

ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

И.П. Болодурина, Ю.П. Луговскова

Предложена управляемая модель, позволяющая исследовать защитные механизмы организма человека. Поставлена оптимизационная задача, описанная системой нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом и разрывной правой частью, и предложен алгоритм её решения. Показано, что предложенная модель и решение оптимизационной задачи позволяют выявить закономерности течения и исход различных форм заболеваний, лучше понять факторы, определяющие характер реагирования иммунной системы на различные антигены, найти оптимальные программы лечения.

Ключевые слова: иммунитет, иммунная система, математическая модель.

ВВЕДЕНИЕ

Математические модели иммунных защитных механизмов организма человека при инфекционных заболеваниях представляют собой системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом [1–6], позволяющие выявлять характеристики, определяющие течение и исход различных форм заболеваний. Знание закономерностей процессов, происходящих в иммунной системе человека, позволяет управлять улучшением ее работы. Критериями эффективности защиты организма могут быть: уровень смертности, вызванный инфекционными микроорганизмами, тяжесть заболевания или его длительность. К наиболее общим критериям иммунной защиты, рассматриваемым в работе, относятся скорость повреждения организма и энергетическая цена заболевания, для минимизации которых вводится управление иммунной системой путем биостимуляции (введением антигенов, способствующих повышению их концентрации в организме) и иммунотерапии (введением готовых иммуноглобулинов или донорских антител). Для поиска оптимального управления и формирования оптимальной программы лечения инфекционного заболевания предложен вариационный вычислительный метод, позволяющий оперативно дать предварительное заключение об эффективности

выбранной стратегии лечения и описать ее воздействие на организм.

1. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ

Исходные принципы математического моделирования иммунного ответа были сформулированы академиком Г.И. Марчуком при построении базовой модели инфекционного заболевания в 1975 г. [1, 3]. Данная модель описывает фундаментальные механизмы иммунной защиты (рис. 1), сформулированные в клонально-селекционной теории Ф. Бернета.

При формировании базовой модели иммунной защиты примем во внимание следующие положения иммунологии:

— в организме предсуществует ненулевой уровень иммунокомпетентных клеток со своими рецепторами — антителами, специфичными ко все-

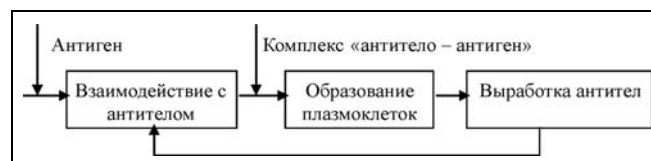


Рис. 1. Простейший механизм иммунной реакции



возможным антигенам, свободно циркулирующим как внутри клеток, так и вне клеток — в лимфе и плазме крови;

— малая доза антигенов, попадая в организм, начинает размножаться в клетках органа-мишени, поражая его;

— часть антигенов сбрасывается в кровь, где сталкивается с рецепторами иммунокомпетентных клеток — с антителами, образуя комплексы «анти-тело — антиген», поглощающиеся антителообразующими клетками и стимулирующие иммунную систему;

— спустя время τ после стимуляции пропорционально числу комплексов «анти-тело — антиген» в организме формируются плазматические клетки, вырабатывающие антитела, специфичные к соответствующим антигенам;

— число плазматических клеток и антител уменьшается, помимо описанных причин, из-за их старения;

— число плазматических клеток, образовавшихся в ответ на антигенную стимуляцию, зависит от жизнеспособности поражённого органа: чем больше поражение этого органа, тем меньше выход плазматических клеток из-за возникающей недостаточности, влияющей на активность иммунной защиты;

— процесс регенерации тканей органа-мишени запускается в ответ на повреждение.

В соответствии с этими положениями и представлениями о динамике иммунного ответа введем следующие переменные модели, являющиеся непрерывными функциями: $V = V(t)$ — концентрация размножающихся антигенов (патогенов) в поражённой части органа-мишени, [част./мл]; $C = C(t)$ — концентрация антиген-специфических лимфоцитов (носителей и продуцентов антител) в лимфоидной ткани, [клет./мл]; $F = F(t)$ — концентрация антител (молекул иммунной природы — иммуноглобулинов, рецепторов иммунокомпетентных клеток и др. — нейтрализующих антигены) в крови, [част./мл]; $m = m(t)$ — доля разрушенных антигеном клеток в поражённой части органа-мишени, влияющая на ослабление жизнедеятельности организма в ходе заболевания, связанного с уменьшением активности органов, обеспечивающих поставку иммунологического материала: лейкоцитов, лимфоцитов, антител и др., необходимых для борьбы с размножающимися антигенами.

