

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Научная статья

УДК 51-7

DOI: 10.18101/2304-5728-2026-3-53-66

МОДЕЛИ И ЗАДАЧИ ОПТИМАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ ИММУННЫМ ПРОЦЕССОМ

© Булдаев Александр Сергеевич

доктор физико-математических наук, профессор,
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
Россия, 670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а
buldaev@mail.ru

Аннотация. В работе рассматривается описание в математических терминах группы задач, которые могут возникать при необходимости управлять иммунным ответом организма во время инфекции. В качестве отправной точки берутся основополагающие модели иммунного процесса, созданные коллективом учёных под началом академика Г. И. Марчука. На основе известных результатов, полученных при качественном и численном исследовании таких моделей, строятся постановки задач управления иммунным процессом. Далее выделяются классы содержательных задач, связанных с отысканием допустимого и оптимального управления. Эти задачи трактуются как задачи лечения. Отдельно рассматриваются характерные признаки задач управления и предлагается их разбиение на группы по содержательным особенностям и по виду ограничений. В заключение приводятся примеры содержательных задач управления иммунным процессом.

Ключевые слова: модель заболевания, задача управления иммунным процессом, оптимальное управление.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Бурятского госуниверситета, проект № 04/01 (2026 г.).

Для цитирования

Булдаев А. С. Модели и задачи оптимального управления иммунным процессом // Вестник Бурятского государственного университета. Математика, информатика. 2026. № 3. С. 53–66.

Введение

Начало рассматриваемому направлению было дано в 1975 г., когда в научной школе академика Г. И. Марчука развернулись исследования, нацеленные на изучение и практическое использование математических моделей инфекционных заболеваний в иммунологии и медицине [1–7]. Работа с такими моделями подтолкнула развитие целого набора вычислительных инструментов: методов численного анализа жёстких систем дифференциальных уравнений с запаздыванием, способов согласования

модели с данными наблюдений, а также подходов к оценке чувствительности решений и функционалов от решений к изменению параметров. На основе этих моделей удалось воспроизвести и изучить, в частности, как на иммунный процесс влияют температура [8], биостимуляция [9], отёк [10] и ряд других факторов. Кроме того, математический анализ хронических форм инфекционных заболеваний, протекающих без выраженных симптомов, дал возможность сформулировать обоснованные критерии оптимальности противoinфекционной защиты здорового организма [11, 12].

Проведённые исследования подтвердили, что принятые в моделях принципы позволяют достаточно точно воспроизводить динамику иммунного ответа при инфекционных заболеваниях. Тем самым создаётся база для следующего шага — разработки моделей для конкретных болезней, которые можно будет применять на практике при прогнозировании и при поиске оптимального управления иммунным процессом во время болезни. Опыт, накопленный при построении количественных моделей, даёт возможность подойти со всей обоснованностью к решению модельных задач оптимального лечения тяжёлых форм заболеваний, опираясь на целенаправленное изменение иммунной реакции физиологическими средствами и лекарственными препаратами.

1 Базовые модели иммунного процесса

В качестве самой простой модели, описывающей иммунный ответ при инфекционном заболевании, в [1] предложена нелинейная система дифференциальных уравнений с запаздыванием, записанная в безразмерных переменных:

$$\begin{aligned}\dot{V}(t) &= h_1 V(t) - h_2 F(t) V(t), \\ \dot{C}(t) &= \xi(m(t)) h_3 F(t - \tau) V(t - \tau) - h_5 (C(t) - 1), \\ \dot{F}(t) &= h_4 (C(t) - F(t)) - h_8 F(t) V(t), \\ \dot{m}(t) &= h_6 V(t) - h_7 m(t)\end{aligned}\tag{1}$$

с начальными условиями

$$V(t_0) = V^0, \quad F(t_0) = 1, \quad C(t_0) = 1, \quad m(t_0) = 0, \quad V(t) = 0, \quad t < t_0.$$

Смысл переменной $V(t)$ состоит в описании инфекционного начала, то есть вируса; величины $C(t)$, $F(t)$ отвечают за защитные ресурсы организма — плазмоциты и антитела. Степень поражения организма задаётся величиной $0 \leq m(t) \leq 1$, а постоянные коэффициенты обозначены как $h_i \geq 0$, $i = \overline{1, 8}$. Снижение иммунной активности, вызванное поражением организма, учитывается с помощью функции $\xi(m)$. Эта функция не возрастает и удовлетворяет условиям $0 \leq \xi(m) \leq 1$, $\xi(0) = 1$, $\xi(1) = 0$ (в линейном приближении $\xi(m) = 1 - m$), $\tau > 0$ — постоянное запаздывание, характеризующее время созревания плазмоклеток. Если система приходит

