

УДК 519.6

MSC 37N25, 35B25

**MODIFIED MODEL OF VIRAL BIINFECTION TAKING INTO
ACCOUNT DIFFUSION PERTURBATIONS, CONCENTRATED
INFLUENCES AND LOGISTIC DYNAMICS**

S. V. BARANOVSKY, A. YA. BOMBA

National University of Water and Environmental Engineering, Rivne, Ukraine,
E-mail: svbaranovsky@gmail.com, abomba@ukr.net

**МОДИФІКОВАНА МОДЕЛЬ ВІРУСНОЇ БІНФЕКЦІЇ З
УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ,
ЗОСЕРЕДЖЕНИХ ВПЛИВІВ ТА ЛОГІСТИЧНОЇ
ДИНАМІКИ**

С. В. БАРАНОВСЬКИЙ, А. Я. БОМБА

Національний університет водного господарства та природокористування,
Рівне, Україна, E-mail: svbaranovsky@gmail.com, abomba@ukr.net

АБСТРАКТ. A model of viral biinfection has been modified to predict the development of the disease process, taking into account diffusion perturbations, concentrated influences, as well as the logistic dynamics of antigen and antibody populations. The solution of the original model singularly perturbed problem with a delay is presented in the form of numerically asymptotic approximations of solutions to the corresponding sequence of problems without delay. The results of computer experiments are presented, which demonstrate a decrease in the rate of model growth of the antigenic population, taking into account the diffusion «scattering» of the active factors of the process. Also illustrated is the exacerbation of the nature of the course of a previously stabilized chronic disease due to the redistribution of the resources of the immune system to overcome infection with another viral infection. It was noted that such exacerbation significantly increases under conditions of low model levels of logistical limitation of the volume of antibody synthesis. It is emphasized that an excessive increase in the model concentration of chronic disease antigens due to a too low level of logistical limitation of the antibody population leads to a significant predictive damage to the target organ and a corresponding decrease in the overall power of the immune response. Taking into account such an effect is important when predicting the development of the disease in practical decision-making situations regarding the formation of the most effective treatment programs, including the use of various concentrated effects of immunotherapy.

KEYWORDS: infectious disease model, biinfection model, dynamic

systems with delay, asymptotic methods, singularly perturbed problems, concentrated influences, logistics dynamics.

АНОТАЦІЯ. Модифіковано модель вірусної біінфекції для прогнозування розвитку процесу захворювання з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів, а також логістичної динаміки популяцій антигенів і антитіл. Розв'язок вихідної модельної сингулярно збуреної задачі із запізненнями представлено у вигляді чисельно-асимптотичних наближень розв'язків відповідної послідовності задач без запізнення. Представлені результати комп'ютерних експериментів, які демонструють зниження темпів модельного зростання популяції антигенів при урахуванні дифузійного «розсіювання» діючих факторів процесу. Також проілюстровано загострення характеру протікання раніше стабілізованого хронічного захворювання внаслідок перерозподілу ресурсів імунної системи на подолання зараження іншою вірусною інфекцією. Зазначено, що таке загострення відчутно посилюється в умовах низьких модельних рівнів логістичної обмеженості обсягу синтезування антитіл. Підкреслено, що надмірне підвищення модельної концентрації антигенів хронічного захворювання внаслідок надто низького рівня логістичної обмеженості популяції антитіл призводить до значного прогнозного ураження органу-мішені та відповідного зниження загальної потужності імунної відповіді. Урахування такого ефекту є важливим при прогнозуванні розвитку хвороби в практичних ситуаціях прийняття рішень щодо формування найбільш ефективних програм лікування, в тому числі, з використанням різного роду зосереджених впливів імунотерапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: модель інфекційного захворювання, модель біінфекції, динамічні системи із запізненням, асимптотичні методи, сингулярно збурені задачі, зосереджені впливи, логістична динаміка.

ВСТУП

Побудовані за єдиною методологією базова модель інфекційного захворювання, моделі противірусної та протибактеріальної імунної відповіді [1] забезпечили можливість ефективного дослідження загальних закономірностей реагування імунної системи на виявлені в організмі вірусні елементи, обґрунтувати умови та особливості протікання захворювання в різних формах, зокрема, субклінічній, гострій, хронічній та летальній.

При цьому відносна простота такого підходу щодо моделювання досить складних імунологічних процесів зумовила появу широкого спектру модифікацій цих моделей, що забезпечують їх адаптацію до умов протікання різних типів захворювань.

