

Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Московский государственный университет путей сообщения» (МИИТ)

На правах рукописи

Тодоров Йордан Тошков

**Построение эффективных стратегий терапии в  
математической модели терапии острой  
миелоидной лейкемии**

05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель  
доктор физико-математических наук,  
профессор  
Братусь Александр Сергеевич

Москва — 2014

# Оглавление

<b>Введение</b>	<b>3</b>
<b>1 Численно-аналитический подход к отысканию эффективных стратегий терапии, основанный на принципе максимума Понтрягина</b>	<b>29</b>
1.1 Анализ точек переключения . . . . .	33
1.2 Моделирование фазовых ограничений . . . . .	54
<b>2 Подход к отысканию эффективных стратегий терапии, основанный на методах многокритериальной оптимизации</b>	<b>63</b>
2.1 Анализ точек переключения . . . . .	64
2.2 Моделирование фазовых ограничений . . . . .	66
<b>3 Стратегии терапии, альтернативные к оптимальным, и их оценка</b>	<b>73</b>
3.1 Динамический анализ и построение альтернативного управления	73
3.2 Результаты численного моделирования . . . . .	79
<b>4 Построение синтеза оптимального управления</b>	<b>87</b>
4.1 Уравнение Гамильтона-Якоби-Беллмана . . . . .	87
4.2 Анализ и построение псевдорешений уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана . . . . .	93
4.2.1 Монотонная функция терапии . . . . .	96
4.2.2 Немонотонная функция терапии . . . . .	105
<b>Заключение</b>	<b>114</b>
<b>Литература</b>	<b>116</b>

# Введение

## Актуальность работы

Биологические науки и, в частности, медицина сталкиваются все чаще с вопросами, решение которых требует применения различных математических методов. Даже если многие из проблем биологии решаются при помощи технически сравнительно простых математических методов, для того, чтобы понять всю проблематику и применимость метода в целом, требуются действительно хорошо подготовленные математики. Этот парадокс происходит из-за сложности перехода от задачи в ее биологической формулировке к многочисленной коллекции инструментов и методов для ее решения. Кроме того, часто приходится использовать известные математические методы в новых ситуациях.

Хотя рак является самой частой причиной, приводящих к смерти, математическое моделирование развития раковых клеток и построение оптимального плана терапии являются новыми направлениями математической биологии. Математическое моделирование рака обычно включает описание развития опухоли с помощью дифференциальных уравнений и стохастических моделей, построенных с помощью агентного моделирования, а также тестирования эффективности различных стратегий в рамках выбранного математического аппарата. Рост (или уменьшение) опухоли изучается с помощью динамики численности раковых клеток под действием различных лечений таких, как иммунная терапия, химиотерапия и терапия лекарственными препаратами с целью оптимизации дозы, продолжительности и частоты лечения.

Разработка различных оптимизационных методов на примере математической модели терапии острой миелоидной лейкемии, поставленная в данной

работе является составной частью этой области исследований.

## Историческая справка

Начало математической биологии часто связывают с именем ученого Менделя, который проводил эксперименты с 1854 по 1863 годы в Августинском Аббатстве с 27000 растениями. Однако Мендель не смог бы получить свои замечательные результаты без помощи математики. Он использовал простой, но эффективный математический метод анализа эмпирических данных, полученных из эксперимента с растениями [1]. Позже, в 1920 году Лотка разработал модель Менделя с помощью модели Колмогорова и распространил ее действие на «органические системы» и в 1925 на основе нее получил уравнение для анализа взаимодействия типа «хищник-жертва» [2], которое пользуется известностью по сей день. Вито Вольтерра, который провел статистический анализ улова рыбы в Адриатическом море, независимо получил те же уравнения в 1926 году [3]. Разработанная ими независимо друг от друга модель «хищник-жертва» получила название модели Лотка-Вольтерра.

Немного позже эта модель стала первым вкладом со стороны математики в изучение рака [4]. Это было изучение Хиллом диффузии в опухолях. Использование математических моделей для описания различных аспектов роста опухоли имеет историю более чем в 50 лет.

По причине все большего распространения рака все большее значение имеет углубленное изучение процесса заболевания, в том числе развитие и изучение математических моделей рака, включающих в себя нахождение успешных стратегий борьбы с этим заболеванием.

На сегодняшний день направление математического моделирования рака и его терапии (включая химио-, радио-, иммунотерапию) интенсивно развивается [5, 6].

Математическое моделирование острой миелоидной лейкемии началось в середине 70-х с работ Лебовица и Рубинова [7–9]. Чуть позже Свон и Винсент предложили анализ оптимального управления для терапии множественной миеломы иммуноглобулина [10]. Они сделали предположение, что раковые

клетки  $L(t)$  растут по закону Гомперца, а эффект влияния терапии  $f(v)$  описывается законом Михаэлиса-Ментена. Кроме того, было предположено, что в момент времени  $t$  введенная доза лекарства  $v(t)$  остается в течении данного времени константой  $\gamma$ . Данные предположения привели к следующей математической модели:

$$\begin{aligned} \frac{dL(t)}{dt} &= -\alpha L(t) \log \left( \frac{L(t)}{\Theta} \right) - f(v)L(t) \\ \frac{dv(t)}{dt} &= -\gamma v(t) \end{aligned} \tag{1}$$

Целью оптимизации в [10] является уменьшение количества раковых клеток при одновременном уменьшении общего токсического эффекта медикамента.

Во многих работах рассматриваются не только математических модели зависимости влияния терапии на раковые клетки, но и зависимость оптимального управления от времени. Работа [11] рассматривает построение синтеза оптимального управления, минимизирующего количество вирусных клеток во время терапии в соответствии с логистическим законом и законом Гомперца. Рассматриваются монотонные и немонотонные функции терапии для одного типа раковых клеток.

Работа [12] включает в себя четыре модели построения оптимального управления химиотерапии. Задача оптимального управления, представленная в [13], рассматривает чувствительные и нечувствительные к лекарству клетки. В [14] динамический анализ моделей рака в процессе радиотерапии служит для нахождения устойчивого состояния без раковых клеток. Работа [15] рассматривает проблему оптимального управления в случае лечения опухоли с помощью ангиогенных ингибиторов совместно с химиотерапией.

Афеня и Калдерон предложили в [16] расширенную математическую модель, которая описывает динамику нормальных  $N$  и лейкемических  $L$  клеток при предположении, что клетки обоих типов размножаются по закону Гомперца.

$$\begin{aligned}\frac{dL(t)}{dt} &= r_l L(t) \ln \left( \frac{A_l}{L(t)} \right) - \gamma_l L(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} &= r_n N(t) \ln \left( \frac{A_n}{N(t)} \right) - \gamma_n N(t) - cN(t) \cdot L(t)\end{aligned}\tag{2}$$

В (2) константы  $r_l$  и  $r_n$  представляют собой коэффициенты рождения лейкемических и нормальных клеток, соответственно,  $\gamma_l$  и  $\gamma_n$  обозначают коэффициенты смертности клеток обоих типов, а  $c$  является коэффициентом соревнования между лейкемическими и нормальными клетками.  $A_l$  и  $A_n$  являются асимптотическими границами численности популяций клеток обоих типов.

