

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВИЧ-ПРОЦЕССА: ВЕРОЯТНОСТНАЯ СХЕМА УПРАВЛЕНИЯ

А. В. КИМ,

доктор физико-математических наук, профессор,

А. Н. КРАСОВСКИЙ,

доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой,

Уральский государственный аграрный университет

(620075, г. Екатеринбург, ул. К. Либкнехта, д. 42; тел.: 8 (343) 371-33-63),

В. В. ГЛУШЕНКОВА,

программист, Институт математики и механики имени Н. Н. Красовского,

Уральское отделение Российской академии наук

(620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 16)

***Ключевые слова:** ВИЧ-процесс, математическая модель, метод экстремального сдвига, управление моделью, вероятностная схема управления, модель-лидер, здоровые клетки, инфицированные клетки, вирусные частицы, эффекторы.*

Рассматривается математическая модель ВИЧ-процесса, решается задача об управлении по принципу обратной связи рассматриваемой модели ВИЧ-процессов. Роль управляющих воздействий в данной модели играют эффективности двух лекарств. Рассматривается задача о переводе нелинейного управляемого объекта из заданного начального в заданное конечное состояние, которые определяются начальным и конечным значениями информационного образа. В качестве информационного образа выбираются фазовые координаты вектора управляемого объекта, обуславливаемые количеством здоровых и инфицированных клеток, вирусных частиц и иммунных эффекторов. Ввиду нелинейности дифференциальных уравнений, описывающих ВИЧ-процесс, задача решается в классе смешанных стратегий управления с использованием метода экстремального сдвига. При этом в качестве поводыря (модели-лидера) используются графики изменения параметров системы с течением времени. Для устойчивого отслеживания движения реального динамического объекта и модели-поводыря используется вероятностная схема управления. Теоретические результаты иллюстрируются на компьютерном моделировании процесса при параметрах системы и данных, приближенных к реальным. Приведенные результаты продолжают исследования предшествующих научных работ.

A MATHEMATICAL MODEL OF HIV-PROCESS: PROBABILISTIC CONTROL SCHEME

A. V. KIM,

doctor of physics and mathematics science, professor,

N. N. KRASOVSKIИ,

doctor of science in physics and mathematics, professor, head of the department, Ural State Agrarian University

(42 K. Libknehta Str., 620075, Ekaterinburg; tel.: +7 (343) 371-33-63),

V. V. GLUSHENKOVA,

programmer, Russian Academy of Science, Ural branch, Institute of Mathematics and Mechanics

(16 S. Kovalevskaya Str., 620990, Ekaterinburg)

***Keywords:** HIV-process, a mathematical model, extreme shift method, model control, probability control circuit, model-leader, healthy cells, infected cells, viral particles, effectors.*

Renewed the mathematical model of HIV-process proposed in the research. There is solving the problem of control, the feedback of the model of HIV-processes. The role of the control actions in this model plays the effectiveness of two drugs. The problem of non-linear translation of a managed object from is given initial to a given final state, which is determined by the initial and final values of the image information. As information selects the phase coordinates of the controlled object, depends on the number of healthy and in-

ected cells, virus particles and immune effectors. In view of the nonlinear differential equations describing the process of HIV, the problem is solved in the class of mixed management strategies using the method of extremely shift from scientific works. With this as a guide (model-leader) used graphs of system parameters over time from the research. For steady motion tracking real dynamic object model and a guide-used probabilistic control scheme of the research. Theoretical results are illustrated by computer simulation of the process with the parameters of the system and the data close to real. These results continue the study of the previous science works.

Положительная рецензия представлена А. М. Тарасьевым, доктором физико-математических наук, заведующим сектором Института математики и механики имени Н. Н. Красовского Уральского отделения Российской академии наук.

