



РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ УКЛОНЕНИЯ ДЛЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ВИЧ-МОДЕЛИ

А. В. КИМ,
доктор физико-математических наук, профессор,
А. Н. КРАСОВСКИЙ,
доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой,
Уральский государственный аграрный университет
(620075, г. Екатеринбург, ул. К. Либкнехта, д. 42; тел.: 8 (343) 221-40-29)

Ключевые слова: ВИЧ-процесс, математическая модель, области смерти, яма, экстремальный сдвиг, смешанная стратегия, модель-граница.

В статье рассматривается математическая модель ВИЧ-процесса. Решается задача максимального уклонения управляемой модели от модели-границы, огибающей так называемые области смерти. Под областями смерти или ямами в работе понимаются состояния управляемого объекта – больного, соответствующие его смерти. Управление моделью, которая описывает движение объекта, осуществляется по принципу обратной связи. Роль управляющих воздействий в данной модели играет эффективность двух лекарств. Рассматривается задача о переводе нелинейного управляемого объекта из заданного начального в заданное конечное состояние за фиксированное время (один год), так чтобы в течение всего процесса не допустить попадание объекта в какую-либо из областей зоны смерти. В качестве информационного образа управляемого объекта 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 на сопутствующие элементы. При этом в качестве модели-границы применяются графики изменения параметров системы с течением времени. Для устойчивого уклонения движения реального динамического объекта от модели-границы используется вероятностная схема управления. Несмотря на вероятностный способ формирования управляющих воздействий, определяемый смешанной стратегией, окончательный результат (уклонение) гарантируется с вероятностью, сколь угодно близкой к единице. Теоретические результаты иллюстрируются при помощи компьютерного моделирования процесса при параметрах системы и данных, приближенных к реальным. Приведенные результаты продолжают исследования авторов.

THE SOLUTION TO THE PROBLEM OF EVASION FOR THE MATHEMATICAL HIV-MODEL

A. V. KIM,
doctor of physic and mathematical sciences, professor,
A. N. KRASOVSKII,
doctor of physic and mathematical sciences, professor, head of department,
Ural State Agrarian University
(42 K. Liebknehta Str., 620075, Ekaterinburg; tel.: +7 (343) 221-40-29)

Keywords: HIV-process, mathematical model, field of death, pit, external shift, mixed strategy, border model.

In the article the mathematical model of HIV-process is considered. The problem of the maximum deviation of the model from border model that envelopes fields of death is solving. Under the fields of death or pits we define the condition of controlled object – the patient, appropriate to his death. The control of the model is based on the principle of feedback. The role of control actions is played by efficiencies of two medications. We consider the problem of translation of non-linear controlled object from initial to final position in a fixed time (one year), so as to prevent the hit of field of death. As an informational image of controlled object we choose phase coordinates of controlled object vector, determined by the amount of healthy and infected cells, virus particles and immune effectors. Because of non-linear property of differential equations that describe the HIV-process, the problem is solved in a class of mixed control strategies using the method of extremal shift to the accompanying elements. As a border model graphs of system parameters changes over the time are used. For the stable movement evasion of a real dynamic object from a border model a probability control scheme is used. The final result (evasion) is guaranteed with the probability arbitrarily close to unity. Theoretical results are illustrated by computer simulation of the process with system parameters and data close to real. Getting results continue the author's researches.

Положительная рецензия представлена А. М. Тарасьевым, доктором физико-математических наук, и. о. заведующего отделом динамических систем Института математики и механики им. 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 [3], имеют: 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 [3, 10], ε_1 – эффективность первого лекарственного препарата (безразмерная величина), ε_2 – эффективность второго лекарственного препарата (безразмерная величина). Начальный и конечный моменты времени t_* , Θ в уравнении (1) зафиксированы, и задано их приближение к реальной ситуации – отрезок времени $t_* \leq t \leq \Theta$ составляет чуть больше года.

Рассмотрим модель ВИЧ-процесса, при которой его динамика описывается следующей нелинейной системой [3]:

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

$$\dot{S} = \lambda_1 - d_1 S - (1 - \varepsilon_1) k_1 V S,$$

$$\dot{I} = (1 - \varepsilon_1) k_1 V S - \delta I - m_1 E I,$$

$$\dot{V} = (1 - \varepsilon_2) N_T \delta I - c V - [(1 - \varepsilon_1) \rho_1 k_1 S] V,$$

$$\dot{E} = \lambda_E + \frac{b_E I}{I + K_b} E - \frac{d_E I}{I + K_d} E - \delta_E E.$$

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).

www.avu.usaca.ru

Рассматривается задача о максимальном гарантированном уклонении движения реального нелинейного динамического объекта от движения заданной динамической модели-границы.

