

УДК 519.6

MSC 37N25, 35B25

Modeling the dynamics of an infectious disease taking into account spatial-diffuse perturbations, concentrated influences and environment curvature

S.V. Baranovsky

National University of Water and Environmental Engineering, Rivne, Ukraine

E-mail: svbaranovsky@gmail.com

While the study of the interaction patterns of the immune system and the viruses detected in the body wide variety of models is used. Well-known infectious disease model by Marchuk which describes the most common mechanisms of immune defense, was obtained under the assumption that the environment of the "organism" is homogeneous and unlimited, in which all the active factors of the process are instantly mixed. The approach proposed by the authors to take into account the influence of spatially distributed diffusion "redistributions" on the nature of the infectious disease provides an opportunity to detect the reducing effect the model level of maximum antigen concentration at the infection epicenter due to their diffusion "erosion" in the disease development. In particular, in cases where the viral particles concentration at the initial time or the intensity of a concentrated source of viruses in any part of the body of infection exceeds a certain critical level of the immunological barrier such an effect of diffusion "redistribution" in a short time reduces supercritical concentrations of viral particles to values, in particular, already below the critical level and their further neutralization may be ensured by the existing level of own antibodies concentration or requires a more economical procedure of injection with a lower donor antibodies concentration. In this article the infectious disease mathematical model is generalized to take into account the curvature of the bounded environment in the conditions of spatial diffusion perturbations, convection and the presence of various concentrated influences. The corresponding singularly perturbed model problem with delay is reduced to a sequence of "solvable" problems without delay. The influence of "curvature" of a limited environment on the development of an infectious disease in the conditions of diffusion perturbations, convection and concentrated influences is illustrated.

Key words: infectious disease model, dynamic systems, asymptotic methods, singularly perturbed problems.

Моделювання динаміки інфекційного захворювання з урахуванням просторово-дифузійних збурень, зосереджених впливів та кривизни середовища

С.В. Барановський

Національний університет водного господарства та природокористування,

Рівне, Україна

E-mail: svbaranovsky@gmail.com

При дослідженні закономірностей взаємодії імунної системи з виявленими в організмі вірусами використовується досить різноманітний спектр моделей. Відому модель Марчука інфекційного захворювання, що описує найбільш загальні механізми імунного захисту, отримано у припущенні, що середовище «організму» є однорідним та необмеженим, в якому усі діючі фактори процесу миттєво перемішуються. Запропонований авторами підхід для урахування впливу просторово розподілених дифузійних «перерозподілів» на характер протікання інфекційного захворювання

забезпечує можливість виявляти ефект зниження модельного рівня максимальної концентрації антигенів в епіцентрі зараження внаслідок їх дифузійного «розмивання» у процесі розвитку захворювання. Зокрема, у випадках, коли концентрація вірусних частинок у початковий момент часу чи інтенсивність зосередженого джерела вірусів у деякій частині осередку зараження організму перевищуватиме певний критичний рівень імунологічного бар'єру такий ефект дифузійного «перерозподілу» за досить малий проміжок часу спричинить зниження надкритичної концентрації вірусних частинок до значень, зокрема, вже нижчих за критичний рівень і їх подальше знешкодження може забезпечуватись наявним рівнем концентрації власних антитіл або потребуватиме більш ощадливої процедури введення ін'єкційного розчину з меншою концентрацією донорських антитіл. У даній статті математичну модель інфекційного захворювання узагальнено для урахування кривизни обмеженого середовища в умовах просторово-дифузійних збурень, конвекції та наявності різного роду зосереджених впливів. Відповідну сингулярно збурену модельну задачу із запізненням зведено до послідовності «розв'язних» задач без запізнення. Проілюстровано вплив «криволінійності» обмеженого середовища на розвиток інфекційного захворювання в умовах дифузійних збурень, конвекції та зосереджених впливів.

