

# Применение метода стохастического управления на многообразии в задаче иммунологии

С.И. Колесникова<sup>1</sup>, В.А. Авраменок<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения, Большая Морская 67, Санкт-Петербург, Россия, 190000

**Аннотация.** Цель доклада - исследование целесообразности применения принципов синергетической теории управления к простейшему иммунологическому объекту с исходным описанием в виде системы нелинейных дифференциальных уравнений. Физически под управлением здесь понимается режим введения противодействующих заболеванию веществ. На основе аналитического синтеза получены две системы управления таким объектом: 1) для непрерывного детерминированного случая 2) для дискретизованной модели с аддитивным случайным шумом по управляемой переменной. Приведены результаты численного моделирования разработанных систем управления, которые могут быть использованы в соответствующих системах поддержки принятия решений.

## 1. Введение

История вопроса – применение технических достижений к задачам нетехнического содержания достаточно богата и наполнена исследованиями многих крупных ученых [1].

Цель настоящего исследования – анализ возможностей принципов синергетической теории управления (СТУ) [2] применительно к простейшему иммунологическому объекту (по Г.И. Марчуку [3]).

Отметим сначала особенности СТУ и его ключевого метода синтеза систем управления, мотивирующие данное исследование:

- метод синтеза системы управления аналитический со всеми вытекающими условиями к его применению – исходное описание объекта представлено в виде системы нелинейных обыкновенных дифференциальных (или разностных) уравнений;
- цель управления задана в виде предельного уравнения (например,  $\psi(t) = \psi(x(t)) = 0$  при  $t \rightarrow \infty$ , where  $\psi(t)$  - известная функция, экспертно определяемая и называемая макропеременной (в отличие от исходной векторной переменной состояния);
- функционал качества  $\Phi(\psi)$  отражает физические особенности целевой системы через применение принципа минимального действия: исходная система под действием найденного управления будет самоорганизовано и, в этой связи, наиболее энергоэффективно изменять свое состояние при достижении цели управления  $\psi(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0$ ;

- форма функционала качества такова, что решение вариационной задачи  $\{\Phi, \psi\}$  достигается на решениях уравнения Эйлера-Лагранжа, имеющего специальный *линейный* вид, что и приводит к достаточно простому в техническом плане алгоритму определения соответствующего управления;
- весовые коэффициенты, возникающие в процессе синтеза управления как параметры настроек, имеют удобную физическую интерпретацию как длительность времени переходного процесса.

## 2. Постановка задачи управления в детерминированном описании

Пусть задан нелинейный объект с запаздыванием  $\tau$  [3]:

$$\begin{aligned}\dot{V} &= a_1 V - a_2 F V, \\ \dot{S} &= a_3 \zeta(m) F(t - \tau) V(t - \tau) - a_5 (S - 1), \\ \dot{F} &= a_4 (S - F) - a_8 F V + u, \\ \dot{m} &= a_6 V - a_7 m.\end{aligned}$$

Здесь переменные  $V, S, F$  - концентрации антигенов в пораженном органе, плазматических клеток, антител в крови, соответственно;  $m(t) = 1 - M(t) / M^*$  - доля разрушенных антигеном клеток органа,  $M(t), M^*$  - текущее количество клеток органа (мишени) в момент времени  $t$  и в норме, соответственно;  $a_i, i = \overline{1, 8}$  - параметры модели, значение которых зависит от формы и стадии заболевания; функция  $\zeta(m)$  характеризует степень нарушения нормальной работы иммунной системы вследствие поражения органа,  $\zeta(m) = 1$  если  $0 \leq m < m^*$ , и  $\zeta(m) = (m - 1) / (m^* - 1)$  если  $m^* \leq m < 1$ , где  $m^*$  - максимальная допустимая (возможна нормальная работа иммунной системы) доля разрушенных антигенами клеток.

Из логики обозначений следует, что модель изменения количества антигенов в организме описывается первым уравнением данной системы; скорость изменения численности плазматических клеток характеризуется вторым уравнением; за динамику числа антител отвечает третье уравнение; степень разрушения организма характеризуется четвертым уравнением.

Для применения классического *дискретного синтеза* синергетического управления на многообразии [2] в исходном описании введем две дополнительные фазовые переменные вида:

$$Y_1[k+1] = F[k], Y_2[k+1] = V[k],$$

и перейдем к дискретному описанию уже без запаздывания:

$$\begin{aligned}V[k+1] &= V[k] + \tau_0 (a_1 V[k] - a_2 F[k] V[k]), \\ S[k+1] &= S[k] + \tau_0 (a_3 \zeta(m[k]) Y_1[k] Y_2[k] - a_5 (S[k] - 1)), \\ F[k+1] &= F[k] + \tau_0 (a_4 (S[k] - F[k]) - a_8 F[k] V[k] + u[k]), \\ m[k+1] &= m[k] + \tau_0 (a_6 V[k] - a_7 m[k]), \\ Y_1[k+1] &= F[k], Y_2[k+1] = V[k],\end{aligned}\tag{1}$$

где  $\tau_0 > 0$  - параметр дискретного преобразования (по Эйлера).

