

Исследование модели иммунной системы

Е.А. Андреева¹, Е.Г. Царькова², А.К. Беляев²

¹Тверской государственный университет, Желябова 10, Тверь, Россия, 170100

²Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний, Вагжанова 17, Тверь, Россия, 170100

Аннотация. В статье рассматривается математическая модель, описывающая процессы, происходящие в иммунной системе человека. Построены алгоритмы численного решения задачи методом градиентного спуска и с использованием генетического алгоритма. Исследована зависимость решения задачи оптимального управления от параметров модели.

1. Введение

Под биоинформатикой понимают использование компьютеров для решения биологических задач. В настоящее время в большинстве случаев это задачи молекулярной биологии. Причина кроется в том, что за последние 20–25 лет накоплен колоссальный экспериментальный материал именно о строении и функционировании биологических молекул (белков и нуклеиновых кислот), в качестве примера достаточно привести геном человека. Этот материал требует развитых компьютерных методов для анализа [1-3].

Существуют несколько основных направлений данного раздела науки, в зависимости от исследуемых объектов: биоинформатика последовательностей, структурная биоинформатика, компьютерная геномика. Также биоинформатику можно условно разделить на несколько основных направлений в зависимости от типа решаемых задач: применение известных методов анализа для получения новых биологических знаний, разработка новых методов анализа биологических данных, разработка новых баз данных.

Рассмотрим принцип работы иммунной системы. Каждая клетка человека имеет метку, определяющую ее принадлежность хозяину. Всё, не имеющее такой маркировки, должно быть уничтожено. Этот нехитрый принцип позволяет сохранять генетическое постоянство внутренней среды. «Чужое» может проникать извне (бактерии, вирусы, грибы, аллергены) и образовываться в самом организме (опухолевые, мутантные, погибшие клетки). Человек нуждается в постоянной защите от всего «чужого». Многие микроорганизмы задерживаются кожей и слизистыми оболочками. Это первый барьер на пути генетически чужеродных веществ - антигенов. Дальнейший контроль осуществляют так называемые факторы неспецифической защиты и система иммунитета (от лат. *immunitas* - освобождение, избавление от чего-либо), представленные клетками и белками крови. Механизмы неспецифической защиты в большинстве своем реализуются, посредством воспаления. Они универсальны и направлены против всех «без разбора» чужеродных агентов. В отличие от них иммунная система защищает от конкретного антигена и «запоминает» его на длительный срок [4-7].

Факторы неспецифической защиты уничтожают большинство микробов, вирусов и др. Важную роль в нейтрализации микроорганизмов играет белок лизоцим, содержащийся в

слюнной, слезной и других биологических жидкостях. Белки системы комплемента повреждают оболочку микробов. Интерфероны блокируют размножение вирусов. Клетки крови и тканей - нейтрофилы, моноциты, макрофаги - захватывают и переваривают попавшие в организм чужеродные агенты (процесс носит название фагоцитоз). НК-клетки (от англ. *natural killer* - естественный убийца) разрушают опухолевые и зараженные вирусами клетки.

Если факторы неспецифической защиты «не справляются», то при их участии начинает работать иммунная система. Она представлена центральными и периферическими органами, которые обеспечивают образование, созревание, специализацию и взаимодействие иммунокомпетентных клеток.

К центральным органам иммунитета относятся красный костный мозг и тимус (вилочковая железа). К периферическим - селезенка, лимфатические узлы; лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы; миндалины, аппендикс и др.

В красном костном мозге находится стволовая клетка - родоначальница клеток иммунной системы - лимфоцитов. Она может развиваться двумя путями. В первом случае непосредственно в костном мозге она превращается в В-лимфоцит. У птиц подобные клетки созревают в специальном органе - сумке Фабрициуса (лат. *bursa* - сумка), отсюда и название - В-лимфоциты. Во втором случае клетка-предшественница попадает в вилочковую железу, где становится Т-лимфоцитом (от лат. *thymus* - тимус, вилочковая железа).

Из центральных органов иммунитета Т-и В-клетки направляются в периферические, где происходит их дальнейшее развитие и «специализация». Здесь они начинают выполнять свои функции, вступая в иммунологические реакции - каскад клеточных взаимодействий, направленных на уничтожение чужеродного материала.