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

1. Вступ

Математичне моделювання протікання процесів інфекційних захворювань і на сьогодні, зважаючи в тому числі і на проблеми пов'язані з пандемією Covid-19, залишаються одним із актуальних та дієвих інструментів дослідження фундаментальних механізмів і динаміки імунного захисту організму від збудників інфекційної хвороби, зокрема, в умовах цілеспрямованих зовнішніх впливів. Марчуком Г.І на основі клонально-селекційної теорії Ф. Бернета [1] запропонована так звана найпростіша модель інфекційного захворювання [2, 3], в якій базові механізми імунної відповіді на виявлені в організмі віруси описуються системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням, що визначають швидкості зміни кількості антигенів, плазматичних клітин, антитіл та деякої міри ураження органу-мішені. В [2], поміж іншого, встановлені та обґрунтовані властивості її стаціонарних розв'язків, зокрема, показано, що стан здорового організму описується стаціонарним розв'язком, яких за певних умов є асимптотично стійким та зберігає таку стійкість при зараженні здорового організму дозою антигену V^0 , що не перевищує деякого рівня V^* імунологічного бар'єру. Закладені у найпростішій моделі інфекційного захворювання підходи розвинені в моделях противірусної та протибактеріальної імунної відповіді [2, 3], в яких окрім гуморального враховано також клітинний тип імунітету. Зазначимо, що як і вказані моделі, так і їх модифікації, а також більшість інших відомих моделей імунології [4, 5] побудовані у припущенні, що усі фактори процесу у будь-який момент часу внаслідок «миттєвого» перемішування мають у «просторі» організму рівномірний розподіл.

В роботах [6, 7] авторами запропоновано підхід для урахування впливу просторово розподілених дифузійних збурень на динаміку вірусного захворювання. У [8, 9] модель інфекційного захворювання в умовах дифузійного збурення модифіковано для урахування впливу на функціонування імунної системи введених лікарських речовин, а в [10] модель узагальнено для урахування різного роду зосереджених впливів. Тут також проілюстровано зниження максимального значення моде-

льної концентрації антигенів в епіцентрі зараження унаслідок їх дифузійного «розповзання» з розвитком процесу вірусного захворювання.

Поряд з дифузійним перерозподілом важливо також урахувати ще й вплив ефектів «криволінійності» обмеженого середовища в умовах конвекційного перенесення (наприклад, антигенів, антитіл, частинок лікарських засобів лімфатичною рідиною, тощо). Нижче пропонується узагальнення моделі інфекційного захворювання для урахування впливу «криволінійності» обмеженого середовища організму на розвиток процесу в умовах дифузійних збурень, конвекції та наявності різного роду зосереджених впливів.

2. Модифікація модельної задачі динаміки інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень, конвекції та зосереджених впливів.

Модифікуємо наведену в [10] математичну модель динаміки інфекційного захворювання з урахуванням малих дифузійних збурень та зосереджених впливів шляхом введення ще й членів, що описують конвекційне перенесення діючих факторів процесу. Відповідну просторово-часову динаміку модельних компонент процесу в області $G = G_z \times (0; \infty)$, де $G_z = ABCD$ ($z = x + iy$) – деяка криволінійна чотирикутна область (в тому числі, із сильно вираженою кривизною), обмеженої чотирма гладкими кривими $AB = \{z: f_1(x, y) = 0\}$, $BC = \{z: f_2(x, y) = 0\}$, $CD = \{z: f_3(x, y) = 0\}$, $DA = \{z: f_4(x, y) = 0\}$ опишемо такою сингулярно-збуреною системою безрозмірних нелінійних диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} u'_t &= h_9 w_U + (h_1 - h_2 f)u + \varepsilon h_{11} (u''_{xx} + u''_{yy}) - v_{Ux}(x, y)u'_x - v_{Uy}(x, y)u'_y, \\ s'_t &= \xi(m)h_3 u(x, y, t - \tau) f(x, y, t - \tau) - h_5 (s - 1) + \varepsilon^2 h_{12} (s''_{xx} + s''_{yy}) - v_{Cx}(x, y)s'_x - v_{Cy}(x, y)s'_y, \\ f'_t &= h_{10} w_F + h_4 (s - f) - h_8 u f + \varepsilon h_{13} (f''_{xx} + f''_{yy}) - v_{Fx}(x, y)f'_x - v_{Fy}(x, y)f'_y, \\ m'_t &= h_6 u - h_7 m + \varepsilon^2 h_{14} (m''_{xx} + m''_{yy}) - v_{mx}(x, y)m'_x - v_{my}(x, y)m'_y, \end{aligned} \quad (1)$$

за умов

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

$$\begin{aligned} s|_{AB} &= s_*(M, t), \quad m|_{AB} = m_*(M, t), \quad u|_{AB} = u_*(M, t), \quad f|_{AB} = f_*(M, t), \quad s|_{CD} = s^*(M, t), \\ m|_{CD} &= m^*(M, t), \quad u|_{CD} = u^*(M, t), \quad f|_{CD} = f^*(M, t), \end{aligned} \quad (3)$$

$$s'_n|_{AD} = 0, \quad m'_n|_{AD} = 0, \quad u'_n|_{AD} = 0, \quad f'_n|_{AD} = 0, \quad s'_n|_{BC} = 0, \quad m'_n|_{BC} = 0, \quad u'_n|_{BC} = 0, \quad f'_n|_{BC} = 0, \quad (4)$$

