

УДК 519.6

DOI: 10.32626/2308-5916.2022-23.5-19

**С. В. Барановський**, канд. техн. наук,

**А. Я. Бомба**, д-р. техн. наук, професор

Національний університет водного господарства  
та природокористування, м. Рівне

## ПОКРОКОВІ ЗБУРЕННЯ ДИСКРЕТНИХ МОДЕЛЕЙ ІМУНОЛОГІЇ

Для прогнозування реакції імунної системи на виявлені в організмі хвороботворні мікроорганізми та відповідне протікання вірусного захворювання застосовують низку досить різноманітних математичних моделей. Як правило, такі моделі ґрунтуються на припущенні, що організм є однорідним середовищем, в якому усі діючі фактори розподілені рівномірно.

В роботі представлено узагальнену дискретну модель Марчука інфекційного захворювання для комплексного урахування малих дифузійних «перерозподілів», зосереджених впливів та температурної реакції організму. Введення у базову модель таких додаткових членів відчутно ускладнюють вихідну задачу та загострюють проблему побудови ефективних алгоритмів числового розв'язання такого роду систем диференціальних рівнянь із запізненнями. Зазначено, що в результаті дискретизації вихідної модельної задачі з використанням неявної схеми отримують нелінійну систему рівнянь, розв'язок якої на кожному часовому кроці потрібно знаходити із застосуванням ітерацій. Таким чином застосування відповідних класичних схем Рунге-Кутта з обчислювальної точки зору є досить неекономічним.

Авторами пропонується покрокова процедура чисельно-асимптотичного наближення розв'язку відповідної сингулярно збуреної дискретної задачі із запізненням, яка дозволяє поєднати переваги неявних схем та економічність явних схем. Представлені результати комп'ютерного моделювання, які ілюструють вплив дифузійного «розсіювання» антигенів, запізнення та зосереджених джерел антигенів на характер протікання інфекційного захворювання. Підкреслено, що комплексна дія вказаних чинників може призвести до зниження початково надкритичної концентрації антигенів до більш прийнятного рівня, що є важливим при формуванні раціональної програми прийняття рішень щодо застосування зовнішнього «лікувального» впливу.

**Ключові слова:** *модель інфекційного захворювання, динамічні системи із запізненням, асимптотичні методи, сингулярно збурені задачі, зосереджені впливи, дискретні моделі.*

**Вступ.** В роботах [1-3] на прикладі моделей Марчука Г. І. інфекційного захворювання [4] авторами було запропоновано підхід для урахування при прогнозуванні розвитку відповідного процесу впливу просторово розподілених дифузійних збурень, які виникають внаслідок нерівномірного у середовищі організму розподілу концентрацій діючих факторів. Тут також за результатами комп'ютерного моделювання було продемонстровано ефект зниження максимальної кількості антигенів в епіцентрі зараження внаслідок їх дифузійного «розсіювання», зокрема, за певних умов і до значень, які не перевищують деякий імунологічний бар'єр [4]. В результаті цього ефекту захворювання практично не розвивається, а антигени швидко нейтралізуються наявною в здоровому організмі кількістю антитіл.

В [5] базову модель модифіковано для урахування впливу дифузійних збурень на динаміку інфекційного захворювання в умовах фармакотерапії, в [6, 7] — для урахування різного роду зосереджених впливів, зокрема, імунотерапії, а в [8] пропонується авторами підхід узагальнено для умов наявності конвекції.

В [4] також зазначено, що поряд з гуморальним та клітинним імунітетом досить важливим елементом в системі захисту організму є механізм підвищення температури. Зокрема, внаслідок підвищення температури темпи розмноження переважної більшості хвороботворних мікроорганізмів знижуються. Крім того, підвищення температури спричиняє зростання активності ферментів, які стимулюють імунологічну реактивність. Для прогнозування динаміки температури в [4] запропонована відповідна модельна залежність від концентрації  $VF$ -комплексів, причому зміна температури пропорційна  $VF$ . На основі такого загального підходу авторами в [9] представлено варіант модифікації базової моделі, згідно якої динаміку інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів та температурної реакції в області  $G = \{(x, t) : x \in R, t \in R_+\}$  описано такою сингулярно-збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь (із запізненнями  $\tau_1$  і  $\tau_2$ ):

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= \omega_V + \frac{\beta_0 V}{1 + \beta_1(\theta - \theta^*)} - \gamma FV + \varepsilon D_V \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial C}{\partial t} &= \xi(m) \cdot \alpha_0 (1 + \alpha_1(\theta - \theta^*)) F(t - \tau_1) V(t - \tau_1) - \\ &\quad - \mu_C (C - C^*) + \varepsilon^2 D_C \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial F}{\partial t} &= \omega_F + \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F + \varepsilon D_F \frac{\partial^2 F}{\partial x^2}, \end{aligned} \quad (1)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \sigma V - \mu_m m + \varepsilon^2 D_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \alpha_\theta V(t - \tau_2) F(t - \tau_2) - \mu_\theta (\theta - \theta^*) + \varepsilon D_\theta \frac{\partial^2 \theta}{\partial x^2}$$

за умов

$$C(0, x) = C^0(x), \quad m(0, x) = m^0(x), \quad \theta(0, x) = \theta^0(x), \quad (2)$$

$$V(\tilde{t}, x) = V^0(\tilde{t}, x), \quad F(\tilde{t}, x) = F^0(\tilde{t}, x), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0, \quad \tau = \max\{\tau_1, \tau_2\},$$

де  $V(t, x)$ ,  $F(t, x)$ ,  $C(t, x)$ ,  $m(t, x)$ ,  $\theta(t, x)$  — відповідно концентрації антигенів (хвороботворних вірусів, бактерій і т.п.), імунних агентів, які здатні знешкоджувати антигени (антитіл, рецепторів клітин і т.п.), імунологічних клітин, які виробляють відповідні імунні агенти, значення відносної характеристики ураження органу-мішені та температура середовища організму в момент часу  $t$  в точці  $x$ ;  $\beta(\theta) = \beta_0 / (1 + \beta_1(\theta - \theta^*))$  — темп розмноження антигенів, що зменшується зі збільшенням температури організму,  $\beta_1 = const > 0$ ;  $\gamma$  — коефіцієнт, що враховує результат взаємодії антигенів з антитілами;  $\mu_c$  — величина, обернена тривалості життя плазматичних клітин;  $\alpha(\theta) = \alpha_0(1 + \alpha_1(\theta - \theta^*))$  — коефіцієнт стимулювання імунної системи, що лінійно залежить від температури організму,  $\alpha_1 = const > 0$ ;  $C^*$  — рівень концентрації імунологічних клітин у здоровому організмі;  $\rho$  — швидкість виробництва антитіл однією плазматичною клітиною;  $\mu_f$  — величина, обернена тривалості існування антитіл;  $\eta$  — витрати антитіл на нейтралізацію одного антигену;  $\sigma$  — темп ураження клітин органу-мішені;  $\mu_m$  — швидкість відновлення органу-мішені;  $\theta^*(x)$  — розподіл температури в здоровому організмі;

$$\alpha_\theta = \begin{cases} 0, & VF < (VF)^*, \\ \alpha_\theta^*, & VF \geq (VF)^*; \end{cases}$$

