

С. В. БАРАНОВСЬКИЙ

ПРОБЛЕМИ УПРАВЛІННЯ ІМУННОЮ ВІДПОВІДДЮ В УМОВАХ КОНКУРЕНТНОЇ АДСОРБЦІЇ, ДИФУЗІЙНИХ ЗБУРЕНЬ ТА ТЕМПЕРАТУРНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ

Аналіз проблем, які пов'язані з швидким поширенням інфекційних захворювань, вказує на необхідність формування нових підходів до діагностування та розробки ефективних персоналізованих програм лікування. Одним із важливих аспектів вирішення цього завдання є створення інструментарію математичного моделювання для прогнозування динаміки інфекційних захворювань з урахуванням просторових ефектів, зосереджених впливів, різних механізмів захисту організму в умовах застосування різного роду терапевтичних методів лікування. Важливим компонентом комплексних методів лікування широкого спектру інфекційних захворювань є застосування адсорбційних препаратів, які поряд з детоксикацією організму здатні забезпечити ще й додатковий механізм нейтралізації вірусних елементів. В процесі застосування таких засобів матиме місце адсорбція не лише патогенних елементів і токсинів, але й різного роду імунних агентів, що впливатиме на динаміку імунної відповіді. У статті запропоновано узагальнення моделі інфекційного захворювання для урахування особливостей конкурентної адсорбції антигенів та імунних агентів в умовах дифузійних збурень, зосереджених впливів та температурної реакції організму. Шляхом синтезу ідей покрокових процедур, асимптотичних і числових методів сконструйовано ефективну обчислювальну технологію поетапного наближення розв'язку вихідної модельної сингулярно збуреної задачі. Наведені результати комп'ютерних експериментів ілюструють особливості зменшення прогнозованої концентрації вірусних елементів при їх конкурентній адсорбції разом з імунними агентами, зокрема, ефект зниження ефективності застосування неспецифічних адсорбентів. Підкреслено, що урахування особливостей дії конкурентної адсорбції є важливим для прийняття рішень щодо формування раціональних програм лікування із комплексним застосуванням адсорбційних речовин та імунологічних препаратів.

Ключові слова: модель інфекційного захворювання, конкурентна адсорбція, динамічні системи із запізненням, дифузійне розсіювання, зосереджені впливи, асимптотичні методи, сингулярно збурені задачі.

S. V. BARANOVSKY

PROBLEMS OF MANAGING THE IMMUNE RESPONSE UNDER CONDITIONS OF COMPETITIVE ADSORPTION, DIFFUSION PERTURBATIONS AND TEMPERATURE RESPONSE OF THE ORGANISM

Analysis of the problems associated with the rapid spread of infectious diseases indicates the need for new approaches to the diagnosis and development of effective personalized treatment programs. One of the important aspects of solving this problem is the creation of a mathematical modeling toolkit for predicting the dynamics of infectious diseases, taking into account spatial effects, concentrated effects, various mechanisms of body protection in the conditions of the application of various types of therapeutic methods of treatment. An important component of complex methods of treatment of a wide range of infectious diseases is the use of adsorption drugs, which, along with detoxification of the body, are able to provide an additional mechanism of neutralization of viral elements. In the process of using such means, not only pathogenic elements and toxins will be adsorbed, but also various types of immune agents, which will affect the dynamics of the immune response. In the paper the infectious disease model is generalized to take into account the features of competitive adsorption of antigens and immune agents in the conditions of diffusion perturbations, concentrated influences and temperature reaction of the body. By synthesizing the ideas of step-by-step procedures, asymptotic and numerical methods, an effective computational technology of step-by-step approximation of the solution of the original model singularly perturbed problem was built. The results of the computer experiments presented in the paper illustrate the features of reducing the predicted concentration of viral elements during their competitive adsorption together with immune agents, in particular, the effect of reducing the efficiency of the use of non-specific adsorbents. It is emphasized that taking into account the features of the action of competitive adsorption is important for making decisions regarding the formation of rational treatment programs with the complex use of adsorbing substances and immunological drugs.

Key words: infectious disease model, competitive adsorption, dynamic systems with delay, diffusion scattering, concentrated influences, asymptotic methods, singularly perturbed problems.

Вступ. Застосування різного роду *адсорбційних препаратів* є давнім та досить поширеним і у сучасній медичній практиці способом *детоксикації організму*. Перевагою такого способу є простота його реалізації, висока ефективність та відсутність складних побічних ефектів. Крім того, здатність адсорбентів зв'язувати та виводити з організму *патогенні елементи* забезпечує можливість застосування відповідних препаратів як доповнення чи навіть альтернативу *антибактеріальним, протівірусним та імунобіологічним засобам* [1], а також, як додатковий механізм впливу на перебіг *інфекційної хвороби*. Таким чином, при розробці раціональних програм лікування із застосуванням *спеціалізованих експертних систем прийняття рішень* необхідно забезпечити наявність в них ефективного інструментарію для прогнозування динаміки хвороби, в тому числі, в умовах *адсорбційної терапії*.

