

**МОДИФІКАЦІЯ МОДЕЛІ ДИНАМІКИ ЗМІШАНОЇ ІНФЕКЦІЇ З УРАХУВАННЯМ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ І ВЗАЄМОДІЇ МІЖ АНТИГЕНАМИ**

Запропоновано модифіковану загальну модель змішаної інфекції для врахування впливу дифузійних збурень і взаємодії між антигенами на розвиток захворювання. Для знаходження розв'язку вихідної модельної задачі із запізненням розроблено спеціальну покрокову процедуру чисельно-асимптотичного наближення розв'язку відповідної послідовності сингулярно збурених задач без запізнення. Результати комп'ютерного моделювання ілюструють очікуване загострення основного хронічного захворювання при додатковому зараженні організму іншою, більш інтенсивною, вірусною інфекцією. Встановлено, що врахування дифузійного «розсіювання» антигенів приводить до модельного зниження їхньої концентрації у зоні зараження, а отже, і до зниження загальної «гостроти» протікання бійфекції. Також проілюстровано, що ефект дифузійного «розсіювання» приводить до зменшення діапазону зміни модельних значень концентрації антигенів хронічного захворювання при зміні темпів ураження клітин органу-мішені антигенами додаткової вірусної інфекції у заданому діапазоні. Це є важливим для ефективного прогнозування динаміки захворювання у спеціалізованих системах прийняття рішень і формування відповідних індивідуальних програм лікування в умовах, коли виникають ускладнення внаслідок потрапляння в організм додаткової вірусної інфекції.

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

**Вступ.** Результативність застосування спеціалізованих експертних систем при розробці та коригуванні програм лікування значною мірою визначається можливістю ефективно прогнозувати розвиток захворювання в різних ситуаційних станах і з урахуванням різного роду впливів з використанням відповідного банку моделей. Зокрема, дослідження найбільш загальних закономірностей розвитку вірусного захворювання можна здійснити на основі найпростішої моделі інфекційного захворювання [10], у якій базові механізми імунної реакції організму визначаються системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням, що описують динаміку антигенів, імунологічних клітин, антитіл і відносної міри ураження органу-мішені. Відомо [10], що стаціонарний розв'язок цієї задачі, який відповідає стану здорового організму, зберігає асимптотичну стійкість за умови зараження організму початковою дозою антигенів  $V^0$ , яка не перевищує певний імунологічний бар'єр  $V^*$ . Такі умови є характерними для ситуаційних станів повсякденної взаємодії організму з малими дозами різного роду антигенів, нейтралізація яких здійснюється наявною кількістю антитіл. Складніші моделі Марчука – Петрова противірусної і протибактеріальної імунної відповіді [10] забезпечують можливість, окрім гуморального, враховувати ще й механізми імунного захисту клітинного типу.

У роботі [7] авторами запропоновано підхід щодо модифікації базових моделей, що забезпечує можливість прогнозувати розвиток інфекційного захворювання з урахуванням спричиненого нерівномірним в організмі розподілом діючих факторів дифузійних збурень процесу. Також тут продемонстровано ефект зниження максимальної модельної концентрації антигенів в епіцентрі зараження внаслідок їхнього дифузійного «розсіювання». В [1] базову модель динаміки вірусного захворювання узагальнено для вра-

✉ svbaranovsky@gmail.com

хування впливу дифузійних збурень і різного роду зосереджених впливів в умовах імунотерапії, а в [2, 8] – ще й при наявності конвекції і температурної реакції організму.

Вказані вище моделі та їхні модифікації призначені для опису динаміки моноінфекцій, тобто припускається, що клітини органу-мішені можуть заражатись лише однією вірусною частинкою. Проте відомо, що одна клітина може бути заражена декількома вірусними частинками, причому ці вірусні частинки можуть бути як одного, так і різних видів. У результаті такої змішаної інфекції можуть спостерігатись різні форми взаємодії між вірусними частинками: як пригнічення, так і стимулювання репродукції одного вірусу іншим, що, очевидно, впливатиме і на загальний характер протікання відповідного захворювання. В [10] на основі найпростішої моделі інфекційного захворювання (або моноінфекції) описано підхід до побудови моделі протікання інфекційного процесу, в якому беруть участь два види антигенів – біінфекції.

Метою цієї роботи є розвиток запропонованого авторами в [1, 2, 7, 8] підходу щодо модифікації моделі змішаної інфекції з урахуванням дифузійних збурень і взаємодії між вірусними частинками при прогнозуванні динаміки такого роду інфекцій у спеціалізованих експертних системах підтримки прийняття рішень.

**1. Модифікована модель змішаної інфекції з урахуванням дифузійних збурень і взаємодії між антигенами.** Просторово-часову динаміку модельних компонент процесу змішаних інфекцій з урахуванням дифузійних збурень і взаємодії між антигенами різних видів в області  $G = \{(x, t): \underline{x} < x < \bar{x}, 0 < t < +\infty\}$  описуємо такою сингулярно збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_k}{\partial t} &= (\beta_k - \gamma_k F_k) V_k + \varepsilon^0 \sum_{j=1}^N \lambda_{jk} V_j \cdot V_k + \varepsilon D_{V_k} \frac{\partial^2 V_k}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial C_k}{\partial t} &= \xi(m_1, \dots, m_N) p_k(F_1 V_1, \dots, F_N V_N) \cdot \alpha_k V_k(x, t - \tau_k) F_k(x, t - \tau_k) - \\ &\quad - \mu_{C_k} (C_k - C_k^*) + \varepsilon^2 D_{C_k} \frac{\partial^2 C_k}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial F_k}{\partial t} &= q_k(C_1, \dots, C_N) \cdot C_k - (\mu_{f_k} + \eta_k \gamma_k V_k) F_k + \varepsilon D_{F_k} \frac{\partial^2 F_k}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial m_k}{\partial t} &= \sigma_k V_k - \mu_{m_k} m_k + \varepsilon^2 D_{m_k} \frac{\partial^2 m_k}{\partial x^2} \end{aligned} \quad (1)$$