*Замечание.* Согласно А.Н. Колмогорову [4] «весьма вероятно, что в очень многих случаях разумно изучение реальных явлений вести, избегая промежуточный этап их стилизации в духе представлений математики бесконечного и непрерывного, переходя прямо к дискретным моделям...».

Цель управления заключается в обеспечении асимптотической стабилизации функции  $V[k]$  в окрестности заданного значения (количества антигенов)  $V^*$  (например,  $V^* = 0$ ).

$$\psi[k] = V[k] - V^* \rightarrow 0, k \rightarrow \infty, \quad (2)$$

в смысле минимума следующего критерия качества управления

$$\Phi(\psi) = \sum_{t=0}^{\infty} \left( \alpha^2 \psi^2[t] + (\Delta \psi[t])^2 \right), \alpha = const.$$

### 3. Решение задачи детерминированного управления

Опуская технические детали из классического алгоритма - дискретного аналога метода аналитического конструирования агрегированных регуляторов (АКАР), получим управление:

$$u[k] = \tau_0^{-1} (\varphi[k+1] + \omega_1 \varphi[k] - (\omega_1 + 1) F[k]) - a_4 (S[k] - F[k]) + a_8 F[k] V[k], \quad (3)$$

$$\varphi[k] = (\tau_0 a_2 V[k])^{-1} (\omega_2 \psi[k] + V[k]) + a_1 a_2^{-1}, \quad 0 < \omega_i < 1, \quad i = 1, 2.$$

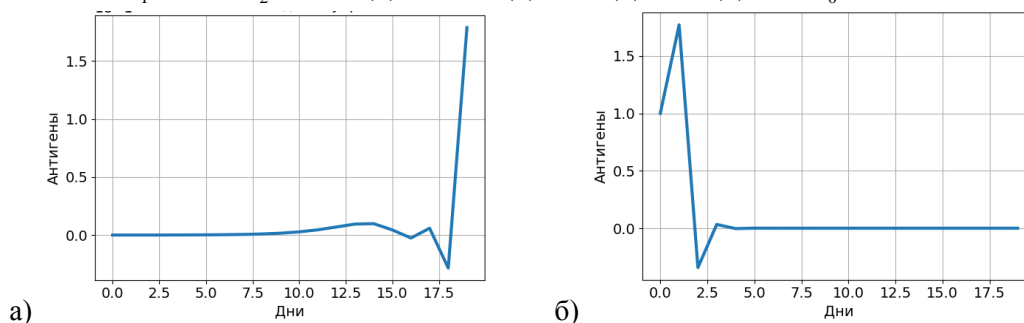
#### 3.1. Результаты численного моделирования системы управления

Система управления (1)-(3) моделировалась для следующих случаев (рисунки 1-4).

##### 3.1.1. Пример 1. Параметры объекта (1), соответствующие летальному исходу.

$$a_1 = 1.54, a_2 = 0.77, a_3 = 880, a_4 = 0.15, a_5 = 0.5, a_6 = 12, a_7 = 0.12, a_8 = 8,$$

$$\omega_1 = 0.05, \omega_2 = 0.1, V(0) = 10^{-6}, S(0) = 1, F(0) = 1, m(0) = 0.1, t_0 = 1, V^* = 0.$$

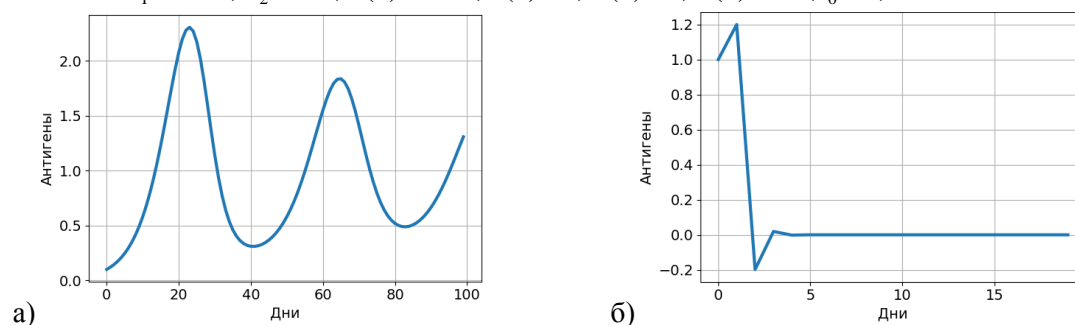


**Рисунок 1.** Характер изменения переменной  $V[k]$  а) - без управления; б) - с управлением, соответственно, в условиях примера 1.

