

УДК 519.6

*С.В. Барановский, А.Я. Бомба, С.И. Ляшко*

ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ  
ДИНАМИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ  
С УЧЕТОМ ДИФФУЗИОННЫХ ВОЗМУЩЕНИЙ  
И СОСРЕДОТОЧЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

**Ключевые слова:** модель инфекционного заболевания, динамические системы, асимптотические методы, сингулярно возмущенные задачи.

**Введение**

Несмотря на достижения медицинской науки, инфекционные заболевания, особенно в условиях пандемии Covid-19, остаются ощутимой проблемой и представляют очевидную угрозу обществу. Устоявшимся подходом к исследованию инфекционных заболеваний различной природы является их рассмотрение с единой позиции как процессов взаимодействия иммунной системы с возбудителями болезни. Такой подход способствует также широкому применению методов математического моделирования, позволяющих выявлять характерные особенности функционирования иммунной системы организма в условиях вирусного заболевания, анализировать различные модельные программы лечения, основанные на управлении функционированием иммунной системы. В приведенной в [1–3] так называемой простейшей модели инфекционного заболевания базовые механизмы гуморального иммунного ответа на выявленные в организме вирусы описываются системой нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием, которые определяют скорости изменения количества антигенов, плазматических клеток, антител и меры поражения органа-мишени. Благодаря небольшому количеству переменных простейшей модели инфекционного заболевания возможно установить и обосновать свойства ее решений, в частности устойчивость стационарных решений. В [1] показано, что состояние здорового организма описывается стационарным решением уравнения, которое при определенных условиях асимптотически устойчивое и сохраняет такую устойчивость при заражении здорового организма дозой антигена  $V^0$ , не превышающей некоторого уровня  $V^*$  иммунологического барьера.

Заложенные в простейшей (базовой) модели инфекционного заболевания подходы развиты и расширены в моделях противовирусного и противобактериального иммунного ответа [2, 3]. В этих моделях наряду с механизмом гуморального иммунного ответа, который определяется производством антител, учтен механизм иммунной защиты клеточного типа, связанный с накоплением цитотоксических Т-лимфоцитов-эффекторов. В [2, 3] отмечается, что антитела нейтрализуют антиге-

ны в крови или лимфе, но не способны нейтрализовать вирусы внутри зараженных клеток. За обнаружение и уничтожение зараженных вирусом клеток в иммунной системе организма отвечают цитотоксические  $T$ -лимфоциты-киллеры. Как и ранее, в модели противовирусного иммунного ответа процесс взаимодействия иммунной системы с возбудителями заболевания описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием, определяющих скорости изменения количеств свободно циркулирующих в организме вирусов  $V_f$ , антител  $F$ , зараженных вирусами клеток органа-мишени  $S_V$ ,  $T$ -лимфоцитов-киллеров  $E$ ,  $T$ -лимфоцитов-помощников клеточного иммунитета  $H_E$ ,  $T$ -лимфоцитов-помощников гуморального иммунитета  $H_B$ ,  $B$ -лимфоцитов  $B$ , плазматических клеток  $P$ , стимулированных макрофагов  $M_V$  и нефункционирующей части  $m$  пораженного вирусами органа-мишени.

При построении как базовой, так и моделей противовирусного, противобактериального иммунного ответа и ряда других моделей [4–6] предполагалось, что среда «организма» является однородной, в которой все действующие факторы процесса благодаря «мгновенному» перемешиванию в любой момент времени имеют равномерное распределение. В действительности выявление вирусов, зараженных ими клеток и запуск соответствующих механизмов иммунной защиты не происходит мгновенно после вторжения антигенов в среду организма. Какая-то часть не будет сразу обезврежена иммунной системой и сможет проникнуть внутрь клетки органа-мишени, размножиться в ней и после разрушения клетки образовать сосредоточенный очаг заражения с более высокой концентрацией антигенов. Со временем порожденные антигены через кровь или лимфу будут распространяться от таких очагов заражения в окружающие участки, увеличивая зону заражения и соответственно уменьшая количество антигенов в исходных эпицентрах заражения. В работах [7–11] предложен подход для учета малых пространственно-распределенных диффузионных воздействий на динамику вирусного заболевания. В частности, в [9, 10] при модификации базовой модели инфекционного заболевания для учета влияния на функционирование иммунной системы введенных лекарственных веществ добавлены еще и члены, описывающие диффузионные возмущения основных компонент динамического процесса. В [7–11] также проиллюстрировано снижение максимального значения модельной концентрации антигенов в эпицентре заражения вследствие их диффузионного «расползания» с развитием процесса вирусного заболевания.

Простейшая модель инфекционного заболевания, модели иммунного ответа и их модификации после оценки параметров по клиническим данным дают возможность прогнозировать характер протекания и исход заболевания, выявлять и исследовать наиболее общие закономерности внешнего влияния на динамику процесса, моделировать управление иммунным ответом организма, строить, анализировать и оценивать различные программы лечения.

Но, как и в традиционных моделях инфекционного заболевания и противовирусного (противобактериального) иммунного ответа, так и в их модификациях [7–11], учитывающих пространственно-распределенные диффузионные возмущения, не рассматриваются целенаправленные лечебные фармакологические воздействия сосредоточенного типа. Цель данной работы — «заполнение» этого пробела.

Теоретические исследования подобных математических моделей с сосредоточенными воздействиями, связанные с существованием и единственностью обобщенных решений, изучались в работах [12–15]. В [13, 15, 16] исследовались вопросы оптимизации подобных моделей в классах обобщенных воздействий конечного порядка, а в [17, 18] — вопросы их управляемости.

Более сложные модели, связанные с фармакологической коррекцией физических состояний организма с помощью сосредоточенных воздействий, изучались в [19–22]. В [23, 24] предложены численные методы решения подобных задач с правыми частями уравнений в виде обобщенных функций конечного порядка.

**Постановка модельной задачи динамики инфекционного заболевания с учетом диффузионных возмущений и сосредоточенных воздействий**

В работе [10] предложена модификация математической модели влияния иммунотерапии на динамику инфекционного заболевания с учетом малых диффузионных возмущений. Обобщим такого рода модификацию базовой модели введением дополнительных членов, описывающих влияния, которые имеют сосредоточенный, близкий к импульсному характер. Пространственно-временную динамику модельных компонент процесса инфекционного заболевания с учетом близких к импульсно-точечным лечебных воздействий в области  $G_Z = \{(x, t): -\infty < x < +\infty; t_0 < t < +\infty\}$  опишем такой сингулярно-возмущенной системой безразмерных нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} v'_t(x, t) &= h_{12}u_V(x, t) + (h_1 - h_2f(x, t) - h_9k(x, t))v(x, t) + \varepsilon h_{13}v''_{xx}(x, t), \\ s'_t(x, t) &= \xi(m)h_3(f(x, t - \tau) + k(x, t - \tau))v(x, t - \tau) - h_5(s(x, t) - 1) + \\ &\quad + \varepsilon^2 h_{14}s''_{xx}(x, t), \\ f'_t(x, t) &= h_4(s(x, t) - f(x, t)) - h_8v(x, t)f(x, t) + \varepsilon h_{15}f''_{xx}(x, t), \\ k'_t(x, t) &= h_{12}u_K(x, t) - (h_{10} + h_{11}v(x, t))k(x, t) + \varepsilon h_{16}k''_{xx}(x, t), \\ m'_t(x, t) &= h_6v(x, t) - h_7m(x, t) + \varepsilon^2 h_{17}m''_{xx}(x, t), \end{aligned} \tag{1}$$