за умов

$$\begin{aligned} C_k(x, 0) &= C_k^0(x), \quad m_k(x, 0) = m_k^0(x), \quad V_k(x, \tilde{t}) = V_k^0(x, \tilde{t}), \\ F_k(x, \tilde{t}) &= F_k^0(x, \tilde{t}), \quad -\tau_k \leq \tilde{t} \leq 0, \\ L_C^* C_k(\underline{x}, t) &= 0, \quad L_m^* m_k(\underline{x}, t) = 0, \quad L_V^* V_k(\underline{x}, t) = 0, \quad L_F^* F_k(\underline{x}, t) = 0, \\ L_C^{**} C_k(\bar{x}, t) &= 0, \quad L_m^{**} m_k(\bar{x}, t) = 0, \quad L_V^{**} V_k(\bar{x}, t) = 0, \quad L_F^{**} F_k(\bar{x}, t) = 0, \end{aligned} \quad (2)$$

де  $k = 1, \dots, N$  – «номер» антигена,  $N$  – загальне число різних антигенів;  $V_k = V_k(t, x)$ ,  $F_k = F_k(t, x)$ ,  $C_k = C_k(t, x)$ ,  $m_k = m_k(t, x)$  – концентрації антигенів  $k$ -го типу (хвороботворних вірусів, бактерій тощо), відповідних їм імунних агентів (антитіл, рецепторів клітин тощо), імунологічних клітин, які виробляють імунні агенти  $k$ -го типу, значення відносних характеристик

ураження органу-мішені антигеном  $k$ -го типу ( $0 \leq m_k \leq 1$ ) у момент часу  $t$  у точці  $x$ ;  $\beta_k$  – темп розмноження антигенів  $k$ -го типу;  $\gamma_k$  – коефіцієнт, що враховує результат взаємодії антигенів  $k$ -го типу з відповідними їм антитілами;  $\tau_k$  – запізнення в часі (необхідний час для формування каскаду плазматичних клітин, які стимулюються  $F_k V_k$ -комплексами з антигенами  $k$ -го типу);  $\mu_{C_k}$  – величина, обернена до тривалості життя плазматичних клітин  $k$ -го типу;  $\alpha_k$  – коефіцієнт стимулювання імунної системи  $FV$ -комплексів  $k$ -го типу;  $C_k^*$  – рівень концентрації імунологічних клітин  $k$ -го типу у здоровому організмі;  $\mu_{f_k}$  – величина, обернена до тривалості існування антитіл  $k$ -го типу;  $\eta_k$  – витрати антитіл на нейтралізацію одного антигена  $k$ -го типу;  $\sigma_k$  – темп ураження клітин органу-мішені;  $\mu_{m_k}$  – швидкість відновлення органу-мішені після його ураження інфекцією  $k$ -го типу;  $C_k^0(x)$ ,  $m_k^0(x)$ ,  $V_k^0(x, \tilde{t})$ ,  $F_k^0(x, \tilde{t})$  – обмежені достатньо гладкі функції;  $L_C^*$ ,  $L_m^*$ ,  $L_V^*$ ,  $L_F^*$ ,  $L_C^{**}$ ,  $L_m^{**}$ ,  $L_V^{**}$ ,  $L_F^{**}$  – оператори граничних умов (першого, другого, третього роду, періодичності тощо).

Відомо [10], що можливості організму щодо виробництва клонів плазматичних клітин є обмеженими. У зв'язку з цим накладаємо умову щодо сумарної продуктивності клонів:  $\sum_{k=1}^N \rho_k C_k \leq Q$ , де  $Q$  – загальна максимально можлива продуктивність плазматичних клітин, що виробляють антитіла різних типів;  $\rho_k$  – швидкість виробництва антитіл однією плазматичною клітиною відповідної специфічності в умовах  $k$ -ї моноінфекції. Швидкість виробництва антитіл до антигенів  $k$ -го типу  $q_k$  в умовах змішаної інфекції визначаємо за формулою

$$q_k(C_1, \dots, C_N) = \begin{cases} \rho_k, & \sum_{k=1}^N \rho_k C_k \leq Q, \\ \frac{\rho_k Q}{\sum_{k=1}^N \rho_k C_k}, & \sum_{k=1}^N \rho_k C_k > Q. \end{cases}$$

В умовах змішаної інфекції частіше відбуватиметься стимулювання  $B$ -лімфоцитів, специфічних до антигенів тих типів, число  $FV$ -комплексів яких переважає число  $FV$ -комплексів інших типів. Для врахування цього ефекту в модель вводимо коефіцієнт стимулювання специфічної до антигена  $V_k(t, x)$  плазматичної клітини  $p_k(F_1 V_1, \dots, F_N V_N)$ , що визначається формулою

$$p_k(F_1 V_1, \dots, F_N V_N) = \frac{F_k V_k}{\sum_{k=1}^N F_k V_k},$$

де  $F_k V_k$  – число  $FV$ -комплексів для антигена  $k$ -го типу,  $\sum_{k=1}^N F_k V_k$  – загальне число  $FV$ -комплексів для всіх  $N$  типів антигенів.

Оскільки розміри вірусних частинок є досить малими, то їхні переміщення у рідкому міжклітинному середовищі визначається броунівським рухом. А отже, первинна взаємодія вірусів і клітини природно відбувається в результаті дифузії. Для врахування цього ефекту в модель (1), (2), на

відміну від моделі біінфекції [10], вводимо додаткові члени, що описують дифузійні збурення основних компонент інфекційного процесу:  $\varepsilon D_{V_k}$ ,  $\varepsilon D_{F_k}$ ,  $\varepsilon^2 D_{C_k}$ ,  $\varepsilon^2 D_{m_k}$  – відповідно коефіцієнти просторово-дифузійного перерозподілу антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин. Тут  $\varepsilon$  – малий параметр, який характеризує малий порівняно з іншими вплив відповідних компонент процесу.