Иммунная система является высокоразвитой биологической системой, функция которой заключается в выявлении и уничтожении чужеродного агента, которым может оказаться болезнетворный микроорганизм, инородное тело, ядовитое вещество или переродившаяся клетка самого организма. Для того, чтобы сделать это, иммунная система должна распознавать множество разнообразных возбудителей — от вирусов до паразитических червей — и отличать их от биомолекул собственных клеток. Предпосылками для выполнения этой задачи является возможность для обучения, память и распознавание образов. Иммунная система использует генетические механизмы для изменения, аналогичные тем, которые используются в биологической эволюции. В иммунной системе, однако, эти процессы могут проходить за несколько дней, делая иммунную систему идеальным кандидатом для изучения и моделирования адаптационных процессов.

2. Математическая модель иммунной системы

Будем рассматривать систему, состоящую из n типов антител и N антигенов. Обозначим через x_i концентрацию i -го типа антитела. Обозначим через y_i концентрацию i -го типа антигена. Состояние иммунной системы можно описать через концентрации всех типов антител $\{x_1, \dots, x_n\}$ [8,9].

$$\dot{x}_i = c \left[\sum_{j=1}^n w_{ji} x_i x_j - k_1 \sum_{j=1}^n w_{ij} x_i x_j + \sum_{j=1}^N w_{ji} x_i y_j \right] - k_2 x_i, i = \overline{1, n} \quad (1)$$

Первая сумма выражает величину стимуляции паратопа антитела i -го типа эпитопом антитела j -го типа (эпитоп (англ. *epitope*)— часть макромолекулы антигена, которая распознаётся иммунной системой; часть антитела, распознающая эпитоп, называется паратопом.). Вторая — подавление антитела i -го типа, если его эпитоп опознан паратопом [антитела] j -го типа.

Форма данных сумм такова, поскольку вероятность столкновения антитела i -го типа и антитела j -го типа пропорциональна $x_i x_j$.

Далее, c — параметр частоты столкновений, зависящий от того, сколько их происходит за единицу времени, и от того, сколько образуется антител при первом столкновении.

Величины m_{ij} определяют, какая реакция происходит при столкновении. Здесь первый индекс — относится к эпитопу, а второй — к паратопу.

Значение константы k_1 — возможное неравенство между стимуляцией и подавлением.

Третья сумма отвечает за взаимодействие с антигенами (y_i — их концентрации).

Четвёртое слагаемое — это скорость, с которой клетки (антитела) умирают без всяких взаимодействий, k_2 — определяет скорость этого умирания.

Так как $n \geq N$, то мы можем записать уравнение в виде:

$$\dot{x}_i = c \left[\sum_{j=1}^n w_{ji} x_i x_j - k_1 \sum_{j=1}^n w_{ij} x_i x_j + \sum_{j=1}^n w_{ji} x_i y_j \right] - k_2 x_i, i = \overline{1, n} \quad (2)$$

где $y_j = 0, j = \overline{N+1, n}$

Будем рассматривать модель, в которой на весовые коэффициенты действует ограничение:

$$0 \leq w_{ji} \leq 1. \quad (3)$$

2.1 Дискретная аппроксимация

Упростим выражение:

$$\dot{x}_i = c \left[\sum_{j=1}^n w_{ji} x_i x_j - k_1 \sum_{j=1}^n w_{ij} x_i x_j + \sum_{j=1}^n w_{ji} x_i y_j \right] - k_2 x_i, i = \overline{1, n} \quad (4)$$

$$\dot{x}_i = c x_i \left[\sum_{j=1}^n (w_{ji} x_j - k_1 w_{ij} x_j + w_{ji} y_j) \right] - k_2 x_i \quad (5)$$

$$\dot{x}_i = x_i \left(c \sum_{j=1}^n ((w_{ji} - k_1 w_{ij}) x_j + w_{ji} y_j) - k_2 \right) \quad (5)$$

Применяя формулу Эйлера для аппроксимации производной, получаем дискретные соотношения:

$$\frac{x_i^{k+1} - x_i^k}{\Delta t} = x_i^k \left(c \sum_{j=1}^n ((w_{ji}^k - k_1 w_{ij}^k) x_j^k + w_{ji}^k y_j) - k_2 \right), i = \overline{1, n}, k = \overline{1, q} \quad (6)$$

$$x_i^{k+1} = \Delta t x_i^k (c \sum_{j=1}^n ((w_{ji}^k - k_1 w_{ij}^k) x_j^k + w_{ji}^k y_j) - k_2) + x_i^k$$

Тогда задача сводится к минимизации функционала

$$I = (A_i - x_i^q)^2, i = \overline{1, n} \quad (7)$$

при ограничениях (6).