##### 3.1.2. Пример 2. Параметры объекта (1), соответствующие хронической форме заболеваний.

$$a_1 = 1, a_2 = 0.8, a_3 = 1000, a_4 = 0.17, a_5 = 0.5, a_6 = 10, a_7 = 0.12, a_8 = 8,$$

$$\omega_1 = 0.05, \omega_2 = 0.1, V(0) = 10^{-6}, S(0) = 1, F(0) = 1, m(0) = 0.1, t_0 = 1, V^* = 0.$$

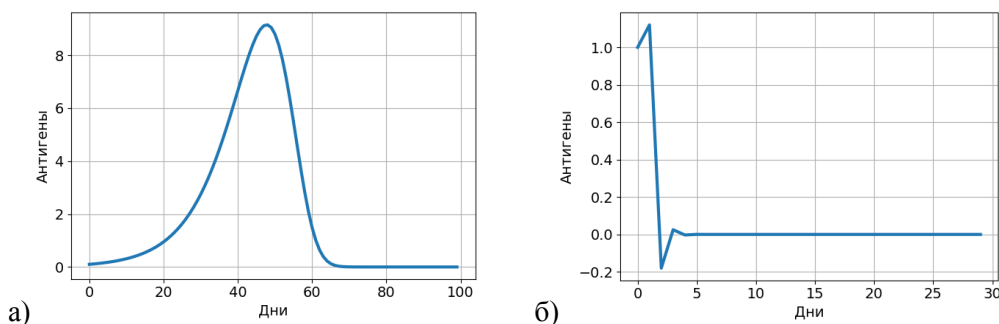


**Рисунок 2.** Характер изменения переменной  $V[k]$  а) - без управления; б) - с управлением, соответственно, в условиях примера 2.

##### 3.1.3. Пример 3. Параметры объекта (1), соответствующие острой форме.

$$a_1 = 2, a_2 = 0.8, a_3 = 10000, a_4 = 0.17, a_5 = 0.5, a_6 = 10, a_7 = 0.12, a_8 = 8,$$

$$\omega_1 = 0.05, \omega_2 = 0.1, V(0) = 10^{-6}, S(0) = 1, F(0) = 1, m(0) = 0.1, t_0 = 1, V^* = 0.$$

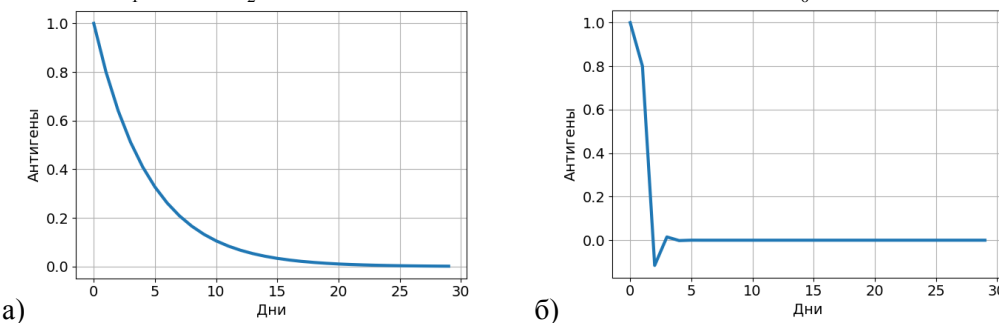


**Рисунок 3.** Характер изменения переменной  $V[k]$  а) - без управления; б) - с управлением, соответственно, в условиях примера 3.

3.1.4. Пример 4. Параметры объекта (1), соответствующие субклинической форме.

$$a_1 = 8, a_2 = 10, a_3 = 10000, a_4 = 0.17, a_5 = 0.5, a_6 = 10, a_7 = 0.12, a_8 = 8,$$

$$\omega_1 = 0.05, \omega_2 = 0.1, V(0) = 10^{-6}, S(0) = 1, F(0) = 1, m(0) = 0.1, t_0 = 1, V^* = 0.$$



**Рисунок 4.** Характер изменения переменной  $V[k]$  а) - без управления; б) - с управлением, соответственно, в условиях примера 4.