к состоянию $m=1$, это трактуется в рамках модели как гибель организма. Начальные условия воспроизводят ситуацию заражения в момент t_0 , когда в организм попадает малая стартовая доза вируса $V^0 > 0$. Биологический смысл задания начальных условий в указанной точке состоит в следующем: вплоть до момента заражения t_0 вирус в организме отсутствовал, а значит, $V(t) = 0$ при $t < t_0$.

В рамках модели возможны стационарные решения двух видов. Первый вид — $V \equiv 0$, $C \equiv 1$, $F \equiv 1$, $m \equiv 0$ — отвечает здоровому организму. Второй вид возникает, когда при достаточно сильном иммунном ответе ($h_3 \gg 1$) в организме сохраняется небольшое, но ненулевое количество вирусов. Такое состояние описывает вялотекущую хроническую форму болезни, иначе говоря, латентный хронический процесс. Помимо стационарных модель допускает четыре качественно разные группы нестационарных решений, которые соответствуют четырём основным сценариям течения заболевания: субклинической форме, острой форме с выздоровлением, острой форме с летальным исходом и хронической форме. При этом факт попадания системы во множество $S = \{V \leq \delta\}$, $\delta > 0$ — достаточно малое число, интерпретировался в рамках модели как выздоровление. Как показано в [1; 9], вялотекущие хронические формы можно лечить путём обострения, то есть за счёт существенного подъёма уровня вируса по сравнению с исходным хроническим уровнем.

На основе разных вариантов модели (1) удалось, в частности, изучить, как температурная реакция организма отражается на развитии болезни [8]; воспроизвести схему лечения хронических форм через обострение посредством введения биостимуляторов; описать эффект от стимулятора продукции антител (САП) [9]; а также разобраться в механизмах экспериментальных вирусных инфекций, связанных с подавлением иммунной активности [13]. Проведённые работы вызвали интерес к задачам оптимального управления иммунным процессом при заболеваниях, где управляющие воздействия понимаются как функции времени, отражающие те или иные фармакологические либо физиологические вмешательства в иммунный процесс с лечебной целью.

Следующий этап в постановке задач, связанных с моделированием динамики вирусных и бактериальных инфекций, открылся после того, как была создана математическая модель противовирусного иммунного ответа [10], опирающаяся на актуальные представления о том, как разворачиваются защитные реакции. В безразмерной форме эта модель записывается так:

$$\begin{aligned}\dot{V}_f &= g_1 C_v + g_2 C_v E - g_3 V_f F - g_4 V_f - g_5 (1 - C_v - m) V_f, \\ \dot{C}_v &= g_{35} (1 - C_v - m) V_f - g_{36} C_v E - g_{37} C_v, \\ \dot{M}_v &= g_6 V_f - g_7 M_v - g_8 M_v E,\end{aligned}\tag{2}$$

$$\begin{aligned}\dot{H}_e &= g_9 \xi(m) M_v(t - g_{10}) H_e(t - g_{10}) - g_{11} M_v H_e - g_{12} M_v H_e E + g_{13} (1 - H_e), \\ \dot{H}_b &= g_{14} \xi(m) M_v(t - g_{15}) H_b(t - g_{15}) - g_{16} M_v H_b - g_{17} M_v H_b B + g_{18} (1 - H_b), \\ \dot{E} &= g_{19} \xi(m) M_v(t - g_{20}) H_e(t - g_{20}) E(t - g_{20}) - g_{21} M_v H_e E - g_{22} C_v E - \\ &\quad - g_{23} M_v E + g_{24} (1 - E), \\ \dot{B} &= g_{25} \xi(m) M_v(t - g_{26}) H_b(t - g_{26}) B(t - g_{26}) - g_{27} M_v H_b B + g_{28} (1 - B), \\ \dot{P} &= g_{29} \xi(m) M_v(t - g_{30}) H_b(t - g_{30}) B(t - g_{30}) + g_{31} (1 - P), \\ \dot{F} &= g_{32} P - g_{33} V_f F - g_{34} F, \\ \dot{m} &= g_{36} C_v E + g_{37} C_v - g_{38} m.\end{aligned}$$