2.2. Необходимые условия оптимальности

Составим функцию Лагранжа для задачи (6)-(7):

$$L = \lambda (A_i - x_i^q)^2 + p_i^{k+1} (x_i^{k+1} - \Delta t x_i^k (c \sum_{j=1}^n ((w_{ji}^k - k_1 w_{ij}^k) x_j^k + w_{ji}^k y_j) - k_2) + x_i^k) \quad (8)$$

Для получения необходимых условий оптимальности вычисляем частные производные функции Лагранжа:

$$\begin{aligned} \frac{\partial L}{\partial x_i^k} &= p_i^k - p_i^{k+1} (\Delta t (c \sum_{j=1}^n ((w_{ji}^k - k_1 w_{ij}^k) x_j^k + w_{ji}^k y_j) - k_2) + 1) - \\ &\quad - \Delta t c \sum_{l=1}^n p_l^{k+1} (w_{li}^k - k_1 w_{il}^k) p_l^i, \\ \frac{\partial L}{\partial x_i^q} &= p_i^q + 2x_i^q - 2A_i \end{aligned} \quad (9)$$

Используя условия стационарности, приравняем $\frac{\partial L}{\partial x_i^k}$ к 0 и вычисляем p_i^k :

$$p_i^k = p_i^{k+1}(\Delta t(c \sum_{j=1}^n ((w_{ji}^k - k_1 w_{ij}^k)x_j^k + w_{ji}^k y_j) - k_2) + 1) - \Delta t c \sum_{l=1}^n p_l^{k+1}(w_{li}^k - k_1 w_{il}^k) x_l^k, i \in \overline{1, n}, k = \overline{1, q-1} \quad (10)$$

$$p_i^q = -2x_i^q + 2A_i, i \in \overline{1, n}$$

$$\frac{\partial L}{\partial w_{ij}^k} = p_i^{k+1} x_j^k x_i^k \Delta t c k_1 + x_j^k \Delta t p_j^{k+1} c (y_i + x_i^k), i \in \overline{1, n}, j \in \overline{1, n}, k = \overline{1, q-1}$$

3. Метод решения

3.1 Алгоритм решения задачи методом градиентного спуска

Полученные соотношения позволяют сформулировать алгоритм решения задачи с применением метода градиентного спуска [14-16].

Приведем описание алгоритма построения приближенного численного решения задачи.

1. Задаем начальное управление: $(w_{ij}^k)^1, i \in \overline{1, n}, j \in \overline{1, n}, k = \overline{1, q-1}$
2. Задаем начальные значения $(x_i)^1$. По формуле (6) вычисляем допустимые траектории, по формуле (7) - начальное значение функционала I^1 .
3. Для $k = \overline{q-1, 1}$ вычисляем сопряженные переменные согласно формуле:

$$p_i^k = p_i^{k+1}(\Delta t(c \sum_{j=1}^n ((w_{ji}^k - k_1 w_{ij}^k)x_j^k + w_{ji}^k y_j) - k_2) + 1) - \Delta t c \sum_{l=1}^n p_l^{k+1}(w_{li}^k - k_1 w_{il}^k) x_l^k, i \in \overline{1, n}, j \in \overline{1, n}$$

где $p_i^q = -2x_i^q + 2A_i$.

4. Вычисляем для $k = \overline{1, q-1}, i \in \overline{1, n}, j \in \overline{1, n}$: $\frac{\partial L}{\partial w_{ij}^k}$.

5. Вычисляем следующее приближение для управления:

$$(w_{ij}^k)^2 = (w_{ij}^k)^1 - \alpha \frac{\partial L}{\partial w_{ij}^k}$$

где α - шаг градиентного спуска.