#### 4. Постановка задачи стохастического дискретного управления

Добавим случайные функции  $\xi[k+1] + c\xi[k], k \geq 0, \mathbf{E}\{\xi[k]\} = 0, \mathbf{D}\{\xi[k]\} = \sigma^2$  в правую часть уравнения, отвечающего за динамику управляемой переменной:

$$\begin{aligned} V[k+1] &= V[k] + \tau_0(a_1V[k] - a_2F[k]V[k]), \\ S[k+1] &= S[k] + \tau_0(a_3\zeta(m[k])Y_1[k]Y_2[k] - a_5(S[k]-1)), \\ F[k+1] &= F[k] + \tau_0(a_4(S[k]-F[k]) - a_8F[k]V[k] + u[k]) + \xi[k+1] + c\xi[k], \\ m[k+1] &= m[k] + \tau_0(a_6V[k] - a_7m[k]), \\ Y_1[k+1] &= F[k], Y_2[k+1] = V[k], k \geq 0. \end{aligned} \quad (4)$$

Ставится задача стабилизации переменной  $V[k]$  в окрестности заданного значения  $V^*$   $\mathbf{E}\{\psi(V[k])\} = \mathbf{E}\{V[k] - V^*\} \rightarrow 0, k \rightarrow \infty$ , здесь  $\mathbf{E}\{\zeta\}$  - знак математического ожидания для случайной величины  $\zeta$ . Требование на качество управления имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \mathbf{D}\{\psi[k+1] + T\psi[k]\} &\rightarrow \min, k \rightarrow \infty; \\ \mathbf{E}\{\Phi\} &= \mathbf{E}\left\{\sum_{t=0}^{\infty} \left(\alpha^2(\psi[t])^2 + (\Delta\psi[t])^2\right)\right\} \rightarrow \min. \end{aligned}$$

#### 5. Решение задачи стохастического управления

Основные алгоритмические шаги, приводящие к стохастическому управлению объектом (4) для достижения цели (5) (см., например, [5]).

1. Применяем метод АКАР как для объекта с детерминированным описанием:

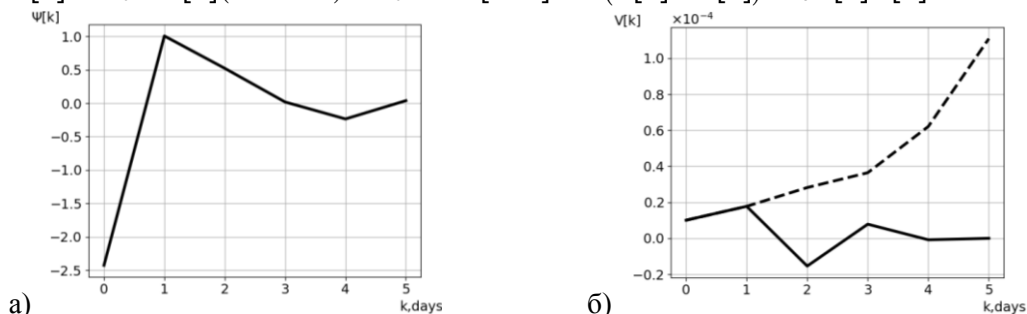
$$\tilde{u}[k] = \tau_0^{-1} \left( -\omega_1 \psi^{(1)}[k] - F[k] + \varphi[k+1] \right) - a_4 (S[k] - F[k]) + a_8 F[k] V[k] - \tau_0^{-1} \xi[k+1] - c \tau_0^{-1} \xi[k].$$

2. Применяем операцию условного математического ожидания:

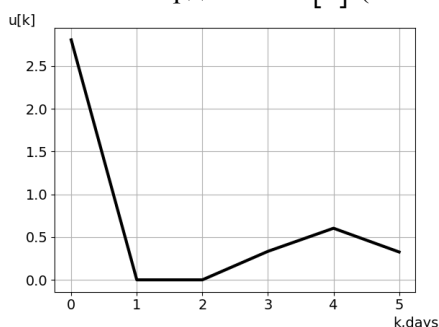
$$u[k] = \mathbf{E} \left\{ \tilde{u}[k] \mid \xi^k \right\} = \tau_0^{-1} \left( -\omega_1 \psi^{(1)}[k] - F[k] + \varphi[k+1] \right) - a_4 (S[k] - F[k]) + a_8 F[k] V[k] - c \tau_0^{-1} \xi[k].$$

3. Используя последнее выражение и исходное описание, получаем зависимость для случайных функций  $\psi^{(1)}[k] + \omega_1 \psi^{(1)}[k-1] = \xi[k]$  (P-п.н.)

$$u^{As}[k] = -\tau_0^{-1} \psi^{(1)}[k] (\omega_1 + 1 + c) - c \tau_0^{-1} \omega_1 \psi^{(1)}[k-1] - a_4 (S[k] - F[k]) + a_8 F[k] V[k].$$



**Рисунок 5.** Переходные процессы для а) - целевой макропеременной  $\psi[k]$ ; б) - целевой управляемой координаты  $V[k]$  (сплошная линия) и неуправляемой (пунктирная линия).