Авторами в [2] представлено підхід щодо модифікації базових моделей вірусної інфекції, які дають можливість прогнозувати динаміку захворювання з урахуванням дифузійних збурень. Тут також підкреслено важливість урахування ефекту дифузійного «розсіювання», який не лише визначає модельний механізм розповсюдження, наприклад, вірусних елементів у середовищі організму, але й спричиняє зниження концентрацій антигенів в епіцентрі зараження, що зумовлює відповідне зниження гостроти протікання захворювання.

У роботі [3,4] базову модель вірусної інфекції модифіковано для дослідження різного роду зосереджених впливів, що описують, наприклад, введення в організм донорських антитіл на протікання вірусної інфекції в умовах дифузійних збурень. В [5,6] базова модель узагальнена для урахування ще й конвекції та температурної реакції організму.

Дослідження питань існування та єдиності узагальнених розв'язків подібних моделей із зосередженими впливами, а також питання їх керованості вивчались у роботах [7–9].

В медичній практиці нерідко виникають ситуації, коли під час подолання однієї інфекційної хвороби організм заражається іншою, наприклад, вірусною інфекцією. В такому випадку імунна система змушена перерозподілити обмежені ресурси організму на подолання вже двох інфекційних захворювань. В результаті реакція імунної системи на початкове захворювання ослабне, що може призвести і до різкого загострення відповідної хвороби. Для прогнозування динаміки захворювання в таких умовах в [1] запропоновано підхід до побудови моделі інфекційного процесу з двома і більше видами антигенів.

Метою даної роботи є модифікація моделі біінфекції для урахування дифузійних збурень, різного роду зосереджених впливів та логістичної динаміки популяцій антигенів та антитіл.

1. МОДИФІКОВАНА МОДЕЛЬ БІІНФЕКЦІЇ З УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ, ЗОСЕРЕДЖЕНИХ ВПЛИВІВ ТА ЛОГІСТИЧНОЇ ДИНАМІКИ

Динаміку модельних компонент процесу біінфекції з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів та логістичної динаміка популяцій антигенів і антитіл в області

$$G = \{(x, t) : -\infty < x < +\infty; 0 < t < +\infty\}$$

опишемо такою сингулярно-збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненнями:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_1}{\partial t} &= \omega_{V_1} + \beta_1 V_1 \left(1 - \frac{V_1}{V_1^*}\right) - \gamma_1 F_1 V_1 + \varepsilon D_{V_1} \frac{\partial^2 V_1}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial C_1}{\partial t} &= \xi(m_1, m_2) \frac{V_1 F_1}{V_1 F_1 + V_2 F_2} \alpha_1 V_1(x, t - \tau_1) F_1(x, t - \tau_1) - \mu_{C_1} (C_1 - C_1^*) + \varepsilon^2 D_{C_1} \frac{\partial^2 C_1}{\partial x^2}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial F_1}{dt} &= \omega_{F_1} + \rho_1 C_1 \left(1 - \frac{C_1}{C^{**}}\right) - (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_1) F_1 + \varepsilon D_{F_1} \frac{\partial^2 F_1}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial m_1}{dt} &= \sigma_1 V_1 - \mu_{m_1} m_1 + \varepsilon^2 D_{m_1} \frac{\partial^2 m_1}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial V_2}{\partial t} &= \omega_{V_2} + \beta_2 V_2 \left(1 - \frac{V_2}{V_2^*}\right) - \gamma_2 F_2 V_2 + \varepsilon D_{V_2} \frac{\partial^2 V_2}{\partial x^2},\end{aligned}\quad (1)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial C_2}{dt} &= \xi(m_1, m_2) \frac{V_2 F_2}{V_1 F_1 + V_2 F_2} \alpha_2 V_2(x, t - \tau_2) F_2(x, t - \tau_2) - \mu_{C_2} (C_2 - \\ &\quad - C_2^*) + \varepsilon^2 D_{C_2} \frac{\partial^2 C_2}{\partial x^2},\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial F_2}{dt} &= \omega_{F_2} + \rho_2 C_2 \left(1 - \frac{C_2}{C^{**}}\right) - (\mu_{f_2} + \eta_2 \gamma_2 V_2) F_2 + \varepsilon D_{F_2} \frac{\partial^2 F_2}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial m_2}{dt} &= \sigma_2 V_2 - \mu_{m_2} m_2 + \varepsilon^2 D_{m_2} \frac{\partial^2 m_2}{\partial x^2}\end{aligned}$$

