1007/s10559-021-00367-5>.
13. Malachivskyy P.S., Pizyur Ya.V., Danchak N.V., Orazov E.B. Chebyshev approximation by exponential-power expression. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2013. Vol. 49, N 6. P. 877–881. <https://doi.org/10.1007/s10559-013-9577-1>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. Chernukha O., Chuchvara A. Modeling of the flows of admixtures in a random layered strip with probable arrangement of inclusions near the boundaries of the body. *Journal of Mathematical Sciences*. 2019. Vol. 238, N 2. P. 116–128. <https://doi.org/10.1007/s10958-019-04222-z>.
18. Chaplya Y., Chernukha O., Bilushchak Y. Mathematical modeling of the averaged concentration field in random stratified structures with regard for jumps of an unknown function on interfaces. *Journal of Mathematical Sciences*. 2018. Vol. 225, N 1. P. 62–74.

S.V. Baranovsky, A.Ya. Bomba

GENERALIZATION OF THE INFECTIOUS DISEASE MODEL TO ACCOUNT FOR SORPTION THERAPY IN CONDITIONS OF DIFFUSION DISORDERS

Abstract. A mathematical model of the dynamics of a viral infection under the conditions of adsorption therapy, taking into account diffusion perturbations, was formed by generalizing the basic model of an infectious disease using the ideas of modeling adsorption mass transfer processes and perturbation theory. Based on the synthesis of a step-by-step procedure, asymptotic and numerical methods, a computing technology is proposed that provides a stepwise approximation of the solution of a model singularly perturbed problem with a delay as a perturbation of the solution of the corresponding degenerate problem without a delay. The results of the computer modeling illustrate the predictive contribution of the adsorption therapy to the process of neutralization of viral elements in the body. It is noted that the efficiency of the adsorbents will be determined, in particular, by the time of their introduction, which is important to consider when making a decision on the use of appropriate additional therapy in the treatment program.

Keywords: infectious disease model, sorption therapy, dynamic systems with delay, asymptotic methods, singularly perturbed problems, concentrated influences.

Надійшла до редакції 10.03.2023