при условиях

$$\begin{aligned} s(x, t_0) &= s^0(x), \quad m(x, t_0) = m^0(x), \\ v(x, \tilde{t}) &= v^0(x, \tilde{t}), \quad f(x, \tilde{t}) = f^0(x, \tilde{t}), \quad k(x, \tilde{t}) = k^0(x, \tilde{t}), \quad t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0, \end{aligned} \tag{2}$$

где  $v(x, t) = V(x, t)/V_m$ ,  $s(x, t) = C(x, t)/C^*$ ,  $f(x, t) = F(x, t)/F^*$ ,  $k(x, t) = K(x, t)/F^*$ ;  $V(x, t)$ ,  $C(x, t)$ ,  $F(x, t)$ ,  $K(x, t)$ ,  $m(x, t)$  — соответственно концентрации антигенов, плазматических клеток, собственных и донорских антител и значение степени поражения органа-мишени в точке  $x$  в момент времени  $t$ ;  $V_m$  — масштабный множитель для концентрации антигенов, например, некоторая биологически допустимая концентрация антигенов в организме;  $C^*$ ,  $F^*$  — соответственно концентрации плазматических клеток и антител здорового организма;  $h_1 = \beta$ ,  $h_2 = \gamma F^*$ ,  $h_3 = \alpha V_m F^*/C^*$ ,  $h_4 = \mu_f$ ,  $h_5 = \mu_C$ ,  $h_6 = \sigma V_m$ ,  $h_7 = \mu_m$ ,  $h_8 = \eta \gamma V_m$ ,  $h_9 = \gamma_1 F^*$ ,  $h_{10} = \mu_k$ ,  $h_{11} = \eta_1 \gamma_1 V_m$ ,  $h_{12} = 1/F^*$ ;  $\beta$  — темп размножения антигенов;  $\gamma$ ,  $\gamma_1$  — коэффициенты, учитывающие результат взаимодействия антигенов с собственными и донорскими антителами;  $\mu_C$  — величина, обратная продолжительности жизни плазматических клеток;  $\alpha$  — коэффициент стимулирования иммунной системы;  $\tau$  — промежуток времени (запаздывание), необходимый для формирования каскада плазматических клеток;  $\rho$  — скорость производства собственных антител одной плазматической клеткой;  $\mu_f$  — величина, обратная продолжительности существования антител;  $\eta$ ,  $\eta_1$  — расходы собственных и донорских антител на нейтрализацию одного антигена;  $\sigma$  — темп заражения клеток органа-

мишени;  $\mu_m$  — скорость восстановления органа-мишени;  $\varepsilon h_{13}$ ,  $\varepsilon h_{15}$ ,  $\varepsilon h_{16}$ ,  $\varepsilon^2 h_{14}$ ,  $\varepsilon^2 h_{17}$  — коэффициенты диффузионного перераспределения соответственно антигенов, собственных и донорских антител, плазматических и пораженных клеток;  $\varepsilon$  — малый параметр, характеризующий малое влияние соответствующих компонент по сравнению с доминирующими составляющими процесса. Функция  $\xi(m)$  учитывает эффект снижения объема производства антител при значительном поражении органа-мишени. Если  $m^*$  — максимальное значение степени поражения органа-мишени, при котором еще возможна нормальная работа иммунной системы, то на отрезке  $0 \leq m \leq m^*$  значение  $\xi(m)$  равно единице, т.е. независимо от поражения иммунологические органы функционируют полноценно. При  $m^* \leq m < 1$  эффективность функционирования органа быстро снижается.

Введение донорских антител в организм может быть осуществлено различными способами, в частности впрыскиванием инъекционного раствора через шприц. В этом случае изменение концентрации донорских антител также опишем близкой к импульсно-точечной функцией источника  $u_K(x, t)$  с максимальными значениями в точках  $x_{Kj}$  в моменты времени  $t_{Kj}$ :

$$u_K(x, t) = \sum_{j=1}^{n_K} A_{Kj} e^{-\alpha_{Kj}(x-x_{Kj})^2} e^{-\beta_{Kj}(t-t_{Kj})^2}, \quad (3)$$

где  $A_{Kj}$ ,  $\alpha_{Kj}$ ,  $\beta_{Kj}$  — параметры, характеризующие интенсивность, «длительность» и пространственную «протяженность» инъекций. В случае, когда инъекционный раствор с донорскими антителами вводится постепенно через капельницу в течение промежутков времени  $(\bar{t}_j, \bar{\bar{t}}_j)$  в точках  $\hat{x}_{Kj}$  (или участков  $(\bar{x}_j, \bar{\bar{x}}_j)$ ), опишем изменение концентрации донорских антител функцией источника  $u_K(x, t)$  в виде

$$u_K(x, t) = \sum_{j=1}^{n_K} A_{Kj} e^{-\alpha_{Kj}(x-\hat{x}_{Kj})^2} \left[ \frac{e^{\beta_{Kj}(t-\bar{t}_j)}}{e^{\beta_{Kj}(t-\bar{t}_j)} + 1} - \frac{e^{\beta_{Kj}(t-\bar{\bar{t}}_j)}}{e^{\beta_{Kj}(t-\bar{\bar{t}}_j)} + 1} \right] \quad (4)$$

или

$$u_K(x, t) = \sum_{j=1}^{n_K} A_{Kj} \left[ \frac{e^{\alpha_{Kj}(x-\bar{x}_j)}}{e^{\alpha_{Kj}(x-\bar{x}_j)} + 1} - \frac{e^{\alpha_{Kj}(x-\bar{\bar{x}}_j)}}{e^{\alpha_{Kj}(x-\bar{\bar{x}}_j)} + 1} \right] \cdot \left[ \frac{e^{\beta_{Kj}(t-\bar{t}_j)}}{e^{\beta_{Kj}(t-\bar{t}_j)} + 1} - \frac{e^{\beta_{Kj}(t-\bar{\bar{t}}_j)}}{e^{\beta_{Kj}(t-\bar{\bar{t}}_j)} + 1} \right]. \quad (5)$$

Вирусная репликация приводит к гибели инфицированных клеток. В результате в месте разрушенной клетки высвобождается значительное количество вновь образованных вирусных частиц. Такое близкое к импульсно-точечному изменение концентрации антигенов в некоторых точках  $x_{Vj}$  в моменты времени  $t_{Vj}$  опишем функцией  $u_V(x, t)$ , которую представим в виде

$$u_V(x, t) = \sum_{j=1}^{n_V} A_{Vj} e^{-\alpha_{Vj}(x-x_{Vj})^2} e^{-\beta_{Vj}(t-t_{Vj})^2},$$

где  $A_{Vj}$ ,  $\alpha_{Vj}$ ,  $\beta_{Vj}$  — параметры, определяющие интенсивность, «длительность» и пространственную «протяженность» изменения концентрации антигенов. Такое

обобщение делает возможным выбор в качестве начальных условий, характеризующих стационарное решение, которое соответствует, в частности, состоянию здорового организма, а именно

$$s(x, t_0) = 1, m(x, t_0) = 0, v(x, \tilde{t}) = 0, f(x, \tilde{t}) = 1, k(x, \tilde{t}) = 0, t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0.$$

Также считаем, что заданы и согласованы с (2) условия на бесконечности [25, 26] (для упрощения выкладок на эти условия не будем обращать внимание при конструировании асимптотических разложений решений).

