

С.В. БАРАНОВСЬКИЙ

Навчально-науковий інститут кібернетики, інформаційних технологій та інженерії
Національного університету водного господарства та природокористування, Рівне,
Україна, e-mail: svbaranovsky@gmail.com.

А.Я. БОМБА

Навчально-науковий інститут кібернетики, інформаційних технологій та інженерії
Національного університету водного господарства та природокористування, Рівне,
Україна, e-mail: abomba@ukr.net.

**ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ У РАЗІ ПРОГНОЗУВАННЯ ДИНАМІКИ
ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ З УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНО-КОНВЕКЦІЙНОЇ
МІГРАЦІЇ ДІЮЧИХ ЧИННИКІВ ДЕКІЛЬКОМА ШЛЯХАМИ
В УМОВАХ ІМУНОТЕРАПІЇ**

Анотація. Здійснено модифікацію математичної моделі інфекційного захворювання для врахування впливу різних шляхів міграції діючих чинників у внутрішньому середовищі організму людини з огляду на складність виокремлення різних умов розповсюдження антигенів, антитіл та лікарських речовин у міжклітинному просторі і лімфатичній системі під час прогнозування динаміки вірусної інфекції. Розв'язок модельної сингулярно збуреної задачі із запізненням отримано на основі адаптованої обчислювальної технології, яка забезпечує поетапне числово-асимптотичне наближення спеціально побудованої послідовності задач без запізнення, як збурення розв'язків відповідних вироджених задач. Наведені результати комп'ютерного моделювання ілюструють прогностичний внесок декількох шляхів міграції діючих чинників у процес розвитку інфекційного захворювання. Зазначено, що на ефективність дії імунних препаратів, окрім іншого, матимуть вплив ще й умови, що визначаються шляхом міграції донорських антитіл у середовищі організму. Цей вплив необхідно враховувати в системах прийняття рішень щодо формування відповідних раціональних програм лікування захворювання.

Ключові слова: модель інфекційного захворювання, динамічні системи із запізненням, гетеродифузія двома шляхами, асимптотичні методи, сингулярно збурені задачі, зосереджені впливи.

ВСТУП

Незважаючи на те, що інфекційні захворювання супроводжують людську цивілізацію протягом усієї її історії, вони й нині залишаються важливою проблемою, яка здатна спричинити як значні людські втрати, так і економічні збитки. Досвід пандемії коронавірусної хвороби COVID-19 засвідчив нездатність медичних закладів долати виклики, зумовлені надвисоким темпом поширення інфекційного захворювання, а також необхідністю реагування на нові симптоми та розвиток нетипових ускладнень. В Україні, яка внаслідок воєнних дій стикнулася зі значним зростанням внутрішньої міграції, зниженням якості медичного обслуговування, обмеженням доступу до ліків і вакцин, зміною побуту людей (особливо на прифронтових та окупованих територіях) тощо, рівень ризиків і загроз інфекційних захворювань значно підвищився. Одним із напрямків розв'язання цієї проблеми є застосування спеціалізованих експертних систем інтерпретації й аналізу даних для підвищення якості діагностування та прийняття рішень щодо автоматизованого формування індивідуальних програм лікування. Важливим елементом таких систем є інструментарій математичного моделювання для прогнозування перебігу інфекційного захворювання з урахуванням особливостей застосування тих чи інших лікувальних засобів.

Надійною та добре апробованою основою для розроблення відповідного інструментарію є відомі моделі інфекційного захворювання та противірусної імунної відповіді [1], які, поміж іншим, забезпечують прогнозування загальних тенденцій розвитку вірусної інфекції у субклінічній, гострій, хронічній та летальній формах. Модифікація та узагальнення цих класичних базових моделей дає можливість розширити спектр застосування закладеної в них загальної методології для врахування як інших чинників (зокрема, зовнішніх терапевтичних впливів) і механізмів захисту організму, так і особливостей перебігу різних типів захворювань [2]. Наприклад, у [3] модель інфекційного захворювання адаптовано до взаємодій «пухлина–імуна система» з урахуванням ролі інтерлейкінів та імунотерапії, а в [4] представлено модифікацію моделі противірусної імунної відповіді для врахування впливу імунотерапії на перебіг коронавірусної хвороби COVID-19. У [5] запропоновано модифікацію базової моделі вірусної інфекції, яка дає змогу прогнозувати розвиток захворювання з урахуванням просторових ефектів дифузійного розсіювання діючих чинників та зосереджених впливів імунотерапії в ситуаціях, коли розчин з донорськими антитілами вводять в організм шляхом впорскування через шприц або за допомогою крапельниці. У [6] цей підхід використано для адаптації базової моделі та врахування умов підвищення температури як додаткової захисної реакції організму, а в [7] — в узагальненні моделі біінфекції для прогнозування керованого процесу вірусної інфекції з урахуванням дифузійних збурень, логістичної динаміки та зосереджених впливів в умовах біостимуляції. Зважаючи на підтверджений у медичній практиці ефект посилення дії фармакологічних та імунних препаратів у разі їхнього комплексного застосування з адсорбційними засобами, у [8] запропоновано математичну модель (як узагальнення відповідної базової моделі) для прогнозування динаміки вірусної інфекції в умовах дифузійних збурень та адсорбційної терапії.

Важливим аспектом моделювання процесів розвитку захворювання в умовах застосування керувальних впливів різного роду фармакологічних та імунотерапій є врахування особливостей транспортування лікарських речовин до ураженого інфекцією органа-мішені. Математичні моделі фармакокінетики, зокрема моделі транспортування лікарських засобів, досліджено в багатьох роботах. Наприклад, у [9] наведено математичну модель із точковими джерелами та варіаційний метод розрахунку оптимальних параметрів трансдермальної доставки ліків системами мікроглок, а в [10] досліджено проблеми узагальненої оптимізації та керованості моделей із зосередженими джерелами, що виникають під час вивчення процесів перенесення ліків у біологічних тканинах.