$(VF)^*$  — деяке порогове значення  $VF$ -комплексів, при якому підвищення температури ще не стимулюється,  $\alpha_\theta^* = const > 0$ ;  $\varepsilon D_V$ ,  $\varepsilon D_F$ ,  $\varepsilon^2 D_C$ ,  $\varepsilon^2 D_m$ ,  $\varepsilon D_\theta$  — коефіцієнти просторово дифузійного перерозподілу відповідно антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин, теплопровідності,  $\varepsilon$  — малий параметр, який характеризує малий вплив відповідних компонент у порівнянні з іншими складовими процесу;  $C^0(x)$ ,  $m^0(x)$ ,  $\theta^0(x)$ ,  $V^0(\tilde{t}, x)$ ,  $F^0(\tilde{t}, x)$  — обмежені достатньо гладкі функції. Функція

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m \leq m^*, \\ \xi^*(m), & m^* < m \leq 1 \end{cases} \quad (3)$$

призначена для урахування ефекту зниження ефективності функціонування імунологічного органу при значному ураженні, де  $m^*$  — максимальне значення міри ураження імунологічного органу, при якому ще можлива нормальна робота імунної системи,  $\xi^*(m)$  — монотонно спадна неперервно диференційована на проміжку  $(m^*; 1)$  функція, така, що  $\xi^*(m^*) = 1$ ,  $\xi^*(1) = 0$  (наприклад,  $\xi^*(m) = (1 - m)/(1 - m^*)$ ). Функції  $\omega^V(t, x)$ ,  $\omega^F(t, x)$  описують, зокрема, різкі зосереджені зміни концентрацій антигенів та антитіл [6,7]. Представимо їх у вигляді близьких до точково-імпульсних функцій джерела з максимальними значеннями відповідно у моменти часу  $t_{V(r)}$ ,  $t_{F(r)}$  та в точках  $x_{V(r)}$ ,  $x_{F(r)}$ :

$$\begin{aligned} \omega^V &= \sum_{r=1}^{n_V} A_{V(r)} e^{-(\alpha_{V(r)}(t-t_{V(r)})^2 + \beta_{V(r)}(x-x_{V(r)})^2)}, \\ \omega^F &= \sum_{s=1}^{n_F} A_{F(s)} e^{-(\alpha_{F(s)}(t-t_{F(s)})^2 + \beta_{F(s)}(x-x_{F(s)})^2)}, \end{aligned} \quad (4)$$

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

Введення в базу модель додаткових членів, що описують дифузійні «перерозподіли», температурну реакцію організму та зосереджені впливи відчутно ускладнюють вихідну задачу та загострюють проблему побудови ефективних алгоритмів числового розв'язання такого роду систем диференціальних рівнянь із запізненнями. В результаті дискретизації вихідної задачі за неявною схемою отримуємо нелінійну систему рівнянь, розв'язок якої на кожному часовому кроці потрібно знаходити із застосуванням ітерацій. Таким чином застосування відповідних класичних схем Рунге-Кутта з обчислювальної точки зору є досить неекономічним. Тому, виходячи з необхідності забезпечення, окрім іншого, ще й достатнього рівня обчислювальної економічності алгоритму, на практиці досить часто використовуються явні схеми Рунге-Кутта, що мають відомі власні недоліки і обмеження. Метою даної роботи є розробка ефективної покрокової чисельно-асимптотичної процедури на основі дифузійних збурень на кожному часовому етапі дискретної моделі інфекційного захворювання,

яка зберігатиме переваги неявних схем та за обчислювальною економічністю буде достатньо близькою до явних схем Рунге-Кутта.

**Дискретна модель інфекційного захворювання та асимптотика розв'язку.** Зазначимо, що в загальному випадку запізнення у часі  $\tau_1, \tau_2$  можна представити у вигляді  $\tau_l = k_l \Delta t$ , де  $k_l = k_0 \tilde{k}_l$ ,  $k_0 = \text{НСД}(k_1, k_2)$ ,  $\tilde{k}_l \in N$ ,  $l = 1, 2$ ,  $\Delta t > 0$ . Тоді для опису просторово-часової динаміки процесу інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів та температурної реакції організму в сітковій області  $G = \{(t_i, x_j): t_i = i \cdot \Delta t, i = 0, 1, \dots; x_j = j \cdot \Delta x, j = 0, 1, \dots, M\}$  здійснимо дискретизацію вихідної сингулярно-збуреною системи нелінійних рівнянь (із запізненнями  $\tau_1$  і  $\tau_2$ ) з використанням неявної схеми:

$$\left\{ \begin{array}{l} V_{(i+1,j)} = V_{(i,j)} + \Delta t \left[ \omega_{(i+1,j)}^V + \frac{\beta_0 V_{(i+1,j)}}{1 + \beta_1 (\theta_{(i+1,j)} - \theta^*)} - \gamma F_{(i+1,j)} V_{(i+1,j)} + \right. \\ \left. + \frac{\varepsilon D_V}{\Delta x^2} (V_{(i+1,j+1)} - 2V_{(i+1,j)} + V_{(i+1,j-1)}) \right], \\ C_{(i+1,j)} = C_{(i,j)} + \Delta t \left[ \xi(m_{(i+1,j)}) \alpha_0 (1 + \alpha_1 (\theta_{(i+1,j)} - \theta^*)) \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1} - \right. \\ \left. - \mu_C (C_{(i+1,j)} - C^*) + \frac{\varepsilon^2 D_C}{\Delta x^2} (C_{(i+1,j+1)} - 2C_{(i+1,j)} + C_{(i+1,j-1)}) \right], \\ F_{(i+1,j)} = F_{(i,j)} + \Delta t \left[ \omega_{(i+1,j)}^F + \rho C_{(i+1,j)} - (\mu_f + \eta \gamma V_{(i+1,j)}) F_{(i+1,j)} + \right. \\ \left. + \frac{\varepsilon D_F}{\Delta x^2} (F_{(i+1,j+1)} - 2F_{(i+1,j)} + F_{(i+1,j-1)}) \right], \\ m_{(i+1,j)} = m_{(i,j)} + \Delta t \left[ \sigma V_{(i+1,j)} - \mu_m m_{(i+1,j)} + \right. \\ \left. + \frac{\varepsilon^2 D_m}{\Delta x^2} (m_{(i+1,j+1)} - 2m_{(i+1,j)} + m_{(i+1,j-1)}) \right], \\ \theta_{(i+1,j)} = \theta_{(i,j)} + \Delta t \left[ \alpha_\theta \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_2} - \mu_\theta (\theta_{(i+1,j)} - \theta^*) + \right. \\ \left. \frac{\varepsilon D_\theta}{\Delta x^2} (\theta_{(i+1,j+1)} - 2\theta_{(i+1,j)} + \theta_{(i+1,j-1)}) \right] \end{array} \right. \quad (5)$$