### Асимптотика решения

Ограничимся (для простоты выкладок) рассмотрением развития процесса в условиях, когда уровень поражения антигенами органа-мишени не снижает объем выработки антител, т.е.  $\xi(m) = 1$ . Сведем решение задачи (1), (2) с запаздыванием в этом случае к последовательности задач без запаздывания [27]:

$$\left\{ \begin{array}{l} v'_{0t}(x, t) = h_{12}u_V(x, t) + (h_1 - h_2f_0(x, t) - h_9k_0(x, t))v_0(x, t) + \varepsilon h_{13}v''_{0xx}(x, t), \\ s'_{0t}(x, t) = h_3(f^0(x, t - \tau) + k^0(x, t - \tau))v^0(x, t - \tau) - h_5(s_0(x, t) - 1) + \\ \quad + \varepsilon^2 h_{14}s''_{0xx}(x, t), \\ f'_{0t}(x, t) = h_4(s_0(x, t) - f_0(x, t)) - h_8v_0(x, t)f_0(x, t) + \varepsilon h_{15}f''_{0xx}(x, t), \\ k'_{0t}(x, t) = h_{12}u_K(x, t) - (h_{10} + h_{11}v_0(x, t))k_0(x, t) + \varepsilon h_{16}k''_{0xx}(x, t), \\ m'_{0t}(x, t) = h_6v_0(x, t) - h_7m_0(x, t) + \varepsilon^2 h_{17}m''_{0xx}(x, t), \\ s_0(x, t_0) = s^0(x), m_0(x, t_0) = m^0(x), v_0(x, t_0) = v^0(x, t_0), \\ f_0(x, t_0) = f^0(x, t_0), k_0(x, t_0) = k^0(x, t_0), t_0 \leq t \leq t_0 + \tau; \end{array} \right. \quad (6)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} v'_{rt}(x, t) = h_{12}u_V(x, t) + (h_1 - h_2f_r(x, t) - h_9k_r(x, t))v_r(x, t) + \varepsilon h_{13}v''_{rxx}(x, t), \\ s'_{rt}(x, t) = h_3(f_{r-1}(x, t - \tau) + k_{r-1}(x, t - \tau))v_{r-1}(x, t - \tau) - h_5(s_r(x, t) - 1) + \\ \quad + \varepsilon^2 h_{14}s''_{rxx}(x, t), \\ f'_{rt}(x, t) = h_4(s_r(x, t) - f_r(x, t)) - h_8v_r(x, t)f_r(x, t) + \varepsilon h_{15}f''_{rxx}(x, t), \\ k'_{rt}(x, t) = h_{12}u_K(x, t) - (h_{10} + h_{11}v_r(x, t))k_r(x, t) + \varepsilon h_{16}k''_{rxx}(x, t), \\ m'_{rt}(x, t) = h_6v_r(x, t) - h_7m_r(x, t) + \varepsilon^2 h_{17}m''_{rxx}(x, t), \\ s_r(x, t_0 + r\tau) = s_{r-1}(x, t_0 + r\tau), m_r(x, t_0 + r\tau) = m_{r-1}(x, t_0 + r\tau), \\ v_r(x, t_0 + r\tau) = v_{r-1}(x, t_0 + r\tau), f_r(x, t_0 + r\tau) = f_{r-1}(x, t_0 + r\tau), \\ k_r(x, t_0 + r\tau) = k_{r-1}(x, t_0 + r\tau), t_0 + r\tau \leq t \leq t_0 + (r+1)\tau, r = 1, 2, \dots \end{array} \right. \quad (7)$$

Для обеспечения необходимого порядка гладкости соответствующих решений при  $t = t_0 + \tau, t = t_0 + 2\tau, \dots, t = t_0 + r\tau, \dots$  наряду с обычными условиями гладкости относительно функций начальных условий базовой модели нужно наложить еще и условия их согласованности при  $t = t_0 - \tau, t = t_0, \dots$  [26]. В частности, должно выполняться условие

$$s'_{0t}(x, t_0) = h_3(f^0(x, t_0 - \tau) + k^0(x, t_0 - \tau))v^0(x, t_0 - \tau) - h_5(s_0(x, t_0) - 1) + \varepsilon^2 h_{14}s''_{0xx}(x, t_0).$$

В случае, когда пространственно-распределенные диффузионные перераспределения действующих компонент малы по сравнению с другими составляющими процесса вирусного заболевания, можем применить асимптотический метод для нахождения решений соответствующих сингулярно возмущенных модельных задач (6), (7) [25, 26]. В частности, формально представим решения задач (6), (7) в виде асимптотических рядов

$$v_j(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i v_{ij}(x, t) + R_{nj}^v(x, t, \varepsilon), \quad s_j(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i s_{ij}(x, t) + R_{nj}^s(x, t, \varepsilon),$$

$$f_j(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i f_{ij}(x, t) + R_{nj}^f(x, t, \varepsilon), \quad k_j(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i k_{ij}(x, t) + R_{nj}^k(x, t, \varepsilon),$$

$$m_j(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{ij}(x, t) + R_{nj}^m(x, t, \varepsilon)$$

как возмущения решений соответствующих вырожденных задач [9], где  $j = 0, 1, \dots, r, \dots$ ,  $v_{ij}(x, t)$ ,  $s_{ij}(x, t)$ ,  $f_{ij}(x, t)$ ,  $k_{ij}(x, t)$ ,  $m_{ij}(x, t)$  — искомые функции (члены асимптотики),  $R_{nj}^v(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^s(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^f(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^k(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^m(x, t, \varepsilon)$  — соответствующие остаточные члены. Выполнив после подстановки асимптотических рядов стандартную процедуру «приравнивания», получим такие задачи для определения функций  $v_{ij}(x, t)$ ,  $s_{ij}(x, t)$ ,  $f_{ij}(x, t)$ ,  $k_{ij}(x, t)$ ,  $m_{ij}(x, t)$  ( $i = 0, 1, \dots, n$ ,  $j = 0, 1, \dots, r, \dots$ ):

$$\left\{ \begin{array}{l} v'_{0,0t}(x, t) = h_{12}u_V(x, t) + (h_1 - h_2 f_{0,0}(x, t) - h_9 k_{0,0}(x, t))v_{0,0}(x, t), \\ s'_{0,0t}(x, t) = h_3(f^0(x, t - \tau) + k^0(x, t - \tau))v^0(x, t - \tau) - h_5(s_{0,0}(x, t) - 1), \\ f'_{0,0t}(x, t) = h_4(s_{0,0}(x, t) - f_{0,0}(x, t)) - h_8 v_{0,0}(x, t) f_{0,0}(x, t), \\ k'_{0,0t}(x, t) = h_{12}u_K(x, t) - (h_{10} + h_{11}v_{0,0}(x, t))k_{0,0}(x, t), \\ m'_{0,0t}(x, t) = h_6 v_{0,0}(x, t) - h_7 m_{0,0}(x, t), \\ s_{0,0}(x, t_0) = s^0(x), \quad m_{0,0}(x, t_0) = m^0(x), \quad v_{0,0}(x, t_0) = v^0(x, t_0), \\ f_{0,0}(x, t_0) = f^0(x, t_0), \quad k_{0,0}(x, t_0) = k^0(x, t_0), \quad t_0 \leq t \leq t_0 + \tau, \\ \dots \dots \dots \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} v'_{l,0t}(x, t) = h_1 v_{l,0}(x, t) - h_2(a_{0,0}(x, t)f_{l,0}(x, t) + b_{0,0}(x, t)v_{l,0}(x, t)) - \\ \quad - h_9(a_{0,0}(x, t)k_{l,0}(x, t) + c_{0,0}(x, t)v_{l,0}(x, t)) + \Phi_{vl,0}(x, t), \\ s'_{l,0t}(x, t) = h_3(a_{0,0}(x, t - \tau)(f_{l,0}(x, t - \tau) + k_{l,0}(x, t - \tau)) + (b_{0,0}(x, t - \tau) + \\ \quad + c_{0,0}(x, t - \tau))v_{l,0}(x, t - \tau)) - h_5 s_{l,0}(x, t) + \Phi_{sl,0}(x, t), \\ f'_{l,0t}(x, t) = h_4(s_{l,0}(x, t) - f_{l,0}(x, t)) - h_8(a_{0,0}(x, t)f_{l,0}(x, t) + b_{0,0}(x, t) \times \\ \quad \times v_{l,0}(x, t)) + \Phi_{fl,0}(x, t), \\ k'_{l,0t}(x, t) = -h_{10}k_{l,0}(x, t) - h_{11}(a_{0,0}(x, t)k_{l,0}(x, t) + c_{0,0}(x, t)v_{l,0}(x, t)) + \\ \quad + \Phi_{kl,0}(x, t), \\ m'_{l,0t}(x, t) = h_6 v_{l,0}(x, t) - h_7 m_{l,0}(x, t) + \Phi_{ml,0}(x, t), \\ s_{l,0}(x, t_0) = 0, \quad m_{l,0}(x, t_0) = 0, \quad v_{l,0}(x, t_0) = 0, \\ f_{l,0}(x, t_0) = 0, \quad k_{l,0}(x, t_0) = 0, \quad t_0 \leq t \leq t_0 + \tau, \quad l = 1, 2, \dots, n, \end{array} \right.$$