Математическая модель инфекционного заболевания строится на основе соотношений баланса для каждой из зависимых переменных, в предположении, что «организм» описывается однородным замкнутым объемом, в котором все компоненты процесса равномерно перемешаны. Описывая изменение численности клеточных популяций, участвующих в процессе иммунного ответа на отрезке

времени $[t^0, T]$, где $t^0 = 0$ — момент инфицирования, с учетом повреждения и регенерации органов, перейдем к системе нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом и разрывной правой частью, записанных в нормальной форме Коши

$$\frac{dV}{dt} = \beta V - \gamma FV,$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F,$$

$$\frac{dC}{dt} = \xi(m) \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_c (C - C^*),$$

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m \quad (1)$$

с начальными условиями

$$V(0) = V^0, \quad F(0) = F^0, \quad C(0) = C^0, \quad m(0) = m^0 \quad (2)$$

и фазовыми ограничениями

$$V(t) \geq 0, \quad F(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad m(t) \geq 0, \quad (3)$$

где $\beta > 0$ — скорость (темп) размножения антигенов; $\gamma > 0$ — коэффициент, учитывающий вероятность встречи вирусов с антителами и силу их взаимодействия; $\alpha > 0$ — коэффициент стимуляции иммунной системы; $\rho > 0$ — скорость производства антител одной плазматической клеткой; $\mu_c, \mu_f > 0$ — величины, обратные продолжительности жизни плазматических клеток и антител соответственно; $\eta > 0$ — число антител, необходимое для нейтрализации одного вируса; $\sigma > 0$ — скорость (темп) поражения органа; $\mu_m > 0$ — скорость восстановления массы поражённого органа; $C^* > 0$ — предсуществующий уровень иммунокомпетентных клеток (плазматических); $\tau > 0$ — время, необходимое для формирования каскада плазматических клеток; $\xi(m)$ — невозрастающая неотрицательная функция, учитывающая нарушение нормальной работы иммунной системы вследствие значительного поражения органа

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < 0,1, \\ (1 - m) \frac{10}{9}, & 0,1 \leq m \leq 1. \end{cases}$$

Модель (1)—(3) описывает общие закономерности, присущие всем инфекционным заболеваниям. Фактически эта модель определяет вид зависимости тяжести и исхода инфекции от характеристик иммунитета и свойств антигена.

Значения параметров модели (1)—(3) (табл. 1) определены согласно соотношениям, полученным в работе [3], на основе качественного исследования базовой модели иммунного ответа и уточнены

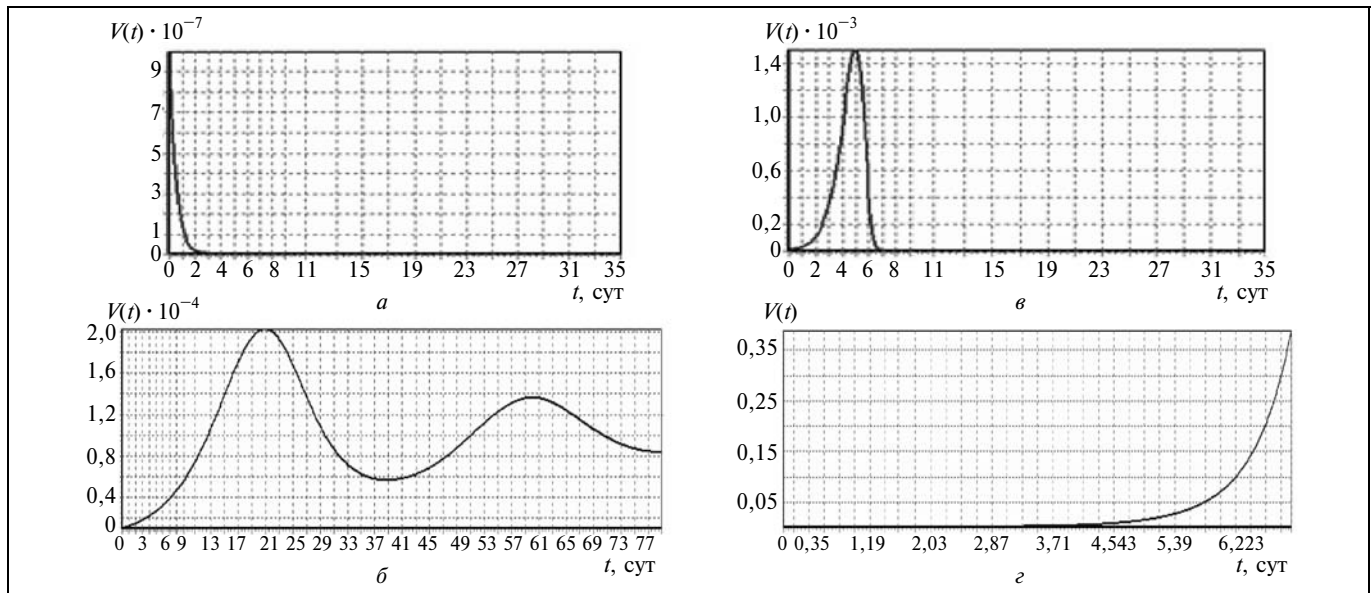


Рис. 2. Динамика изменения концентрации антигенов $V(t)$ при различных формах заболевания: a — субклиническая; b — хроническая; v — острая; z — с возможным летальным исходом

в ходе вычислительных экспериментов по настройке модели на данные обобщенной картины заболевания. Часть параметров модели (μ_f , μ_c , ρ) определяются из известных медицинских данных,

Таблица 1

Значения параметров модели противoinфекционной защиты при различных формах заболевания

