

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПАРАМЕТРІВ МОДЕЛІ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ З УРАХУВАННЯМ СОРБЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В УМОВАХ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ

Для моделі динаміки вірусної інфекції в умовах адсорбційної терапії запропоновано підхід щодо ідентифікації коефіцієнта, що характеризує вплив дифузійного перерозподілу антигенів у мікропорах адсорбента на їхній дифузійний перерозподіл у середовищі організму при різних типах функціональної залежності цього коефіцієнта та умов перевизначення. З використанням асимптотичних і чисельних методів синтезовано процедуру поетапного наближення розв'язку відповідної сингулярно збуреної модельної задачі із запізненням і невідомим параметром. Наведено результати комп'ютерних експериментів щодо ідентифікації невідомого параметра. Зазначено, що ідентифікація та застосування змінного коефіцієнта адсорбційного впливу забезпечить більш точне прогнозування динаміки інфекційного захворювання, що є важливим у системі прийняття рішень щодо застосування різного роду лікувальних процедур.

Ключові слова: модель інфекційного захворювання, адсорбційна терапія, ідентифікація параметрів, динамічні системи із запізненням, асимптотичні методи, зосереджені впливи.

Вступ. Одним із ефективних методів виведення токсинів і патогенних елементів з організму є застосування різного роду адсорбентів. Терапевтична дія таких широко поширених адсорбційних препаратів, як наприклад, активоване вугілля, силікагель, пористі смоли, пов'язана, перш за все, з наявністю пористої структури окремих частинок адсорбента, що забезпечує їхню здатність поглинати та утримувати речовини з навколишнього середовища. Незважаючи на те, що застосування адсорбентів у медичній практиці має досить давню історію, інтерес до такої терапії в останні десятиріччя відчутно зріс. Зокрема, здатність адсорбентів поглинати не лише токсини, але і вірусні та інші патогенні елементи, дозволяє підвищити ефективність інших видів терапії при їхньому комплексному застосуванні, зокрема, для лікування інфекційних захворювань [9].

Потрібно зазначити, що механізми дії адсорбційних і фармакологічних препаратів мають істотні відмінності. Зокрема, процес проникнення токсинів та патогенних елементів всередину окремих частинок адсорбента має дифузійну природу, а ефективність їх поглинання значною мірою залежить як від внутрішньої структури та пористості, так і від розмірів цього адсорбента. Тому якісне прогнозування динаміки інфекційного захворювання в умовах адсорбційної терапії потребує розробки нових модифікацій та узагальнень відомих і перевірених моделей із застосуванням спеціальних підходів, що дозволяють враховувати ефекти дифузійного розсіювання діючих чинників як загалом у середовищі організму, так і всередині мікрочастинок адсорбента.

Відомими та добре обґрунтованими є описані в [17] так звана найпростіша (базова) модель інфекційного захворювання і модель противірусної імунної відповіді. Ці моделі призначені для прогнозування загальних закономірностей розвитку вірусного захворювання з урахуванням гуморального та клітинного типів імунітету. У роботі [13] авторами запропоновано спеціальну модифікацію базової моделі вірусної інфекції, яка забезпечує урахування впливу дифузійних збурень діючих чинників на розвиток процесу захворювання. Зазначимо, що врахування таких просторових ефектів приз-

✉ svbaranovsky@gmail.com

водить до зниження значень прогнозованої концентрації антигенів в епіцентрі зараження, що є важливим для прийняття рішень щодо застосування тієї чи іншої програми лікування. У праці [11] таку модифікацію моделі вірусного захворювання узагальнено ще й для урахування умов температурної реакції організму. У [2, 12] запропоновано узагальнення базової моделі вірусної інфекції для комплексного урахування дифузійних збурень та різного роду зосереджених впливів, що дає можливість прогнозувати розвиток процесу захворювання в умовах застосування ін'єкцій різних лікарських розчинів.

У роботах [18, 19] для опису процесу однокомпонентного адсорбційного масоперенесення у деякому модельному середовищі довжини ℓ , заповненому частинками мікропористої структури радіуса R , запропоновано таку систему диференціальних рівнянь:

$$c'_t = D_{\text{inter}} c''_{zz} - \theta_{\text{intra}} (q'_r)|_{r=R}, \quad q'_t = D_{\text{intra}} (q''_{rr} + q'_r \cdot 2/r)$$

за умов

$$c(z, 0) = 0, \quad q(z, r, 0) = 0, \quad c(\ell, t) = c_\infty,$$

$$q(z, R, t) = k c(z, t), \quad c'_z(z, t)|_{z=0} = 0, \quad q'_r(z, r, t)|_{r=0} = 0,$$

де перше рівняння описує масоперенесення у міжчастинковому просторі, а друге – внутрішньочастинкове масоперенесення з концентрацією $q(z, r, t)$, яка пов'язана з концентрацією $c(z, t)$. У праці [1] шляхом узагальнення базової моделі інфекційного захворювання з використанням ідей моделювання процесів адсорбційного масоперенесення представлено математичну модель вірусної інфекції з урахуванням адсорбційної терапії в умовах дифузійних збурень. Зазначимо, що таке урахуванням адсорбційної терапії при прогнозуванні динаміки захворювання забезпечує можливість як прогнозувати додаткове зниження концентрації вірусних елементів внаслідок дії адсорбентів, так і певним чином оцінювати «тривалість» цього ефекту.

Зауважимо, що ефективність застосування різних адсорбційних препаратів природно буде залежати не лише від дієвості цих препаратів, але і від індивідуальних характеристик конкретного організму та його імунної системи. У зв'язку з цим важливо мати надійний інструментарій для встановлення персоналізованих параметрів моделей, які будуть задіяні для прогнозування динаміки захворювання в умовах застосування відповідної терапії.

Метою цієї роботи є ідентифікація коефіцієнта, що характеризує вплив дифузійного перерозподілу антигенів у мікропорах частинок адсорбента на їхній дифузійний перерозподіл у середовищі організму з урахуванням різного роду зосереджених впливів.