Стоит отметить, что во многих работах [17–22] рост клеток описывается по закону Гомперца из-за хорошего соответствия этого закона клиническим данным [23]. Если количество раковых клеток обозначить за  $m$ , то динамику роста раковых клеток (без учета внешних факторов) можно описать с помощью следующего уравнения:

$$\frac{dm}{dt} = rm \cdot \ln \left( \frac{m_a}{m} \right), \quad r, m_a \in \mathbb{R}_+ \quad (\text{константы}).\tag{3}$$

Решение уравнения (3) записывается в виде

$$m(t) = \exp\{\ln m_a - (\ln m_a - \ln m_0) \cdot e^{-rt}\} :$$

экспоненциальный рост в начале процесса сменяется линейным, а затем при  $t \rightarrow \infty$  значение  $m(t)$  стремится к пределу  $m_a$ .

В работе [24] математическая модель (2) расширена таким образом, что в ней учитывается влияние терапии на клетки обоих типов.

$$\begin{aligned}\frac{dL(t)}{dt} &= r_l L(t) \ln \left( \frac{A_l}{L(t)} \right) - \gamma_l L(t) - ku(t)L(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} &= r_n N(t) \ln \left( \frac{A_n}{N(t)} \right) - \gamma_n N(t) - cN(t)L(t) - lu(t)N(t).\end{aligned}\tag{4}$$

В (4) терапевтический эффект моделируется вычитанием выражений  $ku(t)L(t)$  и  $lu(t)N(t)$ , где  $k, l \in \mathbb{R}_+$  является коэффициентом воздействия лекарства  $u(t)$  в момент времени  $t$  на лейкоэмические и нормальные клетки соответственно.

Рассматриваемая автором модель является дальнейшим развитием (4) и состоит из трех обыкновенных дифференциальных уравнений [25, 26]:

$$\begin{aligned}\frac{dL(t)}{dt} &= r_l L(t) \ln \left( \frac{L_a}{L(t)} \right) - \gamma_l L(t) - f_l(h)L(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} &= r_n N(t) \ln \left( \frac{N_a}{N(t)} \right) - \gamma_n N(t) - cN(t)L(t) - f_n(h)N(t) \\ \frac{dh(t)}{dt} &= -\gamma_h h(t) + u(t)\end{aligned}\tag{5}$$

Первые два уравнения в (5) похожи на соответствующие уравнения в модели (4), но эффект химиотерапии моделируется с помощью функций терапии  $f_i(h)$ ,  $i \in \{l, n\}$ , которые зависят от количества лекарства  $h(t)$  в организме человека. Третье дифференциальное уравнение описывает динамику концентрации лекарства в организме, при этом  $\gamma_h$  представляет собой коэффициент диссипации лекарства [27].

Далее рассматриваются следующие два типа функций терапии:

1) Возрастающая монотонная функция терапии, например,

$$f_i(h) = \frac{\lambda_i h}{k + h}, \quad \lambda_i, k \in \mathbb{R}_+, \quad i \in \{l, n\}.\tag{6}$$

Эта функция терапии описывает взаимодействие по закону Михаэлиса-Ментена. При увеличении  $h$  значение функции терапии стремится к  $\lambda_i$ . В общем случае, для монотонной функции предполагается выполнение следующих условий:

$$f_i(h) > 0, \quad f'_i(h) > 0 \quad \text{для } h > 0, \quad f_i(0) = 0.$$

2) Примером немонотонной функции терапии, может служить,

$$f_i(h) = \alpha_i h \exp(-bh), \quad \alpha_i, b \in \mathbb{R}_+, \quad i \in \{l, n\}. \quad (7)$$

В общем случае предполагается, что:

$$f_i(h) > 0 \quad \text{для } h > 0; \quad f_i(0) = 0; \quad f'_i(h) > 0 \quad \text{для } 0 < h < h_m;$$

$$f'_i(h_m) = 0; \quad f'_i(h) < 0 \quad \text{для } h > h_m.$$

Немонотонная функция терапии описывает терапию с пороговым эффектом: терапевтический эффект растет до некоторого значения  $h_m$ , а затем падает при  $h > h_m$ . Максимальный эффект терапии достигается при  $h = h_m$ . Данное поведение объясняет, например, невосприимчивость (резистентность) к лекарству.

В данной диссертации описываются и используются четыре разных оптимизационных подхода, в которых используются различные целевые функционалы. Цель терапии можно сформулировать в общем случае следующим образом: *максимально уменьшить количество лейкемических клеток и попытаться удерживать количество здоровых клеток около некоторого критического значения.* Это ведет к следующим целевым функциям:



$$\Phi_{PMP}(L(T), N(T)) = \begin{cases} L(T), & \text{если } N(T) \geq \hat{N}, \\ L(T) + \beta(\hat{N} - N(T)), & \text{если } N(T) < \hat{N}. \end{cases} \quad (8)$$

$$\Phi_{MOO_1}(L(T)) = L(T) \rightarrow \inf \quad \text{и} \quad \Phi_{MOO_2}(N(T)) \rightarrow \sup. \quad (9)$$

$$\Phi_S(L(T), N(T)) = \begin{cases} L(T)^2, & \text{если } N(T) \geq \hat{N}, \\ L(T)^2 + \beta(N(T) - \hat{N})^2, & \text{если } N(T) < \hat{N}. \end{cases} \quad (10)$$

Дополнительно вводятся ограничения на количество вводимого лекарства в момент времени  $t$  и концентрацию лекарственного средства в организме:

$$0 \leq u(t) \leq R \quad \text{и} \quad h(t) \leq Q, \quad t \in [0, T], \quad (11)$$

с заданными константами  $R, Q \in \mathbb{R}_+$ , которые зависят от клинических данных пациента.

Задача оптимизации (5), (8), (11) частично рассматривалась в [25]. В работе использовалось ограничение на общее количество лекарственного средства  $\int_0^T h(t) dt \leq Q$  вместо ограничения на количество лекарства в организме в течение процесса терапии. С помощью часто используемого классического метода, принципа максимума Понтрягина, было показано, что в случае монотонных и немонотонных функций терапии для заданных соотношений параметров оптимальное управление имеет только одну точку переключения на  $[0, T)$ . В работе [26] рассматривается та же многокритериальная оптимизационная задача, что и в (5), (9), (11), упрощенная с помощью метода  $\varepsilon$ -ограничений. В результате, с помощью принципа максимума Понтрягина задача была аналитически решена.