Параметр	Значения при различных формах заболевания				Размерность
	Субклиническая	Острая	Хроническая	Летальный исход	
β	8	2	1	2	сут ⁻¹
γ	10	0,8			$\frac{\text{мл}}{\text{част.} \cdot \text{сут}}$
α	10 000		1000	10 000	$\frac{\text{клет.} \cdot \text{мл}}{\text{част.} \cdot \text{молек.} \cdot \text{сут}}$
μ_c	0,5				сут ⁻¹
ρ	0,17				$\frac{\text{молек.}}{\text{клет.} \cdot \text{сут}}$
η	10				молек./част.
μ_f	0,17			0,5	сут ⁻¹
σ	10			700	$\frac{\text{мл}}{\text{част.} \cdot \text{сут}}$
μ_m	0,12				сут ⁻¹
C^*	1				клет./мл
τ	0,5				сут

часть остаются «свободными», что дает возможность добиться достаточно хорошего совпадения теоретических кривых с соответствующими экспериментальными зависимостями, определяющими вид заболевания и иммунный статус больного.

Модель (1)–(3) допускает два устойчивых типа стационарных решений. Первое решение $V(t) = 0$, $F(t) = F^*$, $C(t) = C^*$, $m(t) = 0$ интерпретируется как состояние здорового организма, где F^* , C^* соответствуют иммунологическому статусу здорового человека. Второе решение, которое характеризуется достаточно малым ненулевым числом антигенов в условиях достаточно сильной иммунной системы, интерпретируется как вялая хроническая форма заболевания.

Исследование характера изменения концентрации антигенов, полученного при интегрировании уравнений модели иммунного ответа (1) с учетом начальных данных (2), уровень концентрации которых служит основным показателем динамики болезни и работоспособности иммунной системы, позволило выделить четыре качественно различных типа нестационарных решений, интерпретируемых как четыре основные формы протекания инфекционного заболевания: субклиническая форма, острая форма с выздоровлением, острая форма с летальным исходом, хроническая форма. При этом достижение множества состояний, при которых $V(t) \leq \delta$, где $\delta > 0$ — достаточно малое число, интерпретируется в рамках модели как выздоровление.

На рис. 2 представлена динамика изменения концентрации антигенов, отражающая естествен-



ное течение различных форм заболеваний. Результаты получены в ходе качественного и численного анализа протекания первичного инфекционного заболевания на интервале $T = 100$ сут при начальных условиях $V(0) = 10^{-6}$, $C(0) = 1$, $F(0) = 1$, $m(0) = 0$ в зависимости от значений параметров (см. табл. 1).

2. ФОРМИРОВАНИЕ УПРАВЛЯЕМОЙ МОДЕЛИ

Знание закономерностей иммунного ответа на возникновение заболевания позволяет управлять иммунной системой в целях улучшения ее работы. В качестве управления, регулирующего интенсивность процессов иммунного ответа и способствующего ускоренному восстановлению пораженных органов и тканей, выступают используемые при лечении средства — внешнее управление, а также вырабатываемые самим организмом различные гормоны и медиаторы — внутреннее управление.

На основе базовой модели инфекционного заболевания (1) построим управляемую модель, исходя из следующих предположений:

— управлением в модели является применение при лечении медицинских препаратов, т. е. осуществляется внешнее управление путем введения дополнительных членов в правые части уравнений модели (1).

— определенный вид управления характерен для конкретной формы заболевания.

Остановимся на поиске выбора корректного управления для определенной формы заболевания.

Для управления функционированием иммунной системы при хронических формах заболеваний применяется биостимуляция, основанная на введении непатогенных, неразмножающихся антигенов. В результате введения управляющей функции $u_1(t)$ модель, определяющая поведение иммунной системы, состоит из уравнений, полученных в результате модификации системы (1) путем добавления трех дифференциальных уравнений, отражающих характер процесса лечения:

$$\frac{dV_1}{dt} = -\gamma_1 F_1 V_1 + u_1,$$

$$\frac{dF_1}{dt} = \rho_1 C_1 - \eta_1 \gamma_1 F_1 V_1 - \mu_{f1} F_1,$$

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} \alpha_1 F_1(t - \tau) V_1(t - \tau) - \mu_{c1}(C_1 - C_1^*),$$

где управление $u_1 = u_1(t)$ характеризует интенсивность введения биостимуляторов $V_1 = V_1(t)$; переменные $F_1 = F_1(t)$, $C_1 = C_1(t)$ описывают иммунную реакцию организма на биостимулятор.