Проверяем условие:

$$0 \leq w_{ij}^k \leq 1, i \in \overline{1, n}, j \in \overline{1, n}, k = \overline{1, q-1}$$

Если оно не выполняется, то делаем проекцию градиента:

$$\text{если } w_{ji} \leq 0, \text{ то } w_{ji} = 0,$$

$$\text{если } w_{ji} = 1, \text{ то } w_{ji} \geq 1.$$

6. По формуле (6) вычисляем допустимые траектории $(x_j)^1, i \in \overline{1, q}, j \in \overline{1, n}$, по формуле (7) - следующее значение функционала.

7. Сравниваем значения I^1 и I^2 .

Если $I^2 < I^1$, то переходим к пункту (2), присвоив w_{ij}^k найденные в пункте (5) значения управлений.

Если $I^2 > I^1$, то возвращаемся к пункту (5) и уменьшаем шаг α , например два раза, проверяем условие:

$$0 \leq w_{ij}^k \leq 1, i \in \overline{1, n}, j \in \overline{1, n}, k = \overline{1, q-1}$$

и выполняем шаги 6, 7 и 8.

8. Процесс продолжается до тех пор, пока $|I^{t+1} - I^t| < \varepsilon$.

3.2 Вычислительный эксперимент

С применением полученных расчетных формул разработано приложение в IDE Microsoft Visual Studio, реализующее приведенный алгоритм. Вычисляя оптимальное управление при различных параметрах задачи, исследуем зависимость полученного оптимального управления

от параметра c . Задаем начальные условия: $n=4, t=5, \Delta t = 0.1, \varepsilon=10-10, x1=(0.5;0.5;0.5;0.5), A=(1.1;0.9;1.05;1), y=(0.1;0.1;0.1;0.1), w[I,j,k]=0.5, k1= 0,7, k2= 0,1$.

Результаты вычислений приведены в таблице 1.

Таблица 1. Зависимость оптимального управления от параметра c .

c	Кол-во итераций	$w[1,2,1]$	$w[1,2,2]$	$w[1,2,3]$	$w[1,2,4]$	$w[1,2,5]$
2	70	0,689	0,689	0,690	0,691	0,692
3	50	0,460	0,460	0,461	0,461	0,462
4	40	0,340	0,341	0,342	0,342	0,343
5	49	0,277	0,275	0,273	0,271	0,267
6	49	0,232	0,235	0,238	0,240	0,242
7	50	0,198	0,198	0,197	0,195	0,193
8	41	0,173	0,175	0,178	0,181	0,184
9	56	0,153	0,153	0,154	0,154	0,154

Таким образом, из полученных результатов видим, что при возрастании параметра c , весовые коэффициенты w_{ij}^k убывают. При изменении параметра c количество итераций в работе программы почти не меняется.

Исследуем зависимость решения задачи оптимального управления от параметра k_1 . Начальные условия: $n=4, t=5, \Delta t = 0.1, \varepsilon=10-10, x1=(0.5;0.5;0.5;0.5), A=(1.1;0.9;1.05;1), y=(0.1;0.1;0.1;0.1), w[i,j,k]=0.5, k2= 0,3, c=2$.

Результаты вычислений приведены в таблице 2.

Таблица 2. Зависимость оптимального управления от параметра k_1 .

k_1	Кол-во итераций	$w[1,3,1]$	$w[1,3,2]$	$w[1,3,3]$	$w[1,3,4]$	$w[1,3,5]$
0,1	24	0,333	0,339	0,345	0,353	0,362
0,2	12	0,370	0,372	0,374	0,377	0,381
0,3	10	0,414	0,414	0,414	0,414	0,414
0,4	13	0,468	0,466	0,464	0,462	0,460
0,5	16	0,539	0,537	0,535	0,532	0,530
0,6	24	0,635	0,631	0,628	0,625	0,623
0,7	42	0,775	0,774	0,773	0,774	0,775
0,8	120	1	1	1	1	1
0,81	Глобальный минимум не достигнут					

Таким образом, при возрастании параметра k_1 , весовые коэффициенты w_{ij}^k также возрастают. Глобальный минимум при таких начальных условиях достигался не при всех значениях k_1 . Количество итераций в работе программы возрастает при приближении параметра k_1 к значению, при котором глобальный минимум не достигается.