Аналіз останніх досліджень. У [2] запропоновано модифікації моделей інфекційного захворювання, що забезпечує урахування *дифузійних збурень* та зосередженого впливу імунологічних препаратів, що вводяться в організм шляхом ін'єкцій чи за допомогою крапельниці. А в [3] такий підхід узагальнено для моделі протівірусної імунної відповіді щодо комплексного урахування зосереджених впливів та умов дифузійних збурень, температурної реакції організму і логістичної динаміки антигенів. Як відомо [1, 4], процес адсорбування патогенних елементів, на відміну від дії імунологічних засобів, має зовсім інший механізм та пов'язаний з дифузією цих елементів у мезо- та мікропори адсорбенту. У [5] представлена модифікація базової моделі інфекційного захворювання (наприклад, [6]), яка забезпечує урахування ефектів адсорбування антигенів при прогнозуванні динаміки вірусної інфекції в умовах дифузійних збурень та зосереджених впливів імунологічних засобів. А в [6]

такий підхід використано при узагальненні моделі вірусної інфекції для прогнозування комплексного керованого впливу адсорбційної та імунної терапії на розвиток імунної відповіді в умовах дифузійного збурення та температурної реакції організму.

Постановка задачі. Підвищення інтересу до *методів еферентної медицини*, що спостерігається в останні десятиліття, сприяв розробці великої кількості адсорбційних препаратів, які відрізняються як розміром частинок, так і особливостями їхньої поверхні, розміром пор, хімічною структурою. Значна частина адсорбентів не є специфічними до конкретних типів патогенних елементів. Вони вбирають та виводять різні хімічні сполуки, які здатні проникнути у їх пори. Таким чином, у випадку застосування неспецифічних адсорбентів матиме місце *конкурентна адсорбція*, що важливо враховувати при прогнозуванні ефектів відповідної терапії. Зазначимо, що питання математичного моделювання конкурентної адсорбції та дифузії багатьох газів у нанопористих кіберсистемах досліджувались, зокрема, у роботах [7, 8].

Метою даної роботи є узагальнення моделі інфекційного захворювання для прогнозування корекційного впливу на перебіг хвороби адсорбуючих лікарських засобів в умовах дифузійних збурень, температурної реакції організму та конкурентної адсорбції.

Узагальнення математичної моделі інфекційного захворювання для урахування конкурентної адсорбції. Для прогнозування динаміки вірусної інфекції з урахуванням особливостей 2-компонентної адсорбції узагальнено запропоновано в [5] модифікацію моделі інфекційного захворювання шляхом введення додаткових умов конкурентної адсорбційної рівноваги між елементами компонентів адсорбату. Відповідну динаміку інфекційного захворювання з урахуванням впливу адсорбційних препаратів в умовах дифузійних збурень та температурної реакції організму опишемо (для спрощення викладок) у простій канонічній області $G = \{(x, r, t) : -\infty < x < +\infty, 0 < r < R, t > 0\}$ такою сингулярно-збуреною знерозміреною системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= \omega^V + \beta(\theta)V - \gamma FV + \varepsilon D^V \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - u^* \cdot \varepsilon^2 D_*^W \left(\frac{\partial W}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}; \\ \frac{\partial W}{\partial t} &= u^* \cdot \varepsilon^2 D^W \left(\frac{\partial^2 W}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial W}{\partial r} \right); \\ \frac{\partial C}{\partial t} &= \xi(m) \cdot \alpha(\theta) \cdot F(t - \tau) \cdot V(t - \tau) - \mu_C (C - C^*) + \varepsilon^2 D^C \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}; \\ \frac{\partial F}{\partial t} &= \omega^F + \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) \cdot F + \varepsilon D^F \frac{\partial^2 F}{\partial x^2} - u^* \cdot \varepsilon^2 D_*^P \left(\frac{\partial P}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}; \\ \frac{\partial P}{\partial t} &= u^* \cdot \varepsilon^2 D^P \left(\frac{\partial^2 P}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial P}{\partial r} \right); \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \sigma \cdot V - \mu_m m + \varepsilon^2 D^m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2}; \\ \frac{\partial \theta}{\partial t} &= \alpha_\theta V F - \mu_\theta (\theta - \theta^*) + \varepsilon D^\theta \frac{\partial^2 \theta}{\partial x^2}, \end{aligned} \quad (1)$$

за умов

$$\begin{aligned} C(x, 0) &= C^0(x), \quad m(x, 0) = m^0(x), \quad \theta(x, 0) = \theta^0(x), \quad V(x, \tilde{t}) = V^0(x, \tilde{t}); \\ F(x, \tilde{t}) &= F^0(x, \tilde{t}), \quad -\tau \leq \tilde{t} \leq 0, \quad W(x, r, 0) = 0, \quad P(x, r, 0) = 0, \quad \frac{\partial W(x, 0, t)}{\partial r} = 0, \quad \frac{\partial P(x, 0, t)}{\partial r} = 0; \\ W(x, R, t) &= \frac{\kappa_V \cdot V(x, t)}{1 + \kappa_V \cdot V(x, t) + \kappa_F \cdot F(x, t)}, \quad P(x, R, t) = \frac{\kappa_F \cdot F(x, t)}{1 + \kappa_V \cdot V(x, t) + \kappa_F \cdot F(x, t)}, \end{aligned} \quad (2)$$