за умов

$$\begin{aligned} C_{(0,j)} = C_{(j)}^0, m_{(0,j)} = m_{(j)}^0, \theta_{(0,j)} = \theta_{(j)}^0, V_{(-\tilde{i},j)} = V_{(-\tilde{i},j)}^0, F_{(-\tilde{i},j)} = F_{(-\tilde{i},j)}^0, \\ \tilde{i} = 0, 1, \dots, \tilde{k}, \quad j = 0, 1, \dots, M, \end{aligned} \quad (6)$$

де

$$\begin{aligned} \tilde{k} &= \max\{k_1, k_2\}, \quad V_{(i,j)} = V(t_i, x_j), \quad C_{(i,j)} = C(t_i, x_j), \quad F_{(i,j)} = F(t_i, x_j), \\ m_{(i,j)} &= m(t_i, x_j), \quad \omega_{(i,j)}^V = \omega^V(t_i, x_j), \quad \omega_{(i,j)}^F = \omega^F(t_i, x_j), \\ \varphi_{(i,j)}^{\tau_1} &= V(t_i - \tau_1, x_j), \quad F(t_i - \tau_1, x_j) = V(t_{i-k_1}, x_j)F(t_{i-k_1}, x_j), \\ \varphi_{(i,j)}^{\tau_2} &= V(t_i - \tau_2, x_j) \quad F(t_i - \tau_2, x_j) = V(t_{i-k_2}, x_j)F(t_{i-k_2}, x_j). \end{aligned}$$

Оскільки компоненти, що описують просторово-дифузійні «перерозподіли» діючих факторів у порівнянні з іншими компонентами процесу є малими, то для відшукування розв'язку сингулярно збуреної дискретної задачі (5)-(6) скористаємось асимптотичним методом [4-11]. Представимо формально розв'язки задач для кожного часового етапу у вигляді асимптотичних рядів

$$\begin{aligned} V_{(i,j)} &= \sum_{s=0}^n \varepsilon^s V_{(i,j)}^{(s)} + R_{V_n}^{(s)}(t_i, x_j, \varepsilon), \\ C_{(i,j)} &= \sum_{s=0}^n \varepsilon^s C_{(i,j)}^{(s)} + R_{C_n}^{(s)}(t_i, x_j, \varepsilon), \\ F_{(i,j)} &= \sum_{s=0}^n \varepsilon^s F_{(i,j)}^{(s)} + R_{F_n}^{(s)}(t_i, x_j, \varepsilon), \\ m_{(i,j)} &= \sum_{s=0}^n \varepsilon^s m_{(i,j)}^{(s)} + R_{m_n}^{(s)}(t_i, x_j, \varepsilon), \\ \theta_{(i,j)} &= \sum_{s=0}^n \varepsilon^s \theta_{(i,j)}^{(s)} + R_{\theta_n}^{(s)}(t_i, x_j, \varepsilon) \end{aligned}$$

як збурення розв'язків відповідних вироджених задач [4-11], де  $V_{(i,j)}^{(s)}$ ,  $C_{(i,j)}^{(s)}$ ,  $F_{(i,j)}^{(s)}$ ,  $m_{(i,j)}^{(s)}$ ,  $\theta_{(i,j)}^{(s)}$  — шукані дискретні значення (члени асимптотики),  $R_{V_n}^{(s)}$ ,  $R_{C_n}^{(s)}$ ,  $R_{F_n}^{(s)}$ ,  $R_{m_n}^{(s)}$ ,  $R_{\theta_n}^{(s)}$  — відповідні залишкові члени. Задачі для знаходження значень  $V_{(i,j)}^{(s)}$ ,  $C_{(i,j)}^{(s)}$ ,  $F_{(i,j)}^{(s)}$ ,  $m_{(i,j)}^{(s)}$ ,  $\theta_{(i,j)}^{(s)}$  отримаємо після застосування стандартної «процедури прирівнювання» [4-11]. У випадку  $\xi(m) = 1$  ( $0 \leq m \leq m^*$ ) маємо такі задачі ( $s = 1, \dots, n$ ):

$$\begin{cases} V_{(i+1,j)}^{(0)} = \Delta t [B_{(i+1,j)}^{(0)} - \gamma F_{(i+1,j)}^{(0)}] V_{(i+1,j)}^{(0)} + \Phi_{V_{(i+1,j)}}, \\ C_{(i+1,j)}^{(0)} = \Delta t [\alpha_0 \alpha_1 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1} \theta_{(i+1,j)}^{(0)} - \mu_C C_{(i+1,j)}^{(0)}] + \Phi_{C_{(i+1,j)}}, \\ F_{(i+1,j)}^{(0)} = \Delta t [\rho C_{(i+1,j)}^{(0)} - \mu_f F_{(i+1,j)}^{(0)} - \eta \gamma F_{(i+1,j)}^{(0)} V_{(i+1,j)}^{(0)}] + \Phi_{F_{(i+1,j)}}, \\ m_{(i+1,j)}^{(0)} = \Delta t [\sigma V_{(i+1,j)}^{(0)} - \mu_m m_{(i+1,j)}^{(0)}] + \Phi_{m_{(i+1,j)}}, \\ \theta_{(i+1,j)}^{(0)} = -\Delta t \mu_\theta \theta_{(i+1,j)}^{(0)} + \Phi_{\theta_{(i+1,j)}}; \end{cases} \quad (7)$$