за умов

$$\begin{aligned}C_1(x, 0) &= C_1^0(x), \quad m_1(x, 0) = m_1^0(x), \quad C_2(x, 0) = C_2^0(x), \\ m_2(x, 0) &= m_2^0(x), \quad V_1(x, \tilde{t}) = V_1^0(x, \tilde{t}), \quad F_1(x, \tilde{t}) = F_1^0(x, \tilde{t}), \\ V_2(x, \tilde{t}) &= V_2^0(x, \tilde{t}), \quad F_2(x, \tilde{t}) = F_2^0(x, \tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0,\end{aligned}\quad (2)$$

де $\tau = \max\{\tau_1, \tau_2\}$; $V_1 = V_1(t, x)$, $V_2 = V_2(t, x)$, $F_1 = F_1(t, x)$, $F_2 = F_2(t, x)$, $C_1 = C_1(t, x)$, $C_2 = C_2(t, x)$, $m_1 = m_1(t, x)$, $m_2 = m_2(t, x)$ — концентрації різних типів антигенів (хвороботворних вірусів, бактерій і т.п.), відповідних їм імунних агентів (антитіл, рецепторів клітин і т.п.), імунологічних клітин, які виробляють імунних агентів відповідних типів, значення відносної характеристики ураження органу-мішені антигенами 1-го та 2-го типів ($0 \leq m_1, m_2 \leq 1$) в момент часу t в точці x ; β_1, β_2 — темпи розмноження антигенів 1-го та 2-го типів; γ_1, γ_2 — коефіцієнти, що враховують результати взаємодії антигенів у з відповідними їм антитілами; τ_1, τ_2 — запізнення в часі (необхідний час для формування каскаду плазматичних клітин, які стимулюються FV -комплексами специфічних до відповідних типів антигенів); μ_{C_1}, μ_{C_2} — величини, обернені тривалості життя плазматичних клітин відповідно 1-го та 2-го типів; α_1, α_2 — коефіцієнти стимулювання імунної системи VF -комплексів специфічних до антигенів відповідних типів; C_1^*, C_2^* — рівень концентрації імунологічних клітин відповідних типів у здоровому організмі; μ_{f_1}, μ_{f_2} — величини, обернені тривалості існування антитіл 1-го та 2-го типів; η_1, η_2 — витрати антитіл на нейтралізацію одного антигену відповідного типу; σ_1, σ_2 — темпи ураження клітин органу-мішені антигенами відповідного типу; μ_{m_1}, μ_{m_2} — швидкість відновлення органу-мішені після його ураження вірусними елементами 1-го та 2-го типу; ρ_1, ρ_2 — швидкості виробництва антитіл однією плазматичною клітиною відповідної специфічності; C^{**}, V_1^*, V_2^* — значення максимальних концентрацій імунологічних клітин та антигенів відповідної специфічності; $\varepsilon D_{V_1}, \varepsilon D_{V_2}, \varepsilon D_{F_1}, \varepsilon D_{F_2}, \varepsilon^2 D_{C_1}, \varepsilon^2 D_{C_2}, \varepsilon^2 D_{m_1}, \varepsilon^2 D_{m_2}$ — коефіцієнти дифузійного розсіювання відповідно антигенів, антитіл, плазматичних клітин 1-го та 2-го

типів та уражених відповідними антигенами клітин органу мішені, ε — малий параметр, який визначає малий у порівнянні з іншими вплив на процес дифузійних компонент.

Функцію $\xi(m_1, m_2)$, що визначає загальний рівень ураження життєво важливих органів антигенами 1-го і 2-го типів, як і в [1], представимо у вигляді: $\xi(m_1, m_2) = \xi_1(m_1) \cdot \xi_2(m_2)$, де $\xi_1(m_1)$, $\xi_2(m_2)$ — незростаючі неперервні функції, що характеризують зниження ефективності функціонування органу-мішені при його ураженні вірусними елементами відповідних типів, $\xi_1(0) = \xi_2(0) = 1$, $\xi_1(1) = \xi_2(1) = 0$, $0 \leq \xi_1, \xi_2 \leq 1$. Функції ω_{V_k} , ω_{F_k} , $k = 1, 2$ призначені для опису різкого зосередженого зростання концентрацій антигенів та антитіл. Як і в [3,4] представимо їх у вигляді близьких до точково-імпульсних функцій джерела з максимальними значеннями у моменти часу $t_{V_k(s)}$, $t_{F_k(s)}$ та в точках $x_{V_k(s)}$, $x_{F_k(s)}$:

$$\begin{aligned}\omega_{V_k} &= \sum_{s=1}^{n_{V_k}} A_{V_k(s)} e^{-(\alpha_{V_k(s)}(t-t_{V_k(s)})^2 + \beta_{V_k(s)}(x-x_{V_k(s)})^2)}, \\ \omega_{F_k} &= \sum_{s=1}^{n_{F_k}} A_{F_k(s)} e^{-(\alpha_{F_k(s)}(t-t_{F_k(s)})^2 + \beta_{F_k(s)}(x-x_{F_k(s)})^2)},\end{aligned}\tag{3}$$