де $V(x, t)$, $F(x, t)$, $C(x, t)$, $m(x, t)$, $\theta(x, t)$ – відповідно концентрації антигенів, специфічних імунних агентів, імунологічних клітин, значення відносної характеристики ураження *органу-мішені* та температура в міжклітинному середовищі; $W(x, r, t)$, $P(x, r, t)$ – концентрації антигенів та специфічних імунних агентів у мезопорах частинок адсорбенту (будемо тут представляти їх кульками досить малого радіуса R); $\beta(\theta) = \beta_0 / (1 + \beta_1(\theta - \theta^*))$ – темп розмноження антигенів, що зменшується зі збільшенням температури організму, $\beta_1 = \text{const} > 0$; γ – коефіцієнт, що враховує результат взаємодії антигенів з імунними агентами; $\alpha(\theta) = \alpha_0 (1 + \alpha_1(\theta - \theta^*))$ – коефіцієнт стимулювання імунної системи, що лінійно залежить від температури організму.

му, $\alpha_1 = \text{const} > 0$; τ – запізнення в часі; μ_C – величина, зворотна до тривалості життя імунологічних клітин; C^* – рівень концентрації імунологічних клітин у здоровому організмі; ρ – швидкість виробництва власних імунних агентів однією імунологічною клітиною; μ_f – величина, зворотна 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; $\theta^*(x)$ – розподіл температури в здоровому організмі;

$$\alpha_\theta = \begin{cases} 0, & VF < (VF)^*; \\ \alpha_\theta^*, & VF \geq (VF)^*, \end{cases}$$

$(VF)^*$ – порогове значення VF – комплексів, при якому починається стимулювання процесу підвищення температури (тут приймається гіпотеза, що температура тіла залежить від концентрації VF – комплексів), $\alpha_\theta^* = \text{const} > 0$; μ_θ – швидкість відновлення підвищеної температури до рівня θ^* ; εD^V , εD^F , $\varepsilon^2 D^C$, $\varepsilon^2 D^m$, εD^θ – коефіцієнти дифузійного розсіювання відповідно антигенів, імунних агентів, імунологічних та уражених клітин, теплопровідності у міжклітинному середовищі; $\varepsilon^2 D^W$, $\varepsilon^2 D^P$ – коефіцієнти дифузійного перерозподілу відповідно антигенів та імунних агентів у мезопорах частинок сорбенту; $\varepsilon^2 D_*^W$, $\varepsilon^2 D_*^P$ – коефіцієнти, що характеризують вплив дифузійного перерозподілу антигенів та імунних агентів у мезопорах частинок сорбенту на їх дифузійне розсіювання у міжклітинному середовищі організму; ε – малий параметр, який характеризує малий вплив відповідних компонент у порівнянні з іншими складовими процесу; κ_V , κ_F – константи адсорбційної рівноваги відповідно антигенів та імунних агентів [5, 7, 8]; $C^0(x)$, $m^0(x)$, $\theta^0(x)$, $V^0(x, \tilde{t})$, $F^0(x, \tilde{t})$ – обмежені достатньо гладкі функції, які забезпечують коректність постановки задачі в даній області. Тут монотонно спадна неперервно-диференційована функція $\xi(m)$ призначена для урахування ефекту зниження продуктивності виробництва власних імунних агентів при значному ураженні органу-мішені ($0 \leq \xi \leq 1$, $\xi(0) = 1$, $\xi(1) = 0$). Функції $\omega^V(x, t)$, $\omega^F(x, t)$ описують зосереджені у просторі і часі зміни відповідно концентрацій антигенів та імунних агентів [2, 3, 5, 6], а функція $u^*(t)$, яку представимо у вигляді:

$$u^*(t) = \sum_{l=1}^{n^*} \left(e^{\delta_l^*(t-t_l^*)} / \left(1 + e^{\delta_l^*(t-t_l^*)} \right) \right),$$

забезпечує «запуск» процесу адсорбції у визначені моменти часу. Розглядаємо випадок, коли дифузійні компоненти процесу вносять досить малий вклад у порівнянні з іншими домінуючими чинниками, а вклад компонентів масообміну (потоків в мікрочастинки адсорбенту) є ще на порядок меншим. Це приводить до появи малих параметрів ε та ε^2 при відповідних членах у певним чином знерозміреній задачі (1) – (2) (наприклад, [2]).