$$\begin{cases}
v'_{0,r,t}(x,t) = h_{12}u_V(x,t) + (h_1 - h_2f_{0,r}(x,t) - h_9k_{0,r}(x,t))v_{0,r}(x,t), \\
s'_{0,r,t}(x,t) = h_3(f_{0,r-1}(x,t-\tau) + k_{0,r-1}(x,t-\tau))v_{0,r-1}(x,t-\tau) - \\
\quad - h_5(s_{0,r}(x,t) - 1), \\
f'_{0,r,t}(x,t) = h_4(s_{0,r}(x,t) - f_{0,r}(x,t)) - h_8v_{0,r}(x,t)f_{0,r}(x,t), \\
k'_{0,r,t}(x,t) = h_{12}u_K(x,t) - (h_{10} + h_{11}v_{0,r}(x,t))k_{0,r}(x,t), \\
m'_{0,r,t}(x,t) = h_6v_{0,r}(x,t) - h_7m_{0,r}(x,t), \\
s_{0,r}(x,t_0+r\tau) = s_{0,r-1}(x,t_0+r\tau), \quad m_{0,r}(x,t_0+r\tau) = m_{0,r-1}(x,t_0+r\tau), \\
v_{0,r}(x,t_0+r\tau) = v_{0,r-1}(x,t_0+r\tau), \quad f_{0,r}(x,t_0+r\tau) = f_{0,r-1}(x,t_0+r\tau), \\
k_{0,r}(x,t_0+r\tau) = k_{0,r-1}(x,t_0+r\tau), \quad t_0+r\tau \leq t \leq t_0+(r+1)\tau,
\end{cases}$$

$$\begin{cases}
v'_{l,r,t}(x,t) = h_1v_{l,r}(x,t) - h_2(a_{0,r}(x,t)f_{l,r}(x,t) + b_{0,r}(x,t)v_{l,r}(x,t)) - \\
\quad - h_9(a_{0,r}(x,t)k_{l,r}(x,t) + c_{0,r}(x,t)v_{l,r}(x,t)) + \Phi_{v_l,r}(x,t), \\
s'_{l,r,t}(x,t) = h_3(a_{0,r}(x,t-\tau)(f_{l,r-1}(x,t-\tau) + k_{l,r-1}(x,t-\tau)) + (b_{0,r}(x,t-\tau) + \\
\quad + c_{0,r}(x,t-\tau))v_{l,r-1}(x,t-\tau)) - h_5s_{l,r}(x,t) + \Phi_{s_l,r}(x,t), \\
f'_{l,r,t}(x,t) = h_4(s_{l,r}(x,t) - f_{l,r}(x,t)) - h_8(a_{0,r}(x,t)f_{l,r}(x,t) + b_{0,r}(x,t) \times \\
\quad \times v_{l,r}(x,t)) + \Phi_{f_l,r}(x,t), \\
k'_{l,r,t}(x,t) = -h_{10}k_{l,r}(x,t) - h_{11}(a_{0,r}(x,t)k_{l,r}(x,t) + c_{0,r}(x,t)v_{l,r}(x,t)) + \\
\quad + \Phi_{k_l,r}(x,t), \\
m'_{l,r,t}(x,t) = h_6v_{l,r}(x,t) - h_7m_{l,r}(x,t) + \Phi_{m_l,r}(x,t), \\
s_{l,r}(x,t_0+r\tau) = s_{l,r-1}(x,t_0+r\tau), \quad m_{l,r}(x,t_0+r\tau) = m_{l,r-1}(x,t_0+r\tau), \\
v_{l,r}(x,t_0+r\tau) = v_{l,r-1}(x,t_0+r\tau), \quad f_{l,r}(x,t_0+r\tau) = f_{l,r-1}(x,t_0+r\tau), \\
k_{l,r}(x,t_0+r\tau) = k_{l,r-1}(x,t_0+r\tau), \quad t_0+r\tau \leq t \leq t_0+(r+1)\tau, \quad l=1, 2, \dots, n,
\end{cases}$$

где  $a_{0,j}(x,t) = v_{0,j}(x,t)$ ,  $b_{0,j}(x,t) = f_{0,j}(x,t)$ ,  $c_{0,j}(x,t) = k_{0,j}(x,t)$ ;

$$\Phi_{v_l,j}(x,t) = h_{13}v''_{0,j,xx}(x,t), \quad \Phi_{s_l,j}(x,t) = 0, \quad \Phi_{m_l,j}(x,t) = 0,$$

$$\Phi_{f_l,j}(x,t) = h_{15}f''_{0,j,xx}(x,t), \quad \Phi_{k_l,j}(x,t) = h_{16}k''_{0,j,xx}(x,t);$$

$$\Phi_{v_l,j}(x,t) = -h_2 \sum_{q=1}^{l-1} v_{q,j}(x,t)f_{l-q,j}(x,t) + h_{13}v''_{l-1,j,xx}(x,t),$$

$$\Phi_{s_l,j}(x,t) = \sum_{q=1}^{l-1} h_3v_{q,j}(x,t-\tau)f_{l-q,j}(x,t-\tau) + h_{14}s''_{l-2,j,xx}(x,t),$$

$$\Phi_{f_l,j}(x,t) = -h_8 \sum_{q=1}^{l-1} v_{q,j}(x,t)f_{l-q,j}(x,t) + h_{15}f''_{l-1,j,xx}(x,t),$$

$$\Phi_{k_l,j}(x,t) = -h_{11} \sum_{q=1}^{l-1} v_{q,j}(x,t)k_{l-q,j}(x,t) + h_{16}k''_{l-1,j,xx}(x,t),$$

$$\Phi_{m_l,j}(x,t) = h_{17}m''_{l-2,j,xx}(x,t), \quad l=2, 3, \dots, n, \quad j=0, 1, \dots, r, \dots$$

В процессе итераций каждую из таких задач решаем численными методами (например, методами Рунге–Кутты), используя данные из решений задач предыдущих этапов.