де $A_{V_k(s)}$, $\alpha_{V_k(s)}$, $\beta_{V_k(s)}$, $A_{F_k(s)}$, $\alpha_{F_k(s)}$, $\beta_{F_k(s)}$ — параметри, які характеризують інтенсивність, «тривалість» і протяжність зосереджених впливів.

Величини $p_k(V_1, V_2) = F_k V_k / (F_1 V_1 + F_2 V_2)$, $k = 1, 2$ забезпечують урахування різних ймовірностей стимулювання B -лімфоцитів VF -комплексами 1-го та 2-го типів [1] в умовах обмеженості їх максимально можливої кількості та спричиненої цим конкуренції за відповідний ресурс.

Для урахування обмеженості виробництва організмом клонів імунологічних клітин синтезування ними антитіл 1-го і 2-го типів у пропонованій моделі описано логістичною динамікою.

Аналогічно в моделі враховано також і обмеженість росту популяції антигенів різних типів.

2. ПОКРОКОВЕ ЧИСЕЛЬНО-АСИМПТОТИЧНЕ НАБЛИЖЕННЯ РОЗВ'ЯЗКУ

Для спрощення викладок далі будемо вважати, що

$$\tau_1 = \tau_2 = \tau.$$

Аналогічно до [2,6] вихідну задачу (1)-(2) із запізненням зводимо до послідовності задач без запізнення на кожного проміжку $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$, $r = 0, 1, \dots$ із забезпеченням необхідного рівня гладкості розв'язків при $t = \tau, t = 2\tau, \dots$ шляхом накладання додаткових умов їх узгодженості.

Наближення розв'язку кожної з отриманих в результаті сингулярно збуреної задачі при $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$, $r = 0, 1, \dots$ знайдемо чисельно-асимптотичним методом у вигляді асимптотичних рядів:

$$V_{k(r)}(x, t) = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{k(r,i)}(x, t) + R_n^{V_k}(x, t, \varepsilon),$$

$$\begin{aligned}
 C_k(r)(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_k(r, i)(x, t) + R_n^{Ck}(x, t, \varepsilon), \\
 F_k(r)(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_k(r, i)(x, t) + R_n^{Fk}(x, t, \varepsilon), \\
 m_k(r)(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_k(r, i)(x, t) + R_n^{mk}(x, t, \varepsilon)
 \end{aligned}$$

як збурення розв'язку відповідної виродженої задачі [2,6], де $R_n^{V_k}$, $R_n^{C_k}$, $R_n^{F_k}$, $R_n^{m_k}$ — залишкові члени; $V_k(r, i)$, $C_k(r, i)$, $F_k(r, i)$, $m_k(r, i)$ ($i = 0, 1, \dots, n$) — шукані функції (члени асимптотики); $k = 1, 2$.