1. Узагальнена модель вірусної інфекції з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів та адсорбційної терапії. Опишемо динаміку модельних компонент процесу вірусної інфекції з урахуванням адсорбційної терапії, дифузійних збурень і зосереджених впливів аналогічно до того, як це зроблено в [1], у простій канонічній області $G = \{(x, t) : -\infty < x < +\infty, 0 < t \leq T < \infty\}$ такою знерозміреною сингулярно збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \omega^V + \beta V - \gamma FV + \varepsilon D^V \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \varepsilon D_*^W \left(\frac{\partial W}{\partial r} \right) \Big|_{r=R},$$

$$\frac{\partial W}{\partial t} = \varepsilon^2 D^W \left(\frac{\partial^2 W}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial W}{\partial r} \right),$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \xi(m) \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_C (C - C^*) + \varepsilon^2 D^C \frac{\partial^2 C}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial F}{\partial t} = \omega^F + \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V)F + \varepsilon D^F \frac{\partial^2 F}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \sigma V - \mu_m m + \varepsilon^2 D^m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} \quad (1)$$

за початкових та крайових умов

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

$$m(x, 0) = m^0(x), \quad W(x, r, 0) = W^0(x, r), \quad \frac{\partial W(x, 0, t)}{\partial r} = 0,$$

$$W(x, R, t) = \alpha V(x, t), \quad (2)$$

де $V(x, t)$, $F(x, t)$, $C(x, t)$, $m(x, t)$ – відповідно концентрації антигенів, специфічних для них імунних агентів, імунологічних клітин та значення відносною характеристики ураження органу-мішені в момент часу t у точці x ; $W(x, r, t)$ – концентрації антигенів у мікропорах частинок адсорбента (для зручності викладок будемо вважати, що їх можна подати у формі куль радіуса R з центром в точці x); $\alpha > 0$ – константа адсорбційної рівноваги; β – темп розмноження антигенів; γ – коефіцієнт, що визначає результат взаємодії антигенів з імунними агентами; τ – запізнення в часі; μ_C – величина, обернена до тривалості життя плазматичних клітин; α – коефіцієнт стимулювання імунної системи; C^* – концентрація імунологічних клітин у здоровому організмі; ρ – швидкість виробництва власних імунних агентів однією імунологічною клітиною; μ_f – величина, обернена до тривалості існування імунних агентів; η – витрати імунних агентів на нейтралізацію одного антигену; σ – темп ураження клітин органу-мішені; μ_m – швидкість відновлення органу-мішені; εD^V , εD^F , $\varepsilon^2 D^C$, $\varepsilon^2 D^m$ – коефіцієнти дифузійного розсіювання відповідно антигенів, імунних агентів, імунологічних та уражених клітин; $\varepsilon^2 D^W$ – коефіцієнт дифузійного перерозподілу антигенів у мікропорах адсорбента; εD_*^W – коефіцієнт, що характеризує вплив дифузійного перерозподілу антигенів у мікропорах адсорбента на їхній дифузійний перерозподіл у середовищі організму, ε – малий параметр, що характеризує малість впливу на розвиток процесу захворювання дифузійних та адсорбційних компонент порівняно з іншими його складовими; $C^0(x)$, $m^0(x)$, $V^0(x, \tilde{t})$, $F^0(x, \tilde{t})$, $W^0(x, r)$ – обмежені достатньо гладкі функції. Функція $\xi(m)$ призначена для урахування ефекту зниження інтенсивності розмноження імунологічних клітин при значному ураженні органу-мішені, а функції $\omega^V(x, t)$, $\omega^F(x, t)$ – для опису, зокрема, зосереджених змін концентрацій антигенів та імунних агентів [11, 12].

Практичне застосування такої узагальненої моделі вірусного захворювання для прогнозування динаміки інфекції за реальних умов природно передбачає наявність ефективного інструментарію для надійної ідентифікації параметрів моделі, зокрема, коефіцієнтів дифузійного розсіювання, за умови залучення мінімального обсягу спеціалізованих лабораторних досліджень. Вирішення цієї проблеми пов'язане з необхідністю розв'язування відповідних обернених задач. Питання коректності, зокрема, стійкості розв'язку та можливості регуляризації подібного типу задач досліджувались у роботах [7, 16].

Зазначимо, що окремі підходи щодо ідентифікації невідомих коефіцієнтів дифузійного розсіювання зважених у рідині речовин при фільтрації за

умов різного типу функціональної залежності цих коефіцієнтів від просторових координат і часу, а також наявності різних умов перевизначення наведено в роботах [4, 5]. Вважаючи, що процеси дифузійного перерозподілу зважених у фільтраційній течії речовин та вірусних частинок і токсинів у міжклітинній рідині мають близьку природу, подані в цих роботах підходи застосуємо для ефективної ідентифікації невідомих коефіцієнтів дифузійного розсіювання антигенів, імунних агентів, імунологічних та уражених клітин до задачі (1), (2).

Для визначення невідомого коефіцієнта εD_*^W спочатку розглянемо деякий частковий випадок, коли можна вважати, що зі зміною розмірів частинок адсорбентів закони дифузійного проникнення антигенів і токсинів у їхні мікропори залишаються незмінними. Таким чином, маємо можливість розв'язати друге з рівнянь системи (1) при заданих початковій і граничних умовах, а отже, і знайти $W'_r \big|_{r=R}$. При цьому будемо вважати, що значення внутрішньої та зовнішньої похідної співпадають.