Под движением x -объекта понимается пошаговое [5] решение дифференциального уравнения (1) при заданной начальной позиции $\{t_*, x_*\}$, заданном зафиксированном отрезке времени $[t_*, \Theta]$, выбранном разбиении отрезка времени $[t_*, \Theta]$ точками $t_i, i = 1 \dots k$, (рис. 1) и выбранном управлении $\{u[t] \mid t_i \leq t \leq t_{i+1}, i = 1 \dots k - 1\}$.

Для z -модели-границы, отвечающей x -объекту (1), заданы значения $z[t_i]$ для z -модели-границы (рис. 1). Эти значения выбраны в соответствии с результатами работы [10].

Содержательно задача состоит в формировании управляющих воздействий $u^e[t], t_i \leq t < t_{i+1}$, обеспечивающих максимальное уклонение движения реального x -объекта $x[t]$ от движения z -модели-границы зоны смерти на каждом отрезке времени $t_i \leq t \leq t_{i+1}$.

Пусть сформировалась позиция $\{t_i, x[t_i]\}$ x -объекта и дана позиция $\{t_i, z[t_i]\}$ для z -модели-границы. 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-границы $z[t], t_i \leq t \leq t_{i+1}$ будет выполняться условие:

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

где $\varepsilon > 0$ – малый параметр точности [5]. Другими словами, на каждом шаге рассогласование движений объекта и модели-границы может только возрастать, что и требуется для решения рассматриваемой задачи гарантированного уклонения.

Цель и методика исследований. Для решения задачи будем использовать метод экстремального сдвига [5], разработанный в Свердловской (ныне Екатеринбургской) школе академика Н. Н. Красовского по управлению и дифференциальным играм и эффективно применяемый в настоящее время для широкого круга задач, в том числе для задач управления математическими моделями в иммунологии [1]. Суть этого метода заключается в выборе управляющего воздействия $\bar{u}^e[t], t_i \leq t < t_{i+1}$,