Аналогічно до [2,6], для знаходження вказаних членів асимптотики отримаємо, наприклад, при $\xi(r)(m_1(r), m_2(r))=1$ такі задачі:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial V_1(r, 0)}{\partial t} &= \omega_{V_1(r)} + \beta_1 V_1(r, 0) \left(1 - \frac{V_1(r, 0)}{V_1^*} \right) - \gamma_1 V_1(r, 0) F_1(r, 0), \\
 \frac{\partial C_1(r, 0)}{\partial t} &= p_1(r, 0) \alpha_1 \cdot \Psi_1(r) - \mu_{C_1} (C_1(r, 0) - C_1^*), \\
 \frac{\partial F_1(r, 0)}{\partial t} &= \omega_{F_1(r)} + \rho_1 C_1(r, 0) \left(1 - \frac{C_1(r, 0)}{C^{**}} \right) - (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_1(r, 0)) F_1(r, 0), \\
 \frac{\partial m_1(r, 0)}{\partial t} &= \sigma_1 V_1(r, 0) - \mu_{m_1} m_1(r, 0), \\
 \frac{\partial V_2(r, 0)}{\partial t} &= \omega_{V_2(r)} + \beta_2 V_2(r, 0) \left(1 - \frac{V_2(r, 0)}{V_2^*} \right) - \gamma_2 V_2(r, 0) F_2(r, 0), \\
 \frac{\partial C_2(r, 0)}{\partial t} &= p_2(r, 0) \alpha_2 \cdot \Psi_2(r) - \mu_{C_2} (C_2(r, 0) - C_2^*), \\
 \frac{\partial F_2(r, 0)}{\partial t} &= \omega_{F_2(r)} + \rho_2 C_2(r, 0) \left(1 - \frac{C_2(r, 0)}{C^{**}} \right) - (\mu_{f_2} + \eta_2 \gamma_2 V_2(r, 0)) F_2(r, 0), \\
 \frac{\partial m_2(r, 0)}{\partial t} &= \sigma_2 V_2(r, 0) - \mu_{m_2} m_2(r, 0), \tag{4}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 V_1(r, 0)(x, r\tau) &= V_1(r-1)(x, r\tau), & V_2(r, 0)(x, r\tau) &= V_2(r-1)(x, r\tau), \\
 C_1(r, 0)(x, r\tau) &= C_1(r-1)(x, r\tau), & C_2(r, 0)(x, r\tau) &= C_2(r-1)(x, r\tau), \\
 F_1(r, 0)(x, r\tau) &= F_1(r-1)(x, r\tau), & F_2(r, 0)(x, r\tau) &= F_2(r-1)(x, r\tau), \\
 m_1(r, 0)(x, r\tau) &= m_1(r-1)(x, r\tau), & m_2(r, 0)(x, r\tau) &= m_2(r-1)(x, r\tau), \\
 & & r\tau \leq t \leq (r+1)\tau;
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial V_1(r, i)}{\partial t} &= \beta_1 \left(1 - \frac{2V_1(r, 0)}{V_1^*} \right) V_1(r, i) - \gamma_1 (a_1(r, 0) F_1(r, i) + b_1(r, 0) V_1(r, i)) + \\
 & & & + \Phi_{V_1(r, i)}, \\
 \frac{\partial C_1(r, i)}{\partial t} &= p_1(r, i) \alpha_1 \cdot \Psi_1(r) - \mu_{C_1} C_1(r, i) + \Phi_{C_1(r, i)},
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial F_1(r,i)}{\partial t} &= \rho_1 \left(1 - \frac{2C_1(r,0)}{C^{**}} \right) C_1(r,i) - \mu_{f_1} F_1(r,i) - \eta_1 \gamma_1 (a_1(r,0) F_1(r,i) + \\
 &\quad + b_1(r,0) V_1(r,i)) + \Phi_{F_1(r,i)}, \\
 \frac{\partial m_1(r,i)}{\partial t} &= \sigma_1 V_1(r,i) - \mu_{m_1} m_1(r,i) + \Phi_{m_1(r,i)}, \\
 \frac{\partial V_2(r,i)}{\partial t} &= \beta_2 \left(1 - \frac{2V_2(r,0)}{V_2^*} \right) V_2(r,i) - \gamma_2 (a_2(r,0) F_2(r,i) + b_2(r,0) V_2(r,i)) + \\
 &\quad + \Phi_{V_2(r,i)}, \\
 \frac{\partial C_2(r,i)}{\partial t} &= p_2(r,i) \alpha_2 \cdot \Psi_2(r) - \mu_{C_2} C_2(r,i) + \Phi_{C_2(r,i)}, \\
 \frac{\partial F_2(r,i)}{\partial t} &= \rho_2 \left(1 - \frac{2C_2(r,0)}{C^{**}} \right) C_2(r,i) - \mu_{f_2} F_2(r,i) - \eta_2 \gamma_2 (a_2(r,0) F_2(r,i) + \\
 &\quad + b_2(r,0) V_2(r,i)) + \Phi_{F_2(r,i)}, \quad (5)
 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial m_2(r,i)}{\partial t} = \sigma_2 V_2(r,i) - \mu_{m_2} m_2(r,i) + \Phi_{m_2(r,i)},$$

$$V_1(r,i)(x, r\tau) = 0, \quad V_2(r,i)(x, r\tau) = 0, \quad C_1(r,i)(x, r\tau) = 0,$$

$$C_2(r,i)(x, r\tau) = 0, \quad F_1(r,i)(x, r\tau) = 0, \quad F_2(r,i)(x, r\tau) = 0,$$

$$m_1(r,i)(x, r\tau) = 0, \quad m_2(r,i)(x, r\tau) = 0, \quad r\tau \leq t \leq (r+1)\tau, \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