Существует множество различных подходов в области многокритериальной оптимизации. По сравнению с классическими оптимизационными метода-

ми многокритериальная оптимизация получает множество оптимальных решений (решения, оптимальные по Парето), которые являются подмножеством всех возможных решений [28]. Парето-оптимальные решения не обязательно лучше всех возможных решений, но не существует лучшего допустимого решения. Идеальная точка обычно не достижима, особенно если целевые функции противоречат друг другу. По этой причине требуется несколько лиц, принимающих решения, которые выбирают одну контрольную точку из множества Парето в каждый момент времени  $t_i$ ,  $i = \{0, 1, \dots, n\}$ ,  $t_n = T$ . В данных подходах невозможно перейти от времени  $t_i$  к  $t_{i+1}$  без лица, принимающего решения.

Подходами агрегирования в многокритериальной оптимизации, которые превращают многокритериальные цели в одну, являются метод взвешенных сумм, метод  $\varepsilon$ -ограничений и метод целевого программирования [29]. Вдобавок существуют современные интерактивные методы, где лицо, принимающее решения, получает полную картину задачи и ее развитие, принимая соответствующее решение [30, 31].

Другой подход основывается на генетических (эволюционных) алгоритмах [32]. [33] и [34] рассматривают многокритериальную оптимизационную задачу для планирования радиационной терапии. В [35] используется многокритериальная оптимизационная стратегия, основанная на лексикографическом методе и вычисленная для двух случаев ИМРТ (интенсивной модулярной радиационной терапии). Петровски и др. [36, 37] используют генетические алгоритмы для нахождения оптимального лечения как многокритериальной задачи. В [38] также рассматривается многокритериальная оптимизационная задача для терапии рака. В ней многокритериальная задача трансформируется в задачу с одной целью с помощью целевого программирования.

Подход, используемый для построения решения задачи Коши для уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана, соответствующей задаче оптимального управления (5),(10), был впервые намечен в работах А. С. Братуся и его учеников [11, 59, 60]. Расширенное фазовое пространство (фазовые переменные плюс обратное время) разбивается на области, в каждой из которых отдельно находится искомая функция Беллмана в виде гладкого решения

классической задачи Коши для линейного уравнения в частных производных первого порядка, после чего производится склеивание полученных локальных решений. Построена поверхность особых интегральных кривых (отвечающих особым оптимальным управлениям), на которой сохраняется гладкость функции Беллмана при отсутствии других поверхностей переключений (релейного типа) оптимального позиционного управления.

## **Цель диссертации**

Целью данной диссертации является демонстрация различных оптимизационных принципов на примере математической модели терапии острой миелоидной лейкемии, а также демонстрация нетривиальных стратегий управления, то есть сингулярных стратегий и стратегий с количеством переключений, большим чем два. В частности, проводится сравнение различных оптимизационных подходов и сравнение результатов.

## **Научное и практическое значение**

Представленные оптимизационные подходы могут использоваться не только в планировании лечения, но также и для множества других задач математической биологии и инженерии. С помощью принципа максимума Понтрягина, который использовался в задаче с фазовыми ограничениями, было также показано, что использование методов многокритериальной оптимизации может уменьшить сложность задачи. Более того, так называемое «альтернативное управление» может быть использовано при ограниченном знании математического аппарата. С научной точки зрения построение синтеза оптимального управления с обратной связью с помощью метода характеристик для получения псевдорешений уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана может использоваться для многих других оптимизационных проблем.

## Научная новизна

Результаты данной диссертационной работы являются новыми для математической биологии. Они также представляют самостоятельный интерес в теории оптимального управления динамическими системами как при наличии, так и при отсутствии фазовых ограничений. Предложенный метод построения оптимального позиционного управления в своем классическом смысле является новым для приложений. Результаты работы получены и опубликованы автором под научным руководством профессора А. С. Братуся.

## Апробация и Публикации

Результаты были представлены на международных конференциях: «Mathematical Oncology: New Challenges for systems Biomedicine» в Италии 2011, «The 19th International Conference MATHEMATICS. COMPUTING. EDUCATION» в России в 2012 году и «Mathways into Cancer» в Испании в 2012 году. Различные аспекты данной диссертации были представлены в 2009 в клинике университета города Манхайм. На основании полученных в данной диссертации результатов автору была присуждена стипендия «Фонд-Конанц» в 2012 году.

По результатам диссертации опубликованы пять работ, из них четыре в журналах перечня ВАК [25, 26, 48, 60] и одна в тезисах международной конференции [64].

Автору принадлежат следующие результаты: теоретическое исследование сопряженных переменных в задачах оптимизации [25, 26, 48], численно-аналитическое решение задач многокритериальной оптимизации и задач с фазовыми ограничениями [26, 48], численно-аналитическое построение решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана [60].

## Личный вклад автора

Основные результаты диссертации являются новыми, получены автором самостоятельно и опубликованы.

## Благодарности

Автор хочет выразить глубокое почтение и искреннюю благодарность научному руководителю профессору А. С. Братусю. Его понимание, поддержка и личное руководство обеспечили хороший фундамент для научного развития автора и создания данной работы.

Также автор хочет выразить искреннюю благодарность профессору Елене Фиммель за постоянную поддержку в течение всего времени работы над диссертацией, к.ф.-м.н. Ю. С. Семенову и д.ф.-м.н. Д. В. Юрченко за критические замечания и советы различных частей данной работы.

Автор посвящает эту работу своей жене Милене и профессору Фрэнку Нюрнбергу.

## Краткое содержание

В **первой главе** данной диссертации используется принцип максимума Понтрягина для нахождения оптимального управления, то есть решения оптимизационной задачи (5), (8), (11). Другими словами, целевой функционал минимизирует количество лейкемических клеток  $L$ , если число нормальных клеток  $N$  больше либо равно критического уровня  $\hat{N}$ , и минимизирует количество лейкемических клеток и с некоторым весом разницу между критическим уровнем  $\hat{N}$  и количеством нормальных клеток  $N$  иначе.

Для того чтобы динамическая система (5) может быть проанализирована, вводится следующая замена переменных:

$$l = l(t) = \ln \frac{L_a}{L(t)}, \quad n = n(t) = \ln \frac{N_a}{N(t)}. \quad (12)$$

Таким образом, система (5) могла быть преобразована следующим образом:

$$\begin{aligned}\frac{dl}{dt} &= -r_l l + \gamma_l + f_l(h) \\ \frac{dn}{dt} &= -r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n(h) \\ \frac{dh}{dt} &= -\gamma_h h + u(t),\end{aligned}\tag{13}$$

с начальными условиями  $l(0) = \ln \frac{L_a}{L_0}$ ,  $n(0) = \ln \frac{N_a}{N_0}$ ,  $h(0) = 0$  и  $c_a = cL_a$ .

