

С. В. БАРАНОВСЬКИЙ, А. Я. БОМБА

МЕТОД ДИСКРЕТНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДЛЯ УРАХУВАННЯ КОНВЕКЦІЇ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ДИНАМІКИ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ В УМОВАХ ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ ТА ЗОСЕРЕДЖЕНИХ ВПЛИВІВ

Для прогнозування динаміки інфекційного захворювання розроблено широкий спектр різноманітних математичних моделей. Як правило, такі моделі не враховують просторові ефекти, які пов'язані як з нерівномірним розподілом діючих чинників, так і з їх конвекційним перенесенням міжклітинною рідиною. У роботі запропоновано варіант урахування конвекції при моделюванні процесу інфекційного захворювання в умовах дифузійних збурень та зосереджених впливів. На основі зведення вихідної модельної сингулярно-збуреної задачі із запізненням до послідовності задач без запізнення синтезовано ефективну покрокову процедуру чисельно-асимптотичного наближення розв'язку, як збурення розв'язків відповідних вироджених задач. Для знаходження поля швидкості запропоновано моделювати рух рідини у міжклітинному середовищі як потенціальну течію в системі джерело-стік. Підкреслено можливість застосування такого підходу для широкого спектру конфігурацій модельних областей з достатньою варіативністю граничних умов. Представлено результати комп'ютерного моделювання, які ілюструють вплив дифузійного розсіювання та конвекції на розвиток вірусного захворювання в умовах ін'єкцій імунологічних препаратів. Показано, що в результаті дифузійного розсіювання та конвекційного перенесення вірусних елементів їх концентрація в епіцентрі зараження з часом зменшується, що призводить і до відповідного зниження «гостроти» захворювання. Також продемонстровано, що при нерівномірному полі швидкості руху міжклітинної рідини матимуть місце зони з менш інтенсивним надходженням як власних, так і донорських антитіл. В результаті наявна у цих зонах кількість антитіл може виявитись недостатньою для знешкодження антигенів, що може призвести до виникнення тут нових епіцентрів зараження. Вказано на важливість урахування такого роду ефектів, зокрема, при формуванні ефективних програм лікування.

Ключові слова: модель інфекційного захворювання, динамічні системи, математичні моделі, дифузійне розсіювання, конвекція, вірусні елементи, асимптотичні методи, сингулярно-збурені задачі.

С. В. БАРАНОВСКИЙ, А. Я. БОМБА

МЕТОД ДИСКРЕТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЛЯ УЧЕТА КОНВЕКЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДИНАМИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ДИФфуЗИОННЫХ ВОЗБУЖДЕНИЙ И СОСРЕДОТОЧЕННЫХ ВЛИЯНИЙ

Для прогнозирования динамики инфекционного заболевания разработан широкий спектр разнообразных математических моделей. Как правило, такие модели не учитывают пространственные эффекты, связанные как с неравномерным распределением действующих факторов, так и с их конвекционным переносом межклеточной жидкостью. В работе предложен вариант учета конвекции при моделировании процесса инфекционного заболевания в условиях диффузных возмущений и сосредоточенных воздействий. На основе сведения исходной модельной сингулярно-возмущенной задачи с запаздыванием к последовательности задач без запаздывания синтезирована эффективная пошаговая процедура численно-асимптотического приближения решения, как возмущение решенной соответствующих вырожденных задач. Для нахождения поля скорости предложено моделировать движение жидкости в межклеточной среде как потенциальное течение в системе источник-сток. Подчеркнута возможность применения такого подхода для широкого спектра конфигураций модельных областей с достаточной вариативностью предельных условий. Представлены результаты компьютерного моделирования, иллюстрирующие влияние диффузионного рассеяния и конвекции на развитие вирусного заболевания в условиях инъекций иммунологических препаратов. Показано, что в результате диффузного рассеяния и конвекционного переноса вирусных элементов их концентрация в эпицентре заражения со временем уменьшается, что приводит и к соответствующему снижению остроты заболевания. Также продемонстрировано, что при неравномерном поле скорости движения межклеточной жидкости будут иметь место зоны с менее интенсивным поступлением как собственных, так и донорских антител. В результате имеющееся в этих зонах количество антител может оказаться недостаточным для обезвреживания антигенов, что может привести к возникновению новых эпицентров заражения. Указано на важность учета такого рода эффектов, в частности при формировании эффективных программ лечения.

Ключевые слова: модель инфекционного заболевания, динамические системы, математические модели, диффузное рассеяние, конвекция, вирусные элементы, асимптотические методы, сингулярно-возмущенные задачи.

S. V. BARANOVSKY, A. YA. BOMBA

METHOD OF DISCRETE SINGULARITIES FOR ACCOUNTING FOR CONVECTION WHEN MODELING DYNAMICS OF INFECTIOUS DISEASE UNDER DIFFUSION PERTURBATIONS AND CONCENTRATED INFLUENCES

A wide range of various mathematical models have been developed to predict the dynamics of an infectious disease. As a rule, such models do not take into account spatial effects, which are associated with both the uneven distribution of active factors and their convective transfer by the intercellular fluid. The paper proposes a variant of taking into account convection when modeling the process of an infectious disease under conditions of diffusion perturbations and concentrated influences. Based on the reduction of original singularly perturbed model problem with delay to a sequence of problems without delay, an effective step-by-step procedure for numerically asymptotically approximating the solution as a perturbation of the solution of the corresponding degenerate problems is synthesized. To find the velocity field, it is proposed to model the movement of fluid in the intercellular medium as a potential flow in the source-drain system. It is emphasized that this approach can be used for a wide range of configurations of model areas with sufficient variability of boundary conditions. The results of computer modeling are presented, which illustrate the influence of diffusion scattering and convection on the development of a viral disease under the conditions of injections of immunological drugs. It is shown that as a result of diffusion scattering and convective transfer of viral elements, their concentration in the epicenter of infection decreases over time, which leads to a corresponding decrease in the "severity" of the disease. It is also shown that with an uneven field of movement speed of the intercellular fluid, there will be zones with a less intense influx of both own and donor antibodies. As a result, the amount of antibodies available in these zones may be insufficient to neutralize antigens, which may lead to the emergence of new epicenters of infection here. The importance of taking such effects into account, in particular, when forming effective treatment programs, is indicated.