де

$$a_1(r,0) = V_1(r,0), \quad b_1(r,0) = F_1(r,0), \quad a_2(r,0) = V_2(r,0), \quad b_2(r,0) = F_2(r,0),$$

$$\Phi_{V_1(r,1)} = D_{V_1} \frac{\partial^2 V_1(r,0)}{\partial x^2}, \quad \Phi_{C_1(r,1)} = 0, \quad \Phi_{F_1(r,1)} = D_{F_1} \frac{\partial^2 F_1(r,0)}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{m_1(r,1)} = 0, \quad \Phi_{V_2(r,1)} = D_{V_2} \frac{\partial^2 V_2(r,0)}{\partial x^2}, \quad \Phi_{C_2(r,1)} = 0,$$

$$\Phi_{F_2(r,1)} = D_{F_2} \frac{\partial^2 F_2(r,0)}{\partial x^2}, \quad \Phi_{m_2(r,1)} = 0,$$

$$\Phi_{C_1(r,i)} = D_{C_1} \frac{\partial^2 C_1(r,i-2)}{\partial x^2}, \quad \Phi_{m_1(r,i)} = D_{m_1} \frac{\partial^2 m_1(r,i-2)}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{V_1(r,i)} = D_{V_1} \frac{\partial^2 V_1(r,i-1)}{\partial x^2} - \beta_1 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{V_1(r,l) V_1(r,i-l)}{V_1^*} - \gamma_1 \sum_{j=1}^{i-1} V_1(r,j) F_1(r,i-j),$$

$$\Phi_{C_2(r,i)} = D_{C_2} \frac{\partial^2 C_2(r,i-2)}{\partial x^2},$$

$$\Phi_{F_1(r,i)} = D_{F_1} \frac{\partial^2 F_1(r,i-1)}{\partial x^2} - \rho_1 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{C_1(r,l) C_1(r,i-l)}{C^{**}} - \eta_1 \gamma_1 \sum_{l=1}^{i-1} V_1(r,l) F_1(r,i-l),$$

$$\Phi_{m_2(r,i)} = D_{m_2} \frac{\partial^2 m_2(r,i-2)}{\partial x^2},$$

$$\begin{aligned}\Phi_{V_2(r,i)} &= D_{V_2} \frac{\partial^2 V_2(r,i-1)}{\partial x^2} - \beta_2 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{V_2(r,l) V_2(r,i-l)}{V_2^*} - \gamma_2 \sum_{l=1}^{i-1} V_2(r,l) F_2(r,i-l), \\ \Phi_{F_2(r,i)} &= D_{F_2} \frac{\partial^2 F_2(r,i-1)}{\partial x^2} - \rho_2 \sum_{l=1}^{i-1} \frac{C_2(r,l) C_2(r,i-l)}{C^{**}} - \eta_2 \gamma_2 \sum_{l=1}^{i-1} V_2(r,l) F_2(r,i-l), \\ p_1(r,0) &= \frac{F_1(r,0) V_1(r,0)}{F_1(r,0) V_1(r,0) + F_2(r,0) V_2(r,0)}, \quad p_2(r,0) = \frac{F_2(r,0) V_2(r,0)}{F_1(r,0) V_1(r,0) + F_2(r,0) V_2(r,0)}, \\ p_1(r,1) &= \frac{\sum_{j=0}^1 F_1(r,1-j) V_1(r,j) - p_1(r,0) \cdot \sum_{l=0}^1 (F_1(r,1-l) V_1(r,l) + F_2(r,1-l) V_2(r,l))}{F_1(r,0) V_1(r,0) + F_2(r,0) V_2(r,0)}, \\ p_1(r,i) &= \frac{\sum_{j=0}^i F_1(r,i-j) V_1(r,j) - \sum_{j=1}^i p_1(r,i-j) \cdot \sum_{l=0}^j (F_1(r,j-l) V_1(r,l) + F_2(r,j-l) V_2(r,l))}{F_1(r,0) V_1(r,0) + F_2(r,0) V_2(r,0)}, \\ p_2(r,1) &= \frac{\sum_{j=0}^1 F_2(r,1-j) V_2(r,j) - p_2(r,0) \cdot \sum_{l=0}^1 (F_1(r,1-l) V_1(r,l) + F_2(r,1-l) V_2(r,l))}{F_1(r,0) V_1(r,0) + F_2(r,0) V_2(r,0)}, \\ p_2(r,i) &= \frac{\sum_{j=0}^i F_2(r,i-j) V_2(r,j) - \sum_{j=1}^i p_2(r,i-j) \cdot \sum_{l=0}^j (F_1(r,j-l) V_1(r,l) + F_2(r,j-l) V_2(r,l))}{F_1(r,0) V_1(r,0) + F_2(r,0) V_2(r,0)}.\end{aligned}$$