Следовательно, целевой функционал (8) примет следующий вид:

$$\Phi_{PMP}(l(T), n(T)) = \begin{cases} L_a e^{-l(T)}, & \text{если } N(T) \geq \hat{N}, \\ L_a e^{-l(T)} + \beta(\hat{N} - N_a e^{-n(T)}), & \text{если } N(T) < \hat{N}. \end{cases}\tag{14}$$

В разделе 1.1 решаются оптимизационные задачи (13), (14) без фазовых ограничений на количество лекарственного средства  $h(t)$  в организме человека. Тогда гамильтониан и сопряженные переменные можно записать в следующем виде:

$$\begin{aligned}H = & \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) + \\ & + \psi_3(-\gamma_h \cdot h + u).\end{aligned}$$

Так как  $H$  является линейной функцией по переменной  $u$ , то максимум достигается в одной из точек  $u = 0$  или  $u = R$  если  $\psi_3 \neq 0$ . Иначе говоря, управление можно записать в следующем виде:

$$u^*(t) = \begin{cases} R, & \text{если } \psi_3 > 0, \\ 0, & \text{если } \psi_3 < 0, \\ \text{любое из } [0, R] & \text{если } \psi_3 = 0. \end{cases}\tag{15}$$

Если  $\psi_3 = 0$  на всем подынтервале  $I \subseteq [0, T]$ , то оптимальное управление называют особым (*singular control*). В этом случае оптимальное управление,

вообще говоря, не может быть получено с помощью принципа максимума Понтрягина, ибо нет информации о максимуме гамильтониана.

Для анализа поведения так называемых функций переключения  $\psi_3(t)$  рассмотрим сопряженную систему:

$$\begin{aligned}\frac{d\psi_1(t)}{dt} &= -\frac{\partial H^*}{\partial l} = r_l\psi_1(t) + \psi_2(t)c_a e^{-l(t)} \\ \frac{d\psi_2(t)}{dt} &= -\frac{\partial H^*}{\partial n} = r_n\psi_2(t) \\ \frac{d\psi_3(t)}{dt} &= -\frac{\partial H^*}{\partial h} = -\psi_1(t)\frac{df_l(h(t))}{dh(t)} - \psi_2(t)\frac{df_n(h(t))}{dh(t)} + \gamma_h\psi_3(t).\end{aligned}\tag{16}$$

со следующими терминальными условиями:

$$\begin{aligned}\psi_1(T) &= -\frac{\partial \Phi_{PMP}}{\partial l(T)} = L_a e^{-l(T)} \\ \psi_2(T) &= \frac{\partial^{Cl}}{\partial n(T)} \Phi(l(T), n(T)) = \begin{cases} \{0\}, & \text{если } N(T) > \widehat{N}, \\ \{-\beta N_a e^{-n(T)}\}, & \text{если } N(T) < \widehat{N}, \\ \{-\nu\beta N_a e^{-n(T)} : \nu \in [0, 1]\}, & \text{если } N(T) = \widehat{N} \end{cases} \\ \psi_3(T) &= -\frac{\partial \Phi_{PMP}}{\partial h(T)} = 0.\end{aligned}\tag{17}$$

Из (16) и (17) очевидно, что если терминальное количество здоровых клеток  $N(T)$  больше либо равно критическому уровню  $\widehat{N}$ , то сопряженные переменные  $\psi_2(t) = 0$ ,  $\psi_1(t) > 0 \forall t \in [0, T]$  и тогда функцию переключения можно записать в следующем виде:

$$\psi_3(t) = \psi_{30}e^{\gamma_h t} - e^{\gamma_h t} \int_0^t e^{-\gamma_h s} \psi_1(s) \frac{df_l(h(s))}{dh(s)} ds.\tag{18}$$

В работе доказано, что в случае монотонной функции терапии оптимальное управление задано как  $u^*(t) = R$  для всех  $t \in [0, T]$ .

В случае немонотонных функций терапии оптимальное управление нетривиально, то есть существуют интервалы особого режима, тогда и только тогда, когда  $h_m \leq \frac{R}{\gamma_h}$ :

1.  $u^*(t) = R \quad \forall t \in [0, T]$ , если  $h_m > \frac{R}{\gamma_h}$

- 2.

$$u^*(t) = \begin{cases} R \quad \forall t \in [0, T], & \text{если } \psi_{30} < M, \\ R \text{ для } t \in [0, t_m] \text{ и } \frac{\gamma_h}{b} \text{ для } t > t_m, & \text{если } \psi_{30} = M, \end{cases}$$

где  $M = \int_0^{t_m} e^{-\gamma_h t} \psi_1(t) \alpha_l \left( 1 - \frac{bR}{\gamma_h} (1 - e^{-\gamma_h t}) e^{\left[ -\frac{bR}{\gamma_h} (1 - e^{-\gamma_h t}) \right]} \right) dt$  и

$$t_m : h(t_m) = h_m.$$

Таким образом, стратегии оптимального управления состоят из двух стадий: периода эффективной терапии с  $u^* = R$ , пока количество лекарственного средства  $h$  не достигнет уровня  $h_m$  (то есть  $f_i(h_m)$  является максимальным эффектом терапии на клетки обоих типов), а также периода с  $u^* = \frac{\gamma_h}{b}$  для поддержания максимального эффекта проводимой терапии.

Стратегии оптимального управления довольно различны, когда терминальное количество нормальных клеток  $N(T)$  меньше критического уровня  $\hat{N}$ . Здесь сопряженная переменная  $\psi_2(t)$  отрицательна и строго убывает на  $[0, T]$  и поэтому поведение  $\psi_1(t)$  определяется конечными значениям  $N(T)$  и  $L(T)$ . Таким образом, для функции переключения имеем следующее уравнение:

$$\psi_3(t) = \psi_{30} e^{\gamma_h t} - e^{\gamma_h t} \int_0^t e^{-\gamma_h s} \left( \psi_1(s) \frac{df_l(h(s))}{dh(s)} + \psi_2(s) \frac{df_n(h(s))}{dh(s)} \right) ds.$$



Поэтому точки переключения  $\psi_3(t)$  определяются соотношением между параметрами  $r_l, r_n$ . Для упрощения анализа вводится функция  $\xi(t) = \lambda_l e^{-r_l t} \psi_1(t) + \lambda_n e^{-r_n t} \psi_2(t)$ , которая представляет собой поведение производной функции переключения  $\psi_3$  в зависимости от времени. Зависимость функции  $\xi(t)$  от параметров рассматривается ниже:

Функция  $\xi(t)$ :

- (i) имеет максимум один нуль, если  $r_l \leq r_n$  или
- (ii) может иметь больше одного нуля, если выполняется  $r_l > r_n$  и  $l(t) = \ln \frac{\chi_l c_a}{\chi_n (r_l - r_n)}$ , где  $\chi_i = \lambda_i, i \in \{l, n\}$  для монотонных функций терапии и  $\chi_i = \alpha_i, i \in \{l, n\}$  для немонотонных.

*Замечание:*  $l(t) = \ln \frac{\chi_l c_a}{\chi_n (r_l - r_n)}$  соответствует  $L(t) = \frac{\chi_n (r_l - r_n) L_a}{\chi_l c_a}$ .