Предлагаемый подход без осложнений может быть «перенесен» на другие, в частности конечные области  $G_Z$ . При этом, разумеется, вместо приведенных выше нужно воспользоваться более сложными разложениями (см., например, [25, 26]). Оценка остаточных членов  $R_{nj}^v(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^s(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^f(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^k(x, t, \varepsilon)$ ,  $R_{nj}^m(x, t, \varepsilon)$  и определение пространственно-временных промежутков сходимости для прогнозирования конкретных процессов выполняется на основе принципа типа максимума, аналогично [25, 26].

Заметим, что предложенная методология легко переносится на случаи конвективного распространения вирусов [25, 26] в средах, в частности в форме обособленных волн типа солитонов [28, 29] в условиях случайного задания координат, «продолжительности» и интенсивности импульсно-точечных воздействий.

### Результаты численных экспериментов, случаи принятия решения

Известно, что в зависимости от интенсивности реагирования иммунной системы на антигены инфекционное заболевание может протекать в различных формах. В [1–3] описаны возможные четыре типа решений простейшей модели, соответствующие четырем формам динамики заболевания: субклинической, острой, хронической, летальной. В частности, в рамках этой модели в случае субклинической формы имеющееся в организме количество специфических антител оказывается достаточным для обезвреживания антигенов без запуска механизма их образования. В условиях острой формы заболевания имеющегося в организме в начальный момент количества антител недостаточно для обезвреживания всех антигенов, однако при эффективной реакции иммунной системы после запуска механизма производства антител их количество растет, что вызывает постепенное снижение концентрации антигенов к малым (практически нулевым) значениям. При слабой реакции иммунной системы острая форма заболевания может перейти в хроническую, при которой антигены полностью не обезвреживаются и со временем их концентрация в организме устанавливается на определенном стационарном уровне. Понятно, что при выборе той или иной программы лечения нужно, в том числе, учитывать прогнозируемую форму протекания вирусного заболевания, ведь в случаях субклинической и острой формы иммунная система способна самостоятельно преодолеть болезнь без внешнего лечебного воздействия. Числовые эксперименты в рамках данной модели были сосредоточены на исследовании особенностей протекания инфекционного заболевания в различных ситуационных состояниях в условиях диффузионных возмущений с учетом сосредоточенных, близких к импульсно-точечным воздействиям.

Модельная динамика концентрации антигенов в эпицентре заражения в условиях острой формы инфекционного заболевания при различной интенсивности диффузионного «перераспределения» проиллюстрирована на рис. 1, *a* (начальное распределение заражения:  $v(x, \tilde{t}) = v^0(x, \tilde{t}) = \lambda e^{-\delta(x-\theta)^2} e^{-\delta(\tilde{t}-t_0)^2}$ ,  $t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0$ ). В начальный момент времени  $t_0$  концентрация антигенов принималась неравномерной в пространстве:  $v(x, \tilde{t}) = v^0(x, \tilde{t}) = \lambda e^{-\delta(x-\theta)^2} e^{-\delta(\tilde{t}-t_0)^2}$ ,  $t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0$ , т.е. имеет место первоначальное заражение организма в некотором очаге с максимумом концентрации антигенов в точке  $x = \theta$ . При отсутствии диф-

фузионного возмущения ( $\varepsilon = 0$ ), как и в базовой модели, концентрация антигенов сначала растет, а затем снижается и устанавливается со временем на практически нулевом уровне. В условиях диффузионного возмущения максимальное значение модельной концентрации антигенов уменьшится. При увеличении интенсивности диффузионного «перераспределения», начиная с некоторого ее уровня, концентрация антигенов в эпицентре заражения уже не будет расти. Вследствие соответствующего диффузионного «перераспределения» антигенов в очаге заражения их концентрация в эпицентре снижается до значений, при которых принятый в модели уровень иммунной защиты становится достаточным для того, чтобы не допустить дальнейшего увеличения модельной концентрации антигенов и со временем без «обострений» уменьшить их количество до практически нулевого уровня.

На рис. 1, б (импульсно-точечный источник антигенов:  $u_V(x, t) = \lambda e^{-\delta(x-\theta)^2} \times e^{-\delta(t-t_1)^2}$ ,  $t_1 > t_0$ ) показано со временем изменение концентрации антигенов в эпицентре заражения при тех же условиях в ситуации, когда в начальный момент времени антигены в организме иммунной системой еще не обнаружены (т.е.  $v(x, \tilde{t}) = v^0(x, \tilde{t}) = 0$ ,  $t_0 - \tau \leq \tilde{t} \leq t_0$ ), но в результате разрушения ранее инфицированной клетки в момент времени  $t_1 > t_0$  имеет место резкий рост их концентрации в точке  $x = \theta$ :  $u_V(x, t) = \lambda e^{-\delta(x-\theta)^2} e^{-\delta(t-t_1)^2}$ .

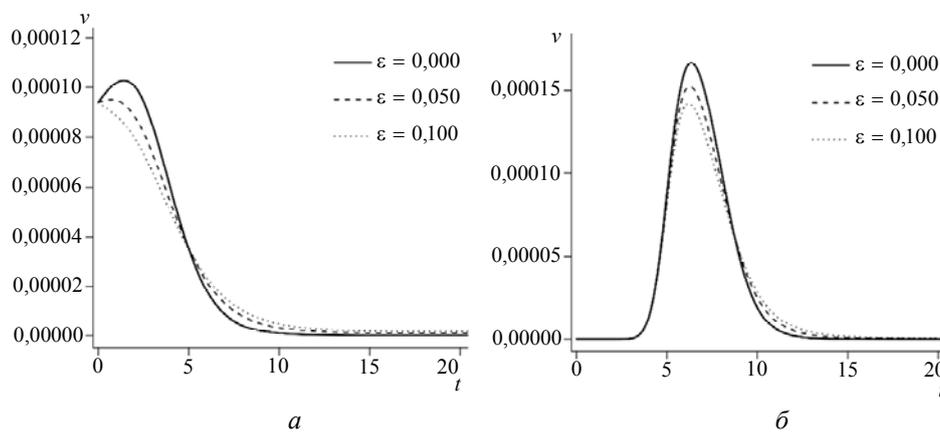


Рис. 1

На рис. 2 представлены модельные пространственно-временные динамики концентраций антигенов  $v(x, t)$  с развитием процесса вирусного заболевания в хронической форме в случаях без учета (рис. 2, а,  $\varepsilon = 0,00$ ) и с учетом (рис. 2, б,  $\varepsilon = 0,05$ ) диффузионных возмущений в условиях, когда начальные значения действующих факторов процесса соответствуют значениям стационарного решения, характеризующего состояние здорового организма. В разные моменты времени ( $t_1 < t_2 < t_3$ ) и в различных точках ( $x_3 < x_1 < x_2$ ) (в разных очагах заражения) имеют место резкие, близкие к импульсно-точечным изменения концентрации антигенов. Приведенные результаты численных экспериментов иллюстрируют определенную «локализацию» в некоторой области модельного протекания инфекционного заболевания в хронической форме в условиях без учета диффузионного «перераспределения». Учет влияния диффузионного «перераспределения» избыточного количества антигенов в эпицентрах заражения сглаживает такую «локализацию» развития модельного процесса и со временем «выравнивает» пространственное распределение концентрации антигенов.