Эффективность лечения острых форм заболеваний и заболеваний с возможным летальным исходом достигается с помощью иммунотерапии $u_2(t)$, основанной на введении готовых иммуноглобулинов или донорских антител, которые позволяют изменить динамику болезни в пользу выздоровления. В результате введения управляющей функции $u_2(t)$ модель, определяющая поведение иммунной системы, состоит из уравнений (1) с учетом модификации динамики функции $F(t)$, которая, отражая характер процесса лечения, может быть описана уравнением

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F + u_2.$$

Таким образом, управляемая модель динамики иммунной защиты организма описывается системой дифференциальных уравнений

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F)V,$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F + u_2,$$

$$\frac{dC}{dt} = \xi(m)\alpha F(t - \tau) - \mu_c(C - C^*),$$

$$\frac{dV_1}{dt} = -\gamma_1 F_1 V_1 + u_1, \quad (4)$$

$$\frac{dF_1}{dt} = \rho_1 C_1 - \eta_1 \gamma_1 F_1 V_1 - \mu_{f1} F_1,$$

$$\frac{dC_1}{dt} = \alpha_1 \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} F_1(t - \tau) V_1(t - \tau) - \mu_{c1}(C_1 - C_1^*),$$

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m,$$

с начальными условиями

$$\begin{aligned} V(0) = V^0, \quad F(0) = F^0, \quad C(0) = C^0, \quad V_1(0) = V_1^0, \\ F_1(0) = F_1^0, \quad C_1(0) = C_1^0, \quad m(0) = m^0 \end{aligned} \quad (5)$$

и фазовыми ограничениями

$$\begin{aligned} V(t) \geq 0, \quad F(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad V_1(t) \geq 0, \\ F_1(t) \geq 0, \quad C_1(t) \geq 0, \quad m(t) \geq 0, \end{aligned} \quad (6)$$

где функции управления $u_1(t)$ и $u_2(t)$ характеризуют скорость введения биостимуляции и реализации иммунотерапии в единицу времени соответственно и удовлетворяют ограничениям

$$0 \leq u_i(t) \leq b_i, \quad i = 1, 2, \quad t \in [0, T], \quad (7)$$

Таблица 2

Компоненты функционала расхода энергии в организме на взаимодействие с антигенами

Компоненты	Описание
$E_1 = LN_S T(\omega_1 + e_2 \mu_c) C^*$	Энергетическая цена образования и поддержания лимфоцитов
$E_2 = L_2 e_2 \alpha \int_0^T F(t - \tau) V(t - \tau) dt$	Энергетическая цена иммунного ответа
$E_3 = L_1 e_3 \mu_m m_1 \int_0^T m dt$	Энергетическая цена регенерации клеток органа-мишени
$E_4 = \omega_2 \int_0^T m dt$	Потери энергии вследствие нарушения гомеостаза
$E_5 = L_1 e_1 \beta \int_0^T V(t) dt$	Энергетическая цена образования патогенных частиц в организме
$E_6 = L_2 \omega_1 \int_0^T (C - C^*) dt$	Энергетическая цена функционирования клеток, образовавшихся в результате иммунного ответа

где $b_i > 0$, $i = 1, 2$ — максимальное число людей, подверженных биостимуляции, иммунотерапии в единицу времени, зависящее от ограниченных технических и финансовых средств.

3. ВЫБОР КРИТЕРИЯ КАЧЕСТВА МОДЕЛИ

Для исследования закономерностей противoinфекционной защиты воспользуемся вариационным принципом и предположим, что среди допустимых вариантов иммунной защиты организма ре-

ализуются те, которые минимизируют среднюю скорость его повреждения и суммарные расходы энергии на взаимодействие с инфекционными антигенами за фиксированное время T :

$$I = \frac{1}{T} \int_0^T \sigma V(t) dt + \sum_i E_i \rightarrow \min, \quad (8)$$

где $\sigma > 0$ — скорость (темп) поражения организма; E_i , $i = \overline{1, 6}$ — компоненты расхода энергии организмом на взаимодействие с патогенными микроорганизмами, выражения которых приведены в табл. 2.

Для вывода этих выражений применен подход, изложенный в работах [5, 6]. Суммарный расход энергии организмом на взаимодействие с инфекцией состоит из затрат энергии на образование новых клеток в процессе иммунной защиты, на регенерацию органа-мишени, а также на поддержание уже существующих клеток иммунной системы.

Оценки значений параметров расхода энергии (табл. 3) получены для процессов противoinфекционной защиты легких [5, 6]. Значения параметров могут содержать погрешности, связанные с ошибками определения объема клеток, расхода АТФ на высвобождение энергии, потребления клетками энергии в норме, а также возможным изменением этих значений в динамике инфекционного процесса. Считается, что каждый из упомянутых факторов вносит неопределенность относительно базовых значений параметров.

4. НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ОПТИМАЛЬНОСТИ И ЧИСЛЕННОЕ РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ ОПТИМАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ

В оптимизационной задаче (4)—(8) система дифференциальных уравнений (4) представляет собой

Таблица 3

Величины параметров оценки расхода энергии и мощности процессов противoinфекционной защиты легких и некоторые характеристики организма

Параметр	Значение	Физический смысл параметра
e_1	$4 \cdot 10^{-10}$ Дж	Энергетическая цена образования одного антигена
e_2	$2,6 \cdot 10^{-9}$ Дж	Энергетическая цена образования одного лимфоцита
e_3	$2,7 \cdot 10^{-8}$ Дж	Энергетическая цена образования одной клетки органа-мишени
ω_1	$3 \cdot 10^{-13}$ Вт	Мощность, затрачиваемая на поддержание одного лимфоцита
ω_2	100 Вт	Потери энергии в результате нарушения гомеостаза
L	1000 мл	Объем лимфоидной ткани организма
L_1	300 мл	Объем части органа-мишени, в которой развивается заболевание
L_2	15 мл	Объем лимфоидной ткани, дренирующей орган-мишень (легкие)
N_S	10^6	Число различных специфичностей лимфоцитов в организме
m_1	$1,3 \cdot 10^8$ клет./мл	Нормальная концентрация клеток органа-мишени