$$\left\{ \begin{aligned} V_{(i+1,j)}^{(1)} &= \Delta t[(B_{(i+1,j)}^{(0)} - \gamma F_{(i+1,j)}^{(0)})V_{(i+1,j)}^{(1)} + \\ &+ (B_{(i+1,j)}^{(1)} - \gamma F_{(i+1,j)}^{(1)})V_{(i+1,j)}^{(0)}] + \Psi_{V(i+1,j)}^{(1)}, \\ C_{(i+1,j)}^{(1)} &= \Delta t[\alpha_0 \alpha_1 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1} \theta_{(i+1,j)}^{(1)} - \mu_C C_{(i+1,j)}^{(1)}] + \Psi_{C(i+1,j)}^{(1)}, \\ F_{(i+1,j)}^{(1)} &= \Delta t[\rho C_{(i+1,j)}^{(1)} - \mu_f F_{(i+1,j)}^{(1)} - \eta \gamma (F_{(i+1,j)}^{(0)} V_{(i+1,j)}^{(1)} + \\ &+ F_{(i+1,j)}^{(1)} V_{(i+1,j)}^{(0)})] + \Psi_{F(i+1,j)}^{(1)}, \\ m_{(i+1,j)}^{(1)} &= \Delta t[\sigma V_{(i+1,j)}^{(1)} - \mu_m m_{(i+1,j)}^{(1)}] + \Psi_{m(i+1,j)}^{(1)}, \\ \theta_{(i+1,j)}^{(1)} &= -\Delta t \mu_\theta \theta_{(i+1,j)}^{(1)} + \Psi_{\theta(i+1,j)}^{(1)}; \end{aligned} \right. \quad (8)$$

$$\left\{ \begin{aligned} V_{(i+1,j)}^{(s)} &= \Delta t[(B_{(i+1,j)}^{(0)} - \gamma F_{(i+1,j)}^{(0)})V_{(i+1,j)}^{(s)} + (B_{(i+1,j)}^{(s)} - \\ &- \gamma F_{(i+1,j)}^{(s)})V_{(i+1,j)}^{(0)}] + \Psi_{V(i+1,j)}^{(s)}, \\ C_{(i+1,j)}^{(s)} &= \Delta t[\alpha_0 \alpha_1 \theta_{(i+1,j)}^{(s)} \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1} - \mu_C C_{(i+1,j)}^{(s)}] + \Psi_{C(i+1,j)}^{(s)}, \\ F_{(i+1,j)}^{(s)} &= \Delta t[\rho C_{(i+1,j)}^{(s)} - \mu_f F_{(i+1,j)}^{(s)} - \\ &- \eta \gamma (F_{(i+1,j)}^{(0)} V_{(i+1,j)}^{(s)} + F_{(i+1,j)}^{(s)} V_{(i+1,j)}^{(0)})] + \Psi_{F(i+1,j)}^{(s)}, \\ m_{(i+1,j)}^{(s)} &= \Delta t[\sigma V_{(i+1,j)}^{(s)} - \mu_m m_{(i+1,j)}^{(s)}] + \Psi_{m(i+1,j)}^{(s)}, \\ \theta_{(i+1,j)}^{(s)} &= -\Delta t \mu_\theta \theta_{(i+1,j)}^{(s)} + \Psi_{\theta(i+1,j)}^{(s)}, \end{aligned} \right. \quad (9)$$

де

$$\begin{aligned} \Phi_{V(i+1,j)} &= V_{(i,j)}^{(0)} + \Delta t \omega_{(i+1,j)}^V, \\ \Phi_{C(i+1,j)} &= C_{(i,j)}^{(0)} + \Delta t (\alpha_0 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1} - \alpha_0 \alpha_1 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1} \theta^* + \mu_C C^*), \\ \Phi_{m(i+1,j)} &= m_{(i,j)}^{(0)}, \quad \Phi_{F(i+1,j)} = F_{(i,j)}^{(0)} + \Delta t \omega_{(i+1,j)}^F, \\ \Phi_{\theta(i+1,j)} &= \theta_{(i,j)}^{(0)} + \Delta t [\alpha_\theta \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_2} + \mu_\theta \theta^*], \\ \Psi_{V(i+1,j)}^{(1)} &= V_{(i,j)}^{(1)} + \frac{D_V \Delta t}{\Delta x^2} [V_{(i+1,j+1)}^{(0)} - 2V_{(i+1,j)}^{(0)} + V_{(i+1,j-1)}^{(0)}], \quad \Psi_{C(i+1,j)}^{(1)} = C_{(i,j)}^{(1)}, \\ \Psi_{F(i+1,j)}^{(1)} &= F_{(i,j)}^{(1)} + \frac{D_F \Delta t}{\Delta x^2} [F_{(i+1,j+1)}^{(0)} - 2F_{(i+1,j)}^{(0)} + F_{(i+1,j-1)}^{(0)}], \\ \Psi_{m(i+1,j)}^{(1)} &= m_{(i,j)}^{(1)}, \quad \Psi_{\theta(i+1,j)}^{(1)} = \theta_{(i,j)}^{(1)} + \frac{D_\theta \Delta t}{\Delta x^2} [\theta_{(i+1,j+1)}^{(0)} - 2\theta_{(i+1,j)}^{(0)} + \theta_{(i+1,j-1)}^{(0)}], \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \Psi_{V(i+1,j)}^{(s)} &= V_{(i,j)}^{(s)} + \Delta t \times \\
 &\times \sum_{r=1}^{s-1} (B_{(i+1,j)}^{(s-r)} - \gamma F_{(i+1,j)}^{(s-r)}) V_{(i+1,j)}^{(r)} + \\
 &+ \frac{D_V \Delta t}{\Delta x^2} [V_{(i+1,j+1)}^{(s-1)} - 2V_{(i+1,j)}^{(s-1)} + V_{(i+1,j-1)}^{(s-1)}], \\
 \Psi_{C(i+1,j)}^{(s)} &= C_{(i,j)}^{(s)} + \frac{D_C \Delta t}{\Delta x^2} [C_{(i+1,j+1)}^{(s-2)} - 2C_{(i+1,j)}^{(s-2)} + C_{(i+1,j-1)}^{(s-2)}], \\
 \Psi_{F(i+1,j)}^{(s)} &= F_{(i,j)}^{(s)} - \Delta t \eta \gamma \times \\
 &\times \sum_{r=1}^{s-1} F_{(i+1,j)}^{(s-r)} V_{(i+1,j)}^{(r)} + \frac{D_F \Delta t}{\Delta x^2} [F_{(i+1,j+1)}^{(s-1)} - 2F_{(i+1,j)}^{(s-1)} + F_{(i+1,j-1)}^{(s-1)}], \\
 \Psi_{m(i+1,j)}^{(s)} &= m_{(i,j)}^{(s)} + \frac{D_m \Delta t}{\Delta x^2} [m_{(i+1,j+1)}^{(s-2)} - 2m_{(i+1,j)}^{(s-2)} + m_{(i+1,j-1)}^{(s-2)}], \\
 \Psi_{\theta(i+1,j)}^{(s)} &= \theta_{(i,j)}^{(s)} + \frac{D_\theta \Delta t}{\Delta x^2} [\theta_{(i+1,j+1)}^{(s-1)} - 2\theta_{(i+1,j)}^{(s-1)} + \theta_{(i+1,j-1)}^{(s-1)}].
 \end{aligned}$$