Функція  $\xi(m_1, \dots, m_N)$  характеризує загальний стан організму при змішаній інфекції та, очевидно, має визначитися залежно від рівня ураження життєво важливих органів антигенами кожного типу. Зокрема, в [10] таку залежність подано у вигляді  $\xi(m_1, \dots, m_N) = \prod_{k=1}^N \xi_k(m_k)$ , де  $\xi_k(m_k)$  – незростаюча неперервна функція, що характеризує зниження ефективності функціонування життєво важливого органу при його значному ураженні  $k$ -ю моноінфекцією,  $\xi_k(0) = 1$ ,  $\xi_k(1) = 0$ ,  $0 \leq \xi_k(m_k) \leq 1$ . У достатньо спрощеній формі функцію  $\xi_k$  подають у вигляді

$$\xi_k(m_k) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m_k < m_k^*, \\ \frac{1 - m_k}{1 - m_k^*}, & m_k^* \leq m_k < 1. \end{cases}$$

Більш реалістичний опис зниження працездатності органу внаслідок ураження можна забезпечити використанням складнішої нелінійної залежності, наприклад, типу

$$\xi_k(m_k) = g(m_k/\delta),$$

де  $g(m_k/\delta)$  – монотонно зростаюча функція така, що  $g(m_k/\delta) \xrightarrow{m_k \rightarrow m_k^*} 1$ ,

$g(m_k/\delta) \xrightarrow{m_k \rightarrow 1} 0$ , де  $\delta$  – певний коефіцієнт, що визначає швидкість зни-

ження працездатності імунологічного органу. (Такого типу умову наближено задовольняє, наприклад, функція  $g(m_k/\delta) = [1 + e^{(2m_k - m_k^* - 1)/\delta}]^{-1}$  при досить малому  $\delta$ .) Зазначимо, що у випадку, коли в органі-мішені відсутня автономність дії антигенів різних типів, загальний стан організму можна, на наш погляд, також описувати функцією типу  $\xi(m_1, \dots, m_N) = \xi(m)$ , де  $m = \sum_{k=1}^N v_k m_k$ ,  $v_k$  – деякі вагові коефіцієнти, що забезпечують урахування можливості одночасного зараження клітини різними вірусами.

Відмінністю моделі (1), (2) від традиційних [10] є також введення членів  $\varepsilon^0 \lambda_{jk} V_j(x, t) \cdot V_k(x, t)$ ,  $j, k = 1, 2, \dots, N$ , які описують взаємодію між вірусними частинками різних типів. Тут  $\theta$  – показник, що характеризує рівень впливу взаємодії антигенів на динаміку процесу,  $\lambda_{jk}$  – коефіцієнт, що враховує результат взаємодії антигенів  $j$ -го та  $k$ -го типів. Як вже зазначалось, результатом такої взаємодії може бути як пригнічення ( $\lambda_{jk} < 0$ ), так і стимулювання ( $\lambda_{jk} > 0$ ) репродукції одного вірусу іншим.

**2. Покрокова асимптотика розв'язку.** Розв'язок задачі (1), (2) із запізненням аналогічно, як у [1, 2, 7, 8], зведемо до послідовності розв'язків задач без запізнення (далі для зручності викладок будемо вважати, що  $\tau_1 = \tau_2 = \dots = \tau_N = \tau$ ). Тоді на проміжках  $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$ ,  $r = 0, 1, \dots$ , маємо

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_{k(r)}}{\partial t} &= (\beta_k - \gamma_k F_{k(r)})V_{k(r)} + \varepsilon^0 \sum_{j=1}^N \lambda_{jk} V_{j(r)} \cdot V_{k(r)} + \varepsilon D_{V_k} \frac{\partial^2 V_{k(r)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial C_{k(r)}}{\partial t} &= \xi_{(r)}(m_1, \dots, m_N) p_{k(r)}(F_{1(r)} V_{1(r)}, \dots, F_{N(r)} V_{N(r)}) \alpha_k \cdot \Psi_{k(r)} - \\
&\quad - \mu_{C_k} (C_{k(r)} - C_k^*) + \varepsilon^2 D_{C_k} \frac{\partial^2 C_{k(r)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial F_{k(r)}}{\partial t} &= q_k(C_{1(r)}, \dots, C_{N(r)}) \cdot C_{k(r)} - (\mu_{f_k} + \eta_k \gamma_k V_{k(r)}) F_{k(r)} + \\
&\quad + \varepsilon D_{F_k} \frac{\partial^2 F_{k(r)}}{\partial x^2}, \\
\frac{\partial m_{k(r)}}{\partial t} &= \sigma_k V_{k(r)} - \mu_{m_k} m_{k(r)} + \varepsilon^2 D_{m_k} \frac{\partial^2 m_{k(r)}}{\partial x^2}, \tag{3}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
C_{k(r)}(x, r\tau) &= C_{k(r-1)}(x, r\tau), & m_{k(r)}(x, r\tau) &= m_{k(r-1)}(x, r\tau), \\
V_{k(r)}(x, r\tau) &= V_{k(r-1)}(x, r\tau), & F_{k(r)}(x, r\tau) &= F_{k(r-1)}(x, r\tau), \\
L_C^* C_{k(r)}(\underline{x}, t) &= 0, & L_m^* m_{k(r)}(\underline{x}, t) &= 0, \\
L_V^* V_{k(r)}(\underline{x}, t) &= 0, & L_F^* F_{k(r)}(\underline{x}, t) &= 0, & L_C^{**} C_{k(r)}(\bar{x}, t) &= 0, \\
L_m^{**} m_{k(r)}(\bar{x}, t) &= 0, & L_V^{**} V_{k(r)}(\bar{x}, t) &= 0, & L_F^{**} F_{k(r)}(\bar{x}, t) &= 0, \tag{4}
\end{aligned}$$

де

$$\begin{aligned}
V_{k(-1)}(x, t - \tau) &= V_k^0(x, t - \tau), & F_{k(-1)}(x, t - \tau) &= F_k^0(x, t - \tau), \\
V_{k(-1)}(x, 0) &= V_k^0(x, 0), & F_{k(-1)}(x, 0) &= F_k^0(x, 0), & C_{k(-1)}(x, 0) &= C_k^0(x), \\
m_{k(-1)}(x, 0) &= m_k^0(x), & \Psi_{k(r)}(x, t - \tau) &= V_{k(r-1)}(x, t - \tau) F_{k(r-1)}(x, t - \tau).
\end{aligned}$$

Необхідну гладкість відповідних розв'язків при  $t = \tau$ ,  $t = 2\tau$ ,  $t = 3\tau$ , ... забезпечимо накладанням, окрім традиційних умов гладкості, ще й умови їхньої узгодженості при  $t = -\tau$ ,  $t = 0$ , ... [1, 2, 7, 8]. Зокрема, повинна виконуватись умова

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C_{k(0)}(x, 0)}{\partial t} &= \xi_{(0)} p_{k(0)} \alpha_k \Psi_{k(0)} - \mu_{C_k} (C_{k(0)}(x, 0) - C_k^*) + \\
&\quad + \varepsilon^2 D_{C_k} \frac{\partial^2 C_{k(0)}(x, 0)}{\partial x^2}.
\end{aligned}$$