систему с разрывной правой частью и с запаздывающим аргументом, общий вид которой

$$\dot{x}(t) = \begin{cases} f_1(t, x(t), x(t-\tau), u(t)), S(t, x) < 0, \\ f_2(t, x(t), x(t-\tau), u(t)), S(t, x) \geq 0, \end{cases}$$

где $x = (V, F, C, m, V_1, F_1, C_1)$ — абсолютно-непрерывная на отрезке $[0, T]$ вектор-функция состояния, $u = (u_1, u_2)$ — кусочно-непрерывная на отрезке $[0, T]$ вектор-функция управления. Поверхность переключения $S(t, x)$ — непрерывно дифференцируемая по совокупности аргументов скалярная функция, имеющая вид $S(t, x) = S(x) = m - m^*$, где $m^* = 0, 1$ — предельный уровень поражения, при котором еще возможна нормальная работа иммунной системы. Рассмотрим случай однократного «протыкания» траекторией поверхности переключения в точке τ_α , где τ_α — момент переключения, т. е. точка, в которой $S(x(\tau_\alpha)) = 0$.

Для построения оптимального управления применен принцип максимума Понтрягина. Так как в задаче имеются фазовые ограничения (6), то обеспечение их выполнение путем введения штрафного слагаемого в функционал (8) и перейдем к последовательности задач, в которой отсутствуют фазовые ограничения, а функционал имеет вид

$$I = \frac{1}{T} \int_0^T \sigma V(t) dt + \sum_i E_i + A, \quad (9)$$

где $A = A_k \int_0^T [(\max\{-V, 0\})^2 + (\max\{-C, 0\})^2 + (\max\{-F, 0\})^2 + (\max\{-m, 0\})^2 + (\max\{-V_1, 0\})^2 + (\max\{-C_1, 0\})^2 + (\max\{-F_1, 0\})^2] dt$, $k = 1, 2, \dots$, $A_k > 0$, $\lim_{k \rightarrow \infty} A_k = \infty$, A_k — параметры штрафа.

Функция Понтрягина для задачи (4), (5), (7) и (9) имеет вид

$$H(t, x(t), x(t-\tau), u(t), \psi(t), \lambda_0) = \begin{cases} H_1(t, x(t), x(t-\tau), u(t), \psi_1(t), \lambda_0), S(x) < 0, \\ H_2(t, x(t), x(t-\tau), u(t), \psi_2(t), \lambda_0), S(x) \geq 0, \end{cases}$$

где $H_i(t, x(t), x(t-\tau), u(t), \psi_i(t), \lambda_0) = -\lambda_0 \left[\left(\frac{1}{T} \sigma V(t) + L_2 e_2 \alpha F(t-\tau) V(t-\tau) + L_1 e_3 \mu_m m_1 m + \omega_2 m + L_1 e_1 \beta V(t) + L_2 \omega_1 (C - C^*) + A_k ((\max(-V(t), 0))^2 + (\max(-F(t), 0))^2 + (\max(-C(t), 0))^2 + (\max(-m(t), 0))^2 + (\max(-V_1(t), 0))^2 + (\max(-F_1(t), 0))^2 + (\max(-C_1(t), 0))^2) \right) \right] + (\psi_i(t), f_i(t, x(t), x(t-\tau), u(t)))$, $i = 1, 2$, $k = 1, 2, \dots$, $A_k > 0$, $\lim_{k \rightarrow \infty} A_k = \infty$.

Функция $\psi(t) = (\psi_1(t), \psi_2(t))$ — сопряженная вектор-функция, определенная на промежутке $[0, \tau_\alpha] = T_1$ или $[\tau_\alpha, T] = T_2$ соответственно, непрерывная и почти всюду непрерывно дифференцируемая на этих отрезках.

Воспользовавшись принципом максимума Понтрягина, сформулируем теорему о необходимых условиях оптимальности для задачи оптимального управления (4)–(8) с разрывной правой частью и запаздывающим аргументом.