Зниження продуктивності виробництва імунологічних клітин внаслідок значного ураження імунологічного органу ( $m^* \leq m < 1$ ) згідно (3) визначається функцією  $\xi^*(m)$ . При цьому рівняння, які описують швидкість зміни концентрації імунологічних клітин в задачах (7), (8), (9) запишуться відповідно так: ( $s = 2, \dots, n$ ):

$$\begin{aligned}
 C_{(i+1,j)}^{(0)} &= \frac{\Delta t \alpha_0 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1}}{1 - m^*} [\alpha_1 (\theta_{(i+1,j)}^{(0)} - \theta^*) - m_{(i+1,j)}^{(0)} - \\
 &- \alpha_1 (\theta_{(i+1,j)}^{(0)} - \theta^*) m_{(i+1,j)}^{(0)}] - \Delta t \mu_C C_{(i+1,j)}^{(0)} + \bar{\Phi}_{C(i+1,j)}, \\
 C_{(i+1,j)}^{(1)} &= \frac{\Delta t \alpha_0 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1}}{1 - m^*} [\alpha_1 \theta_{(i+1,j)}^{(1)} (1 - m_{(i+1,j)}^{(0)}) - \\
 &- (1 + \alpha_1 (\theta_{(i+1,j)}^{(0)} - \theta^*)) m_{(i+1,j)}^{(1)}] - \Delta t \mu_C C_{(i+1,j)}^{(1)} + \bar{\Psi}_{C(i+1,j)}^{(s)}, \\
 C_{(i+1,j)}^{(s)} &= \frac{\Delta t \alpha_0 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1}}{1 - m^*} [\alpha_1 \theta_{(i+1,j)}^{(s)} (1 - m_{(i+1,j)}^{(0)}) - \\
 &- (1 + \alpha_1 (\theta_{(i+1,j)}^{(0)} - \theta^*)) m_{(i+1,j)}^{(s)}] - \Delta t \mu_C C_{(i+1,j)}^{(s)} + \bar{\Psi}_{C(i+1,j)}^{(s)},
 \end{aligned} \tag{10}$$

де



$$\bar{\Phi}_{C(i+1,j)} = C_{(i,j)}^{(0)} + \Delta t \mu_C C^* + \frac{\Delta t \alpha_0 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1}}{1-m^*}, \quad \bar{\Psi}_{C(i+1,j)}^{(1)} = C_{(i,j)}^{(1)},$$

$$\bar{\Psi}_{C(i+1,j)}^{(s)} = C_{(i,j)}^{(s)} - \frac{\Delta t \alpha_0 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1}}{1-m^*} \sum_{r=1}^{s-1} \theta_{(i+1,j)}^{(s-r)} m_{(i+1,j)}^{(r)} +$$

$$+ \frac{D_C \Delta t}{\Delta x^2} [C_{(i+1,j+1)}^{(s-2)} - 2C_{(i+1,j)}^{(s-2)} + C_{(i+1,j-1)}^{(s-2)}].$$

Також зазначимо, що оцінювання залишкових членів  $R_{V_n}^{(s)}$ ,  $R_{C_n}^{(s)}$ ,  $R_{F_n}^{(s)}$ ,  $R_{m_n}^{(s)}$ ,  $R_{\theta_n}^{(s)}$  та визначення просторово-часових проміжків збіжності для прогнозування конкретних процесів виконується на основі принципу типу максимуму, аналогічно до [1-3, 5-9].

**Результати числових експериментів.** З метою спрощення обчислювальних процесів при проведенні комп'ютерного моделювання розглянемо випадок, коли значення  $VF$ -комплексів не перевищує поріг  $(VF)^*$  і підвищення температури організму не стимулюється. Крім того вважатимемо, що температура в середовищі організму має рівномірний розподіл. В цьому випадку система (5) спроститься та запишеться так:

$$\left\{ \begin{aligned} V_{(i+1,j)} &= V_{(i,j)} + \Delta t \left[ \omega_{(i+1,j)}^V + (\beta_0 - \gamma F_{(i+1,j)}) V_{(i+1,j)} + \right. \\ &\left. + \frac{\varepsilon D_V}{\Delta x^2} (V_{(i+1,j+1)} - 2V_{(i+1,j)} + V_{(i+1,j-1)}) \right], \\ C_{(i+1,j)} &= C_{(i,j)} + \Delta t \left[ \xi(m_{(i+1,j)}) \alpha_0 \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1} - \mu_C (C_{(i+1,j)} - C^*) + \right. \\ &\left. + \frac{\varepsilon^2 D_C}{\Delta x^2} (C_{(i+1,j+1)} - 2C_{(i+1,j)} + C_{(i+1,j-1)}) \right], \\ F_{(i+1,j)} &= F_{(i,j)} + \Delta t \left[ \omega_{(i+1,j)}^F + \rho C_{(i+1,j)} - (\mu_f + \eta \gamma V_{(i+1,j)}) F_{(i+1,j)} + \right. \\ &\left. + \frac{\varepsilon D_F}{\Delta x^2} (F_{(i+1,j+1)} - 2F_{(i+1,j)} + F_{(i+1,j-1)}) \right], \\ m_{(i+1,j)} &= m_{(i,j)} + \Delta t \left[ \sigma V_{(i+1,j)} - \mu_m m_{(i+1,j)} + \right. \\ &\left. + \frac{\varepsilon^2 D_m}{\Delta x^2} (m_{(i+1,j+1)} - 2m_{(i+1,j)} + m_{(i+1,j-1)}) \right], \end{aligned} \right. \quad (11)$$

а системи, наприклад, (7)-(9) матимуть вигляд

$$\begin{cases} V_{(i+1,j)}^{(0)} = \Delta t \left( \beta - \gamma F_{(i+1,j)}^{(0)} \right) V_{(i+1,j)}^{(0)} + \Phi_{V_{(i+1,j)}}, \\ C_{(i+1,j)}^{(0)} = -\Delta t \mu_C C_{(i+1,j)}^{(0)} + \Phi_{C_{(i+1,j)}}, \\ F_{(i+1,j)}^{(0)} = \Delta t \rho C_{(i+1,j)}^{(0)} - \Delta t \left( \mu_f + \eta \gamma V_{(i+1,j)}^{(0)} \right) F_{(i+1,j)}^{(0)} + \Phi_{F_{(i+1,j)}}, \\ m_{(i+1,j)}^{(0)} = \Delta t \sigma V_{(i+1,j)}^{(0)} - \Delta t \mu_m m_{(i+1,j)}^{(0)} + \Phi_{m_{(i+1,j)}}; \end{cases} \quad (12)$$