Исследуем зависимость решения задачи оптимального управления от параметра k_2 .

Вводим начальные условия: $n=4, t=5, \Delta t = 0.1, \varepsilon=10-10, x1=(0.5;0.5;0.5;0.5), A=(1.1;0.9;1.05;1), y=(0.1;0.1;0.1;0.1), w[i,j,k]=0.5, k1= 0,5, c=2$.

Результаты численного эксперимента приведены в таблице 3.

Таблица 3. Зависимость оптимального управления от параметра k_2 .

k_2	Кол-во итераций	$w[1,3,1]$	$w[1,3,2]$	$w[1,3,3]$	$w[1,3,4]$	$w[1,3,5]$
0,1	24	0,474	0,474	0,473	0,472	0,472
0,2	12	0,507	0,505	0,504	0,502	0,501
0,3	10	0,539	0,537	0,535	0,532	0,530
0,4	13	0,568	0,562	0,556	0,550	0,545
0,5	16	0,604	0,596	0,588	0,580	0,573
0,6	24	0,640	0,630	0,620	0,610	0,601
0,7	42	0,677	0,664	0,651	0,639	0,628
0,8	120	0,474	0,474	0,473	0,472	0,472

Таким образом, при возрастании параметра k_2 , весовые коэффициенты w_{ij}^k возрастают. При всех значениях k_2 алгоритм работал эффективно, а количество итераций менялось незначительно.

Рассмотрим графики изменения значения функционала при росте количества итераций. Введем начальные условия: $n=4$, $q=100$, $\Delta t = 0.01$, $\varepsilon=10-12$, $x_1=(0.5;0.5;0.5;0.5)$, $A=(1.1;0.9;1.05;1)$, $y=(0.1;0.1;0.1;0.1)$, $k_1=0.5$, $k_2=0.3$, $c=2$. График изменения функционала приведен на рисунке 1.

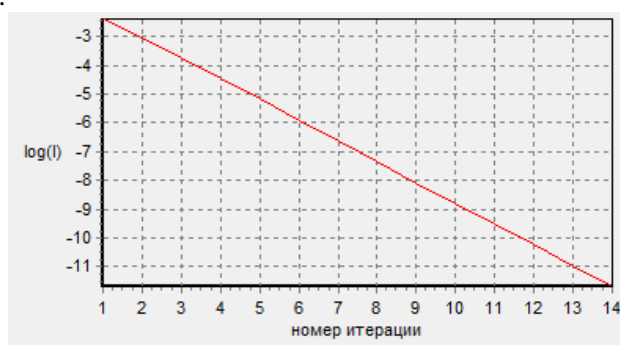


Рисунок 1. График изменения функционала I в зависимости от количества итераций.

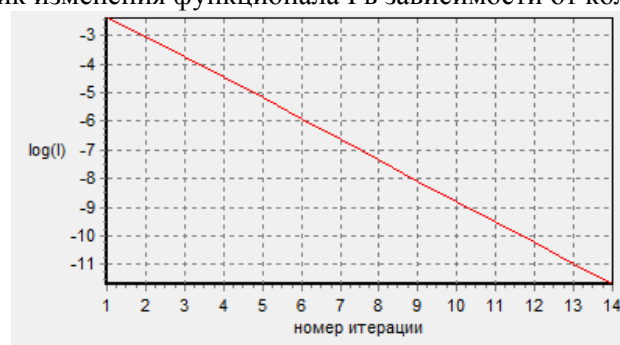


Рисунок 2. График изменения функционала I в зависимости от количества итераций.

При изменении начальных начальных условий: $n=4$, $q=100$, $\Delta t = 0.01$, $\varepsilon=10-12$, $x_1=(0.5;0.5;0.5;0.5)$, $A=(1.1;0.9;1.05;1)$, $y=(0.1;0.1;0.1;0.1)$, $k_1=0.4$, $k_2=0.2$, $c=2$ график изменения функционала принимает вид, приведенный на рисунке 2.

При произвольных начальных условиях функция изменения функционала по итерациям при логарифмической шкале на графике имеет вид прямой.