Однією з проблем, яка постає у разі моделювання процесів транспортування та розповсюдження діючих речовин лікарських препаратів до органа-мішені, є врахування особливостей різних шляхів їхнього поширення в організмі. Зазначимо, що окремі проблеми математичного моделювання та дослідження у певному сенсі схожих процесів масоперенесення домішкових речовин (типу гетеродифузії) з урахуванням двох шляхів міграції та масообміну між ними досліджено, зокрема, в [11, 12]. Використані у цих роботах підходи до моделювання гетеродифузії домішки двома шляхами досить ефективно застосовують для опису процесів перенесення у насичених рідиною пористих середовищах, дрібнозернистих системах тощо.

Метою цієї роботи є модифікація моделі інфекційного захворювання для врахування конвекційно-дифузійної міграції антигенів, антитіл, імунних клітин та елементів діючої речовини лікарських препаратів декількома шляхами під

час прогнозування динаміки вірусної інфекції у спеціалізованих експертних системах прийняття медичних рішень.

МОДИФІКОВАНА МОДЕЛЬ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ З УРАХУВАННЯМ ДЕКІЛЬКОХ ШЛЯХІВ МІГРАЦІЇ ДІЮЧИХ ЧИННИКІВ

Особливості розповсюдження діючих чинників процесу інфекційного захворювання визначатимуться властивостями власне того середовища, в якому здійснюється відповідне переміщення. Зокрема, у забезпеченні поширення антигенів, антитіл, імунних клітин та елементів діючої речовини у міжклітинному середовищі природно переважатиме механізм дифузійного розсіювання. Водночас у середовищі великих судин кровоносної та лімфатичної систем переміщення цих елементів відбуватиметься переважно за рахунок механізму конвекційного перенесення. Міграція цих самих діючих чинників у капілярах кровоносної і лімфатичної системи також матиме власні особливості, відмінні від попередніх двох. Водночас відбуватиметься природна взаємодія цих різних шляхів розповсюдження діючих чинників вірусної інфекції, яка реалізується через локальний перехід від одного шляху переміщення до іншого.

Скористаємось ідеями та підходами до моделювання процесів гетеродифузії двома шляхами [11, 12]. Опишемо динаміку модельних компонент вірусної інфекції з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів імунотерапії та особливостей декількох шляхів міграції діючих чинників процесу у простій (заради спрощення викладок та зосередження уваги на основній ідеї роботи) канонічній області $G = \tilde{G} \times (0; \infty)$, де $\tilde{G} = \{(x, y, z) : -\infty < x, y, z < +\infty\}$, системою знерозмірених сингулярно збурених диференціальних рівнянь із запізненням τ ($k = 1, \dots, n$):

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_k}{\partial t} &= \omega^{V_k} + \beta V_k - \gamma F_k V_k + \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^{V_k} V_s - \kappa_{k,s}^{V_k} V_k) - \vec{v}^{V_k} \cdot \vec{\nabla} V_k + \varepsilon D^{V_k} \Delta V_k, \\ \frac{\partial C_k}{\partial t} &= \xi(m_k) \alpha V_k(t - \tau) F_k(t - \tau) - \mu_C (C_k - C_k^*) + \\ &\quad + \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^{C_k} C_s - \kappa_{k,s}^{C_k} C_k) - \vec{v}^{C_k} \cdot \vec{\nabla} C_k + \varepsilon^2 D^{C_k} \Delta C_k, \\ \frac{\partial F_k}{\partial t} &= \omega^{F_k} + \rho C_k - (\mu_f + \eta \gamma V_k) F_k + \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^{F_k} F_s - \kappa_{k,s}^{F_k} F_k) - \vec{v}^{F_k} \cdot \vec{\nabla} F_k + \varepsilon D^{F_k} \Delta F_k, \\ \frac{\partial m_k}{\partial t} &= \sigma V_k - \mu_m m_k + \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^{m_k} m_s - \kappa_{k,s}^{m_k} m_k) - \vec{v}^{m_k} \cdot \vec{\nabla} m_k + \varepsilon^2 D^{m_k} \Delta m_k \end{aligned} \quad (1)$$

за умов

$$\begin{aligned} C_k(x, y, z, 0) &= C_k^0(x, y, z), \quad m_k(x, y, z, 0) = m_k^0(x, y, z), \\ V_k(x, y, z, \tilde{t}) &= V_k^0(x, y, z, \tilde{t}), \quad F_k(x, y, z, \tilde{t}) = F_k^0(x, y, z, \tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0, \end{aligned} \quad (2)$$

де $V_k = V_k(x, y, z, t)$, $F_k = F_k(x, y, z, t)$, $C_k = C_k(x, y, z, t)$, $m_k = m_k(x, y, z, t)$ — концентрації антигенів, відповідних їм антитіл, імунних та уражених антигенами клітин, що поширюються k -м шляхом міграції; n — загальна кількість шляхів міграції діючих чинників; β — темп розмноження антигенів; γ — коефіцієнт, що характеризує результат взаємодії антигенів і антитіл; τ — проміжок часу, протягом якого формується каскад специфічних антигенів імунних клітин; μ_C — величина, обернена тривалості життя імунних клітин; α — коефіцієнт стимулювання імунної системи VF -комплексами; C_k^* — концент-