2. Чисельно-асимптотична процедура поетапного наближення розв'язку та ідентифікація коефіцієнта впливу адсорбційної терапії. Як і у випадку визначення невідомих коефіцієнтів дифузійного розсіювання діючих чинників моделі (1), (2), вибір процедури ідентифікації коефіцієнта εD_*^W , що характеризує вплив адсорбційної терапії на дифузійний перерозподіл антигенів в органі-мішені, визначатиметься як типом його функціональної залежності від просторових координат і часу, так і доступними у тій чи іншій ситуації типом додаткових умов перевизначення. Розглянемо спочатку ситуацію, коли невідомий коефіцієнт εD_*^W не залежить від просторових координат, але є змінним за часом. Також будемо вважати, що у будь-який момент часу $t \geq 0$ доступною є інформація щодо значень густини дифузійного потоку в деякій характерній точці, наприклад, $x = 0$:

$$D_*^W(t) \left(\frac{\partial W(0, r, t)}{\partial r} \right) \bigg|_{r=R} = W_*^*(t). \quad (3)$$

Аналогічно, як в [11, 12], розв'язок задачі (1), (2) в області G урахуванням умови (3) знайдемо поетапно на проміжках $k\tau \leq t \leq (k+1)\tau$, $k = 0, 1, \dots$, як послідовність розв'язків задач без запізнення:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_{(k)}}{\partial t} &= \omega_{(k)}^V + \beta V_{(k)} - \gamma F_{(k)} V_{(k)} + \varepsilon D^V \frac{\partial^2 V_{(k)}}{\partial x^2} - \varepsilon D_*^W \left(\frac{\partial W_{(k)}}{\partial r} \right) \bigg|_{r=R}, \\ \frac{\partial W_{(k)}}{\partial t} &= \varepsilon^2 D^W \left(\frac{\partial^2 W_{(k)}}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial W_{(k)}}{\partial r} \right), \\ \frac{\partial C_{(k)}}{\partial t} &= \xi(m) \alpha \Psi_{(k)} - \mu_C (C_{(k)} - C^*) + \varepsilon^2 D^C \frac{\partial^2 C_{(k)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial F_{(k)}}{\partial t} &= \omega_{(k)}^F + \rho C_{(k)} - (\mu_f + \eta \gamma V_{(k)}) F_{(k)} + \varepsilon D^F \frac{\partial^2 F_{(k)}}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial m_{(k)}}{\partial t} &= \sigma V_{(k)} - \mu_m m_{(k)} + \varepsilon^2 D^m \frac{\partial^2 m_{(k)}}{\partial x^2}, \\ V_{(k)}(x, kt) &= V_{(k-1)}(x, kt), \quad F_{(k)}(x, kt) = F_{(k-1)}(x, kt), \\ C_{(k)}(x, kt) &= C_{(k-1)}(x, kt), \quad m_{(k)}(x, kt) = m_{(k-1)}(x, kt), \end{aligned} \quad (4)$$

$$W_{(k)}(x, r, kt) = W_{(k-1)}(x, r, kt), \quad \frac{\partial W_{(k)}(x, 0, t)}{\partial r} = 0,$$

$$W_{(k)}(x, R, t) = \alpha V_{(k)}(x, t), \quad D_{*(k)}^W \left(\frac{\partial W_{(k)}(0, r, t)}{\partial r} \right) \Big|_{r=R} = W_{*(k)}^*(t), \quad (5)$$

де

$$V_{(-1)}(x, 0) = V^0(x, 0), \quad F_{(-1)}(x, 0) = F^0(x, 0), \quad C_{(-1)}(x, 0) = C^0(x),$$

$$m_{(-1)}(x, 0) = m^0(x), \quad W_{(-1)}(x, r, 0) = W^0(x, r),$$

$$\Psi_{(k)}(x, t) = V_{(k-1)}(x, t - \tau) F_{(k-1)}(x, t - \tau), \quad k = 1, 2, \dots,$$

$$\Psi_{(0)}(x, t) = V^0(x, t - \tau) F^0(x, t - \tau).$$

Як і в [11, 12], для забезпечення необхідного рівня гладкості такого розв'язку накладемо додаткові умови узгодження відповідних часткових розв'язків у моменти часу $\tau, 2\tau, \dots$

Оскільки на кожному проміжку $kt \leq t \leq (k+1)\tau, k = 0, 1, \dots$, маємо сингулярно збурені задачі, то, як і в [11–13, 17], наближення їхніх розв'язків знайдемо асимптотичним методом. Для цього подамо формально розв'язки задач (4), (5) у вигляді таких рядів [6]:

$$V_{(k)} = V_{(k,0)}(x, t) + \sum_{i=1}^n \varepsilon^i V_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^V(x, t, \varepsilon),$$

$$F_{(k)} = F_{(k,0)}(x, t) + \sum_{i=1}^n \varepsilon^i F_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^F(x, t, \varepsilon),$$

$$m_{(k)} = m_{(k,0)}(x, t) + \sum_{i=1}^n \varepsilon^i m_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^m(x, t, \varepsilon),$$

$$C_{(k)} = C_{(k,0)}(x, t) + \sum_{i=1}^n \varepsilon^i C_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^C(x, t, \varepsilon),$$

$$W_{(k)} = W_{(k,0)}(x, t) + \sum_{i=1}^n \varepsilon^i W_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^W(x, t, \varepsilon),$$

$$D_{*(k)}^W = D_{*(k,0)}^W(t) + \sum_{i=1}^n \varepsilon^i D_{*(k,i)}^W(t) + R_{(k,n)}^{D_*^W}(t, \varepsilon),$$