**Рисунок 6.** Поведение переменной управления, отражающей динамику во времени лекарственного вмешательства в организм.

Моделирование было выполнено для следующих значений параметров (рисунки 9, 10):

$$a_1 = 1,54, a_2 = 0,77, a_3 = 880, a_4 = 0,15, a_5 = 0,5, a_6 = 12, a_7 = 0,12, a_8 = 8; \Delta = 0,1, \tau_0 = 1;$$

$$T_1 = 0,05, T_2 = 0,1, V[0] = 10^{-6}, F[0] = S[0] = 1, m[0] = 0, m_0 = 0,1, c = 0,1; u_{\max} = 5.$$

Случайный шум моделировался как нормальный с параметрами  $N(0; 0,3)$ .

Учитывались заданные требования на управление  $U_{\min} \leq u(t) \leq U_{\max}$  по правилу:

$$u[k] = \begin{cases} 0, & \text{if } u^{As}[k] < 0, \\ u^{As}[k], & \text{if } 0 \leq u^{As}[k] \leq u_{\max}, \\ u_{\max}, & \text{if } u^{As}[k] > u_{\max}. \end{cases}$$

$u_{\max}$  - максимальная скорость введения готовых иммуноглобулинов или донорских антител в зависимости от физиологически приемлемых доз препаратов.

Значения вышеуказанных параметров соответствуют форме заболевания как острой с возможным летальным исходом. Из рисунка 5 следует, что осуществление иммунотерапии позволяет снизить количество антигенов. Представленные графики согласуются с клиническими и лабораторными данными по динамике вирусного гепатита В (Г.И. Марчук).

## 6. Заключение

В докладе рассмотрен пример применения принципов синергетической теории управления к задаче биомедицинской прикладной направленности.

Данное исследование является первым опытом в применении указанной теории к такому объекту. Есть надежда, численно подтверждаемая, что изменение поведения иммунологического объекта в виде управления на целевом многообразии с учетом случайных помех может обеспечить наиболее осторожное вмешательство в поведение живого организма, поскольку форма применяемых критериев качества синтезируемого управления полностью согласуется с физической теорией управления [6] и принципом минимального действия, который, как известно, гарантирует «экономную» (с точки зрения затрачиваемой энергии на силовое управление) самоорганизацию объекта управления в направлении целевого множества состояний (разновидности многообразия).

Результаты исследования могут быть математической основой системы поддержки принятия решений в соответствующей предметной области.

## 7. Благодарности

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 20-08-00747).

## 8. Литература

- [1] Пригожин, И. Порядок из хаоса: Новый диалог человека с природой / И. Пригожин, И. Стенгерс – М.: Прогресс, 1986. – 432 с.
- [2] Колесников, А.А. Синергетика и проблемы теории управления – М.: Физматлит, 2004. – 504 с.
- [3] Марчук, Г.И. Математическое моделирование в иммунологии и медицине – М.: РАН, 2018. – 650 с.
- [4] Колмогоров, А.Н. Комбинаторные основания теории информации // Успехи математических наук. – 1983. – Т. 38, № 4. – С. 27-36.
- [5] Kolesnikova, S.I. Stochastic Discrete Nonlinear Control System for Minimum Dispersion of the Output Variable // Advances in Intelligent Systems and Computing. – 2019. – Vol. 986. – P. 325-331. DOI: 10.1007/978-3-030-19813-8\_33.
- [6] Красовский, А.А. Проблемы физической теории управления // Автоматика и телемеханика. – 1990. – № 1. – С. 3-28.

## Stochastic control method on manifold at immunology problem

S.I. Kolesnikova<sup>1</sup>, V.A. Avramenok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Bolshaya Morskaya 67, St. Petersburg, Russia, 190000

**Abstract.** The purpose of the report is to study the appropriateness of applying the principles of the synergetic theory of control to the simplest immunological object with the initial description in the form of a system of nonlinear differential equations. Physically, control here refers to a regimen for administering anti-disease substances. Based on analytical synthesis, two control systems for such an object were obtained: 1) for a continuous deterministic case 2) for a discretized model with additive random noise in a controlled variable. The results of numerical modeling of the developed control systems that can be used in the respective decision support systems are presented.