Поетапна процедура чисельно-асимптотичного наближення розв’язку модельної задачі. Для побудови обчислювальної процедури знаходження розв’язку модельної задачі із запізненням скористаємось ідеями *покрокових методів* та представимо його, аналогічно до [2, 3, 5, 6], у вигляді послідовності розв’язків відповідних задач без запізнення на проміжках $k\tau \leq t \leq (k+1)\tau$ ($k = 0, 1, \dots$):

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

$$\frac{\partial \theta_{(k)}}{\partial t} = \alpha_{\theta} V_{(k)} F_{(k)} - \mu_{\theta} (\theta_{(k)} - \theta^*) + \varepsilon D^{\theta} \frac{\partial^2 \theta_{(k)}}{\partial x^2}, \quad (3)$$

за умов:

$$\begin{aligned} C_{(k)}(x, k\tau) &= C_{(k-1)}(x, k\tau), \quad m_{(k)}(x, k\tau) = m_{(k-1)}(x, k\tau), \quad \theta_{(k)}(x, k\tau) = \theta_{(k-1)}(x, k\tau), \quad V_{(k)}(x, k\tau) = V_{(k-1)}(x, k\tau); \\ F_{(k)}(x, k\tau) &= F_{(k-1)}(x, k\tau), \quad W_{(k)}(x, r, k\tau) = W_{(k-1)}(x, r, k\tau), \quad P_{(k)}(x, r, k\tau) = P_{(k-1)}(x, r, k\tau), \quad \frac{\partial W_{(k)}(x, 0, t)}{\partial r} = 0; \\ \frac{\partial P_{(k)}(x, 0, t)}{\partial r} &= 0, \quad W_{(k)}(x, R, t) = \frac{\kappa_V \cdot V_{(k)}(x, t)}{1 + \kappa_V \cdot V_{(k)}(x, t) + \kappa_F \cdot F_{(k)}(x, t)}, \quad P_{(k)}(x, R, t) = \frac{\kappa_F \cdot F_{(k)}(x, t)}{1 + \kappa_V \cdot V_{(k)}(x, t) + \kappa_F \cdot F_{(k)}(x, t)}, \end{aligned} \quad (4)$$

де

$$\begin{aligned} C_{(-1)}(x, 0) &= C^0(x); \quad m_{(-1)}(x, 0) = m^0(x); \quad \theta_{(-1)}(x, 0) = \theta^0(x); \quad V_{(-1)}(x, 0) = V^0(x, 0); \quad F_{(-1)}(x, 0) = F^0(x, 0); \\ W_{(-1)}(x, r, 0) &= 0; \quad P_{(-1)}(x, r, 0) = 0; \quad \Psi_{(0)} = F^0(x, t - \tau) V^0(x, t - \tau); \quad \Psi_{(k)} = F_{(k-1)}(x, t - \tau) V_{(k-1)}(x, t - \tau) \quad (k = 1, 2, \dots). \end{aligned}$$

При цьому потрібний рівень гладкості такого розв'язку у моменти часу $\tau, 2\tau, \dots$ забезпечимо шляхом накладання додаткових умов узгодження [2, 3, 5, 6].

Далі, для наближення розв'язків отриманих сингулярно збурених задач (3) – (4), як і в [5, 6], скористаємось методом збурень та формально представимо їх у вигляді асимптотичних рядів:

$$\begin{aligned} V_{(k)} &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i V_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^V(x, t, \varepsilon); \quad C_{(k)} = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i C_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^C(x, t, \varepsilon); \\ F_{(k)} &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i F_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^F(x, t, \varepsilon); \quad m_{(k)} = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i m_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^m(x, t, \varepsilon); \\ \theta_{(k)} &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i \theta_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^{\theta}(x, t, \varepsilon); \quad W_{(k)} = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i W_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^W(x, t, \varepsilon); \\ P_{(k)} &= \sum_{i=0}^n \varepsilon^i P_{(k,i)}(x, t) + R_{(k,n)}^P(x, t, \varepsilon), \end{aligned}$$