Теорема. Пусть процесс $\bar{w} = (\bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), \bar{u}(t), \tau_\alpha)$, где τ_α — точка переключения, является оптимальным в задаче (4), (5), (7) и (9). Тогда с необходимостью существует множитель $\lambda_0 \geq 0$ и неравные одновременно нулю функции $\psi_1(t)$ и $\psi_2(t)$ такие, что выполняются следующие условия:

1) оптимальное управление $\bar{u}(t) = (\bar{u}_1(t), \bar{u}_2(t))$, $t \in [0, T]$, во всех точках непрерывности доставляет максимум функции Понтрягина $H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), u(t), \psi_i(t), \lambda_0)$ по всем $0 \leq u(t) \leq b$, где $b = (b_1, b_2)$, т. е.

$$H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), \bar{u}(t), \psi_i(t), \lambda_0) = \max_{0 \leq u(t) \leq b} H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), u(t), \psi_i(t), \lambda_0), \quad i = 1, 2;$$

2) сопряженные вектор-функции $\psi_i(t)$, $i = 1, 2$, удовлетворяют системе дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \dot{\psi}_i(t) &= - \frac{\partial H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), \bar{u}(t), \psi_i(t), \lambda_0)}{\partial x} - \\ &= \frac{\partial H_i(t+\tau, \bar{x}(t+\tau), \bar{x}(t), \bar{u}(t+\tau), \psi_i(t+\tau), \lambda_0)}{\partial x}, \\ & \quad i = 1, 2, \quad t \in [0, T], \\ & \quad \psi_i(t) \equiv 0, \quad i = 1, 2, \quad t > T; \end{aligned}$$

3) условие трансверсальности

$$\psi_2(T) = 0;$$

4) условия допустимости (4) и (7);

5) в точке τ_α пересечения траекторией поверхности переключения выполняется условие скачка сопряженной вектор-функции

$$\begin{aligned} \psi_1(\tau_\alpha - 0) &= \psi_2(\tau_\alpha + 0) + \lambda \frac{\partial S(\bar{x}(\tau_\alpha))}{\partial x}; \quad S(\bar{x}(\tau_\alpha)) = 0, \\ H_1(\tau_\alpha - 0) &= H_2(\tau_\alpha + 0), \end{aligned}$$

$$\lambda = [(f_2(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha), \bar{x}(\tau_\alpha - \tau), \bar{u}(\tau_\alpha + 0)) - f_1(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha), \bar{x}(\tau_\alpha - \tau), \bar{u}(\tau_\alpha - 0)), \psi_2(\tau_\alpha))] /$$

$$\left[\left(\frac{\partial S(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha))}{\partial x}, f_1(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha), \bar{x}(\tau_\alpha - \tau)), \bar{u}(\tau_\alpha - 0) \right) \right],$$

где λ — размер скачка в точке τ_α . ♦

Так как функция Понтрягина линейна по управлению, то введем функции переключения: $\varphi_i^1 = \psi_i^4$, $\varphi_i^2 = \psi_i^2$, $i = 1, 2$.

Из условия максимума функции Понтрягина находим оптимальное управление

$$\bar{u}_k = \begin{cases} 0, \varphi_i^k < 0, \\ b_k, \varphi_i^k > 0, & k = 1, 2, \quad i = 1, 2, \\ \in [0, b_k], \varphi_i^k = 0. \end{cases}$$

Таким образом, имеем краевую задачу принципа максимума Понтрягина, замкнутую управлением \bar{u}_k , $k = 1, 2$.

Для решения краевой задачи принципа максимума Понтрягина применен метод множителей Лагранжа, основанный на сведении исходной непрерывной задачи оптимального управления (4)—(8) к дискретной задаче. Для реализации численного алгоритма получены условия стационарности функции Лагранжа и условия дополняющей нежесткости, которым с необходимостью удовлетворяет оптимальный процесс. Для поиска оптимальных динамических траекторий и оптимального управления программно реализован алгоритм, основанный на методе проекции градиента, позволяющий получить численные результаты решения поставленной задачи.

5. ОПТИМАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ

Суммарный энергетический минимум и скорость повреждения организма зависят от характеристик иммунной системы, определяющих различные формы заболевания. Наиболее серьезную медицинскую проблему представляют острые и хронические формы заболевания, так как в отличие от субклинической формы, они наносят больший вред организму и ведут к большим затратам энергетического резерва. Так, при острой форме заболевания средняя скорость повреждения организма при параметрах модели (1)—(3), представленных в табл. 1, равна $3,3 \cdot 10^{-4}$ сут⁻¹, а расход энергии составляет 16 535 Дж; при хронической форме средняя скорость повреждения организма — 0,001 сут⁻¹, а расход энергии — 22 666 Дж.

На рис. 3 представлены результаты реализации алгоритма, состоящего в построении оптимальных управлений $u_1(t)$ при хронической форме заболевания и $u_2(t)$ при острой форме заболевания, $t \in [0, T]$, минимизирующих функционал (8) при ограничениях (4)—(7). Интегрирование проводилось на отрезке времени, равном 100 сут, при параметрах, представленных в табл. 1, с начальными условиями: $V(0) = 10^{-6}$; $C(0) = 1$; $F(0) = 1$; $m(0) = 0$; $V_1(0) = 0$; $C_1(0) = 1$; $F_1(0) = 1$ ($\gamma_1 = 0,5$; $\alpha_1 = 80$; $\mu_{f1} = 0,17$; $\rho_1 = 0,17$; $\mu_{c1} = 0,5$; $\eta_1 = 20$); $b_1 = 10^{-2}$ при хронической форме заболевания и $V(0) = 10^{-6}$; $C(0) = 1$; $F(0) = 1$; $m(0) = 0$; $b_2 = 5$ при острой форме заболевания.