К системе (2) присоединены начальные условия

$$\begin{aligned}V_f(t_0) &= V_f^0, \quad C_v(t_0) = M_v(t_0) = m(t_0) = 0, \quad M_v(t) = 0, \quad t < t_0, \\ H_e(t_0) &= H_b(t_0) = E(t_0) = B(t_0) = P(t_0) = F(t_0) = 1.\end{aligned}$$

В этой системе V_f , C_v играют роль инфекционного начала, вектор $(M_v, H_e, H_b, E, B, P, F)$ описывает защитные силы организма, а m показывает, насколько поражён орган. Постоянные коэффициенты обозначены как $g_i \geq 0$, $i = \overline{1, 38}$. При этом величины g_{10} , g_{15} , g_{20} , g_{26} , g_{30} представляют собой запаздывания, отражающие время, необходимое для созревания защитных клеток. Начальные условия воспроизводят заражение здорового организма в момент t_0 , когда в него попадает малая стартовая доза вирусов $V_f^0 > 0$. Отсюда следует, что вплоть до момента t_0 система пребывает в стационарном состоянии, для которого характерно отсутствие вирусов. Такое состояние трактуется как здоровый организм.

У этой модели есть устойчивые стационарные решения, для которых величины $V_f > 0$, $C_v > 0$, $m > 0$ остаются достаточно малыми. Такие решения принято трактовать как латентный хронический процесс. В работах [3; 9; 14] были найдены основные типы нестационарных решений, которые соответствуют известным формам течения заболевания. При этом факт выздоровления может быть связан с попаданием системы во множество $S = \{C_v \leq \delta, V_f \leq \delta\}$, $\delta > 0$ — достаточно малое число.

Именно модель (2) положила начало идее блочного подхода к теоретическому изучению иммунологических процессов. Её применяли при анализе состояний иммунодефицита [3], при исследовании динамики гриппа, гепатита и вирусно-бактериальных инфекций в лёгких [15–17]. Кроме того, в [3] было предложено обобщение этой модели, учитывающее, как на иммунный процесс влияет реакция отёка.

Накопленные результаты моделирования и вытекающие из них биологические выводы показывают, что рассматриваемые модели достаточно адекватно отражают изучаемые процессы. Благодаря этому появляется обоснованная возможность перейти к практическому применению моде-

лей в клинике — для прогнозирования течения болезни и для выбора лечения при неблагоприятных формах заболеваний. В первую очередь это касается обоснования и разработки оптимальных схем иммунотерапии.

2 Постановка класса задач управления иммунным процессом

В данной работе исследуются возможные постановки модельных задач управления. Их цель — придать строгую форму задачам оптимального воздействия на иммунный процесс. Для этого необходимо:

- корректно включить управляющие воздействия в коэффициенты и в правые части уравнений модели;
- описать в рамках модели ту конечную цель управления, то есть то состояние процесса, которого нужно достичь к конечному моменту времени;
- зафиксировать в модели ограничения, которые не должны быть нарушены в ходе управления;
- сформулировать критерий, по которому управление признаётся оптимальным.

В качестве примеров, поясняющих первый пункт, подойдут уже известные модели, в которые введены управляющие воздействия: модель влияния температурной реакции [8] и модель биостимуляции [9]. В них управление рассматривается вне зависимости от конкретного способа его реализации, то есть как внешнее воздействие. Наряду с этим в роли управления могут выступать и сами коэффициенты либо переменные модели — так обстоит дело в модели управления процессом деления стимулированных лимфоцитов [11].

В общем случае математическая модель управляемого иммунного процесса записывается следующим образом:

$$\dot{x}(t) = f(x(t), y_1(t), \dots, y_\mu(t), u(t), t), \quad x(\theta) = x^s(\theta), \quad \theta \in [-\max_{1 \leq i \leq \mu} \tau_i, t_0],$$

$$u(t) \in U \subset R^m, \quad t \in T = [t_0, t_1], \quad (3)$$

где $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ — вектор состояния, $y_i(t) = x(t - \tau_i)$, $i = \overline{1, \mu}$, $\tau_i > 0$ — постоянные запаздывания, $u(t) = (u_1(t), \dots, u_m(t))$ — вектор управления.