Таким образом, невозможно сделать общее предположение о количестве нулей функции переключения, однако имеет место следующий результат:

Оптимальное управление  $u^*(t)$  может иметь только на одну точку переключения более чем количество нулей

- (i)  $\xi(t)$  на  $[0, T]$  для монотонной функции терапии.
- (ii)  $\xi(t) (1 - bh(t))$  на  $[0, T]$  для немонотонной функции терапии.

В *разделе 1.2* моделируется ограничение на количество  $h(t)$  лекарственного средства в организме пациента с помощью следующей функции штрафа:

$$\varphi(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } h(t) \leq Q, \\ \kappa(Q - h(t))^2, & \text{если } h(t) > Q, \end{cases} \quad (19)$$

где  $\kappa \in \mathbb{R}_+$  достаточно большое число. Идея метода штрафных функций состоит в расширении целевого функционала, и таким образом влияния на функцию переключения, если ограничение нарушается. Следовательно, целевой функционал можно представить следующим образом:

$$J_{PMP}(l, n, \varphi) = \begin{cases} L_a e^{-l(T)} + \int_0^T \varphi(t) dt, & \text{если } N(T) \geq \widehat{N}, \\ L_a e^{-l(T)} + \beta(\widehat{N} - N_a e^{-n(T)}) + \int_0^T \varphi(t) dt, & \text{если } N(T) < \widehat{N}. \end{cases} \quad (20)$$

Таким образом, гамильтониан, соответствующая сопряженная система и терминальные условия (1.4) (1.13) примут следующий вид:

$$H = \psi_0 \varphi + \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) \\ + \psi_3(-\gamma_h h + u),$$

где  $\psi_0 = -1$  из-за влияния функции переключения  $\psi_3$  на штрафную функцию,

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_1(t)}{dt} &= r_l \cdot \psi_1(t) + \psi_2(t) c_a e^{-l(t)} \\ \frac{d\psi_2(t)}{dt} &= r_n \psi_2(t) \\ \frac{d\psi_3(t)}{dt} &= \begin{cases} -\psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} - \psi_2(t) \frac{df_n(h)}{dh} + \gamma_h \psi_3(t), \\ \text{если } h(t) \leq Q, \\ 2\kappa(Q - h) - \psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} - \psi_2(t) \frac{df_n(h)}{dh} + \gamma_h \psi_3(t), \\ \text{если } h(t) > Q \end{cases} \end{aligned} \quad (21)$$

с конечными условиями (17).

С помощью этого математического построения фазового ограничения было замечено, что даже здесь оптимальное управление удовлетворяет (15). Если же фазовое ограничение ( $h(t) > Q$ ) нарушается, то функция переключения  $\psi_3$  становится отрицательной и тогда оптимальное управление  $u^*(t) = 0$ .

Далее рассматривается ограничение  $\int_0^T u(t)dt \leq Z$ ,  $Z \in \mathbb{R}_+$  на общее количество лекарственного средства, вводимого пациенту, которое может быть интерпретировано как экономический фактор в процессе терапии. Тогда штрафная функция и дополнительные фазовые переменные запишутся следующим образом:

$$y(t) = \int_0^t u(s)ds, \text{ где } \frac{dy(t)}{dt} = u(t)$$

и

$$\nu(y(T)) = \begin{cases} 0, & \text{если } y(T) \leq Z, \\ \rho(Z - y(T)), & \text{если } y(T) > Z, \end{cases}$$

где  $\rho$  - достаточно большое положительное число.

Таким образом, целевой функционал может быть переписан как модификация (20):

$$J_{ext}((l(T), n(T), \varphi(t), \nu(y(T)))) = J_{PMP}(l(T), n(T), \varphi(t)) + \nu(y(T)).$$

Для данной расширенной оптимизационной проблемы гамильтониан примет следующую форму:

$$H = \psi_0\phi + \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) \\ + \psi_3(-\gamma_h h + u) + \psi_4 u.$$

Из принципа максимума Понтрягина закон оптимального управления запишется в виде

$$u^*(t) = \begin{cases} R, & \text{если } \psi_3 + \psi_4 > 0, \\ 0, & \text{если } \psi_3 + \psi_4 < 0, \\ \text{любое из } [0, R], & \text{если } \psi_3 + \psi_4 = 0. \end{cases}$$

Условия трансверсальности (16) тогда примут вид

$$\frac{d\psi_4(t)}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial y} = 0. \text{ Из терминального условия } \psi_4(T) = -\frac{\partial J_{ext}}{\partial y(T)} \text{ имеем}$$

$$\psi_4(T) = \begin{cases} 0, & \text{если } y(T) \leq Z, \\ -\rho, & \text{если } y(T) > Z. \end{cases}$$

Из последнего условия очевидно, что если ограничение на общее количество лекарственного средства нарушается, то функция переключения  $(\psi_3 + \psi_4)$  становится отрицательной для всех  $t \in [0, T]$  и тогда  $u(t) = 0$ . Таким образом, оптимальное управление  $u^* = 0$ , если  $\int_0^t u(s) ds \geq Z$ .

Во **второй главе** рассматривается применение методов многокритериального анализа для построения оптимальных стратегий терапии. Вводятся две целевые функции (9), которые и минимизируют количество лейкоэмических клеток, и в то же время максимизируют количество нормальных клеток в динамической системе (5) при ограничении  $h(t) \leq Q$  на общее количество лекарственного средства в организме пациента.

Рассматривая динамическую систему (5), можно вывести, что обе целевых функции противоречат друг другу. Для решения задачи использовался так называемый метод  $\varepsilon$ -ограничений, идея которого состоит в рассмотрении одной из функций как ограничения. Таким образом, с помощью замены (12) получим следующую задачу оптимального управления:

$$\Phi_{MOO}(l(T)) = L_a e^{-l(T)} \rightarrow \inf \quad (22)$$

при ограничении (11) и

$$N_a e^{-n(t)} > \widehat{N} \text{ или } n(t) > \ln \frac{\widehat{N}}{N_a}, \quad (23)$$

Применение метода  $\varepsilon$ -ограничения упрощает дальнейший анализ для определения стратегий оптимального лечения. С помощью теорем доказанных в первой главе, которые и здесь верны для задачи без ограничений (23), решение получено аналитически. Например, в случае монотонных функций терапии оптимальная стратегия состоит в том, чтобы держать максимальную дозу  $u = R$  до конца терапии. В случае немонотонных функций терапии оптимальная стратегия заключается в начале терапии с эффективного периода ( $u^* = R$ ), пока количество лекарства в теле пациента  $h(t)$  достигнет значения  $h_m$ , которое обеспечивает максимальный эффект от терапии  $f_i(h_m) = \max_h \{f_i(h)\}$ ,  $i \in \{l, n\}$ . Тогда стратегия оптимального управления состоит в поддержании значения  $h_m$  до конца терапии, что реализуется благодаря особому управлению  $u^* = \frac{\gamma h}{b}$ .