Key words: infectious disease model, dynamic systems, mathematical models, diffusion scattering, convection, viral element, asymptotic methods, singularly perturbed problems.

Вступ. Однією з характерних та суспільно небезпечних особливостей *інфекційних захворювань* є масовість ураження населення. Незважаючи на сучасні досягнення *медичної науки* і практики, поширеність у світі окремих *вірусних захворювань* має здатність набувати загрозливого *пандемічного рівня*. У зв'язку з цим, поряд з епідеміологічними заходами, особливого значення набуває вчасне *діагностування хвороби*, а також якісне та персоналізоване лікування пацієнта, що залежить від стану хворого, важкості та періоду протікання інфекційної хвороби. При цьому важливою умовою розробки відповідних оптимальних персоналізованих програм лікування є можливість *надійного прогнозування* динаміки інфекційного захворювання в умовах комплексного застосування фармакологічних, імунологічних та інших видів терапії з урахуванням різних чинників і механізмів захисту організму, що впливають на перебіг хвороби. Опис загальних закономірностей реагування *імунної системи організму* на виявлені хвороботворні мікроорганізми забезпечують наведені в [1] вже класичні моделі – *найпростіша (базова) модель інфекційного захворювання, моделі противірусної та протибактеріальної імунної відповіді*. Розробка різного роду модифікацій та узагальнень цих моделей дозволяє не лише враховувати особливості перебігу конкретних вірусних інфекцій, але й забезпечують розширення меж застосування пропонованих підходів щодо моделювання різних типів захворювань.

Аналіз останніх досліджень. Наведені в [1] загальні підходи щодо *математичного моделювання динаміки вірусних інфекцій* з урахуванням як імунологічних, так і інших механізмів захисту організму досить успішно застосовуються для прогнозування перебігу різних видів захворювань [2]. Наприклад, в [3] такі підходи використано для розробки математичної моделі протипухлинного імунітету, а в [4] базова модель модифікована для урахування впливу на динаміку захворювання введених в організм донорських антитіл. Описані в [1] підходи застосовані для опису системної реакції у представленій в [5] *загальній моделі локального запалення тканин*. Ще одним прикладом ефективного використання загальної методології є представлена у [6] математична модель процесу імунної відповіді на збудників коронавірусної інфекції COVID-19 в умовах імунотерапії.

Зазначимо, що у згаданих вище роботах динаміка захворювання описана без урахування просторових ефектів, які виникають внаслідок нерівномірного просторового розподілу в організмі діючих чинників. В [7] авторами запропоновано враховувати розсіювання діючих чинників шляхом *дифузійного збурення* процесу, а у [8, 9] цей підхід застосовано для умов зосередженого введення в організм лікарських препаратів при імунотерапії. Тут, поряд з іншим, продемонстровано зниження прогнозованої концентрації антигенів в зоні зараження внаслідок урахування дифузійного розсіювання. Зазначено, що такі ефекти важливо врахувати при прогнозуванні динаміки інфекційного захворювання в умовах імуно- та фармакотерапії. В [10] представлено узагальнення базової моделі вірусної інфекції для комплексного урахування дифузійних збурень, температурної реакції організму та впливу зосередженого введення імунологічних та фармакологічних препаратів.

Поряд з дифузійним розсіюванням відчутний вплив на динаміку інфекційного захворювання, зокрема, в умовах введення імунологічних та фармакологічних препаратів, матиме також і конвекційне перенесення (наприклад, діючих речовин лікарських препаратів від місця їх введення до ураженої частини органу-мішені, а потім до місця виведення з організму). **Метою** даної роботи є модифікація базової моделі вірусного захворювання для урахування дифузійних збурень та конвекції в умовах зосереджених впливів імунологічних препаратів.

Математична модель. Опишемо *просторово-часову динаміку* вірусної інфекції з урахуванням дифузійних збурень, конвекції та зосереджених впливів (для зручності викладок) в області $G = G_z \times (0; \infty)$, де $G_z = \{(x, y) : 0 \leq x \leq l, 0 \leq y \leq q\}$, такою *сингулярно-збуреною системою знерозмірених нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням*:

$$\begin{aligned} U_t' &= \omega^U + (\beta - \gamma F)U + \varepsilon D_U (U_{xx}'' + U_{yy}'') - (v_{Ux} U_x' + v_{Uy} U_y'); \\ C_t' &= \xi(m) \alpha F(t - \tau)U(t - \tau) - \mu_C (C - C^*) + \varepsilon^2 D_C (C_{xx}'' + C_{yy}'') - \varepsilon (v_{Cx} C_x' + v_{Cy} C_y'); \\ F_t' &= \omega^F + \rho C - (\mu_f + \eta \gamma U)F + \varepsilon D_F (F_{xx}'' + F_{yy}'') - (v_{Fx} F_x' + v_{Fy} F_y'); \\ m_t' &= \sigma U - \mu_m m + \varepsilon^2 D_m (m_{xx}'' + m_{yy}'') - \varepsilon (v_{mx} m_x' + v_{my} m_y'), \end{aligned} \quad (1)$$

за умов

$$\begin{aligned} U(x, y, \tilde{t}) &= U^0(x, y, \tilde{t}); \quad F(x, y, \tilde{t}) = F^0(x, y, \tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0; \\ C(x, y, 0) &= C^0(x, y); \quad m(x, y, 0) = m^0(x, y), \quad L\Omega|_{G_z} = 0, \end{aligned} \quad (2)$$

де $U(x, y, t)$, $C(x, y, t)$, $F(x, y, t)$, $m(x, y, t)$ – відповідно концентрації антигенів, плазматичних клітин, антитіл та значення міри ураження органу-мішені в точці (x, y) в момент часу t ; C^* – концентрація плазматичних клітин у здоровому організмі; β – темп розмноження антигенів; γ – коефіцієнт, що враховує результат взаємодії антигенів з антитілами; μ_C – величина, обернена до тривалості життя плазматичних клітин; α – коефіцієнт стимулювання імунної системи; τ – проміжок часу, необхідний для формування каскаду плазматичних клітин; ρ – швидкість виробництва власних антитіл однією плазматичною клітиною; μ_f – величина, обернена до три-