В моделях заболеваний конечную цель управления можно задавать как выход на состояние, при котором порог вируса становится критически низким: $V \leq \delta$, $\delta > 0$. Такой выбор опирается на результаты работ [3; 9], где показано: если моделируется клинически выраженная форма болезни на фоне сильного иммунного ответа, то достижение этого состояния равносильно практическому выздоровлению. По своему содержанию, то есть с биологической точки зрения, задача управления в таком случае понимается как задача лечения. В рамках модели противовирусного иммунного ответа (2) и её модификаций факт практического выздоровления можно имитировать через попадание системы во множество:

$$S = \{V_f \leq \delta, C_v \leq \delta\}, \delta > 0.$$

В общем виде конечную цель управления, которую нужно достичь к конечному моменту времени, можно описать системой терминальных ограничений — неравенств, накладываемых на правый конец фазовой траектории:

$$h_1(x(t_1)) \leq 0, \dots, h_r(x(t_1)) \leq 0. \quad (4)$$

Конечный момент t_1 не обязательно считать заданным заранее: его можно определить из условия попадания во множество конечных состояний $S = \{h_1(x) \leq 0, \dots, h_r(x) \leq 0\}$. Так возникает задача о наискорейшем выздоровлении.

Что касается третьего пункта постановки задач, то в роли типового ограничения удобно брать условие на суммарную допустимую нагрузку поражения организма, записываемое как $\int_T m(t)dt \leq a$, $a > 0$ — константа.

В общей форме допустимые ограничения, накладываемые на фазовые переменные в процессе управления, можно записать в виде функциональных условий:

$$\Phi_i(u) = \varphi_i(x(t_1)) + \int_T F_i(x(t), y_1(t), \dots, y_\mu(t), u(t), t)dt \leq 0, \quad i = \overline{1, v}. \quad (5)$$

На управляющие переменные накладываются стандартные прямые ограничения, а именно в качестве допустимых управлений берётся множество V кусочно-непрерывных на T функций, значения которых принадлежат компактному множеству $U \subset R^m$. Возможность скачкообразно изменять управление нужна на практике. Например, когда требуется описать, как меняется концентрация препарата в крови после инъекции. Множество U , как правило, задаётся в виде двусторонних ограничений. Они учитывают, скажем, физиологически допустимые дозы препаратов, неотрицательность отдельных управлений и тому подобное. В постановке задач заранее допускается, что не каждое допустимое управление приводит систему в заданное множество конечных состояний S .

В роли критерия оптимальности управления можно брать разные показатели. Среди них — время, за которое удаётся достичь практического выздоровления: $t_1 \rightarrow \min_{u \in V}$; суммарная нагрузка поражения организма:

$\int_T m(t)dt \rightarrow \min_{u \in V}$; импульс антигенной нагрузки при гладком течении болезни: $\int_T V(t)dt \rightarrow \min_{u \in V}$ для гладкого течения заболевания [11].

В задачах идентификации вектора коэффициентов α моделей, рассматриваемых как задачи оптимизации по вектору управляющих параметров α , в качестве критерия оптимизации можно использовать функцию невязки относительно отклонений модели от реальных данных измерений $\{\theta_k, \hat{x}(\theta_k)\}_{k=1}^K$:

$$\Phi(\alpha) = \sum_{k=1}^K \left[\left(\frac{x(\theta_k, \alpha)}{\hat{x}(\theta_k)} - 1 \right)^2 + \left(\frac{\hat{x}(\theta_k)}{x(\theta_k, \alpha)} - 1 \right)^2 \right] \rightarrow \min_{\alpha \in U}.$$

В общей форме критерий оптимальности управления может быть представлен в виде:

$$\Phi_0(u) = \varphi_0(x(t_1)) + \int_T F_0(x(t), y_1(t), \dots, y_\mu(t), u(t), t) dt \rightarrow \min_{u \in V}. \quad (6)$$

Таким образом, рассматриваемый класс задач, связанных с поиском допустимого управления, описывается соотношениями (3) – (5). Что же касается класса задач оптимального управления, то он задаётся постановкой (3) – (6).