Рассматривается объект, описываемый векторным нелинейным дифференциальным уравнением

$$\dot{x} = f(t, x, u), t_* \leq t \leq \Theta, x(t_*) = x_* \quad (1)$$

Здесь x — четырехмерный фазовый вектор:

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S \\ I \\ V \\ E \end{bmatrix},$$

где согласно модели, описанной в работе [1], имеем: S — количество здоровых клеток в мл (клетки/мл); I — количество инфицированных клеток в мл (клетки/мл); V — количество вирусных частиц в мл (вирионы/мл); E — количество иммунных эффекторов в мл (клетки/мл).

В уравнении (1) u — вектор управления, имеющий следующий вид:

$$u = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \end{bmatrix},$$

где согласно [1], ε_1 — эффективность первого лекарственного препарата (безразмерная величина); ε_2 — эффективность второго лекарственного препарата (безразмерная величина). Начальный и конечный моменты времени в уравнении (1) t_* , Θ зафиксированы и их приближение к реальной ситуации отрезок времени $t_* \leq t \leq \Theta$ составляет чуть больше года.

Будем рассматривать следующую модель ВИЧ-процесса, при которой его динамика описывается следующей нелинейной системой:

$$f(t, x, u) = \begin{bmatrix} \dot{S} \\ \dot{I} \\ \dot{V} \\ \dot{E} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1(t, x, u) \\ f_2(t, x, u) \\ f_3(t, x, u) \\ f_4(t, x, u) \end{bmatrix}$$

$$\text{Target cells:} \quad \dot{S} = \lambda_1 - d_1 S - (1 - \varepsilon_1) k_1 V S,$$

$$\text{Infected cells:} \quad \dot{I} = (1 - \varepsilon_1) k_1 V S - \delta I - m_1 E I,$$

$$\text{Virus:} \quad \dot{V} = (1 - \varepsilon_2) N_T \delta I - c V - (1 - \varepsilon_1) \rho_1 k_1 S V,$$

$$\text{Immune effectors:} \quad \dot{E} = \lambda_E + \frac{b_E I}{I + K_b} E - \frac{d_E I}{I + K_d} E - \delta_E E,$$

где S — количество здоровых клеток в мл (клетки/мл); I — количество инфицированных клеток в мл (клетки/мл); V — количество вирусных частиц в мл (вирионы/мл); E — количество иммунных эффекторов в мл (клетки/мл). Параметры в системе означают следующее:

λ_1 — скорость образования здоровых клеток S (клетки/(мл × день));

d_1 — скорость смерти здоровых клеток (1/день);

k_1 — скорость заражения здоровых клеток (мл/(вирион × день));

δ — скорость смерти зараженных клеток (1/день);

m_1 — скорость иммуно-вызванного очищения (мл/(клетки × день));

N_T — образование вирионов через инфицированные клетки (вирионы/клетка);

c — естественная скорость гибели вирусов (1/день);

ρ_1 — среднее количество заражений здоровых клеток вирионами (вирионы/клетка);

λ_E — скорость образования иммунных эффекторов (клетки/(мл × день));

- b_E — максимальная скорость рождения иммунных эффекторов (1/день);
- K_b — постоянная деления для рождения иммунных эффекторов (клетки/мл);
- d_E — максимальная скорость гибели иммунных эффекторов (1/день);
- K_d — постоянная деления для гибели иммунных эффекторов (клетки/мл);
- δ_E — естественная скорость гибели иммунных эффекторов (1/день).

Рассматривается задача об отслеживании движения реального нелинейного динамического объекта за движением заданной динамической модели-поводыря.

Под движением x -объекта понимается решение дифференциального уравнения (1) при заданной начальной позиции (t_0, x_0) и заданном зафиксированном отрезке времени $[t_0, t_{end}]$.

Для z -модели (лидера), отвечающей x -объекту [2], задано разбиение отрезка времени t_0 и t_{end} точками $t_i, i = 1 \dots k$, и значения $z[t_i]$.

Эти значения выбраны в соответствии с результатами работы [1].