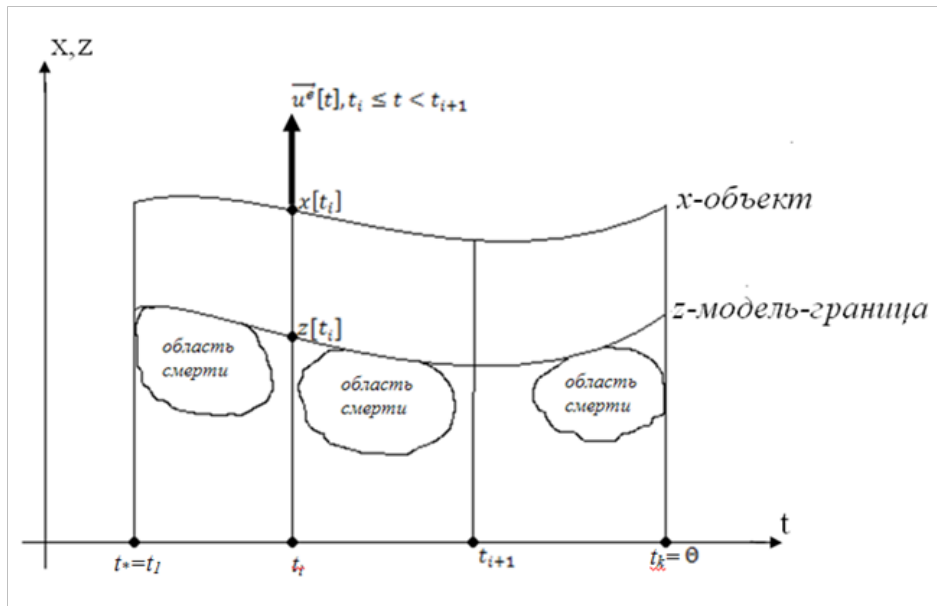


Рис. 1

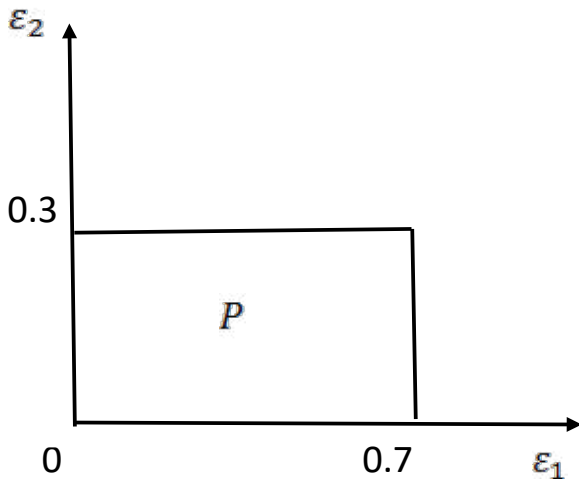


Рис. 2

пытающегося сдвинуть движение реального объекта $x[t], t_i \leq t \leq t_{i+1}$ как можно дальше (уклониться) от движения z-модели-границы $z[t], t_i \leq t \leq t_{i+1}$ (рис. 1).

Для этого управляющие воздействия $u^e[t], t_i \leq t < t_{i+1}$, выбираются в виде постоянных вектора $u^e[t_i]$, принадлежащих множеству P .

В рассматриваемой модели ВИЧ-процесса [3, 10] на управление $u = (\epsilon_1, \epsilon_2)$ наложены ограничения $0 \leq \epsilon_1 \leq 0,7$ и $0 \leq \epsilon_2 \leq 0,3$ и, таким образом, множество P выглядит так (рис. 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:

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

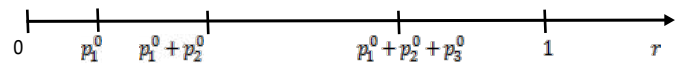


Рис. 3

Далее остается случайным образом выбрать число 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 $u^e[t] = u^{[4]}, t_i \leq t < t_{i+1}$.

Приведенное условие максимума и указанный оптимальный алгоритм управления содержательно означают, что вектор управления в каждый момент времени направляется в сторону, противоположную границе смерти (рис. 1).

Результаты исследований. Приведем результаты численных экспериментов.

Пусть имеется модель-граница, огибающая все встречающиеся в процессе движения (лечения) зоны смерти (рис. 1). В точках $t_i, i = 1 \dots k$ известны значения $z[t_i]$.

На рис. 4 изображены графики изменения с течением времени инфицированных клеток (I): слева для модели-границы (z-модель) и справа – графики движений реального объекта (x-объект), полученные при использовании предложенного в данной работе способа управления-уклонения.

Полученные результаты с достаточной степенью точности повторяют аналогичную реальную картину из работы [10], полученную в результате экспериментальных исследований.

Авторы выражают благодарность аспиранту кафедры вычислительной математики Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина В. В. Глушенковой за помощь в проведении численных экспериментов.