Функции $\varphi_i(x)$, $i = \overline{0, \nu}$ представляют собой полиномы на R^n . Что касается функций $F_i(x, y_1, \dots, y_s, u, t)$, $i = \overline{0, \nu}$, $f(x, y_1, \dots, y_s, u, t)$, то они являются полиномами по совокупности переменных $(x, y_1, \dots, y_\mu)$, причём их коэффициенты непрерывно зависят от переменных u, t на множестве $R^n \times \dots \times R^n \times R^m \times T$. Начальная функция $x^0(\theta)$ непрерывна на интервале $[-\max_{1 \leq i \leq \mu} \tau_i, t_0)$.

Допустимые управления $u(t)$, $t \in T$ принадлежат множеству V кусочно-непрерывных функций со значениями в выпуклом, компактном множестве $U \in R^m$.

В качестве допустимых управлений можно также рассматривать векторы параметров системы — как постоянные, так и кусочно-постоянные векторные функции времени на заданных промежутках.

Перечислим отличительные черты, присущие рассматриваемому классу задач управления иммунным процессом:

- управляемая система и функционалы полиномиальны (порядка 2–5) по вектору состояния;
- несложная зависимость управляемой системы и функционалов от вектора управления и управляющих параметров — она, как правило, линейна по управлению;
- размерность системы по вектору состояния сравнительно велика (от 4 до 15 переменных), тогда как по вектору управления она мала (обычно это скалярные функции времени);
- достаточно простое множество значений управления и управляющих параметров — это, как правило, параллелепипедные ограничения;
- жесткая управляемая система: характерные времена изменения переменных состояния различаются на 2–3 порядка;
- в системе по вектору состояния присутствуют постоянные запаздывания (от одного до пяти);

- момент окончания процесса управления может быть не фиксирован, возможное наличие функциональных ограничений, как правило, от одного до двух.

В рассматриваемый класс задач управления входят также задачи, в которых запаздывание по вектору состояния отсутствует.

Если классифицировать задачи по типу управляющих воздействий, можно выделить такие подклассы.

1. Задачи программного управления, в которых множество V образовано кусочно-непрерывными допустимыми функциями на T . Подобный выбор управляющих воздействий уместен тогда, когда интервал, на котором управление может меняться, заметно короче интервала наблюдения.

2. Задачи оптимизации управляющих параметров. Сюда попадают, в частности, задачи идентификации коэффициентов моделей [3]. Кроме того, интерес представляют содержательные задачи, связанные с управлением теми или иными параметрами иммунного процесса. Например, задача управления числом делений лимфоцитов [11] или задача управления коэффициентом размножения вирусов.

3. Задачи дискретного управления, где допустимые управления представляют собой кусочно-постоянные функции на T . Такой выбор оправдан, когда интервалы, на которых управляющее воздействие реально меняется, заранее зафиксированы. Задачи дискретного типа имеют смысл рассматривать и в тех моделях, где оптимальный закон управления удаётся точно выразить через кусочно-постоянные функции времени.

В содержательных задачах момент t_1 окончания процесса управления может быть либо задан заранее, либо найден из условия, что система достигла конечного состояния (4), которое и понимается как цель управления.

Если классифицировать базовые задачи (3) – (6) по условию окончания процесса управления, получают такие подклассы.

1. Задачи, в которых момент t_1 окончания процесса управления фиксирован.

2. Задачи, в которых момент t_1 окончания процесса управления определяется условием (4). Частным случаем здесь выступает задача о наискорейшем достижении конечной цели управления, задаваемой условием (4).

По функциональным ограничениям (5) задачи классифицируются следующим образом.

1. Задачи, в которых функциональные ограничения отсутствуют.

2. Задачи, в которых функциональные ограничения присутствуют.

Необходимость выделять эти классы связана с тем, что для их решения применяются разные методы.

3 Некоторые задачи управления иммунным процессом

В публикациях [18; 19] были предложены нестандартные постановки задач управления иммунным процессом; они отражают те специфические черты, которые присущи динамике инфекционного заболевания.

Численный анализ этого класса моделей показывает, что сценарий развития болезни: субклиническая форма, острая форма, переход в вялотекущую хроническую форму, летальный исход — зависит от конкретного набора коэффициентов модели. В рамках модели такой набор называют иммунным статусом организма. Иммунный статус описывается двумя характеристиками. Первая из них задаётся условиями устойчивости стационарных решений модели. Вторая представляет собой некоторую комбинацию G коэффициентов модели, которая определяет, насколько силен иммунный ответ.