В *разделе 2.1* с помощью функций штрафа моделируется ограничение  $h(t) \leq Q$  на количество лекарственного средства в организме пациента и ограничение  $N(t) \geq \widehat{N}$  на количество здоровых клеток:

$$\varphi_1(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } h(t) \leq Q, \\ \kappa_1(Q - h(t))^2, & \text{если } h(t) > Q \end{cases} \quad (24)$$

$$\varphi_2(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } n(t) \leq \ln \frac{N_a}{\widehat{N}}, \\ \kappa_2(\ln \frac{N_a}{\widehat{N}} - n(t))^2, & \text{если } n(t) > \ln \frac{N_a}{\widehat{N}}. \end{cases} \quad (25)$$

Цель состоит в том, чтобы расширить систему так, чтобы терапия прекращалась после исчерпания лимита лекарственного средства или если количество нормальных клеток падало ниже допустимого уровня, то есть функция переключения  $\psi_3(t)$  в данных случаях отрицательна.

Таким образом, целевой функционал расширяется двумя выражениями с целью удовлетворения ограничениям:

$$J_{MOO}(l(T), \varphi_1(t), \varphi_2(t)) = L_a e^{-l(T)} + \int_0^T (\varphi_1(t) + \varphi_2(t)) dt \rightarrow \inf \quad (26)$$

Для более подробного объяснения механизма моделирования фазовых ограничений рассмотрим гамильтониан и соответствующие уравнения для сопряженных переменных:

$$H = \psi_0(\varphi_1 + \varphi_2) + \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) \\ + \psi_3(-\gamma_h h + u),$$

с условием  $\psi_0 = -1$  как выше.

$$\frac{d\psi_1(t)}{dt} = r_l \cdot \psi_1(t) + \psi_2(t) c_a e^{-l(t)}$$

$$\frac{d\psi_2(t)}{dt} = \begin{cases} r_n \psi_2(t), & \text{если } n(t) \leq \ln \frac{N_a}{N}, \\ r_n \psi_2(t) - 2\kappa_2(n(t) - \ln \frac{N_a}{N}), & \text{если } n(t) > \ln \frac{N_a}{N}, \end{cases} \quad (27)$$

$$\frac{d\psi_3(t)}{dt} = \begin{cases} -\psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} - \psi_2(t) \frac{df_n(h)}{dh} + \gamma_h \psi_3(t), & \text{если } h(t) \leq Q, \\ 2\kappa_1(Q - h) - \psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} - \psi_2(t) \frac{df_n(h)}{dh} + \gamma_h \psi_3(t), & \text{если } h(t) > Q. \end{cases}$$

с терминальными условиями (17). Заметим, что здесь также выполняется закон оптимального управления (15).

Моделирование ограничения на количество лекарственного средства в организме человека обсуждалось в первой главе. Для того чтобы расширить систему таким образом, что терапия прекращается, если число нормальных клеток  $N$  не превосходит критического значения  $\widehat{N}$ , функция переключения  $\psi_3(t)$  должна быть отрицательным в этих случаях.

В применении этого метода проблема заключается не только в реакции с запаздыванием функции переключения после нарушения ограничения, но также и в инерции системы.

Во избежание этой проблемы введена переменная сдвига (*shifting variable*)  $S$  в функции штрафа:

$$\varphi'_2(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } n(t) \leq \ln \frac{N_a}{\widehat{N}+S}, \\ \kappa_2(\ln \frac{N_a}{\widehat{N}} + S - n(t))^2, & \text{если } n(t) > \ln \frac{N_a}{\widehat{N}+S}, \end{cases}$$

где  $S = \max\{\widehat{N} - N(t) \mid N(t) < \widehat{N}\}$ .

Таким образом, требуется минимизация следующей целевой функции, которая гарантирует выполнения ограничения  $N(t) \geq \widehat{N} \forall t \in [0, T]$ .

$$J_{MOO_s}(l(T), \varphi_1(t), \varphi'_2(t)) = L_a e^{-l(T)} - \int_0^T (\varphi_1(t) - \varphi'_2(t)) dt.$$

**В третьей главе** представлен подход «альтернативного управления» для оптимизационной задачи глав 1 и 2. Здесь используется асимптотическая устойчивость рассматриваемой системы. Таким образом, управление  $\tilde{u}$  ищется для минимизации целевого функционала

$$\Phi_{alt_1}(\bar{l}(u), \bar{n}(u)) \begin{cases} L_a e^{-\bar{l}(u)}, & \text{если } N(u) \geq \widehat{N}, \\ L_a e^{-\bar{l}(u)} + \beta(\widehat{N} - N_a e^{-\bar{n}(u)}), & \text{если } N(u) < \widehat{N} \end{cases} \quad (28)$$

и соответственно

$$\Phi_{alt_2}(\bar{l}(u)) = L_a e^{-\bar{l}(u)}, \quad (29)$$

где  $\bar{l}(u)$ ,  $\bar{n}(u)$  и  $\bar{h}(u)$  являются решениями  $\frac{dL(t)}{dt} = 0$ ,  $\frac{dN(t)}{dt} = 0$  и  $\frac{dh(t)}{dt} = 0$ .

По теореме о сложной функции  $l$  и  $n$  могут рассматриваться функциями переменной  $u$ , поэтому можно рассматривать  $u \in [0, R]$  как параметр, то есть мы имеем задачу математического программирования определения минимума целей  $\Phi_{alt_j}(u)$ ,  $j \in \{1, 2\}$  для всех  $u \in [0, R]$ . По теореме Вейерштрасса всегда существует решение данной задачи.

В разделе 3.1 проводится динамический анализ рассматриваемой системы. Используя матрицу Якоби и характеристическое уравнения, получим:

$$J(\bar{l}, \bar{n}, \bar{h}) = \begin{pmatrix} -r_l & 0 & \frac{df_l(\bar{h})}{dh} \\ -c_a e^{-\bar{l}} & -r_n & \frac{df_n(\bar{h})}{dh} \\ 0 & 0 & -\gamma_h \end{pmatrix}$$

и

$$\det(J - \lambda I) = \det \begin{pmatrix} -r_l - \lambda & 0 & \frac{df_l(\bar{h})}{dh} \\ -c_a e^{-\bar{l}} & -r_n - \lambda & \frac{df_n(\bar{h})}{dh} \\ 0 & 0 & -\gamma_h - \lambda \end{pmatrix} = 0.$$

Очевидно, что три собственных значения отрицательны:

$$(\lambda + r_l)(\lambda + r_n)(\lambda + \gamma_h) = 0,$$

откуда  $\lambda_1 = -r_l$ ,  $\lambda_2 = -r_n$ ,  $\lambda_3 = -\gamma_h$ .

Таким образом, динамическая система асимптотически устойчивая, что необходимо для построения «альтернативного управления».