Зважаючи на малість дифузійних перерозподілів діючих факторів порівняно з основними компонентами процесу, розв'язки сингулярно збурених задач (3), (4) на кожному часовому проміжку знайдемо чисельно-асимптотичним методом [2–5]. Для цього подаємо шукані розв'язки формально у вигляді асимптотичних рядів як збурення розв'язків відповідних вироджених задач:

$$\begin{aligned}
V_{k(r)}(x, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{k(r,i)}(x, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{i/2} \bar{\Pi}_{k(r,i/2)}^{V_k}(\varphi, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{i/2} \underline{\Pi}_{k(r,i/2)}^{V_k}(\psi, t) + \\
&\quad + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{i/2} \bar{F}_{k(r,i/2)}^{V_k}(\varphi, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{i/2} \underline{F}_{k(r,i/2)}^{V_k}(\psi, t) + R_n^{V_k}(x, t, \varepsilon),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial C^{k(x,0)}}{\partial x} &= C^{k(x,0)} \cdot \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial x} = C^{k(x,0)} \cdot \left( \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial x} \right) \\
 \frac{\partial C^{k(x,0)}}{\partial t} &= C^{k(x,0)} \cdot \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial t} = C^{k(x,0)} \cdot \left( \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial t} \right) \\
 \frac{\partial C^{k(x,0)}}{\partial y} &= C^{k(x,0)} \cdot \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial y} = C^{k(x,0)} \cdot \left( \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial y} \right) \\
 \frac{\partial C^{k(x,0)}}{\partial z} &= C^{k(x,0)} \cdot \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial z} = C^{k(x,0)} \cdot \left( \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial z} \right)
 \end{aligned}$$

матричних клітин) маємо:

Лінійна залежність між елементами матриці  $A$  означає, що деякі з її елементів можна виразити через інші. Це означає, що ранг матриці  $A$  менше її розмірності  $n$ . Якщо  $\text{rank}(A) < n$ , то деякі з її рядків (або стовпців) є лінійно залежними. Це означає, що деякі з її елементів можна виразити через інші. Це означає, що деякі з її елементів можна виразити через інші.

Лінійна залежність між елементами матриці  $A$  означає, що деякі з її елементів можна виразити через інші. Це означає, що ранг матриці  $A$  менше її розмірності  $n$ . Якщо  $\text{rank}(A) < n$ , то деякі з її рядків (або стовпців) є лінійно залежними. Це означає, що деякі з її елементів можна виразити через інші. Це означає, що деякі з її елементів можна виразити через інші.

$$\begin{aligned}
 & C^{k(x,0)} \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial x} + R_{C^k}^n(x, t, \varepsilon) \\
 & C^{k(x,0)} \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial t} + R_{C^k}^n(x, t, \varepsilon) \\
 & C^{k(x,0)} \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial y} + R_{C^k}^n(x, t, \varepsilon) \\
 & C^{k(x,0)} \frac{\partial \ln C^{k(x,0)}}{\partial z} + R_{C^k}^n(x, t, \varepsilon)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_{k(r,0)}(\mathbf{x}, r\tau) &= V_{k(r-1)}(\mathbf{x}, r\tau), & F_{k(r,0)}(\mathbf{x}, r\tau) &= F_{k(r-1)}(\mathbf{x}, r\tau), \\ r\tau \leq t &\leq (r+1)\tau; \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_{k(r,1)}}{\partial t} &= \beta_k V_{k(r,1)} - \gamma_k (a_{k(r,0)} F_{k(r,1)} + b_{k(r,0)} V_{k(r,1)}) + \Phi_{V_{k(r,1)}}, \\ \frac{\partial C_{k(r,1)}}{\partial t} &= \alpha_k \Psi_{k(r)} \cdot p_{k(r,1)} - \mu_{C_k} C_{k(r,1)}, \\ \frac{\partial F_{k(r,1)}}{\partial t} &= \rho_k C_{k(r,1)} - \mu_{f_k} F_{k(r,1)} - \eta_k \gamma_k (a_{k(r,0)} F_{k(r,1)} + b_{k(r,0)} V_{k(r,1)}) + \Phi_{F_{k(r,1)}}, \\ \frac{\partial m_{k(r,1)}}{\partial t} &= \sigma_k V_{k(r,1)} - \mu_{m_k} m_{k(r,1)}, \\ C_{k(r,1)}(\mathbf{x}, r\tau) &= 0, \quad m_{k(r,1)}(\mathbf{x}, r\tau) = 0, \quad V_{k(r,1)}(\mathbf{x}, r\tau) = 0, \quad F_{k(r,1)}(\mathbf{x}, r\tau) = 0, \\ r\tau \leq t &\leq (r+1)\tau; \end{aligned} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_{k(r,i)}}{\partial t} &= \beta_k V_{k(r,i)} - \gamma_k (a_{k(r,0)} F_{k(r,i)} + b_{k(r,0)} V_{k(r,i)}) + \Phi_{V_{k(r,i)}}, \\ \frac{\partial C_{k(r,i)}}{\partial t} &= \alpha_k \Psi_{k(r)} \cdot p_{k(r,i)} - \mu_{C_k} C_{k(r,i)} + \Phi_{C_{k(r,i)}}, \\ \frac{\partial F_{k(r,i)}}{\partial t} &= \rho_k C_{k(r,i)} - \mu_{f_k} F_{k(r,i)} - \eta_k \gamma_k (a_{k(r,0)} F_{k(r,i)} + b_{k(r,0)} V_{k(r,i)}) + \Phi_{F_{k(r,i)}}, \\ \frac{\partial m_{k(r,i)}}{\partial t} &= \sigma_k V_{k(r,i)} - \mu_{m_k} m_{k(r,i)} + \Phi_{m_{k(r,i)}}, \\ C_{k(r,i)}(\mathbf{x}, r\tau) &= 0, \quad m_{k(r,i)}(\mathbf{x}, r\tau) = 0, \quad V_{k(r,i)}(\mathbf{x}, r\tau) = 0, \quad F_{k(r,i)}(\mathbf{x}, r\tau) = 0, \\ r\tau \leq t &\leq (r+1)\tau, \quad i = 2, 3, \dots, n, \end{aligned} \quad (7)$$