В этом классе моделей рассматривается ситуация, когда организм заражается малой стартовой дозой вирусов. При этом сила иммунного ответа G считается достаточно большой. В большинстве практических случаев такое допущение выглядит естественно. Тогда ход процесса определяется условиями устойчивости стационарных решений. Если условие устойчивости состояния здорового организма не выполнено, модель допускает повторный рецидив болезни даже тогда, когда порог вирусов опустился до критически низкого уровня, ещё доступного для обнаружения. Отсюда следует, что задача о достижении практического выздоровления, о которой шла речь в предыдущем параграфе, в ряде модельных ситуаций может и не соответствовать реальному выздоровлению организма.

На практике полное выздоровление связывают с появлением иммунитета: после перенесённой болезни в организме накапливается значительное число специфических защитных структур, так называемых клеток памяти, и этого хватает, чтобы повторное заболевание не возникало практически на всём последующем отрезке времени. В рассматриваемых моделях образование клеток памяти не описывается. Появление иммунитета здесь трактуется как такое изменение иммунного статуса организма (то есть набора коэффициентов модели), при котором стационарное состояние модели, отвечающее отсутствию вирусов, становится устойчивым. Иными словами, речь идёт о состоянии здорового организма. Предполагается, что подобное изменение статуса достижимо, если иммунная система сильна и её удастся эффективно простимулировать, вызвав выраженную иммунную реакцию.

В постановку задачи управления иммунным процессом условие, что иммунный ответ простимулирован достаточно, можно ввести как цель управления, а именно как требование обеспечить некоторый запас времени, на протяжении которого система пребывает в состоянии практического выздоровления:

$$h(x(t)) \leq 0, \quad t \in [t_1 - \rho, t_1], \quad t_1 - \rho > 0, \quad \rho > 0. \quad (7)$$

Запас времени ρ фиксирован, $h(x(t_0)) > 0$. Функция $h(x)$ непрерывно дифференцируема на R^n и удовлетворяет требованию: $h(x) \leq 0 \Rightarrow x \in S$.

Момент t_1 может не фиксироваться и быть, например, первым моментом выполнения условия (7). Учитывая условие $h(x(t_0)) > 0$, отметим выполнение необходимых соотношений:

$$h(x(t_1 - \rho)) = 0, \dot{h}(x(t_1 - \rho)) \leq 0, h(x(t_1)) \leq 0.$$

Нестандартная задача допустимого управления иммунным процессом (3), (7), которую трактуют как задачу лечения, по сути сводится к тому, чтобы система достигла заданного множества состояний и осталась в нём.

В работе [18] цель (7) формировалась с помощью функции $h(x) = V_f + C_v - \delta$, $\delta > 0$. Достижение этого условия гарантировало, что $x(t) \in S$, $t \in [t_1 - \rho, t_1]$, где $S = \{V_f \leq \delta, C_v \leq \delta\}$. Момент t_1 — первый момент выполнения условия (7).

Итак, содержательно общую цель (7) в рассматриваемой задаче можно описать так: систему нужно перевести в состояние практического выздоровления и удерживать её там столько времени, сколько необходимо для формирования иммунитета.

Если иммунная система слабая (показатель G достаточно мал), в моделях (1), (2) может установиться устойчивое колебательное решение [14]. Его трактуют как клинически выраженное хроническое течение болезни, при котором периоды рецидивов (обострений) чередуются с периодами ремиссий (улучшений). В такой ситуации достижение состояния (7) вряд ли можно считать адекватным практическому выздоровлению: при слабой иммунной системе рассчитывать на появление иммунитета трудно. Здесь задачу иммунотерапии хронического циклического заболевания с помощью управляющих воздействий уместно переформулировать как задачу увеличения интервалов ремиссий [19]. В качестве примера можно взять условие $g(x(t)) \leq 0$, где $g(x)$ — заданная функция от состояния. Например, $g(x) = m - \bar{m}$, где $\bar{m} > 0$ — допустимый порог поражения органа [19]. Цель управления тогда формулируется как выполнение условий:

$$\rho_{q-i+1} = \rho_{q-i+1}(u) \geq \rho, i = \overline{1, r}, r \leq q, \quad (8)$$

где ρ_{q-i+1} — длины интервалов, на которых выполняется условие $g(x(t)) \leq 0$, $\rho > 0$ — заданная длина интервала ремиссии. Значения ρ_{q-i+1} определяются из условий

$$g(x(t)) \leq 0, \quad t \in [t_1^i - \rho_i, t_1^i], i = \overline{1, q}. \quad (9)$$

Число $q \geq 1$ и число интервалов $r \geq 1$, на которых должны выполняться условия (8), (9), заданы.