валості існування антитіл; η – витрати антитіл на нейтралізацію одного антигену; σ – темп ураження клітин органу-мішені; μ_m – швидкість відновлення органу-мішені; $v_U = \delta_U v = (v_{Ux}, v_{Uy})$, $v_F = \delta_F v = (v_{Fx}, v_{Fy})$, $\varepsilon v_C = \varepsilon \delta_C v = (\varepsilon v_{Cx}, \varepsilon v_{Cy})$, $\varepsilon v_m = \varepsilon \delta_m v = (\varepsilon v_{mx}, \varepsilon v_{my})$ – швидкості конвекційного перенесення відповідних діючих чинників процесу; $v = (v_x, v_y)$ – швидкість руху рідини у міжклітинному середовищі; εD_U , $\varepsilon^2 D_C$, εD_F , $\varepsilon^2 D_m$ – коефіцієнти дифузійного розсіювання відповідно антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин; ε – малий параметр, що характеризує малість впливу відповідних компонент у порівнянні з домінуючими складовими процесу; $C^0(x, y)$, $m^0(x, y)$, $V^0(x, y, \tilde{t})$, $F^0(x, y, \tilde{t})$ – обмежені достатньо гладкі функції; L – оператор граничних умов (I-го, II-го, чи III-го роду); $\Omega = (U, C, F, m)$. Функція $\xi(m)$ забезпечує урахування ефекту зниження продуктивності виробництва антитіл внаслідок ураження органу-мішені [1]. Функції $\omega^U(x, y, t)$, $\omega^F(x, y, t)$ призначені для опису зосереджених в деяких околах (x_{Uj}, y_{Uj}) , (x_{Fj}, y_{Fj}) та у моменти часу t_{Uj} , t_{Fj} змін концентрацій антигенів та антитіл [8, 9] (такі зміни виникають, наприклад, внаслідок вивільнення вірусних частинок після руйнування інфікованої клітини, ін'єкцій розчинів донорських антитіл). Представимо їх у вигляді *точково-імпульсних функцій джерела*:

$$\omega^U = \sum_{j=1}^{n_U} A_{Uj} e^{-\alpha_{Uj}((x-x_{Uj})^2+(y-y_{Uj})^2)} e^{-\beta_{Uj}(t-t_{Uj})^2}, \quad \omega^F = \sum_{j=1}^{n_F} A_{Fj} e^{-\alpha_{Fj}((x-x_{Fj})^2+(y-y_{Fj})^2)} e^{-\beta_{Fj}(t-t_{Fj})^2}, \quad (3)$$

де A_{Uj} , A_{Fj} , α_{Uj} , β_{Uj} , α_{Fj} , β_{Fj} – певні характеристики відповідного зосередженого впливу [8, 9].

Одним із поширених способів введення в організм розчинів лікарських препаратів є їх *ін'єкція за допомогою шприца*. При застосуванні такого способу, наприклад, ін'єкції розчину донорських антитіл, матиме місце різке зростання їх концентрації у місці введення. У зону ураження органу-мішені такі антитіла надходять в результаті конвекційного перенесення разом з введеним під тиском розчином лікарського препарату, а також шляхом дифузійного розсіювання та конвекційного перенесення міжклітинною рідиною.

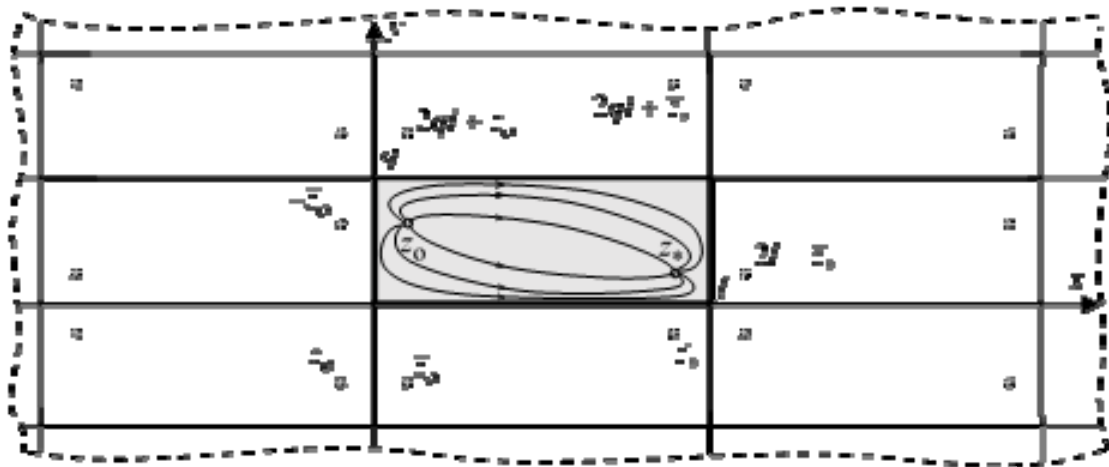


Рис. 1 – Модельна область G_z .

Будемо вважати, що рух рідини у міжклітинному просторі є близьким до потенціального. Тоді, зважаючи на спосіб введення розчину імунологічного препарату, для знаходження розподілу компонент швидкості v_x, v_y опишемо течію міжклітинної рідини в модельній області G_z , як суперпозицію системи джерел і стоків (рис. 1). Такий підхід є досить поширеним при моделюванні різного роду потенціальних течій, а також застосовується для широкого спектру конфігурацій області та при різних варіантах граничних умов. Приклади комплексних потенціалів різних типів такого роду течій наведені в [11]. В даному випадку будемо також вважати, що границі області G_z є непроникними, а в середині області є пара джерело-стік однакової інтенсивності Q . Тоді комплексний потенціал відповідної течії подамо у вигляді:

$$w = \frac{Q}{2\pi} \sum_{s=0}^{\infty} \sum_{r=0}^{\infty} \ln \left[\frac{z^2 - (2sl + 2rqi - z_0)^2}{(z^2 - (2sl + 2rqi - z_*)^2)} \cdot \frac{z^2 - (2sl + 2rqi - \bar{z}_0)^2}{z^2 - (2sl + 2rqi - \bar{z}_*)^2} \cdot \frac{z^2 - (2sl - 2rqi - z_0)^2}{z^2 - (2sl - 2rqi - z_*)^2} \times \right. \\ \left. \times \frac{z^2 - (2sl - 2rqi - \bar{z}_0)^2}{z^2 - (2sl - 2rqi - \bar{z}_*)^2} \cdot \frac{z^2 - (2sl + 2rqi + z_0)^2}{z^2 - (2sl + 2rqi + z_*)^2} \cdot \frac{z^2 - (2sl + 2rqi + \bar{z}_0)^2}{z^2 - (2sl + 2rqi + \bar{z}_*)^2} \right]$$

$$\times \frac{z^2 - (2sl - 2rqi + z_0)^2}{z^2 - (2sl - 2rqi + z_*)^2} \cdot \frac{z^2 - (2sl - 2rqi + \bar{z}_0)^2}{z^2 - (2sl - 2rqi + \bar{z}_*)^2} \Big], \quad (4)$$