рація імунних клітин в областях k -го шляху міграції у здоровому організмі; μ_f — величина, обернена тривалості існування антитіл; η — витрата антитіл на нейтралізацію одного антигену; σ — темп ураження антигенами клітин органа-мішені; μ_m — швидкість відновлення органа-мішені; ρ — швидкості виробництва антитіл однією імунною клітиною; $\bar{v}^{V_k} = \delta^{V_k} \bar{v}_{(k)}$, $\bar{v}^{C_k} = \delta^{C_k} \bar{v}_{(k)}$, $\bar{v}^{F_k} = \delta^{F_k} \bar{v}_{(k)}$, $\bar{v}^{m_k} = \delta^{m_k} \bar{v}_{(k)}$ — швидкості конвекційного перенесення відповідних діючих чинників вірусної інфекції k -м шляхом міграції; $\bar{v}_{(k)} = (v_{(k)x}, v_{(k)y}, v_{(k)z})$ — швидкість руху рідини в області k -го шляху міграції; $\bar{\nabla} = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z} \right)$ — оператор Гамільтона; $\Delta = \bar{\nabla} \cdot \bar{\nabla} = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ — оператор Лапласа; εD^{V_k} , εD^{F_k} , $\varepsilon^2 D^{C_k}$, $\varepsilon^2 D^{m_k}$ — відповідні шляхам міграції коефіцієнти дифузійного розсіювання антигенів, антитіл, імунних та уражених клітин органа-мішені, ε — малий параметр, який характеризує малий вплив дифузійних компонент на розвиток процесу. Як і в [1], монотонно спадна неперервно диференційовна функція $\xi(m)$ слугує для врахування ефекту зниження продуктивності виробництва антитіл внаслідок значного ураження антигенами органа-мішені, $0 \leq \xi \leq 1$, $\xi(0) = 1$, $\xi(1) = 0$. Тут для опису процесу локального переходу від одного шляху переміщення діючих чинників інфекції до іншого прийнято лінійну залежність відповідних потоків $(\kappa_{s,k}^V V_s - \kappa_{k,s}^V V_k, \kappa_{s,k}^C C_s - \kappa_{k,s}^C C_k, \kappa_{s,k}^F F_s - \kappa_{k,s}^F F_k$ та $\kappa_{s,k}^m m_s - \kappa_{k,s}^m m_k)$ з кінетичними коефіцієнтами $\kappa_{s,k}^V$, $\kappa_{s,k}^C$, $\kappa_{s,k}^F$, $\kappa_{s,k}^m$, які визначають інтенсивність переходу відповідно антигенів, антитіл, імунних та уражених клітин з s -го шляху міграції до k -го.

Функції $\omega^{V_k} = \omega^{V_k}(x, y, z, t)$, $\omega^{F_k} = \omega^{F_k}(x, y, z, t)$ слугують для опису ефектів різкого зосередженого збільшення концентрацій антигенів та антитіл у середовищах, відповідних шляхам міграції. Як і в [5–8], будемо представляти їх функціями джерела, близькими до точково-імпульсних. Слід зазначити, що в узагальнених постановках задач типу (1), (2) щодо знаходження, наприклад, дискретного адаптивного керування імунною реакцією організму вказані тут функції ω^{F_k} (які, зокрема, забезпечують урахування впливу ін'єкцій імунних препаратів) слід розглядати як функції керування [7]. Такі задачі передбачають відшукування множини функцій керування $\omega_{j-1}^{F_k}$, які дають можливість стримувати зростання популяції антигенів у заданих діапазонах [7] та забезпечують досягнення бажаного терапевтичного ефекту. При цьому, зважаючи на індивідуальний характер реагування імунних систем пацієнтів на збудники інфекції, для досягнення такого ефекту важливим є періодичне корегування концентрації і частоти введення імунних засобів залежно від поточного стану організму. Згідно з ідеєю адаптивного керування імунною відповіддю спочатку формують «бажані» траєкторії раціональної імунної відповіді, наприклад, у вигляді набору значень $V_k(t_j) = V_{k,j}^*$, $j = \overline{1, J}$. Після цього в результаті послідовного інтегрування задачі з керуванням (1), (2) для кожного проміжку $[t_{j-1}, t_j]$, $j = 1, \dots, J$, знаходять керування $\omega_{j-1}^{F_k}$, які мінімізують функції $V_k(\omega_{j-1}^{F_k}, t_j) - V_{k,j}^*$.

**ПОКРОКОВЕ ЧИСЕЛЬНО-АСИМПТОТИЧНЕ
НАБЛИЖЕННЯ РОЗВ'ЯЗКУ МОДЕЛЬНОЇ ЗАДАЧІ**

Розв'язок вихідної модельної задачі (1), (2) із запізненням шукатимемо, як і в [5–8], у вигляді послідовності розв'язків відповідних задач без запізнення на проміжках $(r-1)\tau \leq t \leq r\tau$, $r=1, 2, \dots$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_{k(r)}}{\partial t} &= \omega_{(r)}^{V_k} + \beta V_{k(r)} - \gamma F_{k(r)} V_{k(r)} + \\ &+ \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^V V_{s(r)} - \kappa_{k,s}^V V_{k(r)}) - \bar{v}^{V_k} \cdot \bar{\nabla} V_{k(r)} + \varepsilon D^{V_k} \Delta V_{k(r)}, \\ \frac{\partial C_{k(r)}}{\partial t} &= \xi_{(r)}(m_k) \alpha \cdot \Psi_{(r)}^{V_k} - \mu_C (C_{k(r)} - C_k^*) + \\ &+ \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^C C_{s(r)} - \kappa_{k,s}^C C_{k(r)}) - \bar{v}^{C_k} \cdot \bar{\nabla} C_{k(r)} + \varepsilon^2 D^{C_k} \Delta C_{k(r)}, \\ \frac{\partial F_{k(r)}}{\partial t} &= \omega_{(r)}^{F_k} + \rho C_{k(r)} - (\mu_f + \eta \gamma V_{k(r)}) F_{k(r)} + \\ &+ \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^F F_{s(r)} - \kappa_{k,s}^F F_{k(r)}) - \bar{v}^{F_k} \cdot \bar{\nabla} F_{k(r)} + \varepsilon D^{F_k} \Delta F_{k(r)}, \\ \frac{\partial m_{k(r)}}{\partial t} &= \sigma V_{k(r)} - \mu_m m_{k(r)} + \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^m m_{s(r)} - \kappa_{k,s}^m m_{k(r)}) - \\ &- \bar{v}^{m_k} \cdot \bar{\nabla} m_{k(r)} + \varepsilon^2 D^{m_k} \Delta m_{k(r)}; \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} V_{k(r)}(x, y, z, r\tau) &= V_{k(r-1)}(x, y, z, r\tau), \quad C_{k(r)}(x, y, z, r\tau) = C_{k(r-1)}(x, y, z, r\tau), \\ F_{k(r)}(x, y, z, r\tau) &= F_{k(r-1)}(x, y, z, r\tau), \quad m_{k(r)}(x, y, z, r\tau) = m_{k(r-1)}(x, y, z, r\tau), \end{aligned} \quad (4)$$

де

$$\begin{aligned} V_{k(-1)}(x, y, z, 0) &= V_k^0(x, y, z, 0), \quad C_{k(-1)}(x, y, z, 0) = C_k^0(x, y, z), \\ F_{k(-1)}(x, y, z, 0) &= F_k^0(x, y, z, 0), \quad m_{k(-1)}(x, y, z, 0) = m_k^0(x, y, z), \end{aligned}$$

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

Аналогічно [5–8] потрібний порядок гладкості розв'язку модельної задачі для $t = \tau, 2\tau, \dots$ забезпечуємо накладанням відповідних додаткових умов узгодженості.