3.3 Численное решение задачи с применением генетического алгоритма

Генетический алгоритм — алгоритм поиска, используемый для решения задач оптимизации и моделирования путём случайного подбора, комбинирования и вариации искомым параметров с использованием механизмов, аналогичных естественному отбору в природе. Является

разновидностью эволюционных вычислений, с помощью которых решаются оптимизационные задачи с использованием методов естественной эволюции, таких как наследование, мутации, отбор и кроссинговер. Отличительной особенностью генетического алгоритма является акцент на использование оператора «скрещивания», который производит операцию рекомбинации решений-кандидатов, роль которой аналогична роли скрещивания в живой природе.

Опишем алгоритм решения задачи с использованием данного метода.

Задаём начальные данные: количество «особей» - N , количество мутаций – $nummut$, n – размерность, q – количество слоёв, Δt , ε – допустимая погрешность, $(x_i)^0$, A_i , y_i , $i = \overline{1, n}$, k_1 , k_2 , c .

1.Создание новой популяции: $((m_{ij}^k)^t)^0$, $i = \overline{1, n}$, $j = \overline{1, n}$, $k = \overline{1, q}$, $t = \overline{1, N}$ задаются случайным образом, так что $0 \leq (m_{ij}^k)^0 \leq 1$

Представляем набор $(m_{ij}^k)^0$ номер t в виде вектора $(m^t)^0$ размерностью $n * n * q$

Реализация процедуры размножения (скрещивания):

2. Для каждого из N векторов m^t вычисляем шансы на «выживание»

Шансы на «выживание» t -ого вектора: $m^t = \frac{1}{(I^t)^2 * \sum_{t=1}^N I^t}$, где $I^t = (A_i - x_i^{qt})^2$, $i = \overline{1, n}$

3.Проверяем, нашёлся ли $I^t < \varepsilon$. Если да, то искомым набор - m^t и алгоритм завершается

4. $(m^t)^{p+1}$ получаем при скрещивании $(m^{t1})^p$ и $(m^{t2})^p$, которые выбираются произвольно соответственно шансам на «выживание».

Скрещивание происходит следующим образом: генерируется случайное число h от 1 до

$n * n * t$. $(m_i^t)^{p+1} = (m_i^{t1})^p$, при $i < h$ и $(m_i^t)^{p+1} = (m_i^{t2})^p$, при $i > h$

5.Проводим мутации: $nummut$ раз произвольно выбираем

$(m_i^t)^{p+1}$, $1 \leq t \leq N$, $1 \leq i \leq n * n * q$ и заменяем на случайное число от 0 до 1.

Таблица 4. Результаты решения задачи с применением генетического алгоритма.

Оптимальные					
w[i,j,k]	1	2	3	4	5
w[1,1]	0,417	0,668	0,679	0,806	0,010
w[1,2]	0,433	0,230	0,676	0,407	0,064
w[1,3]	0,716	0,352	0,808	0,507	0,342
w[1,4]	0,315	0,192	0,125	0,656	0,285
w[2,1]	0,703	0,626	0,965	0,614	0,469
w[2,2]	0,183	0,290	0,505	0,920	0,919
w[2,3]	0,630	0,891	0,282	0,695	0,035
w[2,4]	0,781	0,730	0,890	0,745	0,461
w[3,1]	0,450	0,523	0,463	0,636	0,562
w[3,2]	0,983	0,728	0,048	0,897	0,126
w[3,3]	0,279	0,802	0,740	0,991	0,007
w[3,4]	0,593	0,479	0,713	0,795	0,252
w[4,1]	0,444	0,198	0,599	0,147	0,398
w[4,2]	0,829	0,477	0,705	0,531	0,567
w[4,3]	0,847	0,703	0,373	0,878	0,419
w[4,4]	0,752	0,554	0,446	0,540	0,326

Повторяем шаги 2-5 до тех пор, пока не выполнится условие 3.

Результаты вычислений при вводе начальных условий: $n=4$, $q=5$, $\Delta t = 0.1$, $\varepsilon=10^{-9}$, $x1=(0.5;0.5;0.5;0.5)$, $A=(1.1;0.9;1.05;1)$, $y=(0.1;0.1;0.1;0.1)$, $k1= 0.5$, $k2= 0.3$, $c=2$ приведены в таблицах 4-5.