а поле швидкості знайдемо з рівності:

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dz} = v_x(z) - iv_y(z) = \frac{Q}{2\pi} \sum_{s=0}^{\infty} \sum_{r=0}^{\infty} \Big[& \frac{2z[(2sl + 2rqi - z_0)^2 - (2sl + 2rqi - z_*)^2]}{[z^2 - (2sl + 2rqi - z_0)^2][z^2 - (2sl + 2rqi - z_*)^2]} + \\ & + \frac{2z[(2sl + 2rqi - \bar{z}_0)^2 - (2sl + 2rqi - \bar{z}_*)^2]}{[z^2 - (2sl + 2rqi - \bar{z}_0)^2][z^2 - (2sl + 2rqi - \bar{z}_*)^2]} + \frac{2z[(z^2 - (2sl - 2rqi - z_0)^2) - (2sl - 2rqi - z_*)^2]}{[z^2 - (2sl - 2rqi - z_0)^2][z^2 - (2sl - 2rqi - z_*)^2]} + \\ & + \frac{2z[(2sl - 2rqi - \bar{z}_0)^2 - (2sl - 2rqi - \bar{z}_*)^2]}{[z^2 - (2sl - 2rqi - \bar{z}_0)^2][z^2 - (2sl - 2rqi - \bar{z}_*)^2]} + \frac{2z[(2sl + 2rqi + z_0)^2 - (2sl + 2rqi + z_*)^2]}{[z^2 - (2sl + 2rqi + z_0)^2][z^2 - (2sl + 2rqi + z_*)^2]} + \\ & + \frac{2z[(2sl + 2rqi + \bar{z}_0)^2 - (2sl + 2rqi + \bar{z}_*)^2]}{[z^2 - (2sl + 2rqi + \bar{z}_0)^2][z^2 - (2sl + 2rqi + \bar{z}_*)^2]} + \frac{2z[(2sl - 2rqi + z_0)^2 - (2sl - 2rqi + z_*)^2]}{[z^2 - (2sl - 2rqi + z_0)^2][z^2 - (2sl - 2rqi + z_*)^2]} + \\ & + \frac{2z[(2sl - 2rqi + \bar{z}_0)^2 - (2sl - 2rqi + \bar{z}_*)^2]}{[z^2 - (2sl - 2rqi + \bar{z}_0)^2][z^2 - (2sl - 2rqi + \bar{z}_*)^2]} \Big]. \quad (5) \end{aligned}$$

Значимо, що навіть у такому досить простому варіанті модельної області з однією парою джерело-стік потрібний рівень наближення модельної течії можна забезпечити шляхом підбору точок $z_0 = x_0 + iy_0$, $z_* = x_* + iy_*$ розміщення джерела та стоку, а також розмірів l , q області G_z . Значимо також, що такий підхід можна поширити і на випадки просторових скінченних областей.

Поетапне чисельно-асимптотичне наближення розв'язку. Розв'язок вихідної сингулярно-збуреної задачі (1) – (2) із запізненням τ , аналогічно до [8, 9], представимо у вигляді послідовності розв'язків задач на проміжках $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$, $r = 0, 1, \dots$. В результаті такого представлення для кожного окремого проміжку, за умови вже знайденого розв'язку на попередньому етапі, отримаємо задачу без запізнення. Зокрема, у випадку $\xi(m) = 1$ отримаємо таку послідовність задач:

$$\begin{aligned} U'_{(r)t} &= \omega_{(r)}^U + (\beta - \gamma F_{(r)})U_{(r)} + \varepsilon D_U(U''_{(r)xx} + U''_{(r)yy}) - (v_{Ux}U'_{(r)x} + v_{Uy}U'_{(r)y}); \\ C'_{(r)t} &= \alpha \Psi_{(r)} - \mu_C(C_{(r)} - C^*) + \varepsilon^2 D_C(C''_{(r)xx} + C''_{(r)yy}) - \varepsilon(v_{Cx}C'_{(r)x} + v_{Cy}C'_{(r)y}); \\ F'_{(r)t} &= \omega_{(r)}^F + \rho C_{(r)} - (\mu_F + \eta \gamma U_{(r)})F_{(r)} + \varepsilon D_F(F''_{(r)xx} + F''_{(r)yy}) - (v_{Fx}F'_{(r)x} + v_{Fy}F'_{(r)y}); \\ m'_{(r)t} &= \sigma U_{(r)} - \mu_m m_{(r)} + \varepsilon^2 D_m(m''_{(r)xx} + m''_{(r)yy}) - \varepsilon(v_{mx}m'_{(r)x} + v_{my}m'_{(r)y}); \end{aligned} \quad (6)$$

$$C_{(r)}(x, y, r\tau) = C_{(r-1)}(x, y, r\tau), \quad m_{(r)}(x, y, r\tau) = m_{(r-1)}(x, y, r\tau), \quad U_{(r)}(x, y, r\tau) = U_{(r-1)}(x, y, r\tau);$$

$$F_{(r)}(x, y, r\tau) = F_{(r-1)}(x, y, r\tau), \quad r\tau < t \leq (r+1)\tau, \quad L\Omega_{(r)}|_{G_z} = 0, \quad (7)$$

де

$$\begin{aligned} \Psi_{(r)} &= F_{(r-1)}(x, y, t - \tau)U_{(r-1)}(x, y, t - \tau); \quad \Psi_{(0)} = F^0(x, y, t - \tau)U^0(x, y, t - \tau); \quad C_{(-1)}(x, y, 0) = C^0(x, y); \\ m_{(-1)}(x, y, 0) &= m^0(x, y); \quad U_{(-1)}(x, y, 0) = U^0(x, y, 0); \quad F_{(-1)}(x, y, 0) = F^0(x, y, 0); \quad \Omega_{(r)} = (U_{(r)}, C_{(r)}, F_{(r)}, m_{(r)}). \end{aligned}$$

При цьому потрібний рівень гладкості розв'язків в моменти часу τ , 2τ , ... забезпечимо накладанням додаткових умов їх узгодження.