де  $a_{k(r,0)} = V_{k(r,0)}$ ,  $b_{k(r,0)} = F_{k(r,0)}$ ,  $\Phi_{V_{k(r,1)}} = D_{V_k} \frac{\partial^2 V_{k(r,0)}}{\partial \mathbf{x}^2}$ ,  $\Phi_{F_{k(r,1)}} = D_{F_k} \frac{\partial^2 F_{k(r,0)}}{\partial \mathbf{x}^2}$ ,

$$\begin{aligned} \Phi_{V_{k(r,i)}} &= D_{V_k} \frac{\partial^2 V_{k(r,i-1)}}{\partial \mathbf{x}^2} - \gamma_k \sum_{j=1}^{i-1} F_{k(r,i-j)} V_{k(r,j)} + \sum_{j=1}^N \lambda_{jk} \left( \sum_{\ell=0}^{i-\theta} V_{j(r,i-\theta-\ell)} V_{k(r,\ell)} \right), \\ \Phi_{C_{k(r,i)}} &= D_{C_k} \frac{\partial^2 C_{k(r,i-2)}}{\partial \mathbf{x}^2}, \quad \Phi_{F_{k(r,i)}} = D_{F_k} \frac{\partial^2 F_{k(r,i-1)}}{\partial \mathbf{x}^2} - \eta_k \gamma_k \sum_{j=1}^{i-1} F_{k(r,i-j)} V_{k(r,j)}, \\ \Phi_{m_{k(r,i)}} &= D_{m_k} \frac{\partial^2 m_{k(r,i-2)}}{\partial \mathbf{x}^2}, \quad p_{k(r,0)} = F_{k(r,0)} V_{k(r,0)} \frac{1}{\sum_{k=1}^N F_{k(r,0)} V_{k(r,0)}}, \\ p_{k(r,1)} &= \left( \sum_{j=0}^1 F_{k(r,1-j)} V_{k(r,j)} - p_{k(r,0)} \cdot \sum_{k=1}^N \sum_{\ell=0}^1 F_{k(r,1-\ell)} V_{k(r,\ell)} \right) \frac{1}{\sum_{k=1}^N F_{k(r,0)} V_{k(r,0)}}, \\ p_{k(r,i)} &= \left( \sum_{j=0}^i F_{k(r,i-j)} V_{k(r,j)} - \sum_{j=1}^i p_{k(r,i-j)} \cdot \sum_{k=1}^N \sum_{\ell=0}^j F_{k(r,j-\ell)} V_{k(r,\ell)} \right) \frac{1}{\sum_{k=1}^N F_{k(r,0)} V_{k(r,0)}}. \end{aligned}$$

Після досягнення максимально можливої продуктивності плазматичних клітин ( $\sum_{k=1}^N \rho_k C_k > Q$ ) відбувається перерозподіл ресурсів. У цьому випадку рівняння, що описують швидкість зміни концентрації антитіл у задачах типу (5)–(7), матимуть відповідно такий вигляд:

$$\frac{\partial F_{k(r,0)}}{\partial t} = q_{k(r,0)} - \mu_{f_k} F_{k(r,0)} - \eta_k \gamma_k V_{k(r,0)} F_{k(r,0)},$$

$$\frac{\partial F_{k(r,1)}}{\partial t} = q_{k(r,1)} - \mu_{f_k} F_{k(r,1)} - \eta_k \gamma_k (a_{k(r,0)} F_{k(r,1)} + b_{k(r,0)} V_{k(r,1)}) + \Phi_{F_{k(r,1)}},$$

$$\frac{\partial F_{k(r,i)}}{\partial t} = q_{k(r,i)} - \mu_{f_k} F_{k(r,i)} - \eta_k \gamma_k (a_{k(r,0)} F_{k(r,i)} + b_{k(r,0)} V_{k(r,i)}) + \Phi_{F_{k(r,i)}},$$

де

$$q_{k(r,0)} = \frac{\rho_k C_{k(r,0)}}{\sum_{k=1}^N \rho_k C_{k(r,0)}}, \quad q_{k(r,1)} = \frac{\rho_k C_{k(r,1)} - q_{k(r,0)} \sum_{k=1}^N \rho_k C_{k(r,1)}}{\sum_{k=1}^N \rho_k C_{k(r,0)}},$$

$$q_{k(r,i)} = \frac{\rho_k C_{k(r,i)} - \sum_{j=1}^i q_{k(r,i-j)} \sum_{k=1}^N \rho_k C_{k(r,j)}}{\sum_{k=1}^N \rho_k C_{k(r,0)}}.$$

Як вже зазначалось, зниження продуктивності виробництва імунологічних клітин внаслідок значного ураження життєво важливих органів ( $m_k^* \leq m_k < 1$ ) визначається функцією  $\xi(m_1, \dots, m_N)$ . У цьому випадку рівняння для знаходження функцій  $C_{k(r,0)}, C_{k(r,1)}, \dots, C_{k(r,n)}$  у задачах типу (5)–(7) отримуємо з урахуванням відповідного асимптотичного подання  $\xi(m_1, \dots, m_N)$ , що залежить від прийнятої у моделі форми цієї функції.

Примежові функції  $\bar{\Pi}_{k(r,i/2)}^{V_k}, \bar{\Pi}_{k(r,i/2)}^{C_k}, \bar{\Pi}_{k(r,i/2)}^{F_k}, \bar{\Pi}_{k(r,i/2)}^{m_k}, \underline{\Pi}_{k(r,i/2)}^{V_k}, \underline{\Pi}_{k(r,i/2)}^{C_k}, \underline{\Pi}_{k(r,i/2)}^{m_k}$  (які призначені для усунення нев'язок, що вносяться у граничні умови регулярною частиною асимптотики) та кутові функції  $\bar{P}_{k(r,i/2)}^{V_k}, \bar{P}_{k(r,i/2)}^{C_k}, \bar{P}_{k(r,i/2)}^{F_k}, \bar{P}_{k(r,i/2)}^{m_k}, \underline{P}_{k(r,i/2)}^{V_k}, \underline{P}_{k(r,i/2)}^{C_k}, \underline{P}_{k(r,i/2)}^{F_k}, \underline{P}_{k(r,i/2)}^{m_k}$  (які забезпечують усунення додаткових нев'язок в околах точок  $(\bar{x}, 0), (\underline{x}, 0)$ , що вносяться примежовими функціями) знаходимо подібно, як у [4].