На кожному проміжку $(r-1)\tau \leq t \leq r\tau$, $r=1, 2, \dots$, наближення розв'язку відповідної сингулярно збуреної часткової задачі знаходимо асимптотичним методом. Як і в [5–8], формально представимо цей розв'язок як збурення розв'язку виродженої задачі у вигляді асимптотичних рядів:

$$\begin{aligned} V_{k(r)} &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i V_{k(r,i)} + R_{N(r)}^{V_k}, \quad C_{k(r)} = \sum_{i=0}^N \varepsilon^i C_{k(r,i)} + R_{N(r)}^{C_k}, \\ F_{k(r)} &= \sum_{i=0}^N \varepsilon^i F_{k(r,i)} + R_{N(r)}^{F_k}, \quad m_{k(r)} = \sum_{i=0}^N \varepsilon^i m_{k(r,i)} + R_{N(r)}^{m_k}, \end{aligned}$$

де $V_{k(r,i)} = V_{k(r,i)}(x, y, z, t)$, $C_{k(r,i)} = C_{k(r,i)}(x, y, z, t)$, $F_{k(r,i)} = F_{k(r,i)}(x, y, z, t)$, $m_{k(r,i)} = m_{k(r,i)}(x, y, z, t)$ ($i=0, 1, \dots, N$) — члени асимптотики (шукані функції);

$R_{N(r)}^{V_k} = R_{N(r)}^{V_k}(x, y, z, t, \varepsilon)$, $R_{N(r)}^{C_k} = R_{N(r)}^{C_k}(x, y, z, t, \varepsilon)$, $R_{N(r)}^{F_k} = R_{N(r)}^{F_k}(x, y, z, t, \varepsilon)$, $R_{N(r)}^{m_k} = R_{N(r)}^{m_k}(x, y, z, t, \varepsilon)$ — залишкові члени [5–8]. Задачі для знаходження шуканих функцій на кожному з цих проміжків отримуємо в результаті застосування «процедури прирівнювання» [5–8]. Наприклад, для відшукування поправок розв’язку виродженої задачі, які забезпечують урахування дифузійного перерозподілу діючих чинників у тому разі, коли ураження органа-мішені є незначним ($\xi_{(r)}(m_k) = 1$), будемо мати такі задачі ($i = 1, \dots, N$):

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_{k(r,i)}}{\partial t} &= V_{k(r,i)} - \gamma(V_{k(r,0)}F_{k(r,i)} + V_{k(r,i)}F_{k(r,0)}) + \\ &+ \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^V V_{s(r,i)} - \kappa_{k,s}^V V_{k(r,i)}) - \vec{v}^{V_k} \cdot \vec{\nabla} V_{k(r,i)} + \Phi_{(r,i)}^{V_k}, \\ \frac{\partial C_{k(r,i)}}{\partial t} &= -\mu_C C_{k(r,i)} + \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^C C_{s(r,i)} - \kappa_{k,s}^C C_{k(r,i)}) - \vec{v}^{C_k} \cdot \vec{\nabla} C_{k(r,i)} + \Phi_{(r,i)}^{C_k}, \\ \frac{\partial F_{k(r,i)}}{\partial t} &= \rho C_{k(r,i)} - \mu_f F_{k(r,i)} - \eta\gamma(V_{k(r,0)}F_{k(r,i)} + V_{k(r,i)}F_{k(r,0)}) + \\ &+ \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^F F_{s(r,i)} - \kappa_{k,s}^F F_{k(r,i)}) - \vec{v}^{F_k} \cdot \vec{\nabla} F_{k(r,i)}, \\ \frac{\partial m_{k(r,i)}}{\partial t} &= \sigma V_{k(r,i)} - \mu_m m_{k(r,i)} + \sum_{s=1}^n (\kappa_{s,k}^m m_{s(r,i)} - \kappa_{k,s}^m m_{k(r,i)}) - \vec{v}^{m_k} \cdot \vec{\nabla} m_{k(r,i)} + \Phi_{(r,i)}^{m_k}, \\ V_{k(r)}(x, y, z, r\tau) &= 0, \quad C_{k(r)}(x, y, z, r\tau) = 0, \quad F_{k(r)}(x, y, z, r\tau) = 0, \quad m_{k(r)}(x, y, z, r\tau) = 0, \end{aligned} \quad (5)$$

де

$$\begin{aligned} \Phi_{(r,1)}^{V_k} &= D^{V_k} \Delta V_{k(r,0)}, \quad \Phi_{(r,1)}^{C_k} = 0, \quad \Phi_{(r,1)}^{F_k} = D^{F_k} \Delta F_{k(r,0)}, \quad \Phi_{(r,1)}^{m_k} = 0, \\ \Phi_{(r,i)}^{V_k} &= -\gamma \sum_{j=1}^{i-1} V_{k(r,j)} F_{k(r,i-j)} + D^{V_k} \Delta V_{k(r,i-1)}, \quad \Phi_{(r,i)}^{C_k} = D^{C_k} \Delta C_{k(r,i-2)}, \\ \Phi_{(r,i)}^{F_k} &= D^{F_k} \Delta F_{k(r,i-1)} - \eta\gamma \sum_{j=1}^{i-1} V_{k(r,j)} F_{k(r,i-j)}, \quad \Phi_{(r,i)}^{m_k} = D^{m_k} \Delta m_{k(r,i-2)} \quad (i = 2, \dots, N). \end{aligned}$$

Розв’язок виродженої задачі та задач для поправок типу (5) на кожному наступному часовому проміжку знаходимо поетапно числовими методами (наприклад, методами Рунге–Кутти), використовуючи вже знайдений для попереднього проміжку розв’язок задачі (3), (4). У тому разі, коли дані щодо початкових значень діючих чинників надані у дискретній формі, перед застосуванням описаної вище покрокової процедури забезпечуємо наближення відповідних дискретно заданих (на основі лабораторних досліджень) функцій із застосуванням, наприклад, запропонованих у [13, 14] алгоритмів.