де $u(x, y, t) = U(x, y, t)/U_m$, $s(x, y, t) = C(x, y, t)/C^*$, $f(x, y, t) = F(x, y, t)/F^*$; $U(x, y, t)$, $C(x, y, t)$, $F(x, y, t)$, $m(x, y, t)$ – відповідно концентрації антигенів, плазматичних клітин, антитіл та значення міри ураження органу-мішені в точці (x, y) в момент часу t ; M – біжуча точка відповідної кривої, U_m – деякий масштабний множник для концентрації антигенів, наприклад, біологічно допустима концентрація антигенів в організмі; C^* , F^* – відповідно концентрації плазматичних клітин та антитіл здорового організму; $h_1 = \beta$, $h_2 = \gamma F^*$, $h_3 = \alpha U_m F^*/C^*$, $h_4 = \mu_f$, $h_5 = \mu_C$, $h_6 = \sigma U_m$, $h_7 = \mu_m$, $h_8 = \eta \gamma U_m$, $h_9 = 1/U_m$, $h_{10} = 1/F^*$; β – темп розмноження антигенів; γ – коефіцієнт, що враховує результат взаємодії антигенів з антитілами; τ –

проміжок часу (запізнення), необхідний для формування каскаду плазматичних клітин; μ_C – величина, обернена тривалості життя плазматичних клітин; α – коефіцієнт стимулювання імунної системи; τ – запізнення у часі, яке пов’язане з формуванням каскаду плазматичних клітин; ρ – швидкість виробництва власних антитіл однією плазматичною клітиною; μ_f – величина, обернена тривалості існування антитіл; η – витрати антитіл на нейтралізацію одного антигену; σ – темп ураження клітин органу-мішені; μ_m – швидкість відновлення органу-мішені, $v_U = \delta_U v = (v_{Ux}, v_{Uy})$, $v_F = \delta_F v = (v_{Fx}, v_{Fy})$, $v_C = \delta_C v = (v_{Cx}, v_{Cy})$, $v_m = \delta_m v = (v_{mx}, v_{my})$ – швидкості конвекційного перенесення відповідних діючих факторів процесу, $v = (v_x, v_y)$ – швидкість руху середовища, n – зовнішня нормаль до відповідної кривої, εh_{11} , εh_{13} , $\varepsilon^2 h_{12}$, $\varepsilon^2 h_{14}$ – коефіцієнти дифузійного перерозподілу відповідно антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин, ε – малий параметр, що характеризує малий вплив відповідних компонент у порівнянні з домінуючими складовими процесу. Функція $\xi(m)$ враховує ефект зниження продуктивності виробництва антитіл при значному ураженні органу-мішені. Якщо m^* – максимальне значення міри ураження органу-мішені, при якому ще можливе нормальна робота імунної системи, то на відрізку $0 \leq m \leq m^*$ значення $\xi(m)$ рівне одиниці, тобто не залежно від ураження імунологічні органи функціонують повноцінно. При $m^* \leq m < 1$, ефективність функціонування органу швидко знижується. Функції $w_U(x, y, t)$, $w_F(x, y, t)$ описують зосереджену у просторі і часі різку зміну відповідно концентрацій антигенів та антитіл з максимальними значеннями відповідно в точках (x_{Uj}, y_{Uj}) , (x_{Fj}, y_{Fj}) у моменти часу t_{Uj} , t_{Fj} [10] (такі зміни, зокрема, концентрацій антигенів виникають внаслідок вивільнення значної кількості вірусних частинок у місцях руйнування інфікованої клітини), представимо їх у вигляді близьких до імпульсних функцій джерела

$$w_U = \sum_{j=1}^{n_U} A_{Uj} e^{-\alpha_{Uj}((x-x_{Uj})^2+(y-y_{Uj})^2)} e^{-\beta_{Uj}(t-t_{Uj})^2}, \quad w_F = \sum_{j=1}^{n_F} A_{Fj} e^{-\alpha_{Fj}((x-x_{Fj})^2+(y-y_{Fj})^2)} e^{-\beta_{Fj}(t-t_{Fj})^2}, \quad (5)$$

де A_{Kj} , α_{Kj} , β_{Kj} – параметри, які характеризують інтенсивність, «тривалість» і просторову протяжність відповідного зосередженого впливу.