де $V_{(k,i)}(x, t)$, $C_{(k,i)}(x, t)$, $F_{(k,i)}(x, t)$, $m_{(k,i)}(x, t)$, $\theta_{(k,i)}(x, t)$, $W_{(k,i)}(x, t)$, $P_{(k,i)}(x, t)$ – члени асимптотики (шукані функції); $R_{(k,n)}^V(x, t, \varepsilon)$, $R_{(k,n)}^C(x, t, \varepsilon)$, $R_{(k,n)}^F(x, t, \varepsilon)$, $R_{(k,n)}^m(x, t, \varepsilon)$, $R_{(k,n)}^{\theta}(x, t, \varepsilon)$, $R_{(k,n)}^W(x, t, \varepsilon)$, $R_{(k,n)}^P(x, t, \varepsilon)$ – відповідні залишкові члени. Також, зважаючи на малі розміри адсорбційних частинок, здійснимо регуляризуюче перетворення $\tilde{r} = r/\varepsilon$ ($0 \leq \tilde{r} \leq \tilde{R} = R/\varepsilon$) [5]. Після реалізації стандартної «процедури прирівнювання» [2, 3, 5], у випадку, наприклад, $\xi(m) = 1$ отримуємо такі вироджені щодо вихідних (3) – (4) задачі для знаходження функцій $V_{(k,0)}$, $C_{(k,0)}$, $F_{(k,0)}$, $m_{(k,0)}$, $\theta_{(k,0)}$, $W_{(k,0)}$, $P_{(k,0)}$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_{(k,0)}}{\partial t} &= \omega_{(k)}^V + B_0 V_{(k,0)} - \gamma V_{(k,0)} F_{(k,0)}, \\ \frac{\partial W_{(k,0)}}{\partial t} &= u_{(k)}^* \cdot D^W \left(\frac{\partial^2 W_{(k,0)}}{\partial \tilde{r}^2} + \frac{2}{\tilde{r}} \frac{\partial W_{(k,0)}}{\partial \tilde{r}} \right), \\ \frac{\partial C_{(k,0)}}{\partial t} &= \alpha_0 (1 + \alpha_1 (\theta_{(k,0)} - \theta^*)) \Psi_{(k)} - \mu_C (C_{(k,0)} - C^*), \\ \frac{\partial F_{(k,0)}}{\partial t} &= \omega_{(k)}^F + \rho C_{(k,0)} - \mu_f F_{(k,0)} - \eta \gamma V_{(k,0)} F_{(k,0)}, \\ \frac{\partial P_{(k,0)}}{\partial t} &= u_{(k)}^* \cdot D^P \left(\frac{\partial^2 P_{(k,0)}}{\partial \tilde{r}^2} + \frac{2}{\tilde{r}} \frac{\partial P_{(k,0)}}{\partial \tilde{r}} \right), \\ \frac{\partial m_{(k,0)}}{\partial t} &= \sigma V_{(k,0)} - \mu_m m_{(k,0)}, \\ \frac{\partial \theta_{(k,0)}}{\partial t} &= \alpha_{\theta} V_{(k,0)} F_{(k,0)} - \mu_{\theta} (\theta_{(k,0)} - \theta^*); \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} C_{(k,0)}(x, k\tau) &= C_{(k-1)}(x, k\tau), \quad m_{(k,0)}(x, k\tau) = m_{(k-1)}(x, k\tau), \quad \theta_{(k,0)}(x, k\tau) = \theta_{(k-1)}(x, k\tau), \\ V_{(k,0)}(x, k\tau) &= V_{(k-1)}(x, k\tau), \quad F_{(k,0)}(x, k\tau) = F_{(k-1)}(x, k\tau), \quad W_{(k,0)}(x, r, k\tau) = W_{(k-1)}(x, r, k\tau), \\ P_{(k,0)}(x, r, k\tau) &= P_{(k-1)}(x, r, k\tau), \quad W_{(k,0)}(x, \tilde{R}, t) = \frac{\kappa_V \cdot V_{(k,0)}(x, t)}{1 + \kappa_V \cdot V_{(k,0)}(x, t) + \kappa_F \cdot F_{(k,0)}(x, t)}, \end{aligned}$$

$$P_{(k,0)}(x, \tilde{R}, t) = \frac{\kappa_F \cdot F_{(k,0)}(x, t)}{1 + \kappa_V \cdot V_{(k,0)}(x, t) + \kappa_F \cdot F_{(k,0)}(x, t)}, \quad \frac{\partial W_{(k,0)}(x, 0, t)}{\partial r} = 0, \quad \frac{\partial P_{(k,0)}(x, 0, t)}{\partial r} = 0, \quad (6)$$

де $B_0 = \beta_0 / (1 + \beta_1(\theta_{(k,0)} - \theta^*))$. А задачі для знаходження поправок розв'язку задачі (5) – (6), які забезпечують урахування ефектів дифузійного розсіювання діючих чинників у міжклітинному середовищі та конкурентну адсорбцію антигенів і імунних агентів, матимуть вигляд:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_{(k,s)}}{\partial t} &= (B_0 V_{(k,s)} + B_s V_{(k,0)}) - \gamma (V_{(k,0)} F_{(k,s)} + V_{(k,s)} F_{(k,0)}) + \Phi_{(k,s)}^V, \\ \frac{\partial W_{(k,s)}}{\partial t} &= u_{(k)}^* \cdot D^W \left(\frac{\partial^2 W_{(k,s)}}{\partial \tilde{r}^2} + \frac{2}{\tilde{r}} \frac{\partial W_{(k,s)}}{\partial \tilde{r}} \right), \\ \frac{\partial C_{(k,s)}}{\partial t} &= \alpha_0 \alpha_1 \theta_{(k,s)} \Psi_{(k)} - \mu_C C_{(k,s)} + \Phi_{(k,s)}^C, \\ \frac{\partial F_{(k,s)}}{\partial t} &= \rho C_{(k,s)} - \mu_f F_{(k,s)} - \eta \gamma (V_{(k,0)} F_{(k,s)} + V_{(k,s)} F_{(k,0)}) + \Phi_{(k,s)}^F, \\ \frac{\partial P_{(k,s)}}{\partial t} &= u_{(k)}^* \cdot D^P \left(\frac{\partial^2 P_{(k,s)}}{\partial \tilde{r}^2} + \frac{2}{\tilde{r}} \frac{\partial P_{(k,s)}}{\partial \tilde{r}} \right), \\ \frac{\partial m_{(k,s)}}{\partial t} &= \sigma V_{(k,s)} - \mu_m m_{(k,s)} + \Phi_{(k,s)}^m, \\ \frac{\partial \theta_{(k,s)}}{\partial t} &= \alpha_\theta (V_{(k,0)} F_{(k,s)} + V_{(k,s)} F_{(k,0)}) - \mu_\theta \theta_{(k,s)} + \Phi_{(k,s)}^\theta; \end{aligned} \quad (7)$$