У випадку $\xi_{(r)}(m_1(r), m_2(r)) < 1$ при знаходженні розв'язків задач типу (4)-(5) потрібно врахувати відповідне асимптотичне представлення функції $\xi_{(r)}$. На кожному часовому проміжку розв'язок відповідної задачі знаходимо чисельними методами (наприклад, методами Рунге-Куты), використовуючи відомі дані вже знайдених розв'язків задач на попередніх проміжках. Оцінювання залишкових членів $R_n^{V_k}$, $R_n^{C_k}$, $R_n^{F_k}$, $R_n^{m_k}$ та визначення просторово-часових проміжків збіжності при прогнозуванні реальних процесів виконується аналогічно до [2,6].

3. РЕЗУЛЬТАТИ ЧИСЛОВИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ

Вірусні елементи хронічного захворювання можуть досить тривалий час у стаціонарному стані залишатись у певній кількості в організмі не завдаючи йому значних ушкоджень. За певних сприятливих умов концентрація таких вірусів може зрости, загостривши тим самим протікання відповідного захворювання.

Однією з таких умов є ослаблення імунної відповіді на відповідні антигени внаслідок реагування на інше гостре вірусне захворювання. У зв'язку з цим комп'ютерні експерименти були зосереджені на дослідження особливостей прогнозного розвитку хронічного захворювання в умовах біінфекції з урахуванням дифузійних збурень та логістичної динаміки.

Вплив дифузійного «перерозподілу» діючих факторів на розвиток захворювання у хронічній формі в умовах біінфекції проілюстровано на рис. 1. Тут представлені результати прогнозування розвитку деякого хронічного захворювання в умовах зараження організму новою інфекцією в момент часу $t_{V_2} = 100$. Як і очікувалось, урахування дифузійного перерозподілу призводить до зниження темпів зростання популяції антигенів початкового хронічного захворювання, а отже і загальної «гостроти» його протікання. При появі джерела нової інфекції ресурси імунної системи перерозподіляються, що призводить до ослаблення імунної відповіді на антигени хронічної хвороби та досить швидкого зростання їх кількості. В результаті протікання хронічної хвороби загострюється.

Зауважимо, що таке прогнозне загострення відчутно посилюється при більш низьких рівнях логістичної обмеженості обсягу синтезування анти-тіл імунологічними клітинами відповідної специфічності. Цей ефект проілюстровано на рис. 2. Зазначимо, що при надто низьких значеннях логістичного обмеження C^{**} має місце значне модельне загострення хронічного захворювання, при якому ураження органу-мішені вже призводить до зниження загальної потужності імунної реакції.

Отже, урахування такого ефекту є важливим при прогнозуванні розвитку захворювань в практичних ситуаціях. Просторово-часові динаміки концентрації антигенів хронічного захворювання при відсутності та наявності джерела (у момент часу $t_{V_2} = 100$) іншої вірусної інфекції в гострій формі представлено відповідно на рис. 3, а) та 3, б).

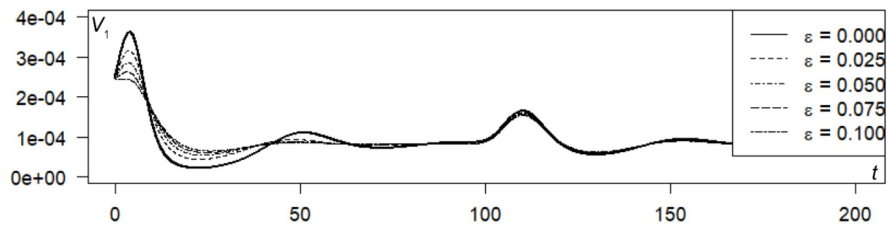


Рис. 1. Динаміка антигенів хронічного захворювання в епіцентрі зараження в умовах біінфекції при різній інтенсивності дифузійного «перерозподілу»

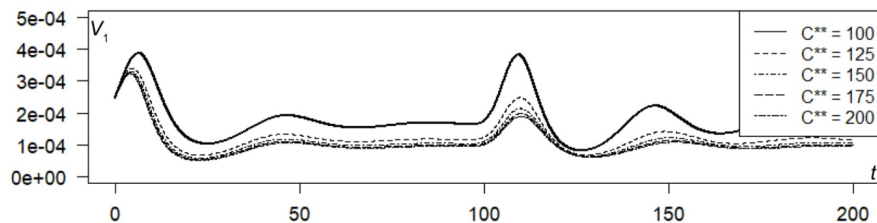


Рис. 2. Динаміка антигенів хронічного захворювання в епіцентрі зараження при різних рівнях обмеження C^{**} логістичної динаміки імунологічних клітин