Вважаючи, що рух середовища близький до потенціального, знайдемо розподіл компонент його швидкості v_x, v_y шляхом розв’язання (наприклад, з допомогою конформного відображення $G_z \mapsto G_\omega$, де $G_\omega = \{\omega: \varphi_* < \varphi < \varphi^*, 0 < \psi < Q\}$ – область комплексного потенціалу [11, 12]) задачі:

$$v = \text{grad } \varphi(x, y), \quad \Delta \varphi = 0, \quad \varphi|_{AB} = \varphi_*, \quad \varphi|_{CD} = \varphi^*, \quad \psi|_{BC} = Q, \quad \psi|_{DA} = 0, \quad (6)$$

де $\varphi(x, y)$ – потенціал швидкості, $\psi = \psi(x, y)$ гармонічна функція (функції течії), комплексно спряжена до $\varphi = \varphi(x, y)$, Q – невідомий параметр (повна витрата). Використовуючи розв’язок задачі (6) здійснимо заміну змінних $x = x(\varphi, \psi)$, $y = y(\varphi, \psi)$ в (1)-(5) та отримуємо модельну задачу для області G_ω :

$$\begin{aligned}
 u'_i &= h_9 w_U + (h_1 - h_2 f)u + \varepsilon h_{11} v_U^2 (\varphi, \psi) (u''_{\varphi\varphi} + u''_{\psi\psi}) - v_U^2 (\varphi, \psi) u'_\varphi, \\
 s'_i &= \xi(m) h_3 u(\varphi, \psi, t - \tau) f(\varphi, \psi, t - \tau) - h_5 (s - 1) + \varepsilon^2 h_{12} v_C^2 (\varphi, \psi) (s''_{\varphi\varphi} + s''_{\psi\psi}) - v_C^2 (\varphi, \psi) s'_\varphi, \\
 f'_i &= h_{10} w_F + h_4 (s - f) - h_8 u f + \varepsilon h_{13} v_F^2 (\varphi, \psi) (f''_{\varphi\varphi} + f''_{\psi\psi}) - v_F^2 (\varphi, \psi) f'_\varphi, \\
 m'_i &= h_6 u - h_7 m + \varepsilon^2 h_{14} v_m^2 (\varphi, \psi) (m''_{\varphi\varphi} + m''_{\psi\psi}) - v_m^2 (\varphi, \psi) m'_\varphi,
 \end{aligned} \tag{7}$$

за умов

$$\begin{aligned}
 s(\varphi, \psi, 0) &= s^0(\varphi, \psi), \quad m(\varphi, \psi, 0) = m^0(\varphi, \psi), \quad u(\varphi, \psi, \tilde{t}) = u^0(\varphi, \psi, \tilde{t}), \\
 f(\varphi, \psi, \tilde{t}) &= f^0(\varphi, \psi, \tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0,
 \end{aligned} \tag{8}$$

$$\begin{aligned}
 s(\varphi_*, \psi, t) &= s_*(\psi, t), \quad m(\varphi_*, \psi, t) = m_*(\psi, t), \quad u(\varphi_*, \psi, t) = u_*(\psi, t), \quad f(\varphi_*, \psi, t) = f_*(\psi, t), \\
 s(\varphi^*, \psi, t) &= s^*(\psi, t), \quad m(\varphi^*, \psi, t) = m^*(\psi, t), \quad u(\varphi^*, \psi, t) = u^*(\psi, t), \quad f(\varphi^*, \psi, t) = f^*(\psi, t),
 \end{aligned} \tag{9}$$

$$\begin{aligned}
 s'_n(\varphi, 0, t) &= 0, \quad m'_n(\varphi, 0, t) = 0, \quad u'_n(\varphi, 0, t) = 0, \quad f'_n(\varphi, 0, t) = 0, \quad s'_n(\varphi, Q, t) = 0, \\
 m'_n(\varphi, Q, t) &= 0, \quad u'_n(\varphi, Q, t) = 0, \quad f'_n(\varphi, Q, t) = 0,
 \end{aligned} \tag{10}$$