Зауважимо також, що тоді, коли область типу $\tilde{G}$ є обмеженою, до асимптотичного розкладу розв’язків задач (3), (4) на кожному часовому проміжку потрібно додати функції типу примежового шару в околі границі $\partial\tilde{G}$ (поверхні, що обмежує $\tilde{G}$), а в умовах недостатньої узгодженості початкових та граничних умов — ще й кутові функції [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ЧИСЛОВИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ

Ефективність застосування різних імунних засобів для забезпечення необхідного терапевтичного впливу на перебіг інфекційного захворювання залежить не лише від концентрації елементів діючої речовини лікарського препарату, а й

від способу їхнього введення в організм та шляхів доставки до ураженого органа-мішені. Відомо, що коли необхідно швидко досягти потрібного терапевтичного ефекту, найбільш поширеною медичною практикою є застосування внутрішньовенних та внутрішньом'язових ін'єкцій. Ці способи введення лікарських розчинів мають як переваги, так і недоліки. Зокрема, внутрішньовенні ін'єкції забезпечують більш швидке досягнення лікувального ефекту, проте внутрішньом'язовий спосіб уведення лікарських засобів уможливорює пролонговану дію відповідних препаратів. Отже, забезпечення здатності спеціалізованих експертних систем здійснювати прогнозування динаміки інфекційних захворювань з урахуванням зазначених особливостей досягнення терапевтичного ефекту є важливим для прийняття медичних рішень щодо вибору найбільш раціонального в тій чи іншій ситуації способу введення в організм відповідних лікарських розчинів. На дослідженні власне цих аспектів і були зосереджені комп'ютерні експерименти.

Надалі обмежимося урахуванням лише двох шляхів переміщення елементів діючих чинників інфекційного захворювання, а саме перенесення цих елементів у середовищі великих судин лімфатичної системи та їхньої міграції у міжклітинному середовищі. До того ж будемо вважати, що переміщення елементів першим шляхом ($k=1$) здійснюється переважно за рахунок конвекції, причому напрямок руху лімфи збігається з додатним напрямком координатної осі Ox ($\bar{v}_{(1)} > 0$), а другий шлях ($k=2$) забезпечує міграцію таких елементів лише за рахунок дифузії ($\bar{v}_{(2)} = 0$). У результаті для прогнозування динаміки вірусної інфекції з урахуванням декількох шляхів міграції діючих чинників процесу в області $\bar{G} = \{(x, y): -\infty < x, y < +\infty; t > 0\}$ замість задачі (1), (2) отримаємо таку модельну задачу:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_1}{\partial t} &= \omega^{V_1} + \beta V_1 - \gamma F_1 V_1 + \kappa_{2,1}^V V_2 - \kappa_{1,2}^V V_1 - v_x^{V_1} \cdot \frac{\partial V_1}{\partial x} + \varepsilon D^{V_1} \Delta V_1, \\
\frac{\partial C_1}{\partial t} &= \xi(m_1) \alpha V_1 (t - \tau) F_1 (t - \tau) - \mu_C (C_1 - C_1^*) + \\
&\quad + \kappa_{2,1}^C C_2 - \kappa_{1,2}^C C_1 - v_x^{C_1} \cdot \frac{\partial C_1}{\partial x} + \varepsilon^2 D^{C_1} \Delta C_1, \\
\frac{\partial F_1}{\partial t} &= \omega^{F_1} + \rho C_1 - (\mu_f + \eta \gamma V_1) F_1 + \kappa_{2,1}^F F_2 - \kappa_{1,2}^F F_1 - v_x^{F_1} \cdot \frac{\partial F_1}{\partial x} + \varepsilon D^{F_1} \Delta F_1, \\
\frac{\partial m_1}{\partial t} &= \sigma V_1 - \mu_m m_1 + \kappa_{2,1}^m m_2 - \kappa_{1,2}^m m_1 - v_x^{m_1} \cdot \frac{\partial m_1}{\partial x} + \varepsilon^2 D^{m_1} \Delta m_1, \\
\frac{\partial V_2}{\partial t} &= \omega^{V_2} + \beta V_2 - \gamma F_2 V_2 + \kappa_{1,2}^V V_1 - \kappa_{2,1}^V V_2 + \varepsilon D^{V_2} \Delta V_2, \\
\frac{\partial C_2}{\partial t} &= \xi(m_2) \alpha V_2 (t - \tau) F_2 (t - \tau) - \mu_C (C_2 - C_2^*) + \kappa_{1,2}^C C_1 - \kappa_{2,1}^C C_2 + \varepsilon^2 D^{C_2} \Delta C_2, \\
\frac{\partial F_2}{\partial t} &= \omega^{F_2} + \rho C_2 - (\mu_f + \eta \gamma V_2) F_2 + \kappa_{1,2}^F F_1 - \kappa_{2,1}^F F_2 + \varepsilon D^{F_2} \Delta F_2, \\
\frac{\partial m_2}{\partial t} &= \sigma V_2 - \mu_m m_2 + \kappa_{1,2}^m m_1 - \kappa_{2,1}^m m_2 + \varepsilon^2 D^{m_2} \Delta m_2; \\
C_1(x, y, 0) &= C_1^0(x, y), \quad C_2(x, y, 0) = C_2^0(x, y), \quad m_1(x, y, 0) = m_1^0(x, y), \\
m_2(x, y, 0) &= m_2^0(x, y), \quad V_1(x, y, \tilde{t}) = V_1^0(x, y, \tilde{t}), \quad V_2(x, y, \tilde{t}) = V_2^0(x, y, \tilde{t}), \\
F_1(x, y, \tilde{t}) &= F_1^0(x, y, \tilde{t}), \quad F_2(x, y, \tilde{t}) = F_2^0(x, y, \tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0.
\end{aligned} \tag{6}$$