Результаты расчетов показали, что при иммунотерапии максимум концентрации антигенов почти в 1000 раз меньше, чем без неё, и находится почти на уровне начальной концентрации антигенов, что облегчает ход острой формы заболевания (см. рис. 2), сводя его практически к субклинической форме (см. рис. 3). Продолжительность заболевания снизилась с 8 до 3 сут. При этом значение функционала (8) 13 015, полученное в результате лечения острой формы заболевания с помощью иммунотерапии (см. рис. 3), меньше, чем при естественном течении данной формы заболевания (см. рис. 2). Это подтверждает положительный результат влияния лекарственного препарата, применять который необходимо с самого начала заболевания.

Выздоровление при хронической форме (см. рис. 2) наступает в результате обострения заболевания (см. рис. 3), что приводит за указанный временной промежуток к увеличению значения функционала (8). Результаты расчетов показали, что значение средней скорости повреждения организма при хронической форме заболевания уменьшается за более продолжительный период исследования. Увеличение энергетического критерия оптимальности с увеличением периода исследования при хронической форме заболевания показывает, что при определенных условиях с энергетической точки зрения организму «выгоднее» болеть, чем избавляться от инфекции.

Уменьшение параметра γ_1 ($\gamma_1 = 0,01$), который отражает вероятность нейтрализации биостимулятора антителами, моделирует случай летального исхода болезни. Таким образом, для биостимуляции должен применяться обладающий необходимым качеством препарат, что требует особого внимания к данной программе лечения.

Использование биостимуляции помогает перевести хроническую форму заболевания в острую, течение которого облегчается с помощью иммунотерапии. Одновременная реализация биостимуля-



ции и иммунотерапии при хронической форме заболевания не только способствует выздоровлению, но и позволяет значительно облегчить ход заболевания, сводя его к субклинической форме.

Численное решение поставленной задачи оптимального управления иммунным ответом позволяет не только находить управления, удовлетворяющие необходимым условиям оптимальности, но и исследовать чувствительность оптимального ре-

шения к малым изменениям параметров управления. Так, уменьшение параметра управления b_2 , отражающего скорость реализации иммунотерапии при острых формах заболеваний, приводит к увеличению продолжительности заболеваний и курса лечения, что нежелательно. Малые значения параметра управления b_1 , отражающего скорость введения биостимулятора при хронических формах заболеваний, по отношению к концентрации