3. Асимптотика розв'язку

Обмежимося (для простоти викладок) розглядом випадку, коли рівень ураження антигенами органу-мішені є малим і продуктивність виробництва ним антитіл відповідає стану здорового організму, тобто $\xi(m) = 1$. Зведемо розв'язок задачі (7)-(10) із запізненням до послідовності задач без запізнення [13]:

$$\begin{aligned}
 u'_{0i} &= h_9 w_U + (h_1 - h_2 f_0)u_0 + \varepsilon h_{11} v_U^2 (u''_{0\varphi\varphi} + u''_{0\psi\psi}) - v_U^2 u'_{0\varphi}, \\
 s'_{0i} &= h_3 u^0(\varphi, \psi, t - \tau) f^0(\varphi, \psi, t - \tau) - h_5 (s_0 - 1) + \varepsilon^2 h_{12} v_C^2 (s''_{0\varphi\varphi} + s''_{0\psi\psi}) - v_C^2 s'_{0\varphi}, \\
 f'_{0i} &= h_{10} w_F + h_4 (s_0 - f_0) - h_8 u_0 f_0 + \varepsilon h_{13} v_F^2 (f''_{0\varphi\varphi} + f''_{0\psi\psi}) - v_F^2 f'_{0\varphi}, \\
 m'_{0i} &= h_6 u_0 - h_7 m_0 + \varepsilon^2 h_{14} v_m^2 (m''_{0\varphi\varphi} + m''_{0\psi\psi}) - v_m^2 m'_{0\varphi}, \\
 s_0(\varphi, \psi, 0) &= s^0(\varphi, \psi), \quad m_0(\varphi, \psi, 0) = m^0(\varphi, \psi), \quad u_0(\varphi, \psi, 0) = u^0(\varphi, \psi, 0), \\
 f_0(\varphi, \psi, 0) &= f^0(\varphi, \psi, 0), \quad s_0(\varphi_*, \psi, t) = s_*(\psi, t), \quad m_0(\varphi_*, \psi, t) = m_*(\psi, t), \\
 u_0(\varphi_*, \psi, t) &= u_*(\psi, t), \quad f_0(\varphi_*, \psi, t) = f_*(\psi, t), \quad s_0(\varphi^*, \psi, t) = s^*(\psi, t), \\
 m_0(\varphi^*, \psi, t) &= m^*(\psi, t), \quad u_0(\varphi^*, \psi, t) = u^*(\psi, t), \quad f_0(\varphi^*, \psi, t) = f^*(\psi, t), \\
 s'_{0n}(\varphi, 0, t) &= 0, \quad m'_{0n}(\varphi, 0, t) = 0, \quad u'_{0n}(\varphi, 0, t) = 0, \quad f'_{0n}(\varphi, 0, t) = 0, \quad s'_{0n}(\varphi, Q, t) = 0, \\
 m'_{0n}(\varphi, Q, t) &= 0, \quad u'_{0n}(\varphi, Q, t) = 0, \quad f'_{0n}(\varphi, Q, t) = 0, \quad 0 \leq t \leq \tau,
 \end{aligned} \tag{11}$$

$$\begin{aligned}
 u'_{ri} &= h_9 w_U + (h_1 - h_2 f_r)u_r + \varepsilon h_{11} v_U^2 (u''_{r\varphi\varphi} + u''_{r\psi\psi}) - v_U^2 u'_{r\varphi}, \\
 s'_{ri} &= h_3 u_{r-1}(\varphi, \psi, t - \tau) f_{r-1}(\varphi, \psi, t - \tau) - h_5 (s_r - 1) + \varepsilon^2 h_{12} v_C^2 (s''_{r\varphi\varphi} + s''_{r\psi\psi}) - v_C^2 s'_{r\varphi}, \\
 f'_{ri} &= h_{10} w_F + h_4 (s_r - f_r) - h_8 u_r f_r + \varepsilon h_{13} v_F^2 (f''_{r\varphi\varphi} + f''_{r\psi\psi}) - v_F^2 f'_{r\varphi}, \\
 m'_{ri} &= h_6 u_r - h_7 m_r + \varepsilon^2 h_{14} v_m^2 (m''_{r\varphi\varphi} + m''_{r\psi\psi}) - v_m^2 m'_{r\varphi},
 \end{aligned} \tag{12}$$