Для объяснения построения стратегии альтернативного управления предположим, что значение  $u = R_a$ ,  $R_a \in [0, R]$  доставляет минимум функционалу  $\Phi_{alt_j}(u)$  и, таким образом,  $f_i(\bar{h}) = \frac{R_a}{\gamma_h}$ . Далее рассмотрим функцию  $\tilde{u}(t) = R$ ,  $0 \leq t \leq \hat{t}$ . Здесь  $R$  и  $\hat{t}$  являются константами, такими что решение третьего уравнения (5) с начальными условиями  $h(0) = 0$  и  $\tilde{u}(t) = R$  достигает значения  $h = \frac{R_a}{\gamma_h}$  в момент времени  $t = \hat{t}$ .

Так как

$$h(t) = \frac{R}{\gamma_h}(1 - e^{-\gamma_h t}), \quad (30)$$



то условие  $h(\hat{t}) = \frac{R_a}{\gamma_h}$  выполняется, если

$$\hat{t} = -\frac{1}{\gamma_h} \ln(1 - p), \quad p = \frac{R_a}{R} < 1. \quad (31)$$

Выражение (31) представляет требуемое время для функции  $h(t)$  достичь значения  $\frac{R_a}{\gamma_h}$ , когда на интервале  $\tilde{u}$  используется функция управления  $0 \leq t \leq \hat{t}$ . Это время называется временем *интенсивной терапии*.

Когда значение  $\bar{h}$  достигается, то функция управления  $\tilde{u}(t)$  на оставшемся временном интервале  $\hat{t} < t \leq T$  вычисляется следующим образом:

$$\tilde{u}(t) = \gamma_h h(t), \quad \hat{t} < t \leq T.$$

Другими словами, идея состоит в перемещении устойчивой точки с переменной  $u$  как параметром,  $0 \leq u \leq R$ , так, чтобы целевые функционалы (28) и (29) достигали минимума.

В *разделе 3.2* проводится сравнение численных результатов *альтернативного* и оптимального управления. Было показано, что простое построение альтернативного управления обеспечивает результат, похожий на результат оптимального управления для задачи (5), (8), (11). Однако альтернативное управление совпадает с оптимальным в задачах (5), (9), (11).

В **четвертой главе** рассматривается алгоритм для построения решения, необходимые и достаточные условия для уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Эти методы разрабатываются и применяются в последнее время профессором Александром Сергеевичем Братусем и его учениками. Фазовое пространство разбивается методом характеристик на области, которые можно получить из так называемых псевдорешений уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Таким образом, для каждого момента времени и фазового состояния системы определено поведение на следующем временном интервале терапии.

В *разделе 4.1* рассматривается следующая задача оптимального управления:

$$\Phi_S(l(T), n(T)) = \begin{cases} L_a^2 e^{-2l(T)}, & \text{если } N_a e^{-n(T)} \geq \widehat{N}, \\ L_a^2 e^{-2l(T)} + \beta \left( N_a e^{-n(T)} - \widehat{N} \right)^2, & \text{если } N_a e^{-n(T)} < \widehat{N} \end{cases} \quad (32)$$

для системы (13) и  $0 \leq u \leq R$ .

Если  $S(l, n, h, t)$  является минимальным значением целевого функционала (32) которое может быть достигнуто в обратном времени, если система (13) в момент времени  $t$  находится в точке  $(l, n, h)$ , тогда  $S$  удовлетворяет следующему нелинейному уравнению в частных производных, которое называется уравнением Гамильтона-Якоби-Беллмана:

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = \frac{\partial S}{\partial l} F_1(l, h) + \frac{\partial S}{\partial n} F_2(l, n, h) - \gamma_h h \frac{\partial S}{\partial h} + \inf_{0 \leq u \leq R} \left\{ u \frac{\partial S}{\partial h} \right\} \quad (33)$$

с начальными условиями

$$S(l, n, h, \tau)|_{\tau=0} = \begin{cases} L_a^2 e^{-2l}, & \text{если } N_a e^{-n} \geq \widehat{N}, \\ L_a^2 e^{-2l} + \beta (N_a e^{-n} - \widehat{N})^2 & \text{если } N_a e^{-n} < \widehat{N}. \end{cases} \quad (34)$$

В (33)  $\tau = T - t$  обозначает обратное время, а также используются следующие две функции:

$$F_1(l, h) = -r_l l(t) + \gamma_l + f_l(h),$$

$$F_2(l, n, h) = -r_n n(t) + \gamma_n + c_a e^{-l(t)} + f_n(h).$$

Из соотношения (33) закон оптимального управления с обратной связью можно записать следующим образом:

$$u(l, n, h, \tau) = \begin{cases} R, & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(l, n, h, \tau) < 0, \\ 0, & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(l, n, h, \tau) > 0, \\ \text{неизвестно,} & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(l, n, h, \tau) = 0 \\ & \text{или если } \nexists \frac{\partial S}{\partial h}(l, n, h, \tau). \end{cases} \quad (35)$$

С помощью расширенного метода характеристик Коши можно найти решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (33). Для этого необходимо найти два так называемых псевдорешения уравнения (33):  $S^R(l, n, h, \tau)$ , когда  $u = R$  и  $S^0(l, n, h, \tau)$ , когда  $u = 0$ . Заметим, что в обоих случаях ищется решение линейного уравнения. Псевдорешения  $S^R(l, n, h, \tau)$  и  $S^0 = (l, n, h, \tau)$  определены в областях  $D^R$  и  $D^0$ :

$$D^R = \{l, n, h, \tau \geq 0 : S_h^R(l, n, h, \tau) < 0\}, \quad (36)$$

$$D^0 = \{l, n, h, \tau \geq 0 : S_h^0(l, n, h, \tau) > 0\},$$

где  $S_h$  обозначает частную производную функции  $S$  по переменной  $h$ .

Соответствующие границы  $\gamma^R$  и  $\gamma^0$  областей  $D^R$  и  $D^0$  можно записать в следующем виде:

$$\gamma^R = \{l, n, h, \tau \geq 0 : S_h^R(l, n, h, \tau) = 0\} \cap \partial D^R, \quad (37)$$

$$\gamma^0 = \{l, n, h, \tau \geq 0 : S_h^0(l, n, h, \tau) = 0\} \cap \partial D^0.$$

В разделе 4.2 рассматриваются уравнения характеристик (33), которые затем аналитически решаются, что позволяет решить уравнение Беллмана в обратном времени. Проводится численное моделирование динамики проекции системы на плоскости  $(l, n)$  для случая монотонной функции терапии, иллюстрируются области  $D^R$  и  $D^0$  в некоторые моменты времени. В случае

немонотонных функций терапии строится поверхность так называемых сингулярных характеристик, соответствующих особым управлениям.