$$\begin{cases} V_{(i+1,j)}^{(1)} = \Delta t \beta V_{(i+1,j)}^{(1)} - \Delta t \gamma \left( a_{(i+1,j)} F_{(i+1,j)}^{(1)} + b_{(i+1,j)} V_{(i+1,j)}^{(1)} \right) + \Psi_{V_{(i+1,j)}^{(1)}}, \\ C_{(i+1,j)}^{(1)} = -\Delta t \mu_C C_{(i+1,j)}^{(1)} + \Psi_{C_{(i+1,j)}^{(1)}}, \\ F_{(i+1,j)}^{(1)} = \Delta t \rho C_{(i+1,j)}^{(1)} - \Delta t \mu_f F_{(i+1,j)}^{(1)} - \\ - \Delta t \eta \gamma \left( a_{(i+1,j)} F_{(i+1,j)}^{(1)} + b_{(i+1,j)} V_{(i+1,j)}^{(1)} \right) + \Psi_{F_{(i+1,j)}^{(1)}}, \\ m_{(i+1,j)}^{(1)} = \Delta t \sigma V_{(i+1,j)}^{(1)} - \Delta t \mu_m m_{(i+1,j)}^{(1)} + \Psi_{m_{(i+1,j)}^{(1)}}; \end{cases} \quad (13)$$

$$\begin{cases} V_{(i+1,j)}^{(s)} = \Delta t \beta V_{(i+1,j)}^{(s)} - \Delta t \gamma \left( a_{(i+1,j)} F_{(i+1,j)}^{(s)} + b_{(i+1,j)} V_{(i+1,j)}^{(s)} \right) + \Psi_{V_{(i+1,j)}^{(s)}}, \\ C_{(i+1,j)}^{(s)} = -\Delta t \mu_C C_{(i+1,j)}^{(s)} + \Psi_{C_{(i+1,j)}^{(s)}}, \\ F_{(i+1,j)}^{(s)} = \Delta t \rho C_{(i+1,j)}^{(s)} - \Delta t \mu_f F_{(i+1,j)}^{(s)} - \\ - \Delta t \eta \gamma \left( a_{(i+1,j)} F_{(i+1,j)}^{(s)} + b_{(i+1,j)} V_{(i+1,j)}^{(s)} \right) + \Psi_{F_{(i+1,j)}^{(s)}}, \\ m_{(i+1,j)}^{(s)} = \Delta t \sigma V_{(i+1,j)}^{(s)} - \Delta t \mu_m m_{(i+1,j)}^{(s)} + \Psi_{m_{(i+1,j)}^{(s)}}; \end{cases} \quad (14)$$

де

$$a_{(i+1,j)} = V_{(i+1,j)}^{(0)}, \quad b_{(i+1,j)} = F_{(i+1,j)}^{(0)}, \quad \Phi_{V_{(i+1,j)}} = V_{(i,j)}^{(0)} + \Delta t \omega_{(i+1,j)}^V,$$

$$\Phi_{C_{(i+1,j)}} = C_{(i,j)}^{(0)} + \Phi_{C_{(i+1,j)}} = C_{(i,j)}^{(0)} + \Delta t \left( \alpha \varphi_{(i+1,j)}^{\tau_1} + \mu_C C^* \right),$$

$$\Phi_{F_{(i+1,j)}} = F_{(i,j)}^{(0)} + \Delta t \omega_{(i+1,j)}^F, \quad \Phi_{m_{(i+1,j)}} = m_{(i,j)}^{(0)},$$

$$\Psi_{V_{(i+1,j)}^{(1)}} = V_{(i,j)}^{(1)} + \frac{D_V \Delta t}{\Delta x^2} \left( V_{(i+1,j+1)}^{(0)} - 2V_{(i+1,j)}^{(0)} + V_{(i+1,j-1)}^{(0)} \right),$$

$$\Psi_{C_{(i+1,j)}^{(1)}} = C_{(i,j)}^{(1)}, \quad \Psi_{F_{(i+1,j)}^{(1)}} = F_{(i,j)}^{(1)} + \frac{D_F \Delta t}{\Delta x^2} \left( F_{(i+1,j+1)}^{(0)} - 2F_{(i+1,j)}^{(0)} + F_{(i+1,j-1)}^{(0)} \right),$$

$$\Psi_{m_{(i+1,j)}^{(1)}} = m_{(i,j)}^{(1)},$$

$$\Psi_{V_{(i+1,j)}^{(s)}} = V_{(i,j)}^{(s)} - \gamma \Delta t \sum_{r=1}^{s-1} F_{(i+1,j)}^{(s-r)} V_{(i+1,j)}^{(r)} + \frac{D_V \Delta t}{\Delta x^2} \left( V_{(i+1,j+1)}^{(s-1)} - 2V_{(i+1,j)}^{(s-1)} + V_{(i+1,j-1)}^{(s-1)} \right),$$

$$\begin{aligned}\Psi_{C(i+1,j)}^{(s)} &= C_{(i,j)}^{(s)} + \frac{D_C \Delta t}{\Delta x^2} \left( C_{(i+1,j+1)}^{(s-2)} - 2C_{(i+1,j)}^{(s-2)} + C_{(i+1,j-1)}^{(s-2)} \right), \\ \Psi_{F(i+1,j)}^{(s)} &= F_{(i,j)}^{(s)} - \Delta t \eta \gamma \sum_{r=1}^{s-1} F_{(i+1,j)}^{(s-r)} V_{(i+1,j)}^{(r)} + \\ &+ \frac{D_F \Delta t}{\Delta x^2} \left( F_{(i+1,j+1)}^{(s-1)} - 2F_{(i+1,j)}^{(s-1)} + F_{(i+1,j-1)}^{(s-1)} \right), \\ \Psi_{m(i+1,j)}^{(s)} &= m_{(i,j)}^{(s)} + \frac{D_m \Delta t}{\Delta x^2} \left( m_{(i+1,j+1)}^{(s-2)} - 2m_{(i+1,j)}^{(s-2)} + m_{(i+1,j-1)}^{(s-2)} \right).\end{aligned}$$

Розв'язки систем (12)-(14) представимо відповідно у вигляді ( $s = 1, \dots, n$ ):

$$F_{(i+1,j)}^{(0)} = \frac{-a_F a_V - b_F c_V + c_F b_V + \sqrt{(a_F a_V + b_F c_V - c_F b_V)^2 + 4a_F b_V a_V c_F}}{2a_F b_V},$$

$$C_{(i+1,j)}^{(0)} = \frac{\Phi_{C(i+1,j)}}{1 + \Delta t \mu_C}, \quad V_{(i+1,j)}^{(0)} = \frac{c_V}{(a_V + b_V F_{(i+1,j)}^{(0)})}, \quad (15)$$

$$m_{(i+1,j)}^{(0)} = \frac{\Delta t \sigma V_{(i+1,j)}^{(0)} + \Phi_{m(i+1,j)}}{1 + \Delta t \mu_m},$$

$$C_{(i+1,j)}^{(s)} = \frac{\Psi_{C(i+1,j)}^{(s)}}{1 + \Delta t \mu_C}, \quad V_{(i+1,j)}^{(s)} = \frac{b_V^{(s)} c_F^{(s)} - b_F^{(s)} c_V^{(s)}}{a_F^{(s)} b_V^{(s)} - a_V^{(s)} b_F^{(s)}}, \quad (16)$$