Содержательно задача состоит в формировании управляющих воздействий $u^e[t], t_i \leq t < t_{i+1}$, обеспечивающих близость движения реального x -объекта $x(t)$ и движения z -модели-поводыря на каждом отрезке времени $t_i \leq t \leq t_{i+1}$.

Пусть сформировалась позиция $\{t_i, x[t_i]\}$ x -объекта [2] и дана позиция $\{t_i, z[t_i]\}$ для z -модели-поводыря. Требуется сконструировать управляющее воздействие $u^e[t], t_i \leq t < t_{i+1}$, такое, что для движения x -объекта $x[t], t_i \leq t \leq t_{i+1}$, и движения z -модели $z[t], t_i \leq t \leq t_{i+1}$, будет выполняться условие

$$\|x[t] - z[t]\| \leq \|x[t_i] - z[t_i]\| + \varepsilon(t_{i+1} - t_i),$$

где $\varepsilon > 0$ малый параметр точности ([2], [3], [4]).

Цель и методика исследований. Для решения задачи, рассмотренной в первом пункте, будем использовать метод экстремального сдвига, разработанный в Свердловской (ныне Екатеринбургской) школе академика Н. Н. Красовского по управлению и дифференциальным играм. Суть этого метода заключается в выборе управляющего воздействия $\vec{u}^e[t], t_i \leq t < t_{i+1}$, пытающегося сдвинуть движение реального x -объекта $x[t], t_i \leq t \leq t_{i+1}$ к движению z -модели-поводыря $z[t], t_i \leq t \leq t_{i+1}$ (рис. 1).

Для этого управляющего воздействия $u^e[t], t_i \leq t < t_{i+1}$, выбирается в виде постоянного вектора $u^e[t_i]$, принадлежащего множеству P .

Так как на управление $u = (\varepsilon_1, \varepsilon_2)$ наложены ограничения $0 \leq \varepsilon_1 \leq 0.7$ и $0 \leq \varepsilon_2 \leq 0.3$, то множество P выглядит следующим образом (**Ошибка! Источник ссылки не найден.** 2).

$$P = \{u^{[1]}, u^{[2]}, u^{[3]}, u^{[4]}\},$$

где $u^{[1]} = (0; 0)^T, u^{[2]} = (0.7; 0)^T, u^{[3]} = (0; 0.3)^T, u^{[4]} = (0.3; 0.7)^T$

Обозначим за $p_k = P(u(t) = u^{[k]})$, $k = 1, 2, 3, 4$ — вероятности того, что на промежутке $t_i \leq t < t_{i+1}$ управление $u(t)$ принимает одно из значений $u^{[k]}$, причем $0 \leq p_k \leq 1, k = 1, 2, 3, 4$ и $\sum_{k=1}^4 p_k = 1$. Обозначим за p вектор (p_1, p_2, p_3, p_4) и будем определять его из условия

$$\min_p \langle x[t_i] - z[t_i], \tilde{f}_p(t_i, x(t_i)) \rangle = \langle x[t_i] - z[t_i], \tilde{f}_{p^0}(t_i, x(t_i)) \rangle,$$

$$\text{где } \tilde{f}_p(t_i, x[t_i]) = \sum_{k=1}^4 p_k f(t_i, x[t_i], u^{[k]}).$$

Далее остается случайным образом выбрать число $0 \leq r \leq 1$ и определить, в какой отрезок оно попало (рис. 3)

если $0 \leq r < p_1^0$, то $u^e[t] = u^{[1]}, t_i \leq t < t_{i+1}$;

если $p_1^0 \leq r < p_1^0 + p_2^0$, то $u^e[t] = u^{[2]}, t_i \leq t < t_{i+1}$;

если $p_1^0 + p_2^0 \leq r < p_1^0 + p_2^0 + p_3^0$, то $u^e[t] = u^{[3]}, t_i \leq t < t_{i+1}$;

если $p_1^0 + p_2^0 + p_3^0 \leq r \leq 1$, то $u^e[t] = u^{[4]}, t_i \leq t < t_{i+1}$.