У процесі ітерацій розв'язок кожної з таких задач знаходимо чисельними методами (наприклад, методами Рунге – Кута), використовуючи вже відомі дані з розв'язків задач на попередніх етапах. Зазначимо, що в умовах наявності вихідних даних у дискретній формі або їхнього задання з недостатнім рівнем гладкості можливим є використання, наприклад, чебишовського наближення функції сумою многочлена та виразу з деяким нелінійним параметром згідно з [5].

Оцінювання залишкових членів  $R_n^{V_k}, R_n^{C_k}, R_n^{F_k}, R_n^{m_k}$  і визначення просторово-часових проміжків збіжності для прогнозування конкретних процесів виконується на основі принципу типу максимуму, аналогічно, як у [1, 2, 7, 8].

**3. Результати числових експериментів.** Ефективне прогнозування процесу захворювання в умовах змішаних інфекцій є досить непростим завданням, оскільки характер протікання такого захворювання залежить не лише від особливостей реагування імунної системи на відповідну моно-



інфекцію, але й від форми взаємодії між собою різних вірусних частинок, а також від розподілу наявних в організмі обмежених ресурсів, які може задіяти імунна система на подолання окремих моноінфекцій.

Отримані результати числових експериментів на основі запропонованої модифікованої моделі змішаних інфекцій підтверджують істотну зміну динаміки захворювання навіть за умов наявності лише двох типів моноінфекцій. На рис. 1 наведено динаміку кількості  $V_1$  антигенів 1-го типу з розвитком інфекційного захворювання у хронічній формі в епіцентрі зараження без урахування дифузійного «перерозподілу» при різних значеннях величини  $Q$  загальної максимально можливої продуктивності плазматичних клітин в умовах, коли відсутнє зараження інфекцією 2-го типу. У цій ситуації модельне протікання інфекційного захворювання має типовий характер, імунна система у всіх випадках має достатній ресурс виробництва необхідної кількості плазматичних клітин для знешкодження наявної в організмі кількості антигенів.

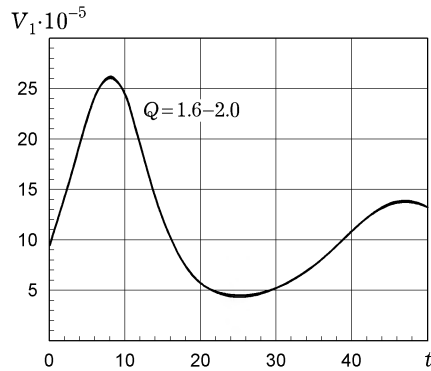


Рис. 1. Динаміка кількості  $V_1$  антигенів, що спричиняють хронічне захворювання, в умовах моноінфекції без урахування дифузійного «перерозподілу» ( $\varepsilon = 0.00$ ).

Коли при хронічному захворюванні відбувається ще й вірусне зараження у гострій формі, характер протікання основної хвороби істотно змінюється (рис. 2а). Зокрема, при малих значеннях величини  $Q$  максимально можливої продуктивності плазматичних клітин механізм перерозподілу ресурсів імунної системи на знешкодження більш інтенсивної і швидкоплинної вірусної інфекції призводить до різкого модельного загострення хронічного захворювання аж до можливості його переходу в летальну форму (див. рис. 2а при  $Q = 1.6$ ).

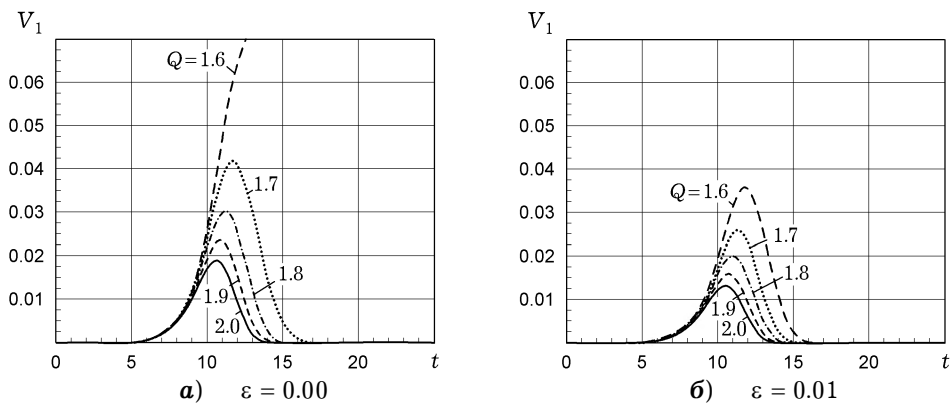


Рис. 2. Динаміка кількості  $V_1$  антигенів, що спричиняють хронічне захворювання, для різних значень величини  $Q$  максимально можливої продуктивності плазматичних клітин в умовах бійінфекції.

Зазначимо, що врахування дифузійного «розсіювання» діючих факторів з розвитком процесу захворювання очікувано зумовлює зниження, зокрема, модельної концентрації антигенів у зоні зараження, а отже, і загальної «гостроти» протікання захворювання. Цей ефект проілюстровано на рис. 2б, де наведено прогнозу динаміку кількості антигенів  $V_1$ , що спричиняють основне хронічне захворювання, в епіцентрі зараження при таких самих вихідних умовах, як у попередньому випадку, але з урахуванням дифузійного «перерозподілу» ( $\varepsilon = 0.01$ ). Внаслідок дифузійного «розсіювання» антигенів модельний перехід хронічного захворювання у летальну форму (як це було у попередньому випадку при  $Q = 1.6$ ) не відбувається. Просторово-часову модельну динаміку кількості антигенів  $V_1$  в умовах біінфекції у випадку без урахування дифузійного «розсіювання» ( $\varepsilon = 0.00$ ) подано на рис. 3а, а з урахуванням дифузійного «розсіювання» ( $\varepsilon = 0.01$ ) – на рис. 3б.