де $R_n^V, R_n^F, R_n^m, R_n^C, R_n^W, R_{(k,n)}^{D_*^W}$ – відповідні залишкові члени (при $0 < t \leq T < \infty$); $V_{(k,i)}, F_{(k,i)}, m_{(k,i)}, C_{(k,i)}, W_{(k,i)}, D_{*(k,i)}^W, i = 0, 1, \dots, n$, – шукані функції (члени асимптотики). З огляду на те, що розміри частинок адсорбента R є малими ($R = O(\varepsilon)$), застосуємо також регуляризуюче перетворення $\tilde{r} = r/\varepsilon, 0 \leq \tilde{r} \leq \tilde{R} = R/\varepsilon$ [3, 6, 14]. Як наслідок, наприклад, у ситуації, коли орган-мішень має незначні ураження ($\xi(m) = 1$), для знаходження функцій $V_{(k,0)}, W_{(k,0)}, C_{(k,0)}, F_{(k,0)}, m_{(k,0)}$ отримаємо задачу, вироджену стосовно вихідної задачі (4), (5):

$$\frac{\partial V_{(k,0)}}{\partial t} = \omega_{(k)}^V + \beta V_{(k,0)} - \gamma F_{(k,0)} V_{(k,0)},$$

$$\frac{\partial W_{(k,0)}}{\partial t} = D^W \left(\frac{\partial^2 W_{(k,0)}}{\partial \tilde{r}^2} + \frac{2}{\tilde{r}} \frac{\partial W_{(k,0)}}{\partial \tilde{r}} \right),$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C_{(k,0)}}{\partial t} &= \alpha \Psi_{(k)} - \mu_C (C_{(k,0)} - C^*), \\
\frac{\partial F_{(k,0)}}{\partial t} &= \omega_{(k)}^F + \rho C_{(k,0)} - \mu_f F_{(k,0)} - \eta \gamma F_{(k,0)} V_{(k,0)}, \\
\frac{\partial m_{(k,0)}}{\partial t} &= \sigma V_{(k,0)} - \mu_m m_{(k,0)}, \\
C_{(k,0)}(x, k\tau) &= C_{(k-1)}(x, k\tau), \quad m_{(k,0)}(x, k\tau) = m_{(k-1)}(x, k\tau), \\
V_{(k,0)}(x, k\tau) &= V_{(k-1)}(x, k\tau), \quad F_{(k,0)}(x, k\tau) = F_{(k-1)}(x, k\tau), \\
W_{(k,0)}(x, r, k\tau) &= W_{(k-1)}(x, r, k\tau), \quad \frac{\partial W_{(k,0)}(x, 0, t)}{\partial r} = 0, \\
W_{(k,0)}(x, R, t) &= \alpha V_{(k,0)}(x, t), \quad k\tau \leq t \leq (k+1)\tau, \tag{6}
\end{aligned}$$

а також задачі для знаходження функцій $V_{(k,i)}$, $W_{(k,i)}$, $C_{(k,i)}$, $F_{(k,i)}$, $m_{(k,i)}$, $i = 1, \dots, n$, що забезпечують урахування процесу дифузійного розсіювання діючих чинників:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_{(k,i)}}{\partial t} &= \beta V_{(k,i)} - \gamma (a_{(k,0)} F_{(k,i)} + b_{(k,0)} V_{(k,i)}) + \Phi_{(k,i)}^V, \\
\frac{\partial W_{(k,i)}}{\partial t} &= D^W \left(\frac{\partial^2 W_{(k,i)}}{\partial \tilde{r}^2} + \frac{2}{\tilde{r}} \frac{\partial W_{(k,i)}}{\partial \tilde{r}} \right), \\
\frac{\partial C_{(k,i)}}{\partial t} &= -\mu_C C_{(k,i)} + \Phi_{(k,i)}^C, \\
\frac{\partial F_{(k,i)}}{\partial t} &= \rho C_{(k,i)} - \mu_f F_{(k,i)} - \eta \gamma (a_{(k,0)} F_{(k,i)} + b_{(k,0)} V_{(k,i)}) + \Phi_{(k,i)}^F, \\
\frac{\partial m_{(k,i)}}{\partial t} &= \sigma V_{(k,i)} - \mu_m m_{(k,i)} + \Phi_{(k,i)}^m, \\
C_{(k,i)}(x, k\tau) &= 0, \quad m_{(k,i)}(x, k\tau) = 0, \quad V_{(k,i)}(x, k\tau) = 0, \\
F_{(k,i)}(x, k\tau) &= 0, \quad W_{(k,i)}(x, r, k\tau) = 0, \\
\frac{\partial W_{(k,i)}(x, 0, t)}{\partial r} &= 0, \quad W_{(k,i)}(x, R, t) = 0, \quad k\tau \leq t \leq (k+1)\tau, \tag{7}
\end{aligned}$$

де

$$\begin{aligned}
a_{(k,0)} &= V_{(k,0)}(x, t), \quad b_{(k,0)} = F_{(k,0)}(x, t), \\
\Phi_{(k,1)}^V &= D^V \frac{\partial^2 V_{(k,0)}}{\partial x^2} - D_{*(k,0)}^W \left(\frac{\partial W_{(k,0)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}, \quad \Phi_{(k,1)}^F = D^F \frac{\partial^2 F_{(k,0)}}{\partial x^2}, \\
\Phi_{(k,1)}^C &= \Phi_{(k,1)}^m = 0, \\
\Phi_{(k,i)}^V &= D^V \frac{\partial^2 V_{(k,i-1)}}{\partial x^2} - \gamma \sum_{j=1}^{i-1} F_{(k,j)} V_{(k,i-j)} - \sum_{j=0}^{i-1} D_{*(k,j)}^W \left(\frac{\partial W_{(k,i-j-1)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R},
\end{aligned}$$

$$\Phi_{(k,i)}^C = D^C \frac{\partial^2 C_{(k,i-2)}}{\partial x^2}, \quad \Phi_{(k,i)}^F = D^F \frac{\partial^2 F_{(k,i-1)}}{\partial x^2} - \eta \gamma \sum_{j=1}^{i-1} F_{(k,i-j)} V_{(k,j)},$$

$$\Phi_{(k,i)}^m = D^m \frac{\partial^2 m_{(k,i-2)}}{\partial x^2}, \quad i = 2, \dots, n.$$