Результаты исследований. Приводятся результаты численных экспериментов.

Пусть имеется z -модель. В точках $t_i, i = 1 \dots k$, известны значения $z[t_i]$,

На рис. 4–7 изображены графики соответствующих величин слева для модели-поводыря (z -модель) и справа — графики движений реального объекта (x -объект).

Полученные результаты с достаточной степенью точности повторяют аналогичную реальную картину из работы [2].

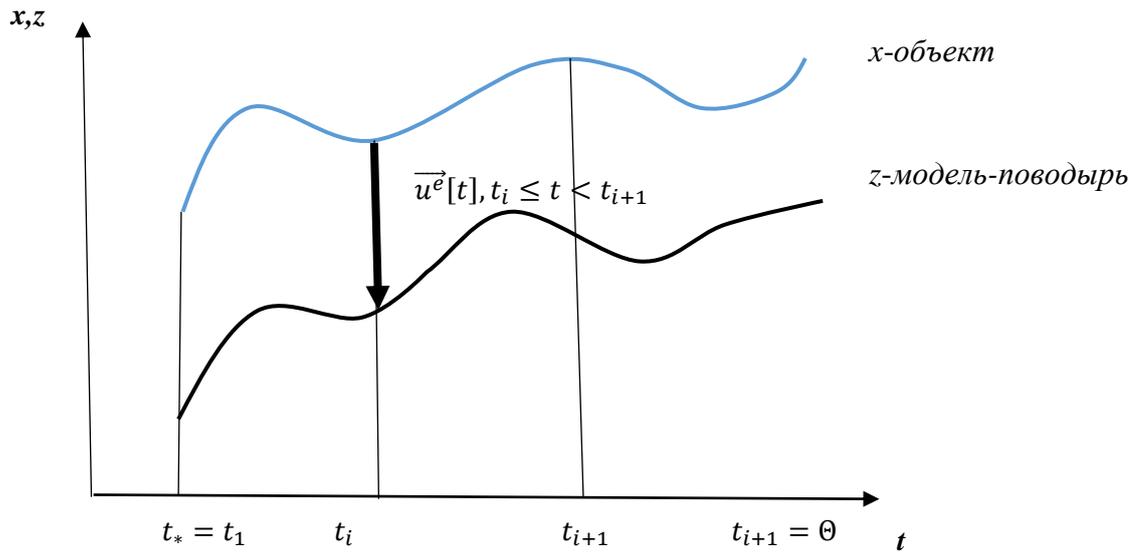


Рис. 1

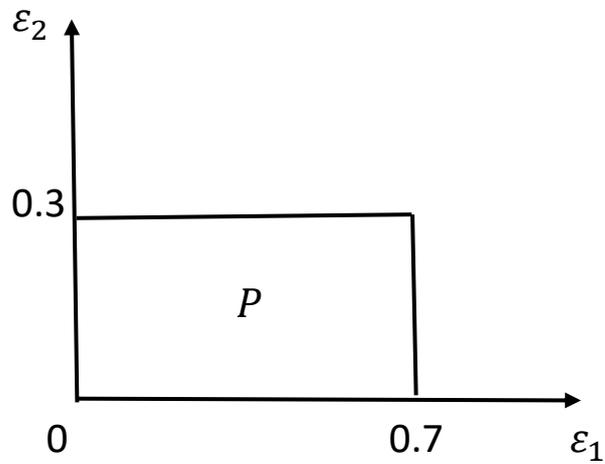