Тем самым получаем нестандартную задачу допустимого управления колебаниями иммунного процесса (3), (8), (9). По своему содержанию она понимается как задача иммунотерапии хронического заболевания.

В [19] задача выбора оптимального управления была сформулирована как задача максимизации функционала

$$\Phi(u) = \min_{1 \leq i \leq r} \rho_{q-i+1}(u) \rightarrow \max_{u \in V}. \quad (10)$$

В задаче (10) разрешались дополнительные терминальные ограничения вида (5). Чтобы рассчитать такую задачу, в указанных работах были построены и использованы специальные модификации метода возможных направлений.

Итогом формализации задач управления иммунным процессом на базе моделей, которые трактуются как задачи лечения, становится следующая классификация.

По целям управления.

1. Задача о приведении управляемой системы (3), (4) в заданное множество состояний при фиксированном интервале управления, также её вариант, в котором конечный момент не фиксирован.

2. Задача о приведении управляемой системы (3), (7) в заданное множество состояний и об удержании её там при фиксированном интервале управления. И её вариант, в котором конечный момент не фиксирован и определяется условием (7).

3. Задача об управлении колебаниями системы (3), (8), (9) с целью увеличить фазу колебаний.

На управление при этом могут накладываться дополнительные функциональные ограничения вида (5). Задача оптимального управления здесь состоит в том, чтобы выбрать допустимое управление, наилучшее в смысле (6).

Заключение

Специфика задач управления иммунным процессом такова, что известные подходы к их решению наталкиваются на серьёзные трудности.

Методы, основанные на конечно-разностной аппроксимации и сведении задачи к специальной задаче математического программирования, из-за большой размерности вектора состояния требуют больших вычислительных ресурсов и сопряжены со значительными затратами.

Методы стрельбы и методы линеаризации, применяемые для решения краевой задачи принципа максимума в пространстве состояний, способны привести к вычислительной неустойчивости. Причины этого — жёсткость системы, присутствие положительных вещественных частей у собственных чисел матрицы Якоби, а также возможные разрывы правых частей системы по вектору состояния.

В задачах рассматриваемого класса правые части системы линейны по управлению, поэтому оптимальное неособое управление принимает граничные значения из множества допустимых. В такой ситуации известные

градиентные методы, опирающиеся на игольчатые вариации управления, позволяют приближаться к экстремальному управлению в классе граничных управлений. Это выглядит удобным. Кроме того, простое устройство множества значений управления U и малая размерность вектора управления дают возможность эффективно решать вспомогательные задачи оптимизации на каждой итерации с учётом прямых и терминальных ограничений на управление. Самая трудоёмкая часть подобных методов — параметрический поиск улучшающей вариации управления в локальной окрестности текущего управления. Трудоёмкость численного интегрирования задач Коши, связанная со специфическими чертами рассматриваемых задач (большая размерность по вектору состояния, жёсткость системы, наличие запаздываний), может оказаться такой, что именно процедура параметрического поиска улучшающего управления начнёт определять трудоёмкость всего итерационного процесса. При этом локальность улучшения способна привести к быстрой потере практической сходимости к экстремальному управлению, если начальное приближение выбрано неудачно. А процедура слабого или игольчатого варьирования управления даст в результате расчётные управления, которые трудно реализовать на практике. Добавим также, что сходимость упомянутых методов по невязке принципа максимума не позволяет улучшать экстремальные управления.

Перечисленные трудности служат стимулом к созданию новых эффективных методов, которые принимали бы во внимание прикладные особенности задач оптимального управления иммунным процессом, в том числе запаздывания, нефиксированное условие окончания процесса управления и функциональные ограничения.