$$\begin{aligned}
 s_r(\varphi, \psi, r\tau) &= s_{r-1}(\varphi, \psi, r\tau), \quad m_r(\varphi, \psi, r\tau) = m_{r-1}(\varphi, \psi, r\tau), \quad u_r(\varphi, \psi, r\tau) = u_{r-1}(\varphi, \psi, r\tau), \\
 f_r(\varphi, \psi, r\tau) &= f_{r-1}(\varphi, \psi, r\tau), \quad s_r(\varphi_*, \psi, t) = s_*(\psi, t), \quad m_r(\varphi_*, \psi, t) = m_*(\psi, t), \\
 u_r(\varphi_*, \psi, t) &= u_*(\psi, t), \quad f_r(\varphi_*, \psi, t) = f_*(\psi, t), \quad s_r(\varphi^*, \psi, t) = s^*(\psi, t), \\
 m_r(\varphi^*, \psi, t) &= m^*(\psi, t), \quad u_r(\varphi^*, \psi, t) = u^*(\psi, t), \quad f_r(\varphi^*, \psi, t) = f^*(\psi, t), \\
 s'_{rn}(\varphi, 0, t) &= 0, \quad m'_{rn}(\varphi, 0, t) = 0, \quad u'_{rn}(\varphi, 0, t) = 0, \quad f'_{rn}(\varphi, 0, t) = 0, \quad s'_{rn}(\varphi, Q, t) = 0, \\
 m'_{rn}(\varphi, Q, t) &= 0, \quad u'_{rn}(\varphi, Q, t) = 0, \quad f'_{rn}(\varphi, Q, t) = 0, \quad r\tau \leq t \leq (r+1)\tau, \quad r=1, 2, \dots
 \end{aligned}$$

Необхідний порядок гладкості відповідних розв'язків при $t=\tau$, $t=2\tau$, ..., $t=r\tau$, ... забезпечується накладанням поряд зі звичайними умовами гладкості стосовно функцій початкових умов базової моделі ще й умов їх узгодженості при $t=-\tau$, $t=0$, ... [13]. Зокрема, має виконуватись умова

$$\begin{aligned}
 s'_{0r}(\varphi, \psi, 0) &= h_3 u^0(\varphi, \psi, -\tau) f^0(\varphi, \psi, -\tau) - h_5 (s_0(\varphi, \psi, 0) - 1) + \\
 &+ \varepsilon^2 h_{12} v_c^2 (s''_{0\varphi\varphi}(\varphi, \psi, 0) + s''_{0\psi\psi}(\varphi, \psi, 0)) - v_c^2 s'_{0\varphi}(\varphi, \psi, 0).
 \end{aligned}$$

Розв'язки сингулярно-збурених модельних задач (11)-(12) знайдемо у вигляді асимптотичних рядів [11, 12]:

$$\begin{aligned}
 u_r(\varphi, \psi, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i u_{ir}(\varphi, \psi, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{ir}^U(\zeta, \psi, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} P_{\frac{i}{2}r}^U(\varphi, \eta, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^{\frac{i}{2}} \bar{P}_{\frac{i}{2}r}^U(\varphi, \mu, t) + \\
 &+ R_{nr}^U(\varphi, \psi, t, \varepsilon), \\
 s_r(\varphi, \psi, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i s_{ir}(\varphi, \psi, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{ir}^C(\zeta, \psi, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} P_{\frac{i}{2}r}^C(\varphi, \eta, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^{\frac{i}{2}} \bar{P}_{\frac{i}{2}r}^C(\varphi, \mu, t) + \\
 &+ R_{nr}^C(\varphi, \psi, t, \varepsilon), \\
 f_r(\varphi, \psi, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i f_{ir}(\varphi, \psi, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{ir}^F(\zeta, \psi, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^{\frac{i}{2}} P_{\frac{i}{2}r}^F(\varphi, \eta, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^{\frac{i}{2}} \bar{P}_{\frac{i}{2}r}^F(\varphi, \mu, t) + \\
 &+ R_{nr}^F(\varphi, \psi, t, \varepsilon), \\
 m_r(\varphi, \psi, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{ir}(\varphi, \psi, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{ir}^m(\zeta, \psi, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^{\frac{i}{2}} P_{\frac{i}{2}r}^m(\varphi, \eta, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^{\frac{i}{2}} \bar{P}_{\frac{i}{2}r}^m(\varphi, \mu, t) + \\
 &+ R_{nr}^m(\varphi, \psi, t, \varepsilon),
 \end{aligned} \tag{10}$$