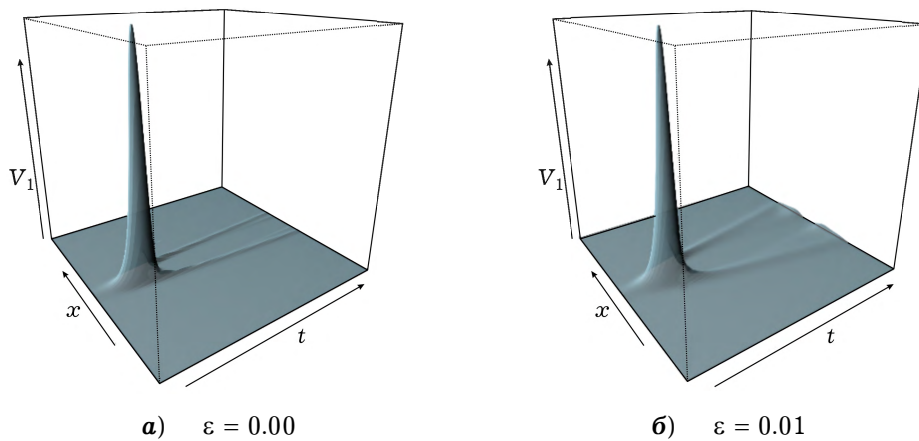


Рис. 3. Просторово-часова динаміка кількості  $V_1$  антигенів, що спричиняють хронічне захворювання, в умовах біінфекції.

На рис. 4а наведено модельну динаміку кількості антигенів  $V_1$ , що спричиняють хронічне захворювання, в епіцентрі зараження при різних значеннях темпу ураження клітин органу-мішені приєднаною вірусною інфекцією у гострій формі  $\sigma_2 = 10, 40, 60, 80, 100$  без урахування ефекту дифузійного «розсіювання».

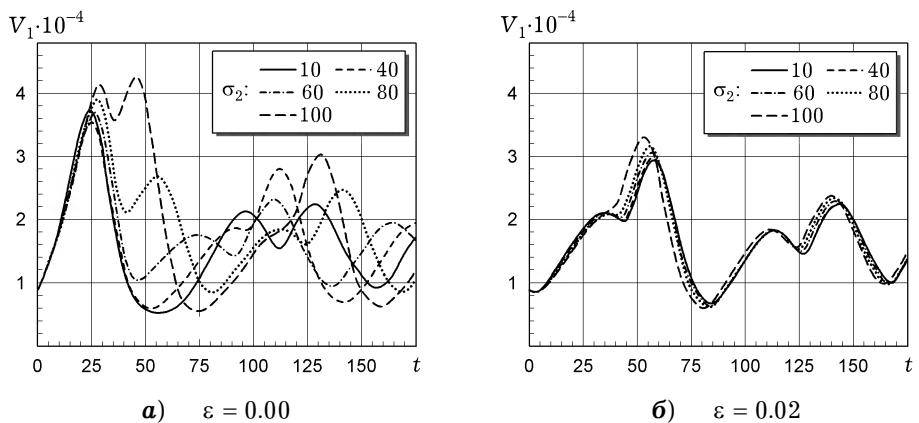


Рис. 4. Динаміка кількості  $V_1$  антигенів, що спричиняють хронічне захворювання, при різних значеннях темпу  $\sigma_2$  ураження клітин органу-мішені приєднаною вірусною інфекцією у гострій формі.

Як і слід було очікувати, збільшення темпів ураження  $\sigma_2$  істотно розширює прогнозний діапазон зміни значень концентрації антигенів  $V_1$  та відчутно впливає на модельну динаміку основного хронічного захворювання. Урахування при цьому також і ефекту дифузійного «розсіювання» діючих факторів приводить як до зниження «гостроти» модельного протікання захворювання, так і до звуження діапазону значень концентрації антигенів  $V_1$  (див. рис. 4б), що загалом забезпечує більш надійне прогнозування розвитку процесу біінфекції у спеціалізованих системах прийняття рішень.

На рис. 5а, рис. 5в та рис. 5б, рис. 5г проілюстровано відповідно просторово-часову модельну динаміку кількості антигенів  $V_1$  та  $V_2$  у випадках без урахування та з урахуванням дифузійного «розсіювання» в умовах біінфекції.

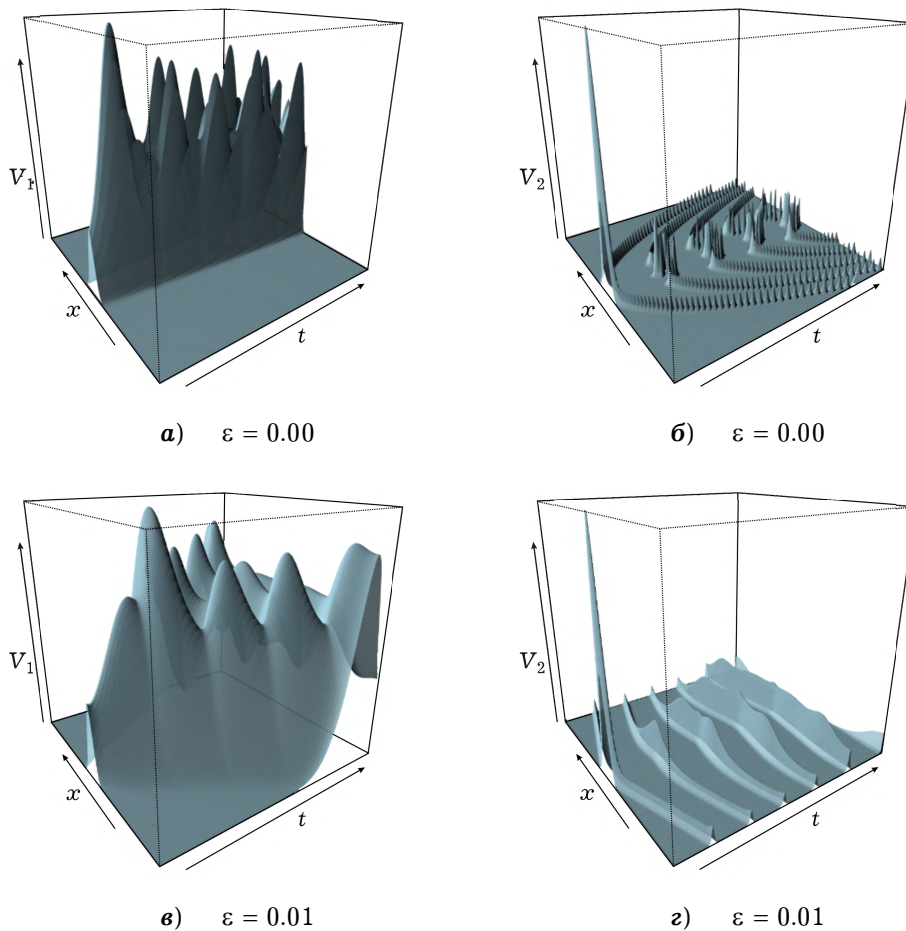


Рис. 5. Просторово-часова динаміка кількості антигенів  $V_1$ , що спричиняють хронічне захворювання, та  $V_2$  приєднаної вірусної інфекції у гострій формі в умовах біінфекції при  $\sigma_2 = 60$ .