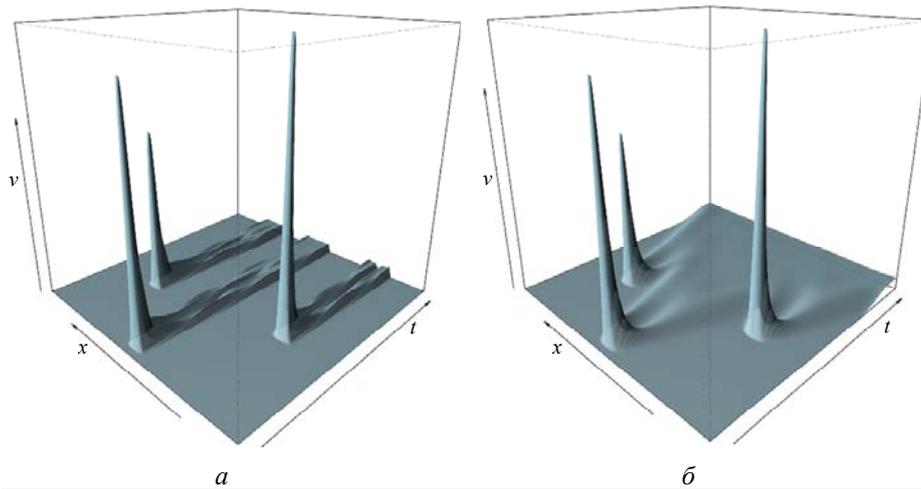


Рис. 2

Слабая реакция иммунной защиты от вирусных частиц, связанная, в частности, с недостаточной концентрацией и скоростью производства антител может привести к развитию хронической формы протекания инфекционного заболевания. Эффективным решением по выбору лечебной процедуры в этом случае может стать применение иммунотерапии [10], которая предусматривает введение в организм донорских антител. Это может быть осуществлено различными способами, в частности, впрыскиванием инъекционного раствора с помощью шприца или вливанием такого раствора в вену с помощью капельницы. В рамках данной модели введение донорских антител можно описать близкими к импульсным функциями типа (3), (4). На рис. 3 представлены пространственно-временные изменения модельной концентрации антигенов с развитием процесса вирусного заболевания в хронической форме при наличии импульсного источника антигенов и двух импульсных источников донорских антител с максимальными значениями в точке  $x_V = x_{K1} = x_{K2}$  в случаях введения инъекционного раствора с помощью шприца в моменты времени  $t_V < t_{K1} < t_{K2}$  (рис. 3, а) и с помощью капельницы на промежутках времени  $(\bar{t}_{K1}, \bar{t}_{K1})$  и  $(\bar{t}_{K2}, \bar{t}_{K2})$ ,  $\bar{t}_{K1} < \bar{t}_{K2}$  (рис. 3, б). Приведенные результаты иллюстрируют уменьшение концентрации антигенов в зонах вокруг точек ввода донорских антител. Причем в случае инъекций выбор различной продолжительности вливания лекарственного раствора делает возможным определенный контроль за продолжительностью и эффективностью воздействия введенных донорских антител на развитие процесса.

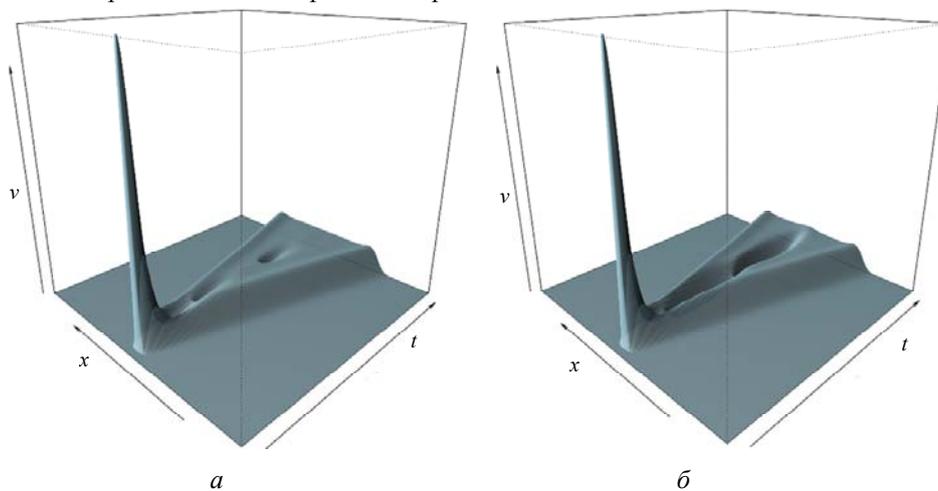


Рис. 3

Эффективность применения иммунотерапии зависит как от количества введенных донорских антител, так и от момента времени их введения. На рис. 4 представлена пространственная динамика концентрации антигенов с развитием хронического вирусного заболевания в ситуациях, когда инъекции раствора с донорскими антителами проводятся через разные промежутки времени относительно момента обнаружения иммунной системой очага заражения организма. Концентрация антител в растворе для инъекций в обоих случаях принималась одинаковой. Приведенные результаты иллюстрируют повышение, в частности, продолжительности «лечебного эффекта» при оперативном введении в организм донорских антител (см. рис. 4, б ( $t_{K1} = 20$ )). При более позднем после обнаружения очага вирусного заражения введении донорских антител (см. рис. 4, а ( $t_{K1} = 75$ )) продолжительность их действия меньше вследствие высоких темпов их расходования на обезвреживание увеличенного до этого момента количества антигенов. Рациональный выбор момента времени для инъекций может служить средством для контроля за эффективностью применения процедур иммунотерапии.

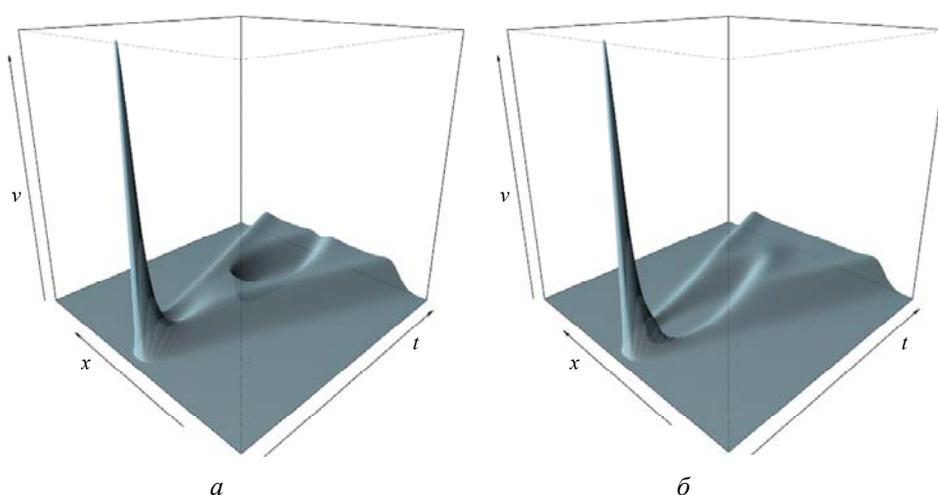


Рис. 4

Представленные выше результаты демонстрируют влияние на развитие модельного процесса инфекционного заболевания учета диффузионных возмущений не только антигенов, но и антител (как собственных, так и донорских). Интенсивность и продолжительность действия донорских антител в зоне их введения в условиях учета диффузионного «перераспределения» уменьшается по сравнению с модельной ситуацией без учета такого «перераспределения», что вызвано со временем диффузионным «размыванием» донорских антител в этой зоне. Повысить эффективность действия донорских антител возможно, в частности, за счет увеличения зоны введения раствора с донорскими антителами. Для описания источника антител в этом случае в рамках предлагаемой модели может использоваться функция «шапочка» (5). На рис. 5 (а — импульсного типа, б — типа «шапочка») представлены пространственно-временные динамики концентраций вирусных антигенов с развитием процесса вирусного заболевания в хронической форме в ситуациях, когда инъекции раствора с донорскими антителами проводятся капельным вливанием на промежутке времени  $(\bar{t}_{K1}, \bar{\bar{t}}_{K1})$  в некоторой точке  $x_{K1}$  (см. рис. 5, а) и на некотором участке  $(\bar{x}_{K1}, \bar{\bar{x}}_{K1})$ . Приведенные результаты свидетельствуют о значимом повышении результативности действия донорских антител с увеличением зоны их введения, что также может служить средством для контроля за эффективностью применения процедур иммунотерапии.