Чисельно-асимптотичне наближення розв'язків задач (6) – (7) знаходимо послідовно на кожному проміжку у вигляді асимптотичних рядів [12]:

$$\begin{aligned} U_{(r)}(x, y, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i U_{(r,i)}(x, y, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{(r,i)}^U(\zeta, y, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} P_{(r,\frac{i}{2})}^U(x, \nu, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} \bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^U(x, \chi, t) + R_{(r,n)}^U(x, y, t, \varepsilon); \\ C_{(r)}(x, y, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{(r,i)}(x, y, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{(r,i)}^C(\zeta, y, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} P_{(r,\frac{i}{2})}^C(x, \nu, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} \bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^C(x, \chi, t) + R_{(r,n)}^C(x, y, t, \varepsilon); \\ F_{(r)}(x, y, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i f_{(r,i)}(x, y, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{(r,i)}^F(\zeta, y, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} P_{(r,\frac{i}{2})}^F(x, \nu, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} \bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^F(x, \chi, t) + R_{(r,n)}^F(x, y, t, \varepsilon); \\ m_{(r)}(x, y, t) &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{(r,i)}(x, y, t) + \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \Pi_{(r,i)}^m(\zeta, y, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} P_{(r,\frac{i}{2})}^m(x, \nu, t) + \sum_{i=0}^{2n} \varepsilon^{\frac{i}{2}} \bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^m(x, \chi, t) + R_{(r,n)}^m(x, y, t, \varepsilon), \quad (8) \end{aligned}$$

де $U_{(r,i)}(x, y, t)$, $C_{(r,i)}(x, y, t)$, $F_{(r,i)}(x, y, t)$, $m_{(r,i)}(x, y, t)$ – члени регулярної частини асимптотики; $\Pi_{(r,i)}^U(\zeta, y, t)$;

$\Pi_{(r,i)}^C(\zeta, y, t)$, $\Pi_{(r,i)}^F(\zeta, y, t)$, $\Pi_{(r,i)}^m(\zeta, y, t)$ – функції типу примежового шару [12] в околі $x = l$, $P_{(r,\frac{i}{2})}^U(x, v, t)$; $P_{(r,\frac{i}{2})}^C(x, v, t)$, $P_{(r,\frac{i}{2})}^F(x, v, t)$, $P_{(r,\frac{i}{2})}^m(x, v, t)$, $\bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^U(x, \chi, t)$, $\bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^C(x, \chi, t)$, $\bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^F(x, \chi, t)$, $\bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^m(x, \chi, t)$ – функції типу примежового шару відповідно в околах $y = 0$, $y = q$; $\zeta = (l-x) \cdot \varepsilon^{-1}$, $v = (q-y)\varepsilon^{-1/2}$, $\chi = y \cdot \varepsilon^{-1/2}$ – відповідні регуляризуючі перетворення (змінні розтягів); $R_{(r,n)}^U(x, y, t, \varepsilon)$, $R_{(r,n)}^C(x, y, t, \varepsilon)$, $R_{(r,n)}^F(x, y, t, \varepsilon)$, $R_{(r,n)}^m(x, y, t, \varepsilon)$ – відповідні залишкові члени. Аналогічно до [7 – 10] отримуємо такі задачі для знаходження функцій $U_{(r,i)}$, $C_{(r,i)}$, $F_{(r,i)}$, $m_{(r,i)}$:

$$\begin{aligned} U'_{(r,0)t} + v_{Ux}U'_{(r,0)x} + v_{Uy}U'_{(r,0)y} &= \omega_{(r)}^U + (\beta - \gamma F_{(r,0)})U_{(r,0)}; \quad C'_{(r,0)t} = \alpha\Psi_{(r)} - \mu_C(C_{(r,0)} - C^*); \\ F'_{(r,0)t} + v_{Fx}F'_{(r,0)x} + v_{Fy}F'_{(r,0)y} &= \omega_{(r)}^F + \rho C_{(r,0)} - (\mu_F + \eta\gamma U_{(r,0)})F_{(r,0)}; \quad m'_{(r,0)t} = \sigma U_{(r,0)} - \mu_m m_{(r,0)}; \\ U_{(r,0)}(x, y, r\tau) &= U_{(r-1)}(x, y, r\tau), \quad C_{(r,0)}(x, y, r\tau) = C_{(r-1)}(x, y, r\tau); \\ F_{(r,0)}(x, y, r\tau) &= F_{(r-1)}(x, y, r\tau), \quad m_{(r,0)}(x, y, r\tau) = m_{(r-1)}(x, y, r\tau), \quad r\tau \leq t \leq (r+1)\tau; \end{aligned} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} U'_{(r,i)t} + v_{Ux}U'_{(r,i)x} + v_{Uy}U'_{(r,i)y} &= \beta U_{(r,i)} - \gamma(a_{(r,0)}F_{(r,i)} + b_{(r,0)}U_{(r,i)}) + \Phi_{(r,i)}^U; \quad C'_{(r,i)t} = -\mu_C C_{(r,i)} + \Phi_{(r,i)}^C; \\ F'_{(r,i)t} + v_{Fx}F'_{(r,i)x} + v_{Fy}F'_{(r,i)y} &= \rho C_{(r,i)} - \mu_F F_{(r,i)} - \eta\gamma(a_{(r,0)}F_{(r,i)} + b_{(r,0)}U_{(r,i)}) + \Phi_{(r,i)}^F; \quad m'_{(r,i)t} = \sigma U_{(r,i)} - \mu_m m_{(r,i)} + \Phi_{(r,i)}^m; \\ U_{(r,i)}(x, y, r\tau) &= 0, \quad C_{(r,i)}(x, y, r\tau) = 0, \quad F_{(r,i)}(x, y, r\tau) = 0, \quad m_{(r,i)}(x, y, r\tau) = 0, \quad r\tau \leq t \leq (r+1)\tau, \end{aligned} \quad (10)$$