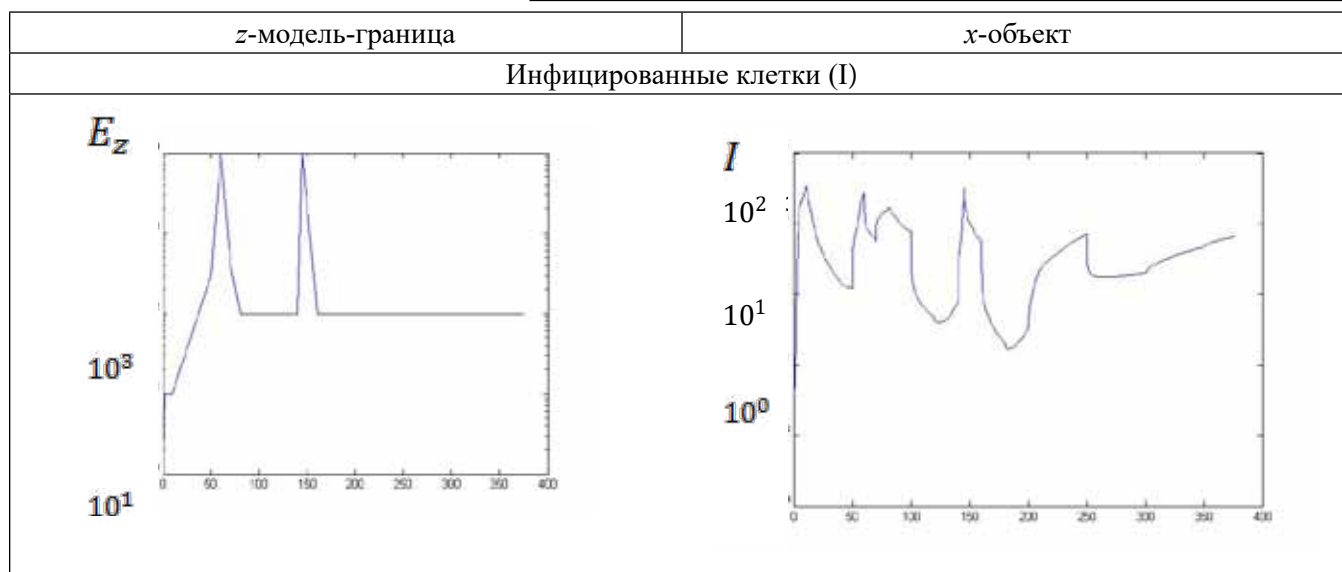


Рис. 4

Работа выполнена в рамках исследований, проводимых в Центре ключевого превосходства «Экспериментальная иммунофизиология и иммунохимия», а также поддержана грантами РФФИ 14-01-00065 и 13-01-00089, программой Правительства РФ (постановление № 211, контракт 02.А03.21.0006), программой президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».

Литература

1. Бочаров Г., Ким А., Красовский А., Черешнев В. и др. Метод экстремального сдвига для управления динамикой ВИЧ-процесса // Рос. журн. численного анализа и математического моделирования. 2015. Т. 30. № 1.
2. Ким А. В., Красовский А. Н. Математическое и компьютерное моделирование систем с последействием. Екатеринбург : УГТУ-УПИ, 2010.
3. Ким А. В., Красовский А. Н., Глушенкова В. В. Об управлении математической моделью ВИЧ-процесса // Аграрный вестник Урала. 2015. № 1.
4. Ким А. В., Пименов В. Г. i-Гладкий анализ и численные методы решения функционально-дифференциальных уравнений. Ижевск : ИИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2004.
5. Красовский А. Н., Красовский Н. Н. Управление при дефиците информации. Бостон : Биркхойзер, 1994.
6. Красовский А. Н., Ладейщиков А. Н., Чой Е. С. Некоторые задачи оптимального управления при дефиците информации. Екатеринбург : УрГАУ, 2014.
7. Красовский А. Н., Чой Е. С. Стохастическое управление с лидерами-стабилизаторами. Екатеринбург : ИММ УрО РАН, 2001.
8. Красовский Н. Н. Управление динамической системой. М. : Наука, 1985.
9. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. М. : Наука. 1980.
10. Янг Т. С., Квон Х. Д., Ли Дж. Задача оптимального управления с терминальным временем. США, 2011.

References

1. Bocharov G., Kim A., Krasovskii A., Chereshevnev V. et al. An extremal shift method for control of HIV-infection dynamics // Russian Journal on Numerical Analysis and Mathematical Modeling. 2015. Vol. 30. № 1.
2. Kim A. V., Krasovskii A. N. The mathematical and computer modeling for systems with the time delay. Ekaterinburg : USTU-UPI, 2010.
3. Kim A. V., Krasovskii A. N., Glushenkova V. V. On the control of the mathematical model of HIV-process // Agrarian Bulletin of the Urals. 2015. № 1.
4. Kim A. V., Pimenov V. G. i-Smooth analysis and numerical methods of solving functional-differential equations. Izhevsk : ISC "Regular and Chaotic Dynamics", 2004.
5. Krasovskii A. N., Krasovskii N. N. Control under lack of information. Boston : Birkhauser, 1994.
6. Krasovskii A. N., Ladeischikov A. N., Choi Y. S. Any problems of optimal control under lack of information. Ekaterinburg : USAU, 2014.
7. Krasovskii A. N., Choi Y. S. Stochastic control with the leaders-stabilizers. Ekaterinburg : IMM Ural Branch of RAS, 2001.
8. Krasovskii N. N. Control of the dynamic system. M. : Nauka, 1985.
9. Marchuk G. I. Mathematical models in immunology. M. : Nauka, 1980.
10. Jang T. S., Kwon H.-D., Lee J. Free terminal time optimal control problem. US, 2011.