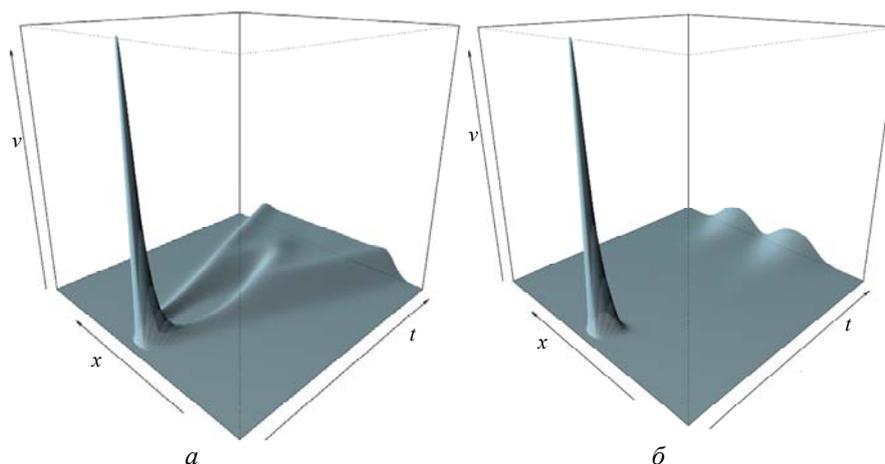


Рис. 5

### Заключение

На основе обобщения известной модификации простейшей модели инфекционного заболевания представлен подход, заключающийся в учете влияния пространственно-распределенных диффузионных возмущений на развитие инфекционного заболевания в условиях наличия воздействий, близких к импульсно-точечным. Соответствующая модельная задача с запаздыванием сведена к последовательности задач без запаздывания, для которых построены представления искомых функций в виде асимптотических рядов как возмущения решений соответствующих вырожденных задач.

Представлены результаты численных экспериментов, которые для различных ситуационных состояний иллюстрируют снижение максимальных значений концентрации антигенов в эпицентрах заражения вследствие их диффузионного «перераспределения». В частности, проиллюстрировано, что даже в случае, когда начальная концентрация  $v^0$  или интенсивность импульсного источника вирусных агентов в определенной части очага заражения будет превышать некоторое критическое значение  $v^*$ , за счет диффузионного «перераспределения» за определенный небольшой промежуток времени сверхкритическая концентрация вирусных частиц может уменьшиться до значения, меньше критического уровня, и дальнейшее уничтожение антигенов может обеспечиваться имеющимся уровнем антител и более экономной процедурой введения инъекционного раствора с донорскими антителами, т.е. в рамках данной модели «остроту» протекания вирусного заболевания в таких случаях возможно снизить более рационально, с меньшими затратами.

Разработанная вычислительная процедура может быть элементом конструирования специализированных экспертных систем для принятия широкого комплекса решений: в данном случае согласно значениям соответствующих входных данных, в частности интенсивности диффузионного «перераспределения», величины территории заражения, распределения и интенсивности импульсно-точечных источников вирусных антигенов и т.д. можно положиться на имеющийся в организме уровень иммунной защиты, или, в противном случае, нужно осуществлять внешнее лечебное воздействие. Если принято решение о необходимости проведения такого воздействия, в частности, с помощью инъекций донорских антител, устанавливать наиболее рациональные время, периодичность, размер зоны и способ их введения, приемлемую концентрацию антител в каждом инъекционном растворе.

Перспективним являється урахування такого роду просторово-розподілених дифузійних збурень в умовах імпульсних імпульсно-точечних впливів при дослідженні процесів захворювань на основі більш загальних моделей, в частині противовірусного і противобактеріального імунного відповіді Марчука–Петрова [2]. В перспективі також урахування релаксаційних явищ шляхом використання дробних похідних [30], скоплення плазматических кліток в лімфоузлах, що являється неким аналогом математических моделей типу «фільтрація–конвекція–дифузія–масообмін» в нанопористих середовищах [31] і управління імпульсними системами в конфліктних ситуаціях [32] з використанням суперкомп'ютерів SCIT [33] і резервів висчислювальної оптимізації [34].

*С.В. Барановський, А.Я. Бомба, С.І. Ляшко*

### ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ДИНАМІКИ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ З УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ ТА ЗОСЕРЕДЖЕНИХ ВПЛИВІВ

Для дослідження закономірностей реагування імунної системи на виявлені в організмі віруси розроблено досить різноманітний спектр моделей. Відомо найпростіша модель Марчука інфекційного захворювання, яка описує найбільш загальні механізми імунного захисту, побудована у припущенні, що середовище «організму» є однорідним, в якому усі компоненти процесу миттєво перемішуються. У статті узагальнено математичну модель Марчука інфекційного захворювання для урахування дифузійних збурень та різного роду зосереджених впливів. Відповідну сингулярно збурену модельну задачу із запізненням зведено до послідовності задач без запізнення, для яких отримані відповідні асимптотичні розв'язки. Представлено результати числових експериментів, які ілюструють вплив просторово розподілених дифузійних «перерозподілів» на характер протікання вірусного захворювання в умовах наявності зосереджених джерел антигенів та донорських антитіл. Продемонстровано модельне зниження максимального рівня кількості антигенів в епіцентрі зараження внаслідок їх дифузійного «розмивання» в процесі розвитку інфекційного захворювання. Підкреслено, що навіть у випадку, коли початкова концентрація чи інтенсивність імпульсного джерела вірусних в певній частині осередку зараження перевищуватиме деяке критичне значення (імунологічний бар'єр) за рахунок дифузійного «перерозподілу» за певний невеликий проміжок часу надкритична концентрація вірусних агентів може зменшитись до значення, нижчого за критичний рівень, і подальше знешкодження антигенів може забезпечуватись наявним рівнем антитіл та більш ощадливою процедурою введення ін'єкційного розчину з донорськими антитілами. Тобто у межах даної моделі «гостроту» протікання вірусного захворювання в таких випадках можна знизити більш раціонально, з меншими затратами.

**Ключові слова:** модель інфекційного захворювання, динамічні системи, асимптотичні методи, сингулярно збурені задачі.

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

### DECISION MAKING IN MODELING THE DYNAMICS OF INFECTIOUS DISEASE TAKING INTO ACCOUNT DIFFUSION DISTURBANCES AND CONCENTRATED ACTIONS

To study the patterns of response of the immune system to viruses detected in the body, a very diverse range of models has been developed. The simplest infectious

disease model, which describes the most general mechanisms of immune protection, built on the assumption that the environment of the «organism» is homogeneous, in which all components of the process are instantly mixed by Marchuk is known. The infectious disease mathematical model by Marchuk for generalization of diffusion perturbations and various concentrated influences is generalized. The corresponding singularly perturbed model problem with delay is reduced to a sequence of problems without delay, for which the corresponding asymptotic developments of solutions are obtained. The results of numerical experiments, which illustrate the influence of spatially distributed diffusion «redistributions» on the nature of the viral disease in the presence of concentrated sources of antigens and donor antibodies are presented. A model decrease in the maximum level of antigens in the infection epicenter due to their diffusion «erosion» in the process of infectious disease development has been demonstrated. It is emphasized that even if the initial concentration or intensity of the pulsed viral source in a certain part of the infection will exceed some critical value (immunological barrier) due to diffusion «redistribution» for a short period of time, the supercritical concentration of viral agents may decrease to lower than the critical level and further neutralization of antigens can be provided by the available level of antibodies and a more economical procedure of injection solution with donor antibodies. That is, within this model, the «severity» of the viral disease in such cases can be reduced more rationally, at lower cost.