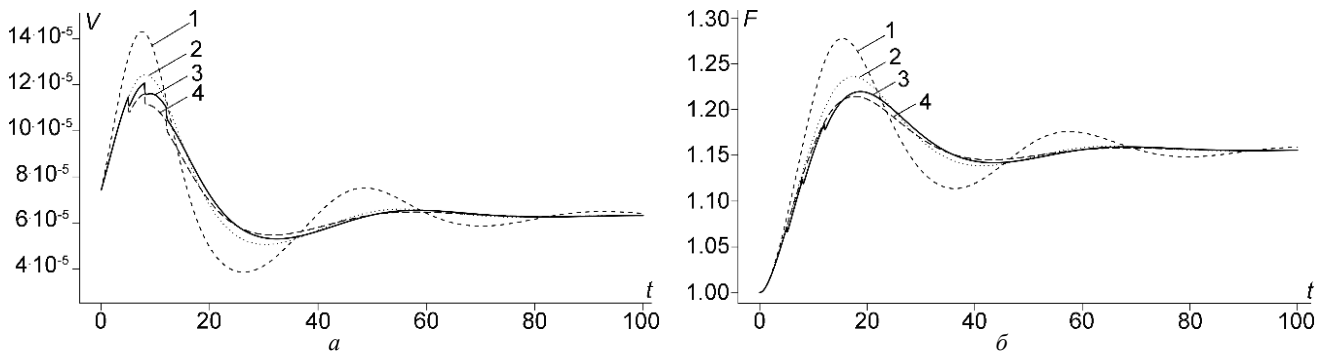


Рис. 1 – Динаміка антигенів – а та імунних агентів – б при: $\varepsilon D^V = \varepsilon^2 D_*^W = \varepsilon^2 D_*^P = 0$ (криві 1); $\varepsilon D^V = 0.02$, $\varepsilon^2 D_*^W = 0$ і $\varepsilon^2 D_*^P = 0$ (криві 2); $\varepsilon D^V = 0.02$, $\varepsilon^2 D_*^W = 5 \cdot 10^{-3}$ і $\varepsilon^2 D_*^P = 0$ (криві 3); $\varepsilon D^V = 0.02$, $\varepsilon^2 D_*^W = 5 \cdot 10^{-3}$ і $\varepsilon^2 D_*^P = 10^{-3}$ (криві 4).

$$C_{(k,s)}(x, k\tau) = 0, \quad m_{(k,s)}(x, k\tau) = 0, \quad \theta_{(k,s)}(x, k\tau) = 0, \quad V_{(k,s)}(x, k\tau) = 0, \quad F_{(k,s)}(x, k\tau) = 0;$$

$$W_{(k,s)}(x, r, k\tau) = 0, \quad P_{(k,s)}(x, r, k\tau) = 0, \quad \frac{\partial W_{(k,s)}(x, 0, t)}{\partial r} = 0, \quad \frac{\partial P_{(k,s)}(x, 0, t)}{\partial r} = 0;$$

$$W_{(k,s)}(x, \tilde{R}, t) = \frac{\kappa_V \cdot V_{(k,s)}(x, t)}{1 + \kappa_V \cdot V_{(k,s)}(x, t) + \kappa_F \cdot F_{(k,s)}(x, t)}, \quad P_{(k,s)}(x, \tilde{R}, t) = \frac{\kappa_F \cdot F_{(k,s)}(x, t)}{1 + \kappa_V \cdot V_{(k,s)}(x, t) + \kappa_F \cdot F_{(k,s)}(x, t)}, \quad (8)$$

де

$$\Phi_{(k,1)}^V = D^V \frac{\partial^2 V_{(k,0)}}{\partial x^2}; \quad \Phi_{(k,1)}^C = 0; \quad \Phi_{(k,1)}^F = D^F \frac{\partial^2 F_{(k,0)}}{\partial x^2}; \quad \Phi_{(k,1)}^m = 0; \quad \Phi_{(k,1)}^\theta = D^\theta \frac{\partial^2 \theta_{(k,0)}}{\partial x^2};$$

$$\Phi_{(k,s)}^V = \sum_{r=1}^{s-1} B_r V_{(k,s-r)} - \gamma \sum_{r=1}^{s-1} V_{(k,r)} F_{(k,s-r)} + D^V \frac{\partial^2 V_{(k,s-1)}}{\partial x^2} - u_{(k)}^* \cdot D_*^W \left(\frac{\partial W_{(k,s-2)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}; \quad \Phi_{(k,s)}^C = D^C \frac{\partial^2 C_{(k,s-2)}}{\partial x^2};$$

$$\Phi_{(k,s)}^F = D^F \frac{\partial^2 F_{(k,s-1)}}{\partial x^2} - \eta \gamma \sum_{r=1}^{s-1} V_{(k,r)} F_{(k,s-r)} - u_{(k)}^* \cdot D_*^P \left(\frac{\partial P_{(k,s-1)}}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}; \quad \Phi_{(k,s)}^m = D^m \frac{\partial^2 m_{(k,s-2)}}{\partial x^2};$$

$$\Phi_{(k,s)}^\theta = D^\theta \frac{\partial^2 \theta_{(k,s-1)}}{\partial x^2} + \alpha_\theta \sum_{r=1}^{s-1} V_{(k,r)} F_{(k,s-r)} \quad (s = 2, 3, \dots); \quad B_r = -\beta_1 \sum_{j=0}^{r-1} \theta_{(k,r-j)} B_j / (1 + \beta_1(\theta_{(k,0)} - \theta^*)).$$