**Висновки.** Наведені у роботі результати комп'ютерного моделювання засвідчують ефективність застосування запропонованої модифікації моделі змішаних інфекцій для прогнозування розвитку процесу захворювання з урахуванням впливу дифузійного «розсіювання» діючих факторів і взаємодії між антигенами у спеціалізованих системах прийняття рішень. Це є достатньо важливим при формуванні індивідуальних програм лікування в

умовах, коли виникають ускладнення внаслідок потрапляння в організм додаткової вірусної інфекції.

У перспективі досліджень є розвиток пропонованого підходу для прогнозування динаміки змішаних інфекційних захворювань з урахуванням дифузійних збурень, конвекції, різного роду зосереджених впливів в умовах імунотерапії, фармакотерапії, фізіотерапії і температурної реакції організму, в тому числі на основі більш загальних моделей протівірусної і протибактеріальної імунної відповіді [10]. Перспективним також є урахування релаксаційних явищ на основі використання дробових похідних [3], керування імпульсними системами в конфліктних ситуаціях і конфліктно керованих ігор із запізненням [6, 9].

1. Барановский С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. И. Принятие решений при моделировании динамики инфекционного заболевания с учетом диффузионных возмущений и сосредоточенных воздействий // Проблемы керування та інформатики. – 2021. – № 3. – С. 115–129.
2. Барановський С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. І. Моделювання впливу дифузійних збурень на розвиток інфекційного захворювання з урахуванням конвекції та імунотерапії // Доп. НАН України. – 2021. – № 3. – С. 17–25.
3. Булавацкій В. М. Математические модели и задачи дробно-дифференциальной динамики некоторых релаксационных фильтрационных процессов // Кибернетика и системный анализ. – 2018. – **54**, № 5. – С. 51–60.  
Te same: *Bulavatsky V. M. Mathematical models and problems of fractional-differential dynamics of some relaxation filtration processes // Cybern. Syst. Anal.* – 2018. – **54**, No. 5. – P. 727–736.  
– <https://doi.org/10.1007/s10559-018-0074-4>.
4. Васильева А. Б., Бутузов В. Ф. Асимптотические методы в теории сингулярных возмущений. – Москва: Высш. шк., 1990. – 208 с.
5. Малахівський П. С., Пізюр Я. В., Андруник В. А. Чебишовське наближення сумою полінома та логарифмічного виразу з ермітовим інтерполюванням // Кибернетика и системный анализ. – 2018. – **54**, № 5. – С. 93–99.  
Te same: *Malachivskyy P. S., Pizyur Ya. V., Andrunyk V. A. Chebyshev approximation by the sum of the polynomial and logarithmic expression with Hermite interpolation // Cybern. Syst. Anal.* – 2018. – **54**, No. 5. – P. 765–770.  
– <https://doi.org/10.1007/s10559-018-0078-0>.
6. Наконечный А. Г., Капустян Е. А., Чикрий А. А. Об управлении импульсными системами в конфликтной ситуации // Проблемы керування та інформатики. – 2019. – № 5. – С. 54–63.  
Te same: *Nakonechnyi A. G., Kapustyan E. A., Chikriy A. A. Control of impulse systems in conflict situation // J. Automat. Inform. Sci.* – 2019. – **51**, No. 9. – P. 1–11.  
– <https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i9.10>.
7. Bomba A. Ya., Baranovsky S. V., Pasichnyk M. S., Pryshchepa O. V. Modeling small-scale spatially distributed influences on the development of infectious diseases // *Math. Model. Comput.* – 2020. – **7**, No. 2. – P. 310–321.  
– <https://doi.org/10.23939/mmc2020.02.310>.
8. Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Infectious disease model generalization based on diffuse perturbations under conditions of body's temperature reaction // *Comput. Biol. Med.* – 2022. – **146**. – Art. 105561.  
– <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105561>.
9. Chikrii A., Petryshyn R., Cherevko I., Bigun Ya. Method of resolving functions in the theory of conflict-controlled processes // *Advanced Control Techniques in Complex Engineering Systems. Theory and Applications / Yu. P. Kondratenko, A. A. Chikrii, V. F. Gubarev, J. Kacprzyk (eds).* – Springer, 2019. – Ser.: *Studies in Systems, Decision and Control.* – Vol. 203. – P. 3–33.  
– <https://doi.org/10.1007/978-3-030-21927-7>.
10. Marchuk G. I. *Mathematical modelling of immune response in infectious diseases.* – Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 1997. – 350 p.

## MODIFICATION OF THE MODEL OF DYNAMICS OF MIXED INFECTION TAKING INTO ACCOUNT DIFFUSION PERTURBATIONS AND INTERACTION BETWEEN ANTIGENS

*The modified general model of mixed infection to take into account the influence of diffusion perturbations and the interaction between antigens on the development of the disease is proposed. The special step by step procedure for numerical-asymptotic approximation of the solution of the corresponding sequence of singularly perturbed problems without delay is developed to determination of a solution of input model problem with a delay. The results of computer modeling illustrate the expected exacerbation of the underlying chronic disease in case of additional infection of the body with another more intense viral infection. It is established that accounting the diffusive «scattering» of antigens leads to a model decrease in their concentration in the infection zone and therefore to a decrease in the overall «acuteness» of the course of the bi-infection. It is also illustrated that the diffusion «scattering» effect leads to a decrease in the range of changes of model values of the concentration of chronic disease antigens with a change in the rate of damage to target organ cells by antigens of an additional viral infection in a given range. This is important for effective prediction of the dynamics of disease in specialized decision-making systems and the formation of appropriate individual treatment programs in conditions where complications occur as a result of an additional viral infection entering the body.*

**Key words:** *infectious disease model, biinfection general model, dynamic systems with delay, asymptotic methods, singularly perturbed problems.*

Нац. ун-т водного госп-ва  
та природокористування, Рівне

Одержано  
02.03.22