**Keywords:** infectious disease model, dynamic systems, asymptotic methods, singularly perturbed problems.

1. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. М. : Наука, 1980. 264 с.
2. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М. : Наука, 1991. 304 с.
3. Marchuk G.L. Mathematical models of immune response in infectious diseases. Dordrecht : Kluwer Press, 1997. 350 p. DOI 10.1007/978-94-015-8798-3.
4. Nowak M.A., May R.M. Virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology. Oxford University Press, 2000. 237 p.
5. Wodarz D. Killer Cell dynamics. Mathematical and computational approaches to immunology. Springer Science + Business Media, LLC, 2007. 220 p. DOI: 10.1007/978-0-387-68733-9.
6. Matt J. Keeling, Pejman Rohani. Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton University Press, 2008. 384 p. DOI: 10.2307/j.ctvc4m4gk0.
7. 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. Вип. 21. 7, N 2. P. 310–321. DOI: 10.23939/mmc2020.02.310.
8. 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: КПНУ. 2020. С. 5–24. DOI: 10.32626/2308-5916.2020-21.5-24.
9. 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. **133**, № 1. С. 5–17. DOI: 10.17721/2706-9699.2020.1.01.
10. Bomba A.Ya., Baranovskii S.V., Pryshchepa O.V. Modeling influence of small-scale diffusion perturbations on the development of infectious diseases under immunotherapy. *Proceedings of the International scientific and practical conference «Modeling, Control and Information Technologies»*, 5–7 November 2020, Rivne, Ukraine. Rivne: National University of Water and Environmental Engineering, 2020. P. 15–18.
11. Bomba A.Ya., Baranovskii S.V., Pasichnyk M., Malash O.V.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 (IDDM 2020)*, Växjö, Sweden, November 19–21, 2020. P. 119–128.
12. Klyushin D.A., Lyashko S.I., Lyashko N.I., Bondar O.S., Tymoshenko A.A. Generalized optimization of processes of drug transport in tumors. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2020. **56**, N 5. P. 758–765. DOI 10.1007/s10559-020–00296-0.
13. Sandrakov G.V., Lyashko S.I., Bondar E.S., Lyashko N.I. Modeling and optimization of microneedle systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. **51**, N 6. P. 1–11. DOI:10.1615/JAutomatInfScien.v51.i6.10.

14. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Pavlychko V.V. Model-based analysis of biological tissue heating by point ultrasound sources. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2010. **42**, N 2. P. 44–50. DOI: 10.1615/JAutomatInfScien.v42.i2.30.
15. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Timoshenko A.A., Lyashko N.I., Bondar E.S. Optimal control of intensity of water point sources in unsaturated porous medium. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. **51**, N 7. P. 24–33. DOI: 10.1615/JAutomatInfScien.v51.i7.20.
16. Tymoshenko A., Klyushin D., Lyashko S. Optimal control of point sources in Richards-Klute equation. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2019. **754**. P. 194–203. DOI: 10.1007/978-3-319-91008-6\_20.
17. Lyashko S.I., Mankovskiy A.A. Simultaneous optimization of impulse and intensities in control problems for parabolic equations. *Cybernetics and Systems Analysis*. 1983. **19**, N 5. P. 687–690. DOI: 10.1007/BF01068766.
18. Lyashko S.I., Semenov V.V. On the controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. **37**, N 1. P. 13–32. DOI: 10.1023/A.
19. Lyashko S.I., Mankovskiy A.A. Controllability of impulse parabolic systems. *Avtomat. Remote Control*. 1991. **52**, N 9, part 1. P.1233–1238.
20. Свешников А.Г., Альшин А.Б., Корпусов М.О., Плетнер Ю.Д. Линейные и нелинейные уравнения соболевского типа. М. : Физматлит, 2007. 736 с. ISBN 978-5-9221-0779-2.
21. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Palienko L.I. Simulation and generalized optimization in pseudo-hyperbolic systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2000. **32**, N 5. P. 108–117. DOI: 10.1615/JAutomatInfScien.v32.i5.80.
22. Lyashko S.I., Nomirovskiy D.A., Sergienko T.I. Trajectory and terminal controllability in hyperbolic and pseudohyperbolic systems with generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. **37**, N 5. P. 756–763. <https://doi.org/10.1023/A:1013871026026>.
23. Lyashko S.I. Numerical solution of pseudoparabolic equations. *Cybernetics and Systems Analysis*. 1995. **31**, N 5. P. 718–722. DOI: 10.1007/BF02366321.
24. Lyashko S.I. Approximate solution of equations of pseudoparabolic type. *Comput. Math. Math. Phys.* 1991. **31**, N 12. P. 107–111.
25. Бомба А.Я., Барановський С.В., Присяжнюк І.М. Нелінійні сингулярно збурені задачі типу «конвекція-дифузія». Рівне : НУВГП, 2008. 254 с.
26. Bomba A.Ya. Asymptotic method for approximately solving a mass transport problem for flow in a porous medium. *Ukrainian Mathematical Journal*. July–August, 1982. **34**, N 4. P. 400–403.
27. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М. : Наука, 1971. 296 с.
28. Turbal Y., Bomba A., Turbal M., Sokh A., Radoveniuk O. Pyramidal method of extrapolation for short time series. *International Journal of Computing Science and Mathematics*. 2019. **10**, N 6. P. 525–533. DOI: 10.1504/IJCSM.2019.104025
29. Bomba A.Ya., Turbal Yu.V. Data analysis method and problems of identification of trajectories of solitary waves. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2015. **47**, N 10. P. 13–23. DOI: 10.1615/JAutomatInfScien.v47.i10.20.
30. Bulavatsky V.M. Mathematical models and problems of fractional-differential dynamics of some relaxation filtration processes. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2018. **54**, N 5. P. 727–736. DOI: 10.1007/s10559-018-0074-4.
31. 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, Elsevier*. 2019. **239**. P. 1324–1330. DOI: 10.1016/j.fuel.2018.10.134.
32. Nakonechniy A.G., Kapustian E.A., Chikrii A.A. Control of impulse systems in conflict situation. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. **51**, N 9. P. 1–11. DOI: 10.1615/JAutomatInfScien.v51.i9.10.
33. Development of SCIT supercomputers family created at the V. M. Glushkov Institute of Cybernetics, NAS of Ukraine, in 2002–2017. A. Golovynskiy, I. Sergienko, V. Tulchinskyi, A. Malenko, O. Bandura, S. Gorenko, O. Roganova, O. Lavrikova. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2017. **53**, N 4. P. 600–604. DOI: 10.1007/s10559-017-9962-2.
34. Zadiraka V.K. Using reserves of computing optimization to solve complex problems. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2019. **55**, N 1. P. 40–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10559-019-00111-0>.

Получено 06.01.2021