Розв'язки задач (5) – (6) та (7) – (8) на кожному проміжку $(k-1)\tau \leq t \leq k\tau$, $k = 1, 2, \dots$ знаходимо послідовно чисельними методами (наприклад, *методами Рунге – Кутти*), використовуючи вже відомі розв'язки відповідних задач на попередніх часових етапах. Просторово-часові проміжки збіжності отриманих розв'язків встановлюємо аналогічно до [2, 3, 5].

Результати числових експериментів. Як відомо [1, 4], застосування адсорбційних засобів під час інфекційного захворювання дає можливість задіяти додатковий механізм для знешкодження та виведення з організму вірусних елементів, що, в свою чергу, забезпечує як зниження гостроти протікання хвороби, так і підвищення ефективності лікувальної дії, наприклад, різного роду імунологічних препаратів. З іншого боку, як вже зазначалось вище, адсорбційні засоби, як правило, не є специфічними до конкретних типів вірусних елементів, а тому можуть поглинати також імунні агенти, знижуючи тим самим потужність імунної відповіді. Урахування таких ефектів є важливим при формуванні програм лікування із комплексним застосуванням, наприклад, адсорбційної та імунологічної терапії. Власне на дослідженні особливостей впливу конкурентної адсорбції на прогнозну динаміку інфекційного захворювання в умовах температурної реакції організму і були орієнтовані комп'ютерні експерименти.

На рис. 1 продемонстровано прогнозні графіки динаміки антигенів (рис. 1, *a*) та імунних агентів (рис. 1, *b*) з розвитком хронічної форми інфекційного захворювання в епіцентрі зараження для різних модельних ситуацій: без урахування дифузійного розсіювання діючих чинників та відсутності адсорбції (криві 1); з урахуванням ефекту дифузійного розсіювання та відсутності адсорбції (криві 2); з урахуванням дифузійного розсіювання та ефекту адсорбційного поглинання лише антигенів (криві 3); з урахуванням дифузійного розсіювання та умов конкурентної адсорбції антигенів і імунних агентів (криві 4). Під час комп'ютерного моделювання для параметрів використані значення, які отримані в [1] та були далі необхідним чином перетворені у результаті застосування процедури знерозмірення: $\beta_0 = 1$, $\beta_1 = 10$; $\gamma = 0.8$; $\mu_c = 0.5$; $\alpha_0 = 1000$, $\alpha_1 = 25$; $C^* = 1$; $\rho = 0.17$; $\mu_f = 0.17$; $\eta = 10$; $\sigma = 10$; $\mu_m = 0.12$; $\theta^* = 1$; $\alpha_\theta = 20$; $\mu_\theta = 0.16$. Тут початок дії механізму адсорбційного поглинання антигенів та імунних агентів (прогнозне «введення» в організм адсорбційних засобів) моделювався у моменти часу $t_1^* = 5$, $t_2^* = 8$ і $t_3^* = 12$ (криві 3, 4). Як і очікувалось, найменший рівень максимальної концентрації антигенів отримано у випадку, коли прогнозування здійснювалось з урахуванням ефектів дифузійного розсіювання та неконкурентної адсорбції лише антигенів. При цьому у ситуації прогнозування динаміки інфекційного захворювання в умовах поглинання адсорбентом як вірусних елементів, так і імунних агентів таке зниження максимального значення концентрації антигенів очікувано було меншим, що засвідчує модельний вплив ефекту конкурентної адсорбції. Представлені тут результати комп'ютерного моделювання також підтверджують доцільність застосування адсорбційних засобів як додаткового механізму нейтралізації вірусних елементів, проте у випадку прогнозування бажаного терапевтичного ефекту при комплексному застосуванні адсорбентів та імунологічних препаратів важливим є урахування особливостей конкурентної адсорбції антигенів та імунних агентів.

Висновки. У роботі представлено узагальнення моделі інфекційного захворювання для урахування ефектів конкурентної адсорбції антигенів та імунних агентів в умовах дифузійних збурень та температурної реакції організму. На основі синтезу ідей покрокових методів, асимптотичних та чисельних методів сконструйовано ефективну обчислювальну технологію поетапного наближення розв'язку вихідної сингулярно збуреної модельної задачі із запізненням.

Наведені результати комп'ютерних експериментів демонструють особливості зниження прогнозної кількості антигенів внаслідок їх конкурентної адсорбції разом з імунними агентами. Показано, що урахування здатності неспецифічних адсорбентів до поглинання та виведення з організму як антигенів, так і імунних агентів призводить до певного прогнозного зниження ефективності застосування відповідної терапії. Підкреслено, що наявність інструментарію, який забезпечує можливість прогнозування динаміки захворювання з урахуванням, зокрема, особливостей дії конкурентної адсорбції, є важливим для створення експертних систем прийняття рішень щодо формування раціональних програм лікування із комплексним застосуванням процедур адсорбційної та імунологічної терапії.