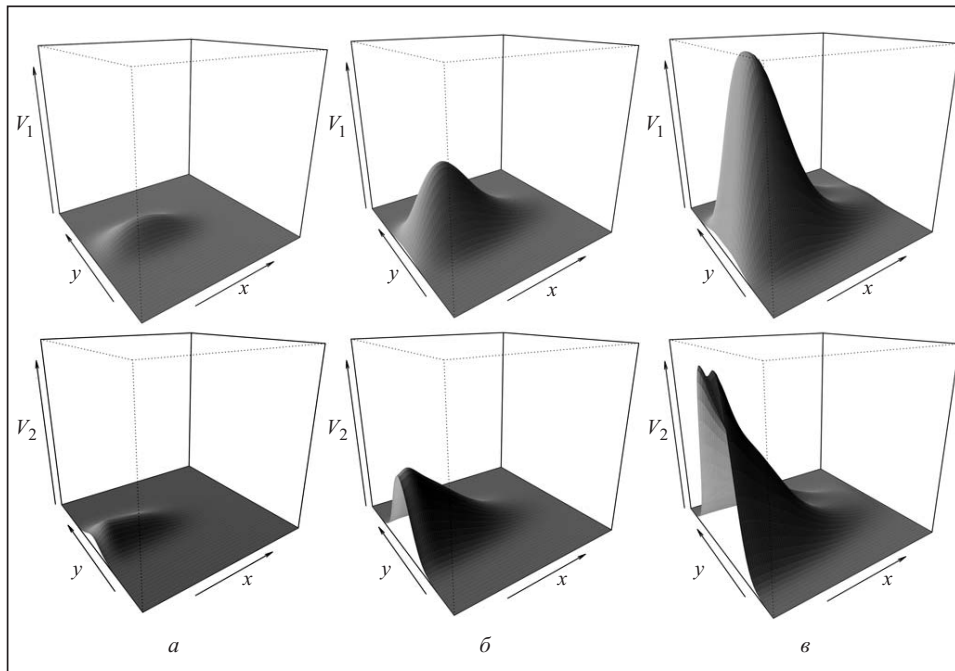


Рис. 1. Концентрація антигенів V_1 і V_2 за наявності осередку початкового зараження в середовищі великих судин у моменти часу: $t = 10$ (а); $t = 15$ (б); $t = 20$ (в)

На рис. 1 представлено прогнози концентрації антигенів V_1 , V_2 вірусної інфекції у хронічній формі ($\beta = 1$, $\gamma = 0.8$, $\alpha = 1000$, $\mu_C = 0.5$, $\rho = 0.17$, $\mu_f = 0.17$, $\eta = 10$, $\sigma = 10$, $\mu_m = 0.12$) з урахуванням дифузійного збурення ($\varepsilon = 0.025$) у різні моменти часу та за наявності у початковий момент одного зосередженого джерела антигенів у середовищі великих судин лімфатичної системи ($V_1^0(x, y, 0) = 2.5 \cdot 10^{-4} e^{-5((x-x_0)^2 + (y-y_0)^2)}$, $V_2^0(x, y, 0) = 0$). На рис. 2 наведено концентрації антигенів V_1 , V_2 , отримані згідно з моделлю, за таких самих умов, але для випадку, коли зосереджене джерело антигенів у початковий момент часу знаходиться в міжклітинному середовищі ($V_1^0(x, y, 0) = 0$, $V_2^0(x, y, 0) = 2.5 \cdot 10^{-4} e^{-5((x-x_0)^2 + (y-y_0)^2)}$). Результати комп'ютерного моделювання очікувано свідчать про більш швидке зростання концентрації антигенів у ситуації, коли початковий осередок зараження вірусними елементами знаходиться у міжклітинному середовищі, де наявна лише дифузійна складова їхнього розсіювання.

Особливості прогнозного впливу серії ін'єкцій донорських антитіл на отриману із застосуванням моделі динаміку вірусної інфекції у хронічній формі залежно від їхнього введення у середовища, що відповідають різним шляхам міграції, відображено на рис. 3. Моделювання такого зосередженого впливу здійснено за умов наявності у початковий момент часу осередку зараження у міжклітинному середовищі та введення розчину лікарського препарату ($\omega^{F_k} = 5e^{-2.5((x-x_0^F)^2 + (y-y_0^F)^2)}(e^{-2.5(t-9)^2} + e^{-2.5(t-14)^2})$) у моменти часу $t_1^F = 9$, $t_2^F = 14$. Тут наведено прогнозу концентрацію антигенів V_1 , V_2 у момент часу $t = 15$ для випадків введення донорських антитіл у міжклітинне середовище (рис. 3, а), у середовище великих судин лімфатичної системи (рис. 3, б), а також випадок відсутності ін'єкцій донорських антитіл (рис. 3, в). Як і слід було очікувати, результатом введення донорських антитіл у середовище великих судин