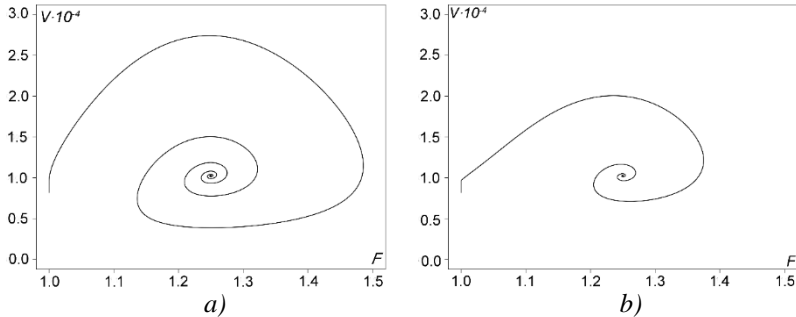
$$F_{(i+1,j)}^{(s)} = \frac{a_F^{(s)} c_V^{(s)} - a_V^{(s)} c_F^{(s)}}{a_F^{(s)} b_V^{(s)} - a_V^{(s)} b_F^{(s)}}, \quad m_{(i+1,j)}^{(s)} = \frac{\Delta t \sigma V_{(i+1,j)}^{(s)} + \Psi_{m(i+1,j)}^{(s)}}{1 + \Delta t \mu_m},$$

де

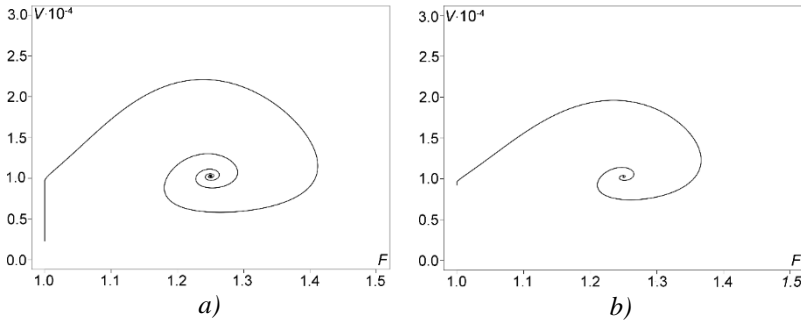
$$\begin{aligned}a_V^{(0)} &= 1 - \Delta t \beta, \quad b_V^{(0)} = \Delta t \gamma, \quad c_V^{(0)} = \Phi_{V(i+1,j)}, \quad a_F^{(0)} = 1 + \Delta t \mu_f, \quad b_F^{(0)} = \Delta t \eta \gamma, \\ c_F^{(0)} &= \Phi_{F(i+1,j)} + \Delta t \rho C_{(i+1,j)}^{(0)}, \quad a_V^{(s)} = 1 - \Delta t \beta + \Delta t \gamma b_{(i+1,j)}, \quad b_V^{(s)} = \Delta t \gamma a_{(i+1,j)}, \\ c_V^{(s)} &= \Psi_{V(i+1,j)}^{(s)}, \quad a_F^{(s)} = \Delta t \eta \gamma b_{(i+1,j)}, \quad b_F^{(s)} = 1 + \Delta t \mu_f + \Delta t \eta \gamma a_{(i+1,j)}, \\ c_F^{(s)} &= \left( \Delta t \rho \Psi_{C(i+1,j)}^{(s)} + \Psi_{F(i+1,j)}^{(s)} \right) / (1 + \Delta t \mu_C).\end{aligned}$$

На рис. 1. представлені фазові діаграми модельної системи для кількості антитіл відносно кількості антигенів в умовах інфекційного захворювання у хронічній формі у випадках без урахування (рис. 1, а)) та з урахуванням (рис. 1, б)) дифузійних збурень. В початковий момент часу розподіл концентрації антигенів у просторі є нерівномірним  $V_{(0,j)}^0 = \lambda e^{-\delta(x_j - M \cdot \Delta x/2)^2}$ ,  $j = 0, 1, \dots, M$ , (тобто має місце окремий

осередок зараження організму з максимумом концентрації антигенів в точці  $x = M \cdot \Delta x / 2$ ). При  $t \rightarrow +\infty$  розв'язок модельної системи в обох випадках прямує до деякого стаціонарного стану, який є стійким фокусом. Проте, у випадку урахуванні дифузійного «перерозподілу» перехід системи у рівноважний стан є помітно швидшим.



**Рис. 1.** Фазові діаграми моделі (11) для кількості антитіл  $F_{(i,j)}$  відносно кількості антигенів  $V_{(i,j)}$  при а)  $\epsilon = 0,00$ ; б)  $\epsilon = 0,10$



**Рис. 2.** Фазові діаграми моделі (11) для кількості антитіл  $F_{(i,j)}$  відносно кількості антигенів  $V_{(i,j)}$  при а)  $\tau_1 = 1,25$ ; б)  $\tau_1 = 0,25$

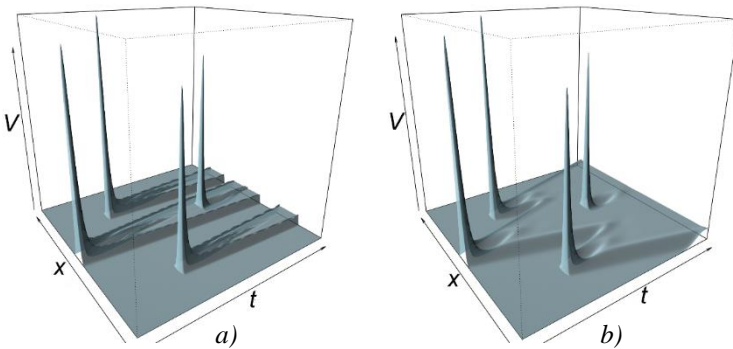
Рух до стійкого стаціонарного стану модельної системи (11) в умовах дифузійного збурення проілюстровано фазовими діаграмами для кількості антитіл  $F_{(i,j)}$  відносно кількості антигенів  $V_{(i,j)}$  (рис. 2) при різних значеннях запізнення  $\tau_1$ . Як і в попередньому випадку, отримано очікувано більш швидкий перехід системи у рівноважний стан при більш ранньому реагуванні імунної системи (тобто при менших значеннях запізнення  $\tau_1$ ) на виявлені хвороботворні мікроорганізми.