При цьому шукані функції $D_{*(k,i)}^W$, $i = 2, \dots, n$, асимптотичного розвинення невідомого коефіцієнта виражаються через вже знайдені раніше члени асимптотики:

$$D_{*(k,0)}^W(t) = \frac{W_{*(k)}^*(t)}{\left(\frac{\partial W_{(k,0)}(0, r, t)}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}},$$

$$D_{*(k,i-1)}^W(t) = - \frac{\sum_{j=0}^{i-2} D_{*(k,j)}^W \left(\frac{\partial W_{(k,i-j-1)}(0, r, t)}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}}{\left(\frac{\partial W_{(k,0)}(0, r, t)}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}}.$$

Зазначимо, що такий підхід легко адаптується для випадку, коли за додаткову доступну умову виберемо умову перевизначення інтегрального типу, наприклад:

$$D_*^W(t) \delta(t) \int_0^R W(0, r, t) dr = W_0^o(t), \quad (8)$$

де $\delta(t)$ – деяка відома функція, що визначається за результатами спеціальних експериментальних досліджень і характеризує здатність адсорбента відповідного типу поглинати вірусні елементи залежно від їхнього обсягу, що вже утримується в мікропорах, та концентрації антигенів на границі частинки цього адсорбента [18, 19]. Застосувавши, аналогічно до попереднього, поетапну процедуру чисельно-асимптотичного наближення шуканого розв'язку, отримаємо задачі (6), (7). При цьому, як і раніше, функції $D_{*(k,i)}^W$, $i = 2, \dots, n$, асимптотичного розвинення коефіцієнта впливу адсорбційної терапії виражаться через уже відомі члени асимптотики:

$$D_{*(k,0)}^W(t) = \frac{W_{0^o(k)}^o(t)}{\delta(t) \int_0^R W_{(k,0)}(0, r, t) dr},$$

$$D_{*(k,i-1)}^W(t) = \frac{- \sum_{j=0}^{i-2} D_{*(k,j)}^W \int_0^R W_{(k,i-j-1)}(0, r, t) dr}{\delta(t) \int_0^R W_{(k,0)}(0, r, t) dr}.$$

Розглянемо тепер випадок, коли невідомий коефіцієнт $\varepsilon^2 D_W^*$ зі зміною часу не міняється і залежить лише від просторових координат. Вважатимемо, що у початковий момент часу значення похідної від функції $V(x, t)$ можемо визначити як односторонню похідну від заданої функції $V^0(x, t)$:

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial t} \Big|_{t=0} = \frac{\partial V^0(x, t)}{\partial t} \Big|_{t=0-0} = V_\Delta(x). \quad (9)$$

Тоді, використовуючи (9) як умову перевизначення та підставляючи відповідні умови (2) і (9) у перше з рівнянь (1), отримаємо для моменту часу $t = 0$ рівняння, з якого визначимо невідомий коефіцієнт впливу адсорбційної терапії:

$$\varepsilon D_*^W(x) = \frac{\omega^V(x, 0) + (\beta - \gamma F^0(x, 0))V^0(x, 0) + \varepsilon D^V \frac{\partial^2 V^0(x, 0)}{\partial x^2} - V_\Delta(x)}{\left(\frac{\partial W^0(x, r)}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}}. \quad (10)$$

Якщо ж існує можливість оцінити значення похідної функції $V(x, t)$ (зокрема, у сенсі Гато чи Фреше тощо) у середовищі органу-мішені в деякий наступний момент часу $t = \bar{t}$:

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial t} \Big|_{t=\bar{t}} = \bar{V}(x), \quad (11)$$

то невідомий коефіцієнт впливу адсорбційної терапії $D_*^W(x)$ знайдемо таким чином. Будемо вважати, що момент часу \bar{t} є достатньо близьким до початкового моменту часу, зокрема, $0 < \bar{t} < \tau$. Тоді значення шуканих функцій $V(x, \bar{t})$, $W(x, r, \bar{t})$, $C(x, \bar{t})$, $F(x, \bar{t})$, $m(x, \bar{t})$ у момент часу \bar{t} також мають бути досить «близькими» до значень розв'язку $V_{(0,0)}(x, \bar{t})$, $W_{(0,0)}(x, r, \bar{t})$, $C_{(0,0)}(x, \bar{t})$, $F_{(0,0)}(x, \bar{t})$, $m_{(0,0)}(x, \bar{t})$ відповідної виродженої задачі. Як і раніше, наближення розв'язку вихідної задачі будемо шукати асимптотичним методом, формально подавши невідомий коефіцієнт у вигляді ряду

$$D_*^W(x) = D_{*(0)}^W(x) + \sum_{i=1}^n \varepsilon^i D_{*(i)}^W(x) + R_{(n)}^{D_*^W}(x, \varepsilon).$$

Після застосування стандартної «процедури прирівнювання», як і в попередньому випадку, на проміжку $0 < t \leq \tau$ отримаємо задачі (6), (7) для знаходження функцій $V_{(0,0)}$, $W_{(0,0)}$, $C_{(0,0)}$, $F_{(0,0)}$, $m_{(0,0)}$. А для знаходження невідомих функцій асимптотичного наближення коефіцієнта $D_*^W(x)$ та $V_{(0,i)}$, $W_{(0,i)}$, $C_{(0,i)}$, $F_{(0,i)}$, $m_{(0,i)}$ з урахуванням (11) отримаємо такі задачі:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_{(0,i)}}{\partial t} &= \beta V_{(0,i)} - \gamma(a_{(0,0)}F_{(0,i)} + b_{(0,0)}V_{(0,i)}) - D_{*(i-1)}^W \left(\frac{\partial W_{(0,0)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R} + \tilde{\Phi}_{(0,i)}^V, \\ \bar{V}(x) &= \beta \bar{V}_{(0,i)} - \gamma(\bar{a}_{(0,0)}\bar{F}_{(0,i)} + \bar{b}_{(0,0)}\bar{V}_{(0,i)}) - D_{*(i-1)}^W \left(\frac{\partial \bar{W}_{(0,0)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R} + \bar{\Phi}_{(0,i)}^V, \\ \frac{\partial W_{(0,i)}}{\partial t} &= D^W \left(\frac{\partial^2 W_{(0,i)}}{\partial \tilde{r}^2} + \frac{2}{\tilde{r}} \frac{\partial W_{(0,i)}}{\partial \tilde{r}} \right), \\ \frac{\partial C_{(0,i)}}{\partial t} &= -\mu_c C_{(0,i)} + \Phi_{(0,i)}^C, \\ \frac{\partial F_{(0,i)}}{\partial t} &= \rho C_{(0,i)} - \mu_f F_{(0,i)} - \eta \gamma (a_{(0,0)}F_{(0,i)} + b_{(0,0)}V_{(0,i)}) + \Phi_{(0,i)}^F, \\ \frac{\partial m_{(0,i)}}{\partial t} &= \sigma V_{(0,i)} - \mu_m m_{(0,i)} + \Phi_{(0,i)}^m, \\ C_{(0,i)}(x, 0) &= 0, \quad m_{(0,i)}(x, 0) = 0, \quad V_{(0,i)}(x, 0) = 0, \quad F_{(0,i)}(x, 0) = 0, \\ W_{(0,i)}(x, r, 0) &= 0, \quad \frac{\partial W_{(0,i)}(x, 0, t)}{\partial r} = 0, \quad W_{(0,i)}(x, R, t) = 0, \end{aligned} \quad (12)$$