Литература

1. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Москва: Наука, 1980. 264 с.
2. Математическое моделирование в иммунологии и медицине / под редакцией Г. И. Марчука и Л. Н. Белых. Москва: Мир, 1986. 310 с.
3. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и алгоритмы. Москва: Наука, 1991. 300 с.
4. Marchuk G. I. *Mathematical models of immune response in infectious diseases*. Dordrecht: Kluwer Press., 1997. 350 p.
5. Бочаров Г. А., Марчук Г. И. Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии // Ж. вычисл. матем. и матем. физ. 2000. Т. 40, № 12. С. 1905–1920.
6. Марчук Г. И. Избранные труды: в 5 томах. Т. 4. Математическое моделирование в иммунологии и медицине. Москва: РАН, 2018. 650 с.
7. Оптимальные возмущения стационарных и периодических решений систем с запаздыванием в математической иммунологии / Ю. М. Нечепуренко, М. Ю. Христиченко, Г. А. Бочаров, Д. С. Гребенников // Ж. вычисл. матем. и матем. физ. 2025. Т. 65, № 6. С. 918–945.

8. Асаченков А. Л. Простейшая модель влияния температурной реакции на динамику иммунного ответа // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. Новосибирск: Наука, 1982. С. 40–44.
9. Белых Л. Н. Математическая модель биинфекции и лечения хронических форм обострением // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. Новосибирск: Наука, 1982. С. 33–40.
10. Марчук Г. И., Петров Р. В. Вирусное поражение органа и иммунофизиологические реакции защиты (математическая модель). Москва, 1983. 12 с. (Препринт ОВМ АН СССР № 51).
11. Погожев И. Б. Применение математических моделей заболеваний в клинической практике. Москва: Наука, 1988. 192 с.
12. Романюха А. А., Руднев С. Г. Вариационный принцип в исследовании противои инфекционного иммунитета на примере пневмонии // Математическое моделирование. 2001. Т. 13, № 8. С. 65–84.
13. Бочаров Г. А., Гольдман И. Е. Математическое исследование асимптотической динамики экспериментальных вирусных инфекций // Вычислительная математика и математическое моделирование: труды международной конференции. Москва: ИВМ РАН, 2000. С. 198–213.
14. Булдаев А. С. Моделирование устойчивых режимов вирусных инфекций // Оптимизация, управление, интеллект. ИДСТУ СО РАН. 1999. № 3. С. 110–120.
15. Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А. Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В // Математические вопросы кибернетики. Москва: Наука, 1989. Вып. 2. С. 5–70.
16. Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А. Математическая модель противовирусного иммунного ответа при гриппе. Москва, 1990. 45 с. (Препринт ОВМ АН СССР).
17. Романюха А. А., Руднев С. Г. Математическое моделирование иммунновоспалительных процессов в легких. Поиск оптимальности // Вычислительная математика и математическое моделирование: труды международной конференции. Москва: ИВМ РАН, 2000. С. 212–233.
18. Булдаев А. С. Численные алгоритмы оптимизации в задачах управления для систем с запаздываниями. Новосибирск, 1990. 26 с. (Препринт ВЦ СО АН СССР № 875).
19. Булдаев А. С. Управление колебаниями в системах с запаздываниями при моделировании заболеваний // Математическое моделирование. 1991. № 6. С. 10–21.

Статья поступила в редакцию 30.08.2026; одобрена после рецензирования 10.09.2026; принята к публикации 17.09.2026.

MODELS AND OPTIMAL CONTROL PROBLEMS
OF THE IMMUNE PROCESS

Aleksandr S. Buldaev

Dr. Sci. (Phys. and Math.), Professor,
Banzarov Buryat State University
24a Smolin St., Ulan-Ude 670000, Russia

Abstract. This paper presents a mathematical description of a set of problems that may arise when it is necessary to control the body's immune response during an infection. The study takes as its starting point the fundamental models of the immune process developed by a research team led by Academician G. I. Marchuk. Based on established results from the qualitative and numerical analysis of these models, problem formulations for controlling the immune process are constructed. Subsequently, specific classes of meaningful problems related to finding admissible and optimal control strategies are identified; these are treated as treatment-related problems. The paper separately examines the characteristic features of these control problems and proposes classifying them into groups based on their substantive characteristics and the types of constraints involved. Finally, examples of practical immune process control problems are presented.

Keywords: disease model, immune process control problem, optimal control.

For citation

Buldaev A. S. Models and Optimal Control Problems of the Immune Process. Bulletin of Buryat State University. Mathematics, Informatics. 2026. N. 3. P. 53–66.

The article was submitted 30.08.2026; approved after reviewing 10.09.2026; accepted for publication 17.09.2026.