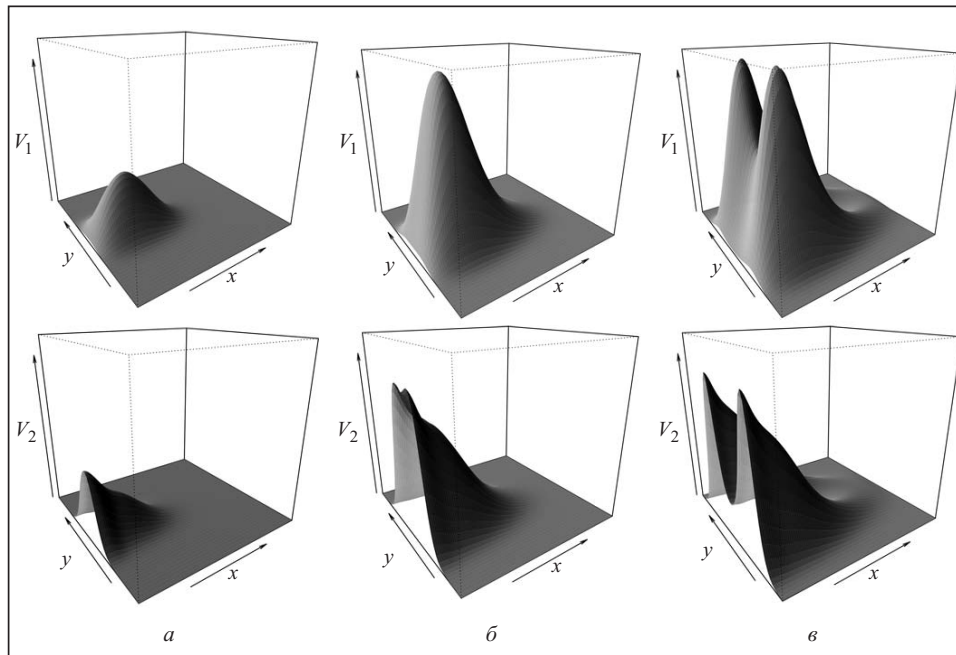


Рис. 2. Концентрація антигенів V_1 і V_2 за наявності осередку початкового зараження у міжклітинному середовищі в моменти часу: $t = 10$ (а); $t = 15$ (б); $t = 20$ (в)

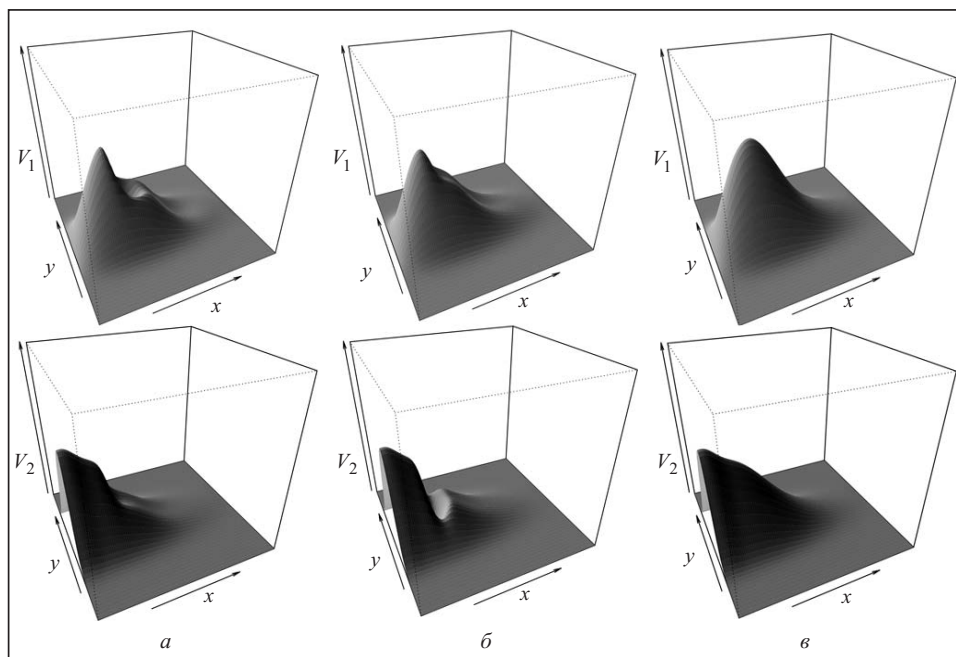


Рис. 3. Прогнозна концентрація антигенів V_1 і V_2 для $t = 15$ для випадків: серії ін'єкцій антитіл типу V_1 (а); серії ін'єкцій антитіл типу V_2 (б); відсутності ін'єкцій донорських антитіл (в)

(рис. 3, а) є більш ефективне зниження модельних концентрацій антигенів із декількома шляхами міграції V_1 і V_2 . Введення антитіл у міжклітинне середовище зумовлює досить інтенсивне зниження модельної концентрації антигенів у цьому середовищі, проте з часом концентрація антигенів тут збільшується, зокрема за рахунок їхнього надходження із середовища великих судин. Забезпечення можливості прогнозувати такі ефекти є важливим для підвищення ефек-

тивності систем прийняття рішень щодо розроблення програм лікування із застосуванням імунологічних препаратів.

Зазначимо, що для ефективного керування динамікою вірусної інфекції з використанням різного роду зосереджених впливів потрібно забезпечити такі умови розвитку захворювання, за яких значення діючих чинників змінюватиметься у певних наперед визначених допустимих межах. Водночас слід враховувати особливості впливу на динаміку захворювання різних варіантів введення лікарських препаратів в організм. У критичних ситуаціях, коли необхідно на короткий період швидко знизити концентрацію антигенів, більш ефективним буде варіант введення, наприклад, імунних препаратів у середовище великих судин. Для більш тривалого утримання динаміки антигенів у заданих межах більш раціональним є введення ліків у міжклітинне середовище. Також зазначимо, що встановити частоту введення та концентрацію діючих речовин в ін'єкціях можна на основі наведеної в [7] процедури дискретного адаптивного керування імунною відповіддю.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено підхід до побудови модифікованих моделей вірусних інфекцій, які дають можливість прогнозувати розвиток процесу захворювання з урахуванням декількох шляхів міграції діючих чинників в умовах дифузійного збурення та зосереджених впливів. Наближення розв'язку модельної сингулярно збуреної задачі із запізненням забезпечено шляхом модернізації відповідної обчислювальної технології, яка поєднає ідеї покрокових процедур, асимптотичного та числових методів.