де

$$\begin{aligned} a_{(r,0)} &= U_{(r,0)}; \quad b_{(r,0)} = F_{(r,0)}; \quad \Phi_{(r,1)}^U = D_U(U''_{(r,0)xx} + U''_{(r,0)yy}); \quad \Phi_{(r,1)}^C = -(v_{Cx}C'_{(r,0)x} + v_{Cy}C'_{(r,0)y}); \\ \Phi_{(r,1)}^F &= D_F(F''_{(r,0)xx} + F''_{(r,0)yy}); \quad \Phi_{(r,1)}^m = -(v_{mx}m'_{(r,0)x} + v_{my}m'_{(r,0)y}); \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Phi_{(r,i)}^U &= D_U(U''_{(r,i-1)xx} + U''_{(r,i-1)yy}) - \gamma \sum_{s=1}^{i-1} U_{(r,s)} F_{(r,i-s)}; \quad \Phi_{(r,i)}^C = D_C(C''_{(r,i-2)xx} + C''_{(r,i-2)yy}) - (v_{Cx}C'_{(r,i-1)x} + v_{Cy}C'_{(r,i-1)y}); \\ \Phi_{(r,i)}^F &= D_F(F''_{(r,i-1)xx} + F''_{(r,i-1)yy}) - \eta\gamma \sum_{s=1}^{i-1} U_{(r,s)} F_{(r,i-s)}; \quad \Phi_{(r,i)}^m = D_m(m''_{(r,i-2)xx} + m''_{(r,i-2)yy}) - (v_{mx}m'_{(r,i-1)x} + v_{my}m'_{(r,i-1)y}). \end{aligned}$$

Функції $\Pi_{(r,i)}^U$, $\Pi_{(r,i)}^C$, $\Pi_{(r,i)}^F$, $\Pi_{(r,i)}^m$, $P_{(r,\frac{i}{2})}^U$, $P_{(r,\frac{i}{2})}^C$, $P_{(r,\frac{i}{2})}^F$, $P_{(r,\frac{i}{2})}^m$, $\bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^U$, $\bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^C$, $\bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^F$, $\bar{P}_{(r,\frac{i}{2})}^m$ призначені для усунення неузгодженостей, які вносяться регулярними частинами відповідно в околах $x = l$, $y = 0$, $y = q$. Дані функції знаходяться аналогічно до [12]. Маємо також зазначити, що у випадку недостатньої узгодженості початкової і граничних умов, окрім вказаних функцій типу примежового шару, потрібно ввести ще й кутові функції [12]. Розв'язки задач (9) – (10) для кожного часового проміжку $r\tau \leq t \leq (r+1)\tau$ ($r = 0, 1, \dots$) знаходимо чисельними методами, використовуючи дані вже знайденого розв'язку задачі на попередньому проміжку. Оцінювання залишкових членів $R_{(r,n)}^U$, $R_{(r,n)}^C$, $R_{(r,n)}^F$, $R_{(r,n)}^m$ та визначення просторово-часових проміжків збіжності здійснюється аналогічно до [12].

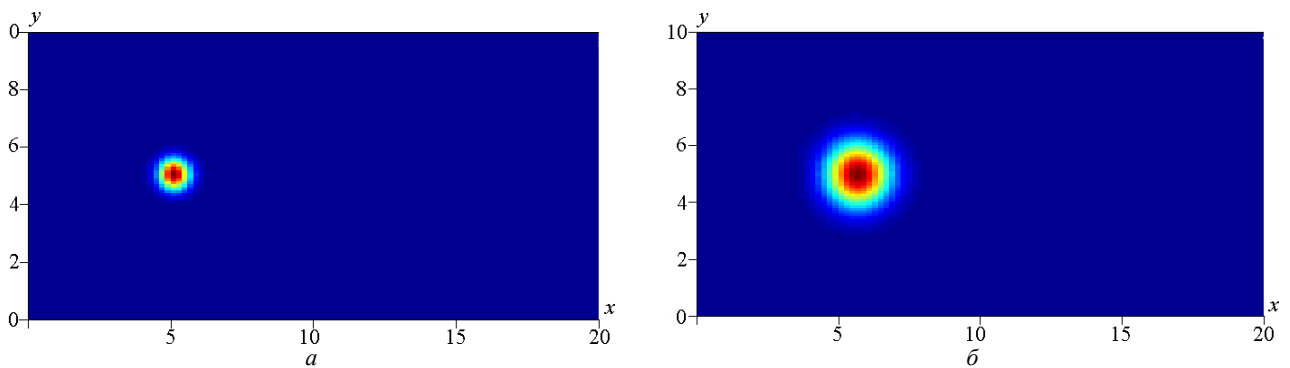


Рис. 2 – Розподіл антигенів в області G_2 при $\varepsilon D_U = 0.1$ в моменти часу: $a - t = 0.5$; $b - t = 2.5$.

Результати числових експериментів. Як зазначалось раніше, конвекційне перенесення вірусних елементів та антитіл у міжклітинному середовищі, як і їх дифузійне розсіювання, впливатиме на розвиток вірусної інфекції, а отже, є важливим чинником для урахування при прогнозуванні динаміки захворювання. Поряд з цим при формуванні ефективних програм лікування важливим також є якісне прогнозування особливостей надходження до ураженого органу-мішені введених шляхом ін'єкцій лікарських препаратів. На дослідження власне цих аспектів і були орієнтовані числові експерименти.