Рис. 2

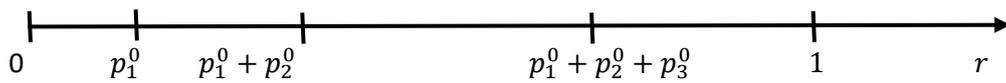


Рис. 3

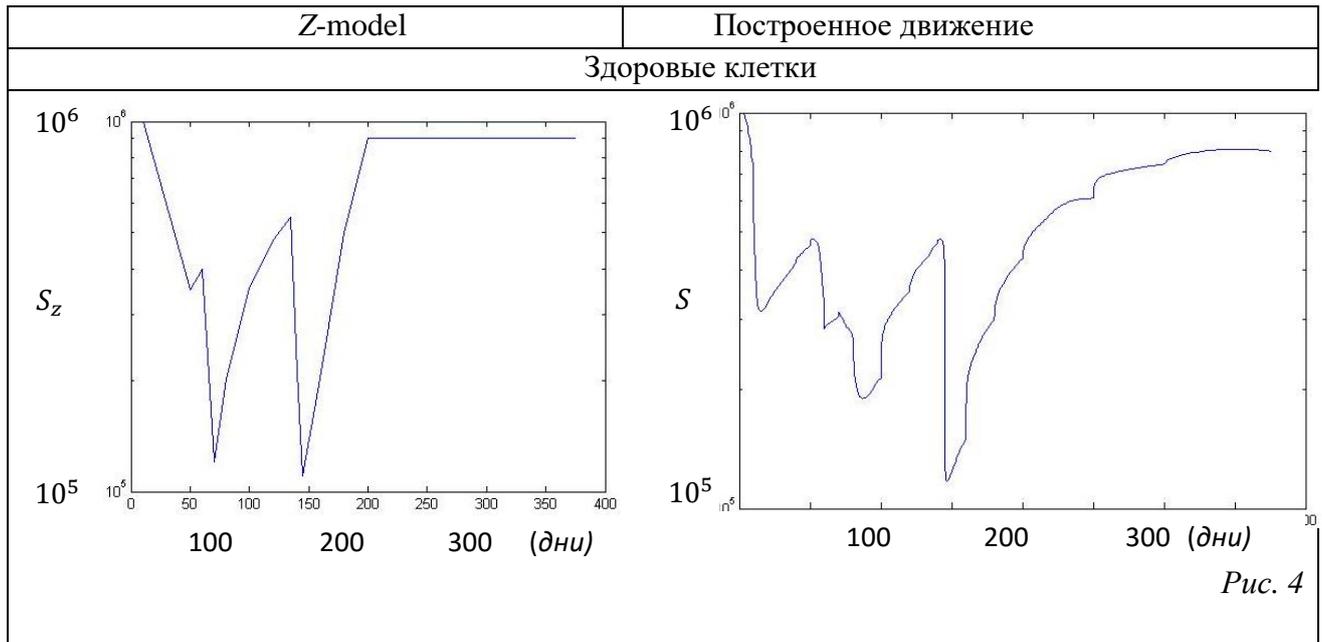


Рис. 4

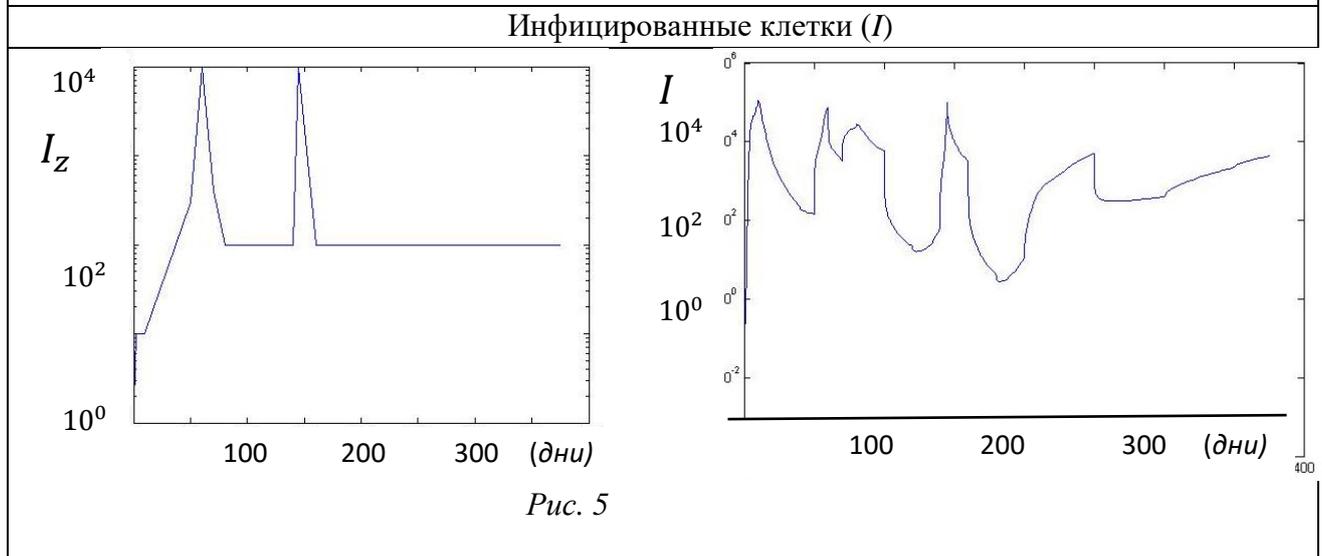


Рис. 5

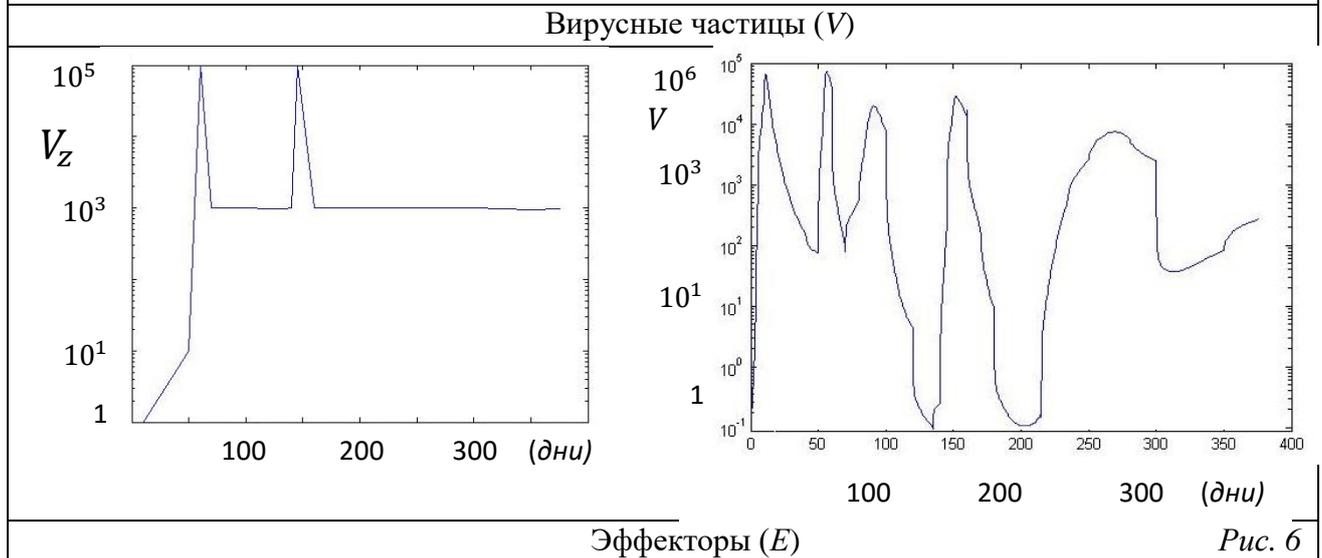
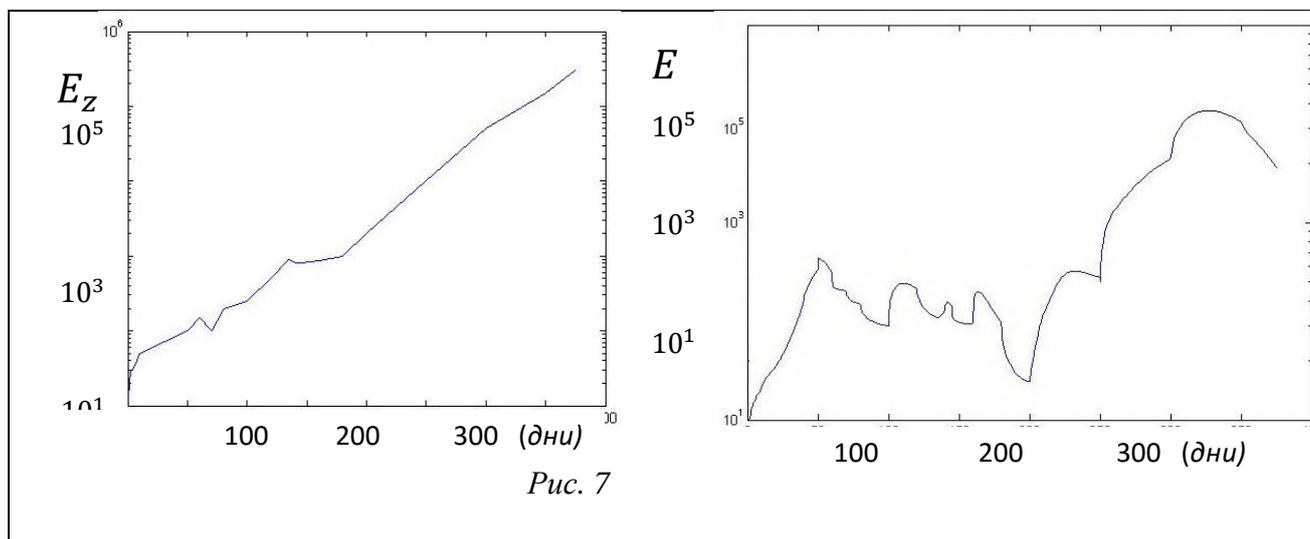