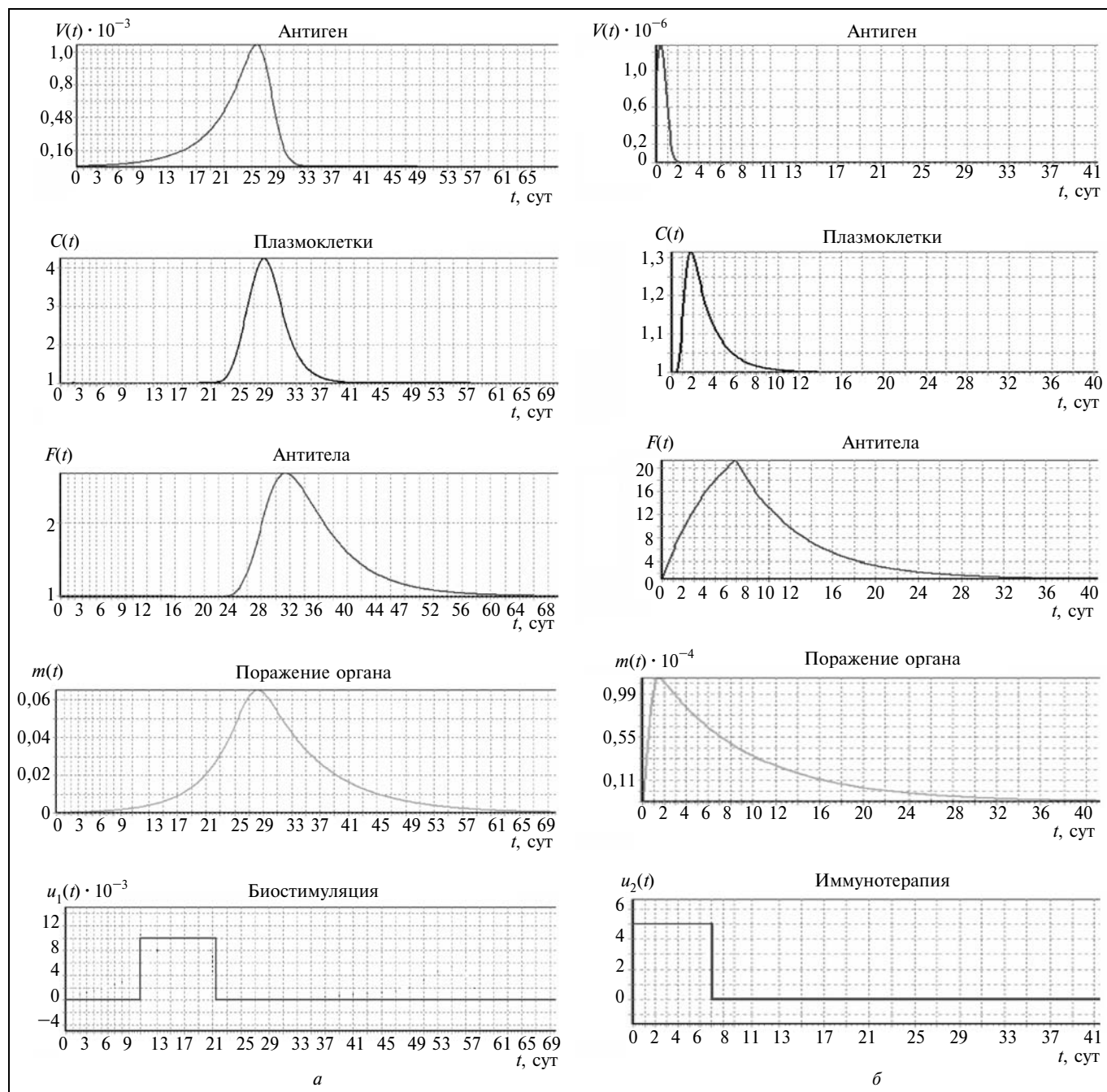


Рис. 3. Результаты оптимизации лечения хронических форм заболевания с помощью биостимуляции (а) и острых форм заболевания с помощью иммунотерапии (б)

Сравнительные данные программ лечения

Форма заболевания, ее графики	Объем введения биостимулятора, част./мл	Объем введения антител для иммунотерапии, част./мл	Средняя скорость повреждения организма, сут ⁻¹	Энергетическая цена противoinфекционной защиты, Дж	Время полного выздоровления, сут
Субклиническая, рис. 2	0	0	$5,5 \cdot 10^7$	13 007	5
Острая, рис. 2			$3,3 \cdot 10^{-4}$	16 535	8
Хроническая, рис. 2			000,1	22 666	Выздоровление не наступает
Острая, рис. 3		5	$1,3 \cdot 10^{-6}$	13 015	3
Хроническая, рис. 3	10^{-2}	0	0,0014	27 072	49

возбудителей хронической инфекции, способствует тому, что выздоровление не наступает, и программа лечения теряет смысл.

Количественные оценки обсуждаемых программ лечения приведены в табл. 4. Численные данные, полученные математическими методами, переведены на язык медицинских критериев эффективности лечения, главные из которых средняя скорость повреждения организма, энергетическая цена противoinфекционной защиты и время полного выздоровления.

Рассмотренные программы лечения, полученные путем численной реализации алгоритмов оптимизации, приводят к результатам, которые допускают содержательную интерпретацию и не противоречат имеющимся фактическим данным. Анализ табл. 4 показывает, что время болезни при рациональном лечении снижается, при этом за более продолжительный период исследования наблюдается уменьшение и средней скорости повреждения организма. Увеличение энергетического критерия оптимальности при хронической форме заболевания показывает, что при определенных условиях с энергетической точки зрения организму «выгоднее» болеть, чем избавляться от инфекции, что подтверждает догадку российских ученых, что иммунная защита энергетически выгодна организму лишь в определенных пределах.

Результаты расчетов значений суммарных затрат энергии на отрезке времени [0, 100 сут] показали, что основная часть энергетической цены (примерно 90 %) приходится на потери энергии вследствие создания новых иммунных клеток и поддержания в активном состоянии уже существующих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что построенная управляемая математическая модель может быть с успехом использована для

количественной оценки тяжести процесса заболевания, суммарных расходов энергии на инфекционное заболевание, прогноза его течения и обоснования наиболее эффективных программ лечения. Анализ данной модели позволил систематизировать и объяснить различные накопленные иммунологами и клиницистами факты, касающиеся механизмов протекания инфекционных заболеваний. Построение моделей конкретного заболевания потребует, с одной стороны, большей детализации процесса, а с другой — широкого привлечения клинико-лабораторных данных для идентификации параметров модели. Но при этом закономерности, полученные в рамках исследованной управляемой модели, сохранятся.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белых Л.Н.* Анализ математических моделей в иммунологии. — М.: Наука, 1988. — 190 с.
2. *Дасгутт Д.* Искусственные иммунные системы и их применение. — М.: Физматлит, 2006. — 343 с.
3. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1991. — 300 с.
4. *Погожев И.Б.* Применение математических моделей заболеваний в клинической практике. — М.: Наука, 1988. — 190 с.
5. *Романюха А.А., Каркач А.С.* Индивидуально-ориентированная модель динамики инфекционного процесса в неоднородной популяции // Математическое моделирование. — 2003. — Т. 15, № 5. — С. 95–105.
6. *Романюха А.А., Руднев С.Г.* Вариационный принцип в исследовании противoinфекционного иммунитета на примере пневмонии // Там же. — 2001. — Т. 13, № 8. — С. 65–84.

Статья представлена к публикации членом редколлегии В.Н. Новосельцевым.

Болодурина Ирина Павловна — д-р техн. наук, профессор,
☎ (3532) 34-05-36, ✉ prmat@mail.osu.ru,

Луговскова Юлия Петровна — аспирант,
✉ ulia_lugovskova@inbox.ru,

Оренбургский государственный университет.