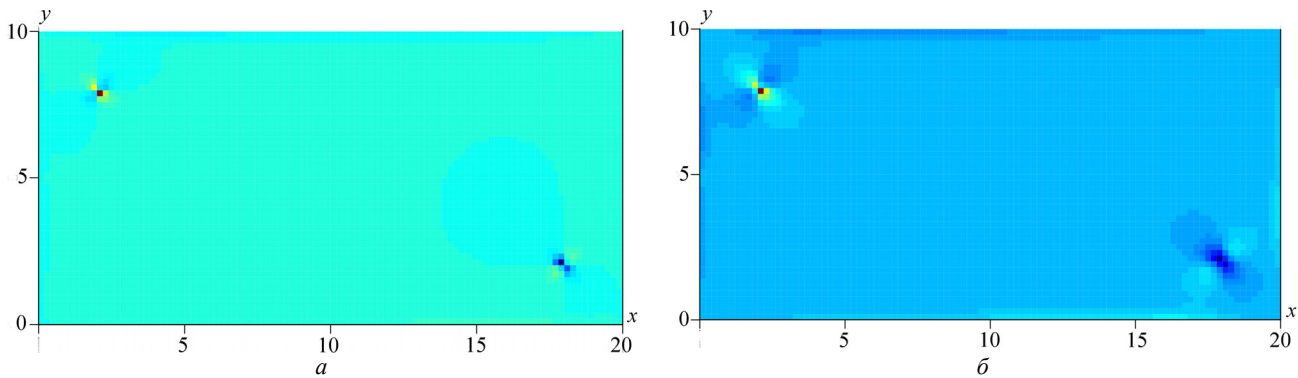


Рис. 3 – Розподіл антитіл в області G_z при $\varepsilon D_U = 0.1$ в моменти часу: $a - t = 0.5$; $b - t = 2.5$.

На рис. 1 проілюстровано модельний розподіл антигенів в області G_z у моменти часу $t = 0.5$ (рис. 2, a) та $t = 2.5$ (рис. 2, b) у ситуації, коли в початковий момент часу в околі точки $(5; 5)$ має місце зосереджене джерело антигенів. Модельні коефіцієнти дифузійного розсіювання антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин приймалися рівними $\varepsilon D_U = 0.1$, $\varepsilon^2 D_C = 0.01$, $\varepsilon D_F = 0.1$, $\varepsilon^2 D_m = 0.01$, а розподіл швидкості потенціальної течії визначався згідно (5) при $Q = 1$, $x_0 = 2$, $x_* = 18$, $y_0 = y_* = 5$. Як і слід було очікувати, за рахунок дифузійного «перерозподілу» має місце розсіювання антигенів навколо епіцентру початкового зараження. Крім того, за рахунок конвекції зона ураження зміщується у напрямку модельного руху міжклітинної рідини. При цьому концентрація антигенів в епіцентрі зараження зменшується, що призводить і до відповідного зниження гостроти захворювання.

Розподіл антитіл в області G_z у моменти часу $t = 0.5$ та $t = 2.5$ продемонстровано, відповідно, на рис. 3, a та рис. 3, b . Значення коефіцієнтів дифузійного розсіювання антигенів, антитіл, плазматичних та уражених клітин тут приймалися такими ж, як і в попередньому випадку. Модельний розподіл швидкості визначався за умов $Q = 2$, $x_0 = 2$, $y_0 = 8$, $x_* = 18$, $y_* = 2$. В початковий момент часу внаслідок ін'єкції розчину імунологічного препарату має місце зосереджене джерело антитіл в околі точки $(2; 8)$. Як і у попередньому випадку, антитіла, очікувано, за рахунок дифузії та конвекції з часом перерозподіляються в модельній області. При цьому внаслідок нерівномірного розподілу швидкості руху міжклітинної рідини виникають ділянки з нижчою та вищою концентрацією антитіл. Такий нерівномірний розподіл донорських антитіл внаслідок особливостей їх конвекційного перенесення важливо враховувати при формуванні ефективних програм лікування.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним, на наш погляд, є узагальнення запропонованого підходу для прогнозування динаміки вірусних інфекцій з комплексним урахуванням дифузійних збурень, змішаних інфекцій, температурної реакції організму та різного роду зосереджених впливів в умовах імунотерапії, фармакотерапії та сорбційної терапії у тривимірних середовищах, в тому числі, на основі моделей противірусної і протибактеріальної імунної відповіді.

Висновки. Запропоновано варіант урахування конвекції при моделюванні процесу інфекційного захворювання в умовах дифузійних збурень та зосереджених впливів. На основі зведення модельної сингулярно-збуреної задачі із запізненням до послідовності задач без запізнення синтезовано ефективну покрокову процедуру чисельно-асимптотичного наближення розв'язку, як збурення розв'язків відповідних вироджених задач. У припущенні, що рух рідини у міжклітинному середовищі є потенціальним, для знаходження поля швидкостей запропоновано моделювати відповідну течію системою джерело-стік. Перевагою такого підходу є, зокрема, можливість його застосування для широкого спектру конфігурацій модельних областей з достатньою варіативністю граничних умов.

Представлені результати комп'ютерного моделювання ілюструють вплив дифузійного розсіювання та конвекції на динаміку вірусної інфекції в умовах імунотерапії. Показано, що поширення вірусних елементів в результаті дифузійного розсіювання та конвекції призводить до зменшення їх концентрації в епіцентрі зараження та відповідного зниження «гостроти» протікання інфекційного захворювання. Також продемонстровано, що у випадку встановлення в середовищі організму нерівномірного поля швидкості руху міжклітинної рідини виникатимуть зони з менш інтенсивним надходженням як власних, так і донорських антитіл. В результаті кількість наявних у цих зонах антитіл може виявитись недостатньою для знешкодження антигенів, що спричинить виникнення тут нових епіцентрів ураження органу-мішені вірусною інфекцією. Такі ефекти важливо враховувати, зокрема, при формуванні ефективних програм лікування.

Список літератури

1. Marchuk G. L. Mathematical models of immune response in infectious diseases. – Dordrecht : Kluwer Press, 1997. – 350 p.
2. Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A. Mathematical Immunology of Virus Infections. – Springer, Cham, 2018. – 245 p.
3. Martsenyuk V. P. Construction and study of stability of an antitumoral immunity model // Cybernetics and Systems Analysis. – 2004. – Vol. 40. – No. 5. – P. 778 – 783. <https://doi.org/10.1007/s10559-005-0017-8>.