Прогнозні динаміки кількості антигенів в умовах інфекційного захворювання у хронічній формі у випадках без урахування та з урахуванням дифузійних збурень проілюстровано відповідно на рис. 3, а) та б). Тут представлені результати комп'ютерного моделювання у ситуації, коли має місце як початкове зараження організму в деякому осередку:

$V_{(0,j)}^0 = \lambda e^{-\delta(x_j - M \cdot \Delta x / 2)^2}$ ,  $j = 0, 1, \dots, M$ , так і різке зростання концентрації антигенів в точках  $x_{V(1)}$ ,  $x_{V(2)}$ ,  $x_{V(3)}$  у моменти часу

$$t_{V(1)}, t_{V(2)}, t_{V(3)} > 0 \quad (\omega_{(i,j)}^V = \sum_{r=1}^3 A_{V(r)} e^{-(\alpha_{V(r)}(t_i - t_{V(r)})^2 + \beta_{V(r)}(x_j - x_{V(r)})^2)}).$$

Згідно отриманих результатів у випадку без урахування дифузійного «розсіювання» протікання захворювання очікувано «локалізується» в початковій зоні зараження. У випадку ж урахування ефекту дифузійного «перерозподілу» природне розсіювання вірусних частинок хоч і спричиняє розширення з часом зони зараження на всю модельну область, проте в початковій зоні такий «перерозподіл» антигенів призводить до досить швидкого зменшення максимального значення концентрації антигенів в епіцентрі зараження та, в результаті, зниження «гостроти» протікання захворювання.



**Рис. 3.** Просторово-часова динаміка кількості антигенів за наявності декількох їх зосереджених джерел при а)  $\varepsilon = 0,00$ ; б)  $\varepsilon = 0,10$

**Висновки.** На основі узагальненої дискретної моделі Марчука інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних «перерозподілів», зосереджених впливів, температурної реакції організму представлено підхід для побудови ефективної покрокової процедури чисельно-асимптотичного наближення на кожному часовому кроці розв'язків відповідних модельних сингулярно збурених дискретних задач, зокрема, в умовах дискретизації з використанням неявної схеми.

Отримані результати комп'ютерного моделювання розвитку вірусного захворювання в різних ситуаційних станах на основі вказаної узага-

льненої дискретної моделі підтверджують ефективність запропонованої покрової обчислювальної процедури та ілюструють очікуване зниження «гостроти» протікання захворювання за умови дифузійного збурення. Зокрема, для випадку інфекційного захворювання продемонстровано зменшення кількості антигенів в епіцентрі зараження внаслідок ефекту їх дифузійного «розсіювання», що призводить, в тому числі, і до більш швидкого переходу відповідної динамічної системи до стійкого стаціонарного стану. Подібний ефект спостерігається також при зменшенні проміжку часу  $\tau_1$  необхідного для формування каскаду імунологічних клітин. Таким чином, комплексне урахування впливу дифузійного «розсіювання», температурної реакції організму та інших захисних механізмів при прогнозуванні розвитку інфекційного захворювання забезпечує можливість формування більш ефективних програм лікування із застосуванням більш раціональних процедур імунотерапії.

У перспективі є розвиток запропонованого підходу на більш складні дискретні моделі імунної відповіді з урахуванням ще й захисних імунофізіологічних реакцій організму.

### Список використаних джерел:

1. 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. № 2. P. 310-321. <https://doi.org/10.23939/mmc2020.02.310>
2. Барановський С. В., Бомба А. Я. Узагальнення математичної моделі противірусної імунної відповіді Марчука-Петрова з урахуванням впливу малих просторово розподілених дифузійних збурень. *Математичне та комп'ютерне моделювання. Серія: Технічні науки*. Кам'янець-Подільський: Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка. 2020. Вип. 21. С. 5-24. <https://doi.org/10.32626/2308-5916.2020-21.5-24>.
3. Bomba A. Ya., Baranovsky S. V., Pasichnyk M. S., Pryshchepa O. V. Modeling of the Infectious Disease Process with Taking into Account of Small-Scale Spatially Distributed Influences. *Proceedings of the 15th International Scientific and Technical Conference on Computer Sciences and Information Technologies*, Lviv-Zbarazh, Ukraine, 23-26 September, 2020. Vol. 2. P. 62-65.
4. Marchuk G. L. *Mathematical models of immune response in infectious diseases*. Dordrecht: Kluwer Press, 1997. 350 p. <https://doi.org/10.1007/978-94-015-8798-3>.
5. Бомба А. Я., Барановський С. В. Моделювання малих просторово розподілених впливів на динаміку інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії. *Журнал обчислювальної та прикладної математики*. 2020. № 1 (133). С. 5-17. <https://doi.org/10.17721/2706-9699.2020.1.01>.
6. 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. *Proceedings of the 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine*. Växjö, Sweden, November 19-21, 2020. P. 119-128.

7. 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.
8. Барановский С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. И. Моделивання впливу дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання з урахуванням конвекції та імунотерапії. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2021. № 3. С. 17-25. URL: <https://doi.org/10.15407/dopovidi.2021.03.003>.
9. 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. *Proceedings of the 4rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine*. Valencia, Spain, November 19-21, 2021. P. 93-99.

## **STEP BY STEP PERTURBATION OF DISCRETE MODELS OF IMMUNOLOGY**

A number of very different mathematical models are used to predict the response of the immune system to pathogenic microorganisms detected in the body and the corresponding course of viral disease. Usually, such models are based on the assumption that the body is a homogeneous environment in which all factors are evenly distributed.

The article presents a generalized discrete model of Marchuk's infectious disease for the complex accounting of small diffusion «redistributions», concentrated effects and the body's temperature response. The introduction of such additional terms into the basic model significantly complicates the original problem and aggravates the problem of constructing efficient algorithms for the numerical solution of such systems of differential equations with delays. It is noted that as a result of discretization of the original model problem using an implicit scheme, a nonlinear system of equations is obtained, the solution of which must be sought at each time step by iterations. Thus, the use of the corresponding classical Runge-Kutta schemes is very uneconomical from the point of view of calculations.

The authors propose a step-by-step procedure for numerically asymptotic approximation of the solution of the corresponding singularly perturbed discrete problem with delay, which allows to combine the advantages of implicit schemes and the cost-effectiveness of explicit schemes. The results of computer simulations are presented, which illustrate the influence of diffuse «scattering» of antigens, delays and concentrated sources of antigens on the nature of the infectious disease. It is emphasized that the complex action of these factors can lead to a reduction of the initially supercritical concentration of antigens to a more acceptable level, which is important in forming a rational program of decision-making on the use of external «therapeutic» effects.

**Key words:** *infectious disease model, dynamic systems with delay, asymptotic methods, singularly perturbed problems, concentrated influences, discrete models.*

Отримано: 8.05.2022