де $r=0, 1, \dots$, $u_{ir}(\varphi, \psi, t)$, $s_{ir}(\varphi, \psi, t)$, $f_{ir}(\varphi, \psi, t)$, $m_{ir}(\varphi, \psi, t)$ – члени регулярної частини асимптотики, $\Pi_{ir}^U(\zeta, \psi, t)$, $\Pi_{ir}^C(\zeta, \psi, t)$, $\Pi_{ir}^F(\zeta, \psi, t)$, $\Pi_{ir}^m(\zeta, \psi, t)$ – функції типу примежового шару [11, 12] в околі $\varphi = \varphi^*$, $P_{\frac{i}{2}r}^U(\varphi, \eta, t)$, $P_{\frac{i}{2}r}^C(\varphi, \eta, t)$, $P_{\frac{i}{2}r}^F(\varphi, \eta, t)$, $P_{\frac{i}{2}r}^m(\varphi, \eta, t)$, $\bar{P}_{\frac{i}{2}r}^U(\varphi, \mu, t)$, $\bar{P}_{\frac{i}{2}r}^C(\varphi, \mu, t)$, $\bar{P}_{\frac{i}{2}r}^F(\varphi, \mu, t)$, $\bar{P}_{\frac{i}{2}r}^m(\varphi, \mu, t)$ – функції типу примежового шару відповідно в околах $\psi = 0$, $\psi = Q$, $\zeta = (\varphi^* - \varphi) \cdot \varepsilon^{-1}$, $\eta = (Q - \psi) \varepsilon^{-1/2}$, $\mu = \psi \cdot \varepsilon^{-1/2}$ – відповідні регуляризуючі перетворення (змінні розтягів), $R_{nr}^U(\varphi, \psi, t, \varepsilon)$, $R_{nr}^C(\varphi, \psi, t, \varepsilon)$, $R_{nr}^F(\varphi, \psi, t, \varepsilon)$, $R_{nr}^m(\varphi, \psi, t, \varepsilon)$ – відповідні залишкові члени. Задачі для знаходження функцій u_{ir} , s_{ir} , f_{ir} , m_{ir} , Π_{ir}^U , Π_{ir}^C , Π_{ir}^F , Π_{ir}^m , $P_{\frac{i}{2}r}^U$, $P_{\frac{i}{2}r}^C$, $P_{\frac{i}{2}r}^F$, $P_{\frac{i}{2}r}^m$, $\bar{P}_{\frac{i}{2}r}^U$, $\bar{P}_{\frac{i}{2}r}^C$, $\bar{P}_{\frac{i}{2}r}^F$, $\bar{P}_{\frac{i}{2}r}^m$ та їх розв'язки отримуємо аналогічно до [11, 12].

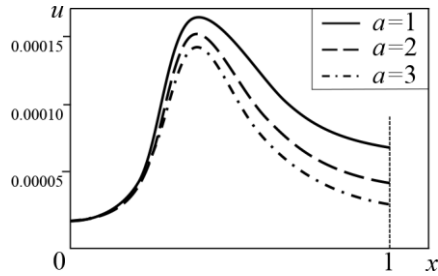


Рис. 1. Розподіл концентрації антигенів вздовж лінії симетрії $y=0$ в областях G_z при $f_1(x, y)=x$, $f_3(x, y)=x-1$, $f_{2,4}(x, y)=y \pm (1+(a-1)(3x^2-2x^3))$

На рис. 1 схематично зображено розподіл концентрації антигенів вздовж лінії симетрії $y=0$ ($0 \leq x \leq 1$) для областей G_z , утворених двома еквіпотенціальними лініями $x=0$, $x=1$ та двома лініями течії $y = \pm(1+(a-1)(3x^2-2x^3))$ при $a=1$ (суцільна лінія), $a=2$ (штрихова лінія) і $a=3$ (штрихпунктирна лінія). Як і слід було очікувати, окрім конвекційно-дифузійного «перерозподілу» антигенів тут спостерігається ще й вплив поперечно-дифузійного «розсіювання» внаслідок «криволінійності» середовища (зокрема, збільшення поперечного перерізу вздовж лінії симетрії $y=0$).

Зауважимо, що розв'язок задачі (6) забезпечує можливість переходу від вихідної задачі у криволінійній області G_z до задачі у деякому параметричному прямокутнику $G_{\tilde{z}} = \{\tilde{z} = \tilde{x} + i\tilde{y}; 0 \leq \tilde{x} \leq a, 0 \leq \tilde{y} \leq b, a, b \in R\}$ (не обов'язково області комплексного потенціалу).

4. Висновки

На основі узагальнення відомої моделі Г.І. Марчука інфекційного захворювання представлено підхід для урахування впливу «криволінійності» обмеженого середовища організму на розвиток інфекційного захворювання в умовах дифузійних збурень, конвекції та різного роду зосереджених впливів. Відповідна сингулярно збурена модельна задача із запізненням зведена до послідовності «розв'язних» задач без запізнення.