де

$$\begin{aligned}\tilde{\Phi}_{(0,1)}^V &= D^V \frac{\partial^2 V_{(0,0)}}{\partial x^2} - D_{*(0)}^W \left(\frac{\partial W_{(0,0)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}, \\ \tilde{\Phi}_{(0,i)}^V &= D^V \frac{\partial^2 V_{(0,i-1)}}{\partial x^2} - \gamma \sum_{j=1}^{i-1} F_{(0,j)} V_{(0,i-j)} - \sum_{j=0}^{i-2} D_{*(j)}^W \left(\frac{\partial W_{(0,i-j-2)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}, \\ \bar{V}_{(0,i)} &= V_{(0,i)}(x, \bar{t}), \quad \bar{F}_{(0,i)} = F_{(0,i)}(x, \bar{t}), \\ \bar{W}_{(0,0)} &= W_{(0,0)}(x, \bar{t}), \quad \bar{\Phi}_{(0,i)}^V = \tilde{\Phi}_{(0,i)}(x, \bar{t}), \quad i = 2, \dots, n, \\ \bar{a}_{(0,0)} &= a_{(0,0)}(x, \bar{t}), \quad \bar{b}_{(0,0)} = b_{(0,0)}(x, \bar{t}).\end{aligned}$$

Якщо ж невідомий коефіцієнт впливу адсорбційної терапії D_*^W є змінним і в часі, і за просторовою координатою, а допустимою формою відповідної функціональної залежності є добуток $D_*^W(x, t) = \bar{D}_*^W(x) \tilde{D}_*^W(t)$, то його ідентифікацію здійснимо шляхом комбінування описаних вище процедур. Спочатку, використовуючи процедуру поетапного чисельно-асимптотичного наближення шуканого розв'язку модельної задачі та умови перевизначення типу (3) або (8), знайдемо невідомі функції асимптотичного наближення коефіцієнта $\tilde{D}_*^W(t)$. Далі, використовуючи (10) за умови перевизначення (9) або шляхом розв'язання додаткових задач (12), що будуються з урахуванням умови перевизначення типу (11), знаходимо невідомий коефіцієнт $\bar{D}_*^W(x)$.

Зазначимо також, що в окремих випадках значення невідомого коефіцієнта $D_*^W(x, t)$ можемо шукати шляхом адаптивного наближення прогнозної динаміки діючих чинників захворювання з урахуванням адсорбційної терапії та даних лабораторних спостережень.

У процесі ітерацій розв'язок задач (6), (7) та (10) на кожному часовому проміжку $k\tau \leq t \leq (k+1)\tau$, $k = 0, 1, \dots$, знаходимо чисельними методами (наприклад, Рунге – Кутта), використовуючи вже знайдений розв'язок задачі на попередньому часовому проміжку. Оцінювання залишкових членів та визначення просторово-часових інтервалів збіжності при прогнозуванні конкретних процесів захворювання виконуємо аналогічно, як у [2, 11–13, 17].

3. Результати числових експериментів. Для ефективного застосування адсорбційної терапії при лікуванні вірусної інфекції необхідно забезпечити можливість прогнозувати вплив відповідних препаратів на динаміку захворювання. При цьому тривалість та інтенсивність дії таких препаратів визначатиметься як властивостями адсорбентів, так і коефіцієнтом впливу адсорбційної терапії. Цілком природно припустити, що функціональна залежність цього коефіцієнта від просторових координат і часу визначатиметься властивостями органу-мішені та матиме індивідуальний характер. Таким чином, важливо мати надійний інструментарій оперативної та персоналізованої ідентифікації вказаного параметра. Зважаючи на це, комп'ютерні експерименти були зосереджені на дослідженні особливостей практичного застосування наведених у роботі процедур ідентифікації коефіцієнта впливу адсорбційної терапії для різних ситуаційних випадків.

На рис. 1 проілюстровано модельну динаміку кількості антигенів $V(t)$ у деякому епіцентрі зараження при різних комбінаціях значень коефіцієнтів дифузійного розсіювання та коефіцієнта впливу адсорбційної терапії в умовах гострої форми захворювання. Крива **1** відповідає значенням $\varepsilon = 0.00$ і

$D_*^W = 0.00$, крива 2 – значенням $\varepsilon = 0.05$ і $D_*^W = 0.00$, крива 3 – значенням $\varepsilon = 0.05$ і $D_*^W = D_*^W(t)$. Як і очікувалось, найбільше значення максимальної кількості антигенів спостерігалось у модельній ситуації без урахування впливу як адсорбційної терапії, так і дифузійного розсіювання діючих чинників (крива 1).