У **перспективі** передбачається адаптація та розширення меж застосування представленого підходу для урахування умов конвекції, гетеродифузії, змішаних інфекцій та біостимуляції. Також перспективним є застосування більш складних форм функціональної залежності $\xi(m)$, яка забезпечує урахування ефекту зниження продуктивності виробництва імунних агентів при значному ураженні органу-мішені, а також умов квазіперіодичного введення адсорбційних препаратів.

Список літератури

1. Сорбенты и их клиническое применение / Под ред. К. Джордано. – Киев : Вища школа, 1989. – 400 с.
2. Барановський С. В., Бомба А. Я., Ляшко С. І. Прийняття рішень при моделюванні динаміки інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень та зосереджених впливів // Проблеми керування та інформатики. – 2021. – № 3. – С. 115 – 129. DOI: 10.34229/1028-0979-2021-3-10.
3. 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 // Cybernetics and Systems Analysis. – 2022. – Vol. 58. – No. 4. – P. 576 – 592. DOI: 10.1007/s10559-022-00491-w.
4. Геращенко І. І. Ентеросорбенти: лікарські засоби і дієтичні добавки. – К. : НАН України, ІХП ім. О.О. Чуйка, 2014. – 250 с.
5. Baranovsky S. V., Bomba A. Ya. Generalizing the infectious disease model to account for sorption therapy in conditions of diffusion disorders // Cybernetics and Systems Analysis. – 2023. – Vol. 59. – No. 4. – P. 601 – 611. DOI: 10.1007/s10559-023-00595-x.
6. Барановський С. В., Бомба А. Я. Автоматизоване управління імунною відповіддю на збудників інфекційного захворювання // Штучний інтелект. – 2023. – 28 (3). – С. 10 – 17. DOI: 10.15407/jai2023.03.010.
7. Petryk M., Ivanchov M., Leclerc S., Canet D., Fraissard J. Competitive adsorption and diffusion of gases in a microporous solid // Zeolites – New Challenges. Margeta K., Farkas A. (Eds.). London: IntechOpen. – 2019. – P. 1 – 23. DOI: 10.5772/intechopen.77482.
8. Petryk M. R., Boyko I. V., Khimich O. M. High-Performance Supercomputer Technologies of Simulation and Identification of Nanoporous Systems with Feedback for n-Component Competitive Adsorption. // Cybernetics and Systems Analysis. – Vol. 57. – 2021. – P. 316 – 328. DOI: 10.1007/s10559-021-00357-7.

References (transliterated)

1. Sorbenty i ikh klinicheskoe primenenie [Sorbents and their clinical use]. Pod red. K. Dzhordano. Kiev, Vyshha shkola Publ., 1989. 400 p.
2. Baranovsky S. V., Bomba A. Ya., Lyashko S. I. Prynyattya rishen' pry modelyuvanni dynamiky infektsiynogo zakhvoryuvannya z urakhuvannyam dyfuziynykh zburen' ta zoseredzhenykh vplyviv [Decision-making when modeling the dynamics of infectious disease with taking into account diffusion perturbations and concentrated effects]. *Problemy keruvannya ta informatyky* [Problems of control and informatics]. 2021, no. 3, pp. 115–129. DOI: 10.34229/1028-0979-2021-3-10.
3. 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. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2022, vol. 58, no. 4, pp. 576–592. DOI: 10.1007/s10559-022-00491-w.
4. Herashhenko I. I. *Enterosorbenty: likars'ki zasoby i dietychni dobavky* [Enterosorbents: medicine and dietary supplements]. Kyiv, NAN Ukrainy, IKHP im. O.O. Chuyka Publ., 2014. 250 p.
5. Baranovsky S. V., Bomba A. Ya. Generalizing the infectious disease model to account for sorption therapy in conditions of diffusion disorders. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2023, vol. 59, no. 4, pp. 601–611. DOI: 10.1007/s10559-023-00595-x.
6. Baranovsky S. V., Bomba A. Ya. Avtomatyzovane upravlinnya immunoyu vidpoviddyu na zbudnykiv infektsiynogo zakhvoryuvannya [Automated control of immune response to infectious disease agents]. *Shtuchnyy intelekt* [Artificial intelligence]. 2023, no. 28 (3), pp. 10–17.
7. Petryk M., Ivanchov M., Leclerc S., Canet D., Fraissard J. Competitive adsorption and diffusion of gases in a microporous solid. *Zeolites – New Challenges*. Margeta K., Farkas A. (Eds.). London, IntechOpen. 2019, pp. 1–23. DOI: 10.5772/intechopen.77482.
8. Petryk M. R., Boyko I. V., Khimich O. M. High-Performance Supercomputer Technologies of Simulation and Identification of Nanoporous Systems with Feedback for n-Component Competitive Adsorption. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2021, vol. 57, pp. 316–328. DOI: 10.1007/s10559-021-00357-7.

Надійшла (received) 28.03.2024

Відомості про авторів / 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.

Baranovsky Serhii Vitaliiovich – 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.