Урахування в моделі «криволінійності» області забезпечує можливість виявляти окрім конвекційно-дифузійного «перерозподілу» антигенів ще й вплив поперечно-дифузійного «розсіювання». Ефект такого поперечно-дифузійного «розсіювання» може посилити чи послабити конвекційно-дифузійний «перерозподіл» антигенів.

Зазначимо, що аналогічно до [14, 15] пропонується підхід може бути перенесений з площини у простір. З метою більш конструктивного вирішення при урахуванні конвекційно-дифузійного перерозподілу та поперечного «розсіювання» можливим є введення анізотропії [14].

ЛІТЕРАТУРА

1. Бернет Ф.М. Клеточная иммунология: пер. с англ. М.: Мир, 1971. 542 с.
2. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. 304 с.

3. Marchuk G.I. Mathematical models of immune response in infectious diseases. Dordrecht: Kluwer Press, 1997. 350 p.
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.
6. 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, pp. 310–321.
7. Барановський С.В., Бомба А.Я. Узагальнення математичної моделі протівірусної імунної відповіді Марчука-Петрова з урахуванням впливу малих просторово розподілених дифузійних збурень. *Математичне та комп'ютерне моделювання. Серія: Технічні науки*. Вип. 21. Кам'янець-Подільський: КПНУ. 2020. С. 5-24.
8. 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
9. Bomba A.Ya., Baranovsky 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. pp.15–18.
10. Bomba A., Baranovsky 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 (IDDM 2020), Växjö, Sweden, November 19-21, 2020. pp. 119–128
11. Bomba A. Ya., Fursachyk O.A. Inverse singularly perturbed problems of the convection-diffusion type in quadrangular curvilinear domains. *Journal of Mathematical Sciences*. 2010, Volume 171, Issue 4, pp. 490–498
12. Бомба А.Я., Барановський С.В., Присяжнюк І.М. Нелінійні сингулярно збурені задачі типу «конвекція-дифузія». Рівне: НУВГП, 2008. 254 с.
13. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука, 1971. 296 с.
14. Бомба А.Я., Климяк Ю.С., Скопечкий В.В. Просторові нелінійні сингулярно збурені крайові задачі типу конвекція–дифузія. *Доп. НАН України*. 2007. № 8. С. 37–44.
15. Бомба А.Я., Теребус А.В. Моделювання квазіідеальних полів для тонких просторово викривлених анізотропних пластів. *Доп. НАН України*. 2011. № 10. С. 37–43.

Надійшла 15.05.2021.

Моделирование динамики инфекционного заболевания с учетом пространственно-диффузионных возмущений, сосредоточенных воздействий и кривизны среды

С.В. Барановский

Национальный университет водного хозяйства и природопользования,
Ровно, Украина

E-mail: svbaranovsky@gmail.com

При исследовании закономерностей взаимодействия иммунной системы с выявленными в организме вирусами используется достаточно разнообразный спектр моделей. Известную модель Марчука инфекционного заболевания, которая описывает наиболее общие механизмы иммунной защиты, получено в предположении, что среда «организма» является однородной и неограниченной, в которой все действующие факторы процесса мгновенно перемешиваются. Предложенный авторами подход для учета влияния пространственно-распределенных диффузионных «перераспределений» на характер протекания инфекционного заболевания обеспечивает возможность выявлять эффект снижения модельного уровня максимальной концентрации антигенов в эпицентре заражения вследствие их диффузионного «размывания» в процессе развития заболевания. В частности, в случаях, когда концентрация вирусных частиц в начальный момент времени или интенсивность сосредоточенного источника вирусов в некоторой части очага заражения организма будет превышать определенный критический уровень иммунологического барьера такой эффект диффузионного «перераспределения» за достаточно малый промежуток времени приведет к снижению сверхкритической концентрации вирусных частиц до значений, в частности, уже ниже критического уровня и их дальнейшее уничтожение может обеспечиваться имеющимся уровнем концентрации собственных антител или потребуются более экономная процедура введения инъекционного раствора с меньшей концентрацией донорских антител. В данной статье математическую модель инфекционного заболевания обобщено для учета кривизны ограниченной среды в условиях пространственно-диффузионных возмущений, конвекции и наличия разного рода сосредоточенных воздействий. Соответствующую сингулярно возмущенную модельную задачу с запаздыванием сведено к последовательности «разрешимых» задач без запаздывания. Проиллюстрировано влияние «криволинейности» ограниченной среды на развитие инфекционного заболевания в условиях диффузионных возмущений, конвекции и сосредоточенных воздействий.

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