Як приклад ідентифікації коефіцієнта впливу адсорбційної терапії розглянуто модельну ситуацію, коли цей коефіцієнт є залежним від часу і за результатами обробки даних лабораторних досліджень є доступною інформація щодо модельної залежності густини дифузійного потоку антигенів $W_*^*(t)$ у деякій характерній точці (наприклад, в точці відбору біоматеріалів для відповідних лабораторних аналізів) у вигляді $W_*^*(t) = a_1 e^{-b_1 t^{c_1}} + a_2 \left(e^{b_2(t-d_1)} / (1 + e^{b_2(t-d_1)}) - e^{c_2(t-d_2)} / (1 + e^{c_2(t-d_2)}) \right)$. (Тут $a_1 = 9.5 \cdot 10^{-5}$, $b_1 = 6.5$, $c_1 = 6.35 \cdot 10^{-1}$, $a_2 = 5.3 \cdot 10^{-5}$, $b_2 = 1.35$, $d_1 = 0.2$, $c_2 = 1.6$, $d_2 = 1.835$). Зауважимо, що така залежність забезпечує необхідну відмінність значень густини відповідного дифузійного потоку $W_*^*(t)$ у модельованій ситуації від значень густини у випадку сталого коефіцієнта $D_*^W = \text{const}$. Якщо вихідні дані надані у дискретній формі, то застосуємо, наприклад, процедуру чебишовського наближення функції сумою многочлена і виразу з деяким нелінійним параметром згідно з [8]. Ідентифіковані за результатами комп'ютерного експерименту значення коефіцієнта впливу адсорбційної терапії $D_*^W(t)$ при $\varepsilon = 0.05$ наведено на рис. 2.

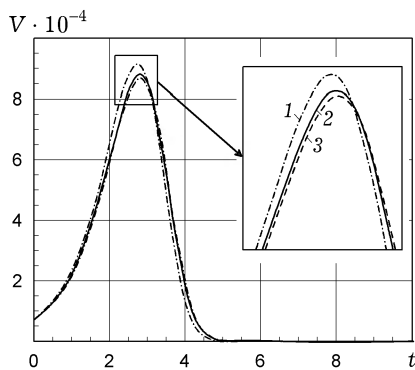


Рис.1. Динаміка антигенів $V(t)$.

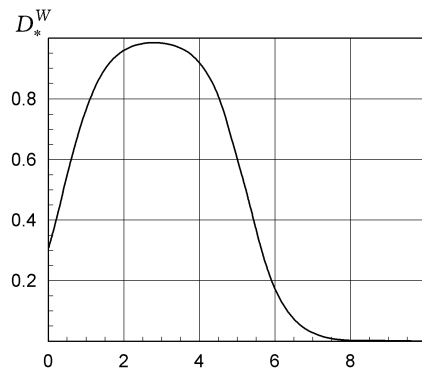


Рис. 2. Ідентифіковані значення коефіцієнта впливу адсорбційної D_*^W .

Як і передбачалось, ідентифіковані значення коефіцієнта $D_*^W(t)$ після початкового збільшення далі зменшуються, наближаючись з часом до нульових значень.

Висновки. На основі модифікованої моделі динаміки вірусної інфекції з урахуванням дифузійних збурень та адсорбційної терапії запропоновано підхід щодо ідентифікації коефіцієнта впливу адсорбентів на динаміку антигенів в середовищі організму для різних типів функціональної залежності цього параметра та доступних умов перевизначення. З використанням асимптотичних та числових методів синтезовано ефективну обчислювальну процедуру поетапного наближення розв'язку вихідної модельної сингулярно збуреної задачі із запізненням та невідомим коефіцієнтом.

Наведені в роботі результати комп'ютерних експериментів демонструють достатню ефективність запропонованого підходу для ідентифікації коефіцієнта впливу $D_*^W(t)$ адсорбційної терапії на динаміку антигенів в умо-

вах, коли інтенсивність такого впливу залежить не лише від властивостей адсорбента, але й від властивостей органу-мішені та, природно, має індивідуальний характер. Наявність такого типу інструментів для ідентифікації та застосування змінного коефіцієнта адсорбційного впливу дозволяє забезпечити більш точне прогнозування динаміки вірусного захворювання в умовах адсорбційної терапії, що має важливе значення для системи прийняття рішень щодо формування оптимальних персоналізованих програм лікування.

У перспективі передбачається розвиток запропонованого підходу для випадків моделювання інфекційного захворювання з урахуванням конвекції, температурної реакції організму, змішаних інфекцій в умовах фармако- та імунотерапії. Перспективним також є урахування випадкових факторів [10, 15].