Представлені результати комп'ютерних експериментів ілюструють характерні відмінності у динаміці антигенів залежно від властивостей тих середовищ, в яких відбувається міграція відповідних діючих чинників. Також продемонстровано відмінність прогнозних терапевтичних ефектів у разі введення імунних препаратів у середовища, що відповідають різним шляхам міграції. Наголошено на тому, що у ситуації з пріоритетом більш тривалого утримування прогнозної динаміки антигенів у заданих межах раціональнішою є корекційна стратегія з введенням лікарських препаратів у міжклітинне середовище. У критичних ситуаціях більш доцільно вводити ліки у середовище великих судин, що забезпечить більш швидке (хоч і менш тривале) зниження прогнозної концентрації антигенів. Зазначено, що створення інструментарію математичного моделювання для прогнозування динаміки захворювання з урахуванням зазначених ефектів є важливим для підвищення ефективності систем прийняття рішень щодо розроблення персоналізованих стратегій лікування вірусних інфекцій із застосуванням імунобіологічних препаратів.

У перспективі автори планують розвивати представлений підхід для модифікації моделей інфекційних захворювань з інтегрованим урахуванням дифузійних збурень, температурної реакції організму, умов змішаних інфекцій та керованих зосереджених впливів фармакологічної та адсорбційної терапій, а також біостимуляції. Водночас важливим аспектом подальших досліджень є адаптація та застосування оптимізованих за точністю і часом обчислювальних технологій [16] та високопродуктивних суперкомп'ютерних технологій обчислень для моделювання та ідентифікації параметрів складних процесів [17]. На думку авторів, перспективним є також врахування нелокальних явищ шляхом застосування дробово-диференційного підходу [18].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Marchuk G.I. Mathematical models of immune response in infectious diseases. Dordrecht: Kluwer Press, 1997. 350 p.
2. Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A. Mathematical immunology of virus infections. Cham: Springer, 2018. 245 p.
3. Foryś U. Marchuk's model of immune system dynamics with application to tumour growth. *Journal of Theoretical Medicine*. 2002. Vol. 4, N 1. P. 85–93. <https://doi.org/10.1080/10273660290052151>.
4. Chimal-Eguia J.C. Mathematical model of antiviral immune response against the COVID-19 virus. *Mathematics*. 2021. Vol. 9, Iss. 12. Article number 1356. <https://doi.org/10.3390/math9121356>.
5. Bomba A., Baranovsky S., Pasychnyk M., Malash K. Modeling of infectious disease dynamics under the conditions of spatial perturbations and taking into account impulse effects. *Proc. 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2020)* (19–21 November 2020, Växjö, Sweden). Växjö, 2020. P. 119–128. URL: <https://ceur-ws.org/Vol-2753/paper10.pdf>.
6. 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. 4rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2021)* (19–21 November 2021, Valencia, Spain). Valencia, 2021. P. 93–99. URL: <http://ceur-ws.org/Vol-3038/short3.pdf>.
7. Baranovsky S.V., Bomba A.Y. Generalizing the infectious disease model taking into account diffusion perturbations, logistic dynamics, and biostimulation. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2023. Vol. 59, N 1. P. 134–145. <https://doi.org/10.1007/s10559-023-00549-3>.
8. Baranovsky S.V., Bomba A.Y. Generalizing the infectious disease model to account for sorption therapy in conditions of diffusion disorders. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2023. Vol. 59, N 4. P. 601–611. <https://doi.org/10.1007/s10559-023-00595-x>.
9. 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>.
10. 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 Systems Analysis*. 2020. Vol. 56, N 5. P. 758–765. <https://doi.org/10.1007/s10559-020-00296-9>.
11. Чапля Є.Я., Чернуха О.Ю., Дмитрук В.А. Математичне моделювання стаціонарних процесів конвективно-дифузійного масопереносу у бінарних періодичних структурах. *Доповіді Національної академії наук України*. 2011. № 7. С. 46–51. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/dnanu_2011_7_11.
12. Chernukha O., Bilushchak Y. A mathematical model of two-way heterodiffusion processes with cascade decay of migrating particles. *Journal of Mathematical Sciences*. 2021. Vol. 253, N 1. P. 156–167. <https://doi.org/10.1007/s10958-021-05220-w>.
13. Malachivskyy P.S., Pizyur Y.V., Malachivsky R.P. Chebyshev approximation by a rational expression for functions of many variables. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2020. Vol. 56, N 5. P. 811–819. <https://doi.org/10.1007/s10559-020-00302-0>.
14. Malachivskyy P.S., Melnychok L.S., Pizyur Y.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>.

15. Барановський С.В., Бомба А.Я., Ляшко С.І. Моделювання впливу дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання з урахуванням конвекції та імунотерапії. *Доповіді Національної академії наук України*. 2021. № 3. С. 17–25. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.03.017>.
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. Petryk M.R., Boyko I.V., Khimich O.M., Petryk M.M. High-performance supercomputer technologies of simulation and identification of nanoporous systems with feedback for n -component competitive adsorption. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2021. Vol. 57, N 2. P. 316–328. <https://doi.org/10.1007/s10559-021-00357-7>.
18. 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>.

S.V. Baranovsky, A.Ya. Bomba

DECISION-MAKING WHEN PREDICTING THE DYNAMICS OF A VIRAL INFECTION TAKING INTO ACCOUNT THE DIFFUSION-CONVECTION MIGRATION OF ACTIVE FACTORS BY SEVERAL WAYS IN THE CONDITIONS OF IMMUNOTHERAPY

Abstract. Based on the problem of distinguishing different conditions for the spread of antigens, antibodies, and medicinal substances in the intercellular space and the lymphatic system, when predicting the dynamics of a viral infection, a modification of the mathematical model of an infectious disease was carried out for to take into account the influence of various ways of migration of active factors in the body's environment. The solution of the model singularly perturbed problem with a delay is obtained based on adapted computing technology, which provides a stepwise numerical asymptotic approximation of a specially constructed sequence of problems without delay as a perturbation of the solutions of the corresponding degenerate problems. The results of computer modeling illustrate the predictive contribution of several ways of migration of active factors to the process of infectious disease development. It is noted that the effectiveness of immunological drugs, among other things, will be influenced by the conditions determined by the migration of donor antibodies in the body's environment, which must be taken into account in decision-making systems regarding the formation of appropriate rational disease treatment programs.

Keywords: infectious disease model, dynamic systems with delay, heterodiffusion in two ways, asymptotic methods, singularly perturbed problems, concentrated influences.

Надійшла до редакції 11.03.2024