Рис. 6



Исследования, приведенные в работе, поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 14-01-00065).

Литература

1. Ким А. В., Красовский А. Н., Глушенкова В. В. Моделирование ВИЧ-динамики // Актуальные проблемы развития биотехнологии : сб. материалов Междунар. конф. Екатеринбург : Урал, 2013. С. 105–108.
2. Jang T.-S., Kwon H.-D., Lee-J. Free Terminal Time Optimal Control Problem. US, 2011. P. 2408–2429.
3. Krasovskii A. N., Choi-Y. S. Stochastic Control with the Leaders-Stabilizers. Ekaterinburg : IMM Ural Branch of RAS, 2001. 48 p.
4. Krasovskii A. N., Krasovskii N. N. Control under Lack of information. Boston : Birkhauser, 1994. 319 p.

References

1. Kim A. V., Krasovskii A. N., Glushenkova V. V. Modeling the dynamics of HIV // Actual problems of development of biotechnology : proceedings of the International conference. Ekaterinburg : Ural, 2013. P. 105–108.
2. Jang T.-S., Kwon H.-D., Lee-J. Free Terminal Time Optimal Control Problem. US, 2011. P. 2408–2429.
3. Krasovskii A. N., Choi-Y. S. Stochastic Control with the Leaders-Stabilizers. Ekaterinburg : IMM Ural Branch of RAS, 2001. 48 p.
4. Krasovskii A. N., Krasovskii N. N. Control under Lack of information. Boston : Birkhauser, 1994. 319 p.