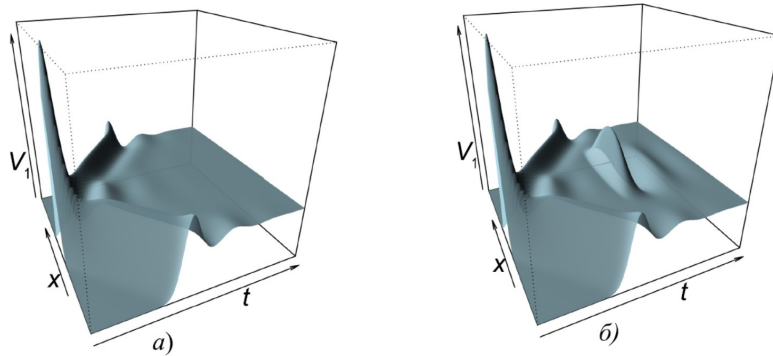


Рис. 3. Просторово-часова динаміка антигенів хронічного захворювання при а) відсутності; б) наявності джерела іншої вірусної інфекції

Висновки

В роботі модифіковано модель вірусної біінфекції для прогнозування розвитку процесу захворювання з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів та логістичної динаміки популяцій антигенів і антитіл. Розв'язок вихідної модельної сингулярно збуреної задачі із запізненнями представлено у вигляді чисельно-асимптотичних наближень розв'язків відповідної послідовності задач без запізнення.

Представлені у роботі результати комп'ютерних експериментів ілюструють, зокрема, очікуване зниження темпів прогнозного зростання популяції антигенів при урахуванні дифузійного «розсіювання» діючих факторів процесу.

Також продемонстровано загострення початкового вже стабілізованого з часом хронічного захворювання внаслідок перерозподілу ресурсів імунної системи на подолання зараження організму іншою вірусною інфекцією.

Зазначено, що таке прогнозне загострення відчутно посилюється при низьких рівнях логістичної обмеженості обсягу синтезування антитіл імуннологічними клітинами.

Підкреслено, що надмірне підвищення модельної концентрації антигенів хронічного захворювання при надто низьких значеннях C^{**} здатне спричинити значне ураження органу-мішені, яке в результаті призведе до зниження загальної потужності імунної реакції.

Отже, урахування такого ефекту є важливим при прогнозуванні розвитку захворювань в практичних ситуаціях прийняття рішень щодо формування найбільш ефективних програм лікування, в тому числі, з використанням різного роду зосереджених впливів імунотерапії.

Перспективним є розвиток пропонованого підходу для прогнозування розвитку біінфекцій з урахуванням дифузійних збурень, конвекції, температурної реакції організму та різного роду зосереджених впливів в умовах фармакотерапії та фізіотерапії на основі більш загальних моделей проти-вірусної і протибактеріальної імунної відповіді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Marchuk G. I. *Mathematical models of immune response in infectious diseases*. Dordrecht: Kluwer Press, 1997. 350 p.
2. Bomba A. Ya., Baranovsky S.V., Pasichnyk M.S., Pryshchepa O.V. Modeling small-scale spatial distributed influences on the development of infectious disease process. *Mathematical modeling and computing*. 2020. Vol. 7, No. 2. P. 310–321.
3. Барановский С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. И. Принятие решений при моделировании динамики инфекционного заболевания с учетом диффузионных возмущений и сосредоточенных воздействий. *Проблемы управления и информатики*. 2021. № 3. С. 115–129.
4. 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 and Data-Driven Medicine, Vaxjo, Sweden, November 19-21, 2020. P. 119–128.
5. 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.
6. Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Infectious disease model generalization based on diffuse perturbations under conditions of body's temperature reaction. *Computers in Biology and Medicine*. 2022. Vol. 146. 105561.
7. Klyushin D. A., Lyashko S. I., Lyashko N. I., Bondar O. S., Tymoshenko A. A. Generalized optimization of processes of drug transport in tumors. *Cybernetics and System Analysis*. 2020. Vol. 56, No. 5. P. 758–765.
8. Sandrakov G. V., Lyashko S. I., Bondar E. S., Lyashko N. I. Modeling and optimization of microneedle systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. Vol. 51. Iss. 6. P. 1–11.
9. Lyashko S. I., Semenov V. V. Controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and System Analysis*. 2001. Vol. 37, No. 1. P. 13–32.

Надійшла: 22.09.2022 / Прийнята: 10.10.2022