4. Rusakov S. V., Chirkov M. V. Mathematical model of influence of immuno-therapy on dynamics of immune response // *Problems of Control*. – 2012. – № 6. – P. 45 – 50.
5. Chimal-Eguia J. C. Mathematical Model of Antiviral Immune Response against the COVID-19 Virus // *Mathematics*. – 2021. – № 9(12). – Article ID 1356.
6. Quintela B. de M., dos Santos R. W., Lobosco M. On the coupling of two models of the human immune response to an antigen // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 410457. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/410457>.
7. Bomba A. Y., Baranovsky S. V., Pasichnyk M. S., Pryshchepa O. V. Modeling small-scale spatially distributed influences on the development of infectious diseases // *Mathematical Modeling and Computing*. – 2020. – no. 7(2). – P. 310 – 321. <https://doi.org/10.23939/mmc2020.02.310>.
8. Bomba A., Baranovskii S., Pasichnyk M., Malash K. Modeling of Infectious Disease Dynamics under the Conditions of Spatial Perturbations and Taking into account Impulse Effects // *Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2020): Proceedings of the 3rd International Conference (Växjö, Sweden, November 19 – 21, 2020)*. – Växjö, Sweden, 2020. – P. 119 – 128.
9. Барановський С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. І. Приняті рішення при моделюванні динаміки інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних возмущень і концентрованих впливів // *Проблеми управління та інформатики*. – 2021. – № 3. – С. 115 – 129. <http://doi.org/10.34229/1028-0979-2021-3-10>.
10. Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Infectious disease model generalization based on diffuse perturbations under conditions of body's temperature reaction // *Computers in Biology and Medicine*. – 2022. – Vol. 146. – 105561. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105561>.
11. Koppensfels W., Stallmann F. *Praxis der konformen Abbildung*. – Springer, Berlin, 1959. – 375 p.
12. Бомба А. Я., Барановський С. В., Присяжнюк І. М. Нелінійні сингулярно збуджені задачі типу «конвекція-дифузія». – Рівне : НУВГП, 2008. – 254 с.

References (transliterated)

1. Marchuk G. L. *Mathematical models of immune response in infectious diseases*. Dordrecht, Kluwer Press, 1997. 350 p.
2. Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A. *Mathematical Immunology of Virus Infections*. Springer, Cham, 2018. 245 p.
3. Martsenyuk V. P. Construction and study of stability of an antitumoral immunity model. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2004, vol. 40, no. 5, pp. 778–783. <https://doi.org/10.1007/s10559-005-0017-8>.
4. Rusakov S. V., Chirkov M. V. Mathematical model of influence of immuno-therapy on dynamics of immune response. *Problems of Control*. 2012, Issue. 6, pp. 45–50.
5. Chimal-Eguia J. C. Mathematical Model of Antiviral Immune Response against the COVID-19 Virus. *Mathematics*. 2021, no. 9(12), Article ID 1356.
6. Quintela B. de M., dos Santos R. W., Lobosco M. On the coupling of two models of the human immune response to an antigen. *BioMed Research International*. 2014, vol. 2014, Article ID 410457. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/410457>.
7. Bomba A. Y., Baranovsky S. V., Pasichnyk M. S., Pryshchepa O. V. Modeling small-scale spatially distributed influences on the development of infectious diseases. *Mathematical Modeling and Computing*. 2020, no. 7(2), pp. 310–321. <https://doi.org/10.23939/mmc2020.02.310>.
8. Bomba A., Baranovskii S., Pasichnyk M., Malash K. Modeling of Infectious Disease Dynamics under the Conditions of Spatial Perturbations and Taking into account Impulse Effects. *Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2020): Proceedings of the 3rd International Conference (Växjö, Sweden, November 19 – 21, 2020)*. Växjö, Sweden, 2020. pp. 119–128.
9. Baranovskiy S. V., Bomba A. Ya., Lyashko S. I. Prinyatie resheniy pri modelirovaniy dinamiki infektsionnykh zabozevaniy s uchetom diffuzionnykh vozmushheniy i sosredotochenykh vozdeystviy [Decision-making in modeling the dynamics of an infectious disease taking into account diffusion perturbations and concentrated effects]. *Problemy upravleniya i informatiki* [Problems of control and informatics]. 2021, no. 3, pp. 115–129. <http://doi.org/10.34229/1028-0979-2021-3-10>.
10. Bomba A., Baranovsky S., Blavatska O., Bachyshyna L. Infectious disease model generalization based on diffuse perturbations under conditions of body's temperature reaction. *Computers in Biology and Medicine*. 2022, vol. 146, 105561. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105561>.
11. Koppensfels W., Stallmann F. *Praxis der konformen Abbildung*. Springer, Berlin, 1959. 375 p.
12. Bomba A. Ya., Baranovskiy S. V., Prisyazhnyuk I. M. *Nelineyni syngulyarno zbudzeni zadachi typu «konveksiya-dyfuziya»* [Non-linear singularly perturbed problems of convection-diffusion type]. Rivne, NUVGP publ., 2008. 254 p.

Надійшло (received) 21.04.2023

Відомості про авторів / Сведения об авторах / Information about authors

Барановський Сергій Віталійович – кандидат технічних наук, доцент, доцент кафедри комп'ютерних технологій та економічної кібернетики, Національний університет водного господарства та природокористування, м. Рівне; тел.: (096) 314-37-47; e-mail: svbaranovsky@gmail.com.

Барановский Сергей Витальевич – кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры компьютерных наук и экономической кибернетики, Национальный университет водного хозяйства и природопользования, г. Ровно; тел.: (096) 314-37-47; e-mail: svbaranovsky@gmail.com.

Baranovsky Serhii Vitaliiovych – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Computer Technology and Economic Cybernetics, National University of Water and Environmental Engineering, Rivne; tel.: (096) 314-37-47; e-mail: svbaranovsky@gmail.com.

Бомба Андрій Ярославович – доктор технічних наук, професор, професор кафедри комп'ютерних наук та прикладної математики, Національний університет водного господарства та природокористування, м. Рівне; тел.: (097) 346-18-90; e-mail: abomba@ukr.net.

Бомба Андрей Ярославович – доктор технических наук, профессор, профессор кафедры компьютерных наук и прикладной математики, Национальный университет водного хозяйства и природопользования, г. Ровно; тел.: (097) 346-18-90; e-mail: abomba@ukr.net.

Bomba Andrii Yaroslavovych – Doctor of Technical Sciences, Professor, Professor at the Department of Computer Science and Applied Mathematics, National University of Water and Environmental Engineering, Rivne; tel.: (097) 346-18-90; e-mail: abomba@ukr.net.