1. Барановський С. В., Бомба А. Я. Узагальнення моделі інфекційного захворювання для врахування сорбційної терапії в умовах дифузійних збурень // Кібернетика та системний аналіз. – 2023. – **59**, № 4. – С. 106–116.
Te same: *Baranovsky S. V., Bomba A. Ya.* Generalizing the infectious disease model to account for sorption therapy in conditions of diffusion disorders // *Cybern. Syst. Anal.* – 2023. – **59**, No. 4. – P. 601–611.
– <https://doi.org/10.1007/s10559-023-00595-x>.
2. Барановський С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. І. Узагальнення моделі протівірусної імунної відповіді для комплексного урахування дифузійних збурень, температурної реакції організму та логістичної популяційної динаміки антигенів // Кібернетика та системний аналіз. – 2021. – **58**, № 4. – С. 94–111.
Te same: *Baranovsky S. V., Bomba A. Ya., Lyashko S. I.* Generalization of the antiviral immune response model for complex consideration of diffusion perturbations, body temperature response, and logistic antigen population dynamics // *Cybern. Syst. Anal.* – 2022. – **58**, No. 4. – P. 576–592.
– <https://doi.org/10.1007/s10559-022-00491-w>.
3. Бомба А. Я., Присяжнюк І. М., Присяжнюк О. В. Асимптотичний метод розв'язання одного класу модельних сингулярно збурених задач процесу масопереносу в різнопористих середовищах // Доп. НАН України. – 2013. – № 3. – С. 28–34.
4. Бомба А. Я., Сафоник А. П., Фурсачик О. А. Розв'язання обернених сингулярно збурених задач – математичних моделей процесів фільтрування // Мат. моделювання. – 2009. – № 1(20). – С. 62–65.
5. Бомба А., Присяжнюк І., Фурсачик О. Обернені сингулярно збурені задачі типу «конвекція-дифузія» для двозв'язних областей // Фіз.-мат. моделювання та інформ. технології. – 2008. – Вип. 8. – С. 19–25.
6. Васильєва А. Б., Бутузов В. Ф., Нefeldов Н. Н. Сингулярно возмущенные задачи с пограничными и внутренними слоями // Тр. Мат. ин-та им. В. А. Стеклова. – 2010. – **268**. – С. 268–283.
Te same: *Vasil'eva A. B., Butuzov V. F., Nefedov N. N.* Singularly perturbed problems with boundary and internal layers // *Proc. Steklov Inst. Math.* – 2010. – **268**. – P. 258–273.
7. Іванчов М. І., Лучко І. Я. Про одну обернену задачу знаходження коефіцієнтів параболічного рівняння // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. мех.-мат. – 1990. – Вип. 34. – С. 7–10.
8. Малачівський П. С., Мельничок Л. С., Пізюр Я. В. Чебишовське наближення експоненціальним виразом функцій багатьох змінних // Кібернетика та системний аналіз. – 2021. – **57**, № 3. – С. 106–113.
Te same: *Malachivskyy P. S., Melnychok L. S., Pizyur Y. V.* Chebyshev approximation of multivariable functions by the exponential expression // *Cybern. Syst. Anal.* – 2021. – **57**, No. 3. – P. 429–435.
9. Сорбенты и их клиническое применение / Под ред. К. Джиордано. – Киев: Вища шк., 1989. – 400 с.
10. Чернуха О. Ю., Білушак Ю. І. Математичне моделювання усередненого поля концентрації у випадкових шаруватих структурах з урахуванням стрибків шуканої функції на міжфазних границях // Мат. методи та фіз.-мех. поля. – 2017. – **60**, № 1. – С. 62–74.

- Те саме: Chernukha O. Yu., Bilushchak Yu. I. Mathematical modeling of the mean concentration field in random stratified structures with regard for the jumps of sought function on the interfaces // J. Math. Sci. – 2019. – **240**, No. 1. – P. 70–85. – <https://doi.org/10.1007/s10958-019-04336-4>.
11. Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Modification of infection disease model to take into account diffusion perturbation in the conditions of temperature reaction of the organism // Proc. of the 4rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2021), Valencia, Spain, November 19-21. – 2021. – P. 93–99.
 12. 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 // Proc. of the 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM-2020), Växjö, Sweden, November 19-21, 2020. – P. 119–128.
 13. Bomba A., Baranovsky S., Pasichnyk M., Pryshchepa O. Modelling of the infectious disease process with taking into account of small-scale spatially distributed influences // IEEE 15th International Conference on Computer Sciences and Information Technologies (CSIT), Zbarazh, Ukraine. – 2020. – Vol. 2. – P. 62–65.
 14. Bomba A., Klymiuk Yu., Prysiazhniuk I., Prysiazhniuk O., Safonyk A. Mathematical modeling of wastewater treatment from multicomponent pollution by through microporous filling // AIP Conf. Proc. – 2016. – **1773**, No. 1. – Article 040003. – <https://doi.org/10.1063/1.4964966>.
 15. Chernukha O., Chuchvara A., Bilushchak Y., Pukach P., Kryvinska N. Mathematical modelling of diffusion flows in two-phase stratified bodies with randomly disposed layers of stochastically set thickness // Mathematics. – 2022. – **10**, No. 19. – Art. 3650. – <https://doi.org/10.3390/math10193650>.
 16. Ivanchov M. Inverse problems for equations of parabolic type. – Lviv: VNTL Publ., 2003. – 238 p. – Math. Studies: Monograph Ser. – Vol. 10.
 17. Marchuk G. I. Mathematical modelling of immune response in infectious diseases. – Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 1997. – 350 p.
 18. Petryk M. R., Khimich A., Petryk M. M., Fraissard J. Experimental and computer simulation studies of dehydration on microporous adsorbent of natural gas used as motor fuel // Fuel. – 2019. – **239**, No. 8. – P. 1324–1330. – <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2018.10.134>.
 19. Petryk M., Leclerc S., Canet D., Fraissard J. Mathematical modeling and visualization of gas transport in a zeolite bed using a slice selection procedure // Diffusion-Fundamentals. – 2007. – **4**. – P. 11.1–11.23. <https://diffusion-fundamentals.org/journal/4/2007/11.1-11.23>.

IDENTIFICATION OF THE PARAMETERS OF INFECTIOUS DISEASE MODEL TAKING INTO ACCOUNT SORPTION THERAPY UNDER THE CONDITIONS OF DIFFUSION PERTURBATIONS

For a model of the dynamics of a viral infection under conditions of adsorption therapy, an approach is proposed to identification of the coefficient that characterizes the effect of diffusion redistribution of antigens in the adsorbent micropores on their diffusion redistribution in the body environment for various types of functional dependence of this coefficient and overdetermination conditions. Using asymptotic and numerical methods, a step-by-step procedure for the approximation of solution of the corresponding singularly perturbed model problem with a delay and an unknown parameter is synthesized. The results of computer experiments on the identification of an unknown parameter are presented. It is noted that the identification and application of a variable coefficient of adsorption effect will provide a more accurate prediction of the dynamics of an infectious disease, which is important in the decision-making system for the use of various types of treatment procedures.

Key words: *infectious disease model, adsorption therapy, parameter identification, dynamical systems with time delay, asymptotic methods, concentrated effects.*

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

Одержано
15.01.23