Для генетического алгоритма, в отличие от градиентного спуска, не важны начальные значения весовых коэффициентов, что позволяет находить решения тогда, когда с помощью градиентного спуска это сделать затруднительно (сложно правильно подобрать начальные весовые коэффициенты). Но градиентный спуск является более эффективным: так в

приведённом выше примере программе, использующей метод градиентного спуска, понадобилось 16 итераций, когда с помощью генетического алгоритма решение находилось в среднем за 600 итераций, что соответствует $600 * 4 * 4 * 5 = 48\ 000$ скрещиваниям и $600 * 100 = 60\ 000$ мутациям.

Таблица 5. Результаты решения задачи с применением генетического алгоритма.

	1	2	3	4	5	6
x1	0,5	0,559	0,647	0,789	0,921	1,100
x2	0,5	0,573	0,606	0,657	0,797	0,900
x3	0,5	0,576	0,687	0,806	1,002	1,050
x4	0,5	0,560	0,628	0,726	0,926	1,000

4. Выводы

Таким образом, в работе рассмотрена математическая модель, описывающая процессы, происходящие в иммунной системе человека, разработан алгоритм и численный метод решения задачи, исследована зависимость решения задачи оптимального управления от параметров модели: параметра частоты столкновений, коэффициентом неравенства между стимуляцией и подавлением k_1 и коэффициентом скорости смерти k_2 , проведено сравнение результатов работы программ, использующих генетический алгоритм и метод градиентного спуска.

5. Литература

- [1] Белых, Л.Н. Анализ математических моделей в иммунологии – М.: Наука, 1988. – 192 с.
- [2] Марчук, Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты – М.: Наука, 1991. – 304 с.
- [3] Петров, Р.В. Иммунология и иммуногенетика – М.: Медицина, 1976. – 336 с.
- [4] Галактионов, В.Г. Эволюционная иммунология: учеб. пособие – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 408 с.
- [5] Петровский, Б.В. Краткая медицинская энциклопедия – М.: Советская энциклопедия, 1989.
- [6] Сетубал, Ж. Введение в вычислительную молекулярную биологию / Ж. Сетубал, Ж. Мейданис – М., 1998.
- [7] Советов, Б.Я. Моделирование систем: учеб. для вузов / Б.Я. Советов, С.А. Яковлев – М.: Высш. шк., 2001. – 343 с.
- [8] Трусов, П.В. Введение в математическое моделирование. Учебное пособие – М.: Логос, 2004.
- [9] Петровский, Б.В. Краткая медицинская энциклопедия – М.: Советская энциклопедия, 1989.
- [10] Farmer, J.D. On network theory and H-2 restriction / J.D. Farmer, N. Packard, A.S. Perelson, G.W. Hoffmann // Immunobiology. – 1980. – Vol. 11. – P. 185-226.
- [11] Srivastava, N. Dropout: A Simple Way to Prevent // Neural Networks from Overfitting, 2014.
- [12] Hinton, G.E. Improving Neural Networks by Preventing Co-Adaptation of Feature Detectors [Electronic resource]. – Access mode: <http://arxiv.org/abs/1606.03657> (22.01.2020).
- [13] Duchi, J. Adaptive sub gradient methods for online learning and stochastic optimization / J. Duchi, E. Hazan, Y. Singer, 2011.
- [14] Андреева, Е.А. Математическое моделирование управления динамической нейронной сетью с запаздыванием / Е.А. Андреева, В.М. Цирулева // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 14.
- [15] Андреева, Е.А. Вариационное исчисление и методы оптимизации / Е.А. Андреева, В.М. Цирулева – М.: Высшая школа, 2006. – 584 с.
- [16] Андреева, Е.А. Математическое моделирование оптимального управления динамическими системами с помощью искусственных нейронных сетей / Е.А. Андреева, В.М. Цирулева // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 13.

Research of the mathematical model of the immune system

E.A. Andreeva¹, E.G. Tsarkova², A.K. Belyaev²

¹Tver State University, Zhelyabova street 10, Tver, Russia, 170100

²Research Institute of Information Technologies FPS of Russia, Vagzhanova street 17, Tver, Russia, 170100

Abstract. The paper considers a mathematical model describing the processes occurring in the human immune system. The algorithm of numerical solution of the problem by gradient descent method is developed. The dependence of the optimal control problem solution on the model parameters is investigated.