## Глава 1

# Численно-аналитический подход к отысканию эффективных стратегий терапии, основанный на принципе максимума Понтрягина

В данной главе рассматривается задача нахождения оптимального управления в системе (5). Требуется найти управление  $u^*(t) \in L_\infty[0, T]$ , минимизирующее целевой функционал:

$$\Phi_{PMP} = \begin{cases} L(T), & \text{если } N(T) \geq \hat{N}, \\ L(T) + \beta(\hat{N} - N(T)), & \text{если } N(T) < \hat{N} \end{cases} \quad (1.1)$$

и при этом не допустить нарушения ограничений

$$0 \leq u(t) \leq R \quad \text{и} \quad h(t) \leq Q, \quad t \in [0, T]. \quad (1.2)$$

При этом в (1.1) и (1.2)  $\hat{N}, \beta, R, Q$  являются положительными параметрами.  $\hat{N}$  является критическим уровнем здоровых клеток. При падении количества здоровых клеток ниже данного значения здоровье пациента ставится под угрозу. Параметр  $\beta$  является весовым коэффициентом, определяющим важность минимизации второго выражения в (1.1). Первое ограничение в (1.2) отвечает за ограничение сверху некоторым наперед заданным значением  $R$  максимальной дозы лекарства, вводимого человеку в момент времени  $t$ . Второе ограничение задает максимальное количество лекарственного средства в

теле пациента, что является важным критерием для применения химиотерапии.

Для анализа динамической системы (5) введем следующую замену переменных:

$$l = l(t) = \ln \frac{L_a}{L(t)}, \quad n = n(t) = \ln \frac{N_a}{N(t)}. \quad (1.3)$$

Таким образом, система преобразуется к следующему виду:

$$\begin{aligned} \frac{dl}{dt} &= -r_l l + \gamma_l + f_l(h) \\ \frac{dn}{dt} &= -r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n(h) \\ \frac{dh}{dt} &= -\gamma_h h + u(t), \end{aligned} \quad (1.4)$$

с начальными условиями  $l(0) = \ln \frac{L_a}{L_0}$ ,  $n(0) = \ln \frac{N_a}{N_0}$ ,  $h(0) = 0$  и  $c_a = cL_a$ .

В новых переменных целевую функцию можно записать следующим образом:

$$\Phi_{PMP}(l(T), n(T)) = \begin{cases} L_a e^{-l(T)}, & \text{если } N(T) \geq \hat{N}, \\ L_a e^{-l(T)} + \beta(\hat{N} - N_a e^{-n(T)}), & \text{если } N(T) < \hat{N}. \end{cases} \quad (1.5)$$

Зависимость фазовых переменных от времени в данном случае получим с помощью метода вариации постоянных:

$$\begin{aligned}
l(t) &= l_0 e^{-r_l t} + \frac{\gamma_l}{r_l} (1 - e^{-r_l t}) + e^{-r_l t} \int_0^t e^{r_l s} f_l(h(s)) ds, \\
n(t) &= n_0 e^{-r_n t} + \frac{\gamma_n}{r_n} (1 - e^{-r_n t}) + e^{-r_n t} \int_0^t e^{r_n s} \left( f_n(h(s)) ds + c_a e^{-l(s)} \right) ds, \\
h(t) &= e^{-\gamma_h t} \int_0^t e^{\gamma_h s} u(s) ds.
\end{aligned} \tag{1.6}$$

Для определения функции оптимального управления  $u^*(t)$  запишем гамильтониан системы (1.4), (1.5) [39, 40]:

$$\begin{aligned}
H = & \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) + \\
& + \psi_3(-\gamma_h \cdot h + u),
\end{aligned}$$

где функции  $\psi_i$ ,  $i \in \{1, 2, 3\}$  называются сопряженными переменными.

По принципу максимума Понтрягина на оптимальном управлении  $u^*(t)$  достигается максимум гамильтониана  $H = H(u)$  в каждый момент времени  $t \in [0, T)$  по всем допустимым значениям  $u$ :

$$H^* = H(u^*) = \max_{0 \leq u \leq R} H(u).$$

Так как  $H$  зависит от  $u$  линейно, максимум  $H$  достигается на  $u = 0$  или  $u = R$ , если  $\psi_3 \neq 0$ . Таким образом, закон оптимального управления можно записать в следующем виде:

$$u^*(t) = \begin{cases} R, & \text{если } \psi_3 > 0, \\ 0, & \text{если } \psi_3 < 0, \\ \text{любое из } [0, R], & \text{если } \psi_3 = 0. \end{cases} \tag{1.7}$$

В случае  $\psi_3 = 0$  на подынтервале  $I \subseteq [0, T]$  наблюдается случай особого управления. В этой ситуации оптимальное управление не определяется однозначно из принципа максимума Понтрягина из-за отсутствия информа-

ции о максимуме гамильтониана. Для таких интервалов особого управления существует другой подход для определения закона оптимального управления [41, 42].

Из закона оптимального управления (1.7) очевидно, что необходимо исследовать поведение функции переключения  $\psi_3(t)$ . Поэтому необходимо использовать следующее условие из принципа максимума Понтрягина: если  $l^*, n^*, h^*$  оптимальны, то для сопряженных переменных выполняются следующие соотношения:

$$\begin{aligned}\frac{d\psi_1(t)}{dt} &= -\frac{\partial H^*}{\partial l} = r_l \cdot \psi_1(t) + \psi_2(t) \cdot c_a e^{-l(t)} \\ \frac{d\psi_2(t)}{dt} &= -\frac{\partial H^*}{\partial n} = r_n \cdot \psi_2(t) \\ \frac{d\psi_3(t)}{dt} &= -\frac{\partial H^*}{\partial h} = -\psi_1(t) \cdot \frac{df_l(h(t))}{dh(t)} - \psi_2(t) \cdot \frac{df_n(h(t))}{dh(t)} + \gamma_h \cdot \psi_3(t),\end{aligned}\tag{1.8}$$

где  $H^* = H(l^*, n^*, h^*, \psi_1, \psi_2, \psi_3, t)$ .

Так как конечные значения  $l(T)$ ,  $n(T)$  свободны, то терминальные состояния запишутся в виде [47, 62]

$$\begin{aligned}\psi_1(T) &= -\frac{\partial \Phi}{\partial l(T)} = L_a e^{-l(T)} \\ \psi_2(T) &= \frac{\partial^{Cl}}{\partial n(T)} \Phi(l(T), n(T)) = \begin{cases} \{0\}, & \text{если } N(T) > \hat{N}, \\ \{-\beta N_a e^{-n(T)}\}, & \text{если } N(T) < \hat{N}, \\ \{-\nu \beta N_a e^{-n(T)} : \nu \in [0, 1]\}, & \text{если } N(T) = \hat{N}. \end{cases} \\ \psi_3(T) &= -\frac{\partial \Phi}{\partial h(T)} = 0,\end{aligned}\tag{1.9}$$

Для получения оптимального управления необходимо проанализировать поведение функций  $\psi_i$ ,  $i \in \{1, 2, 3\}$ . Из (1.8) получим следующую зависимость сопряженных переменных от времени:



$$\begin{aligned}
\psi_1(t) &= \begin{cases} \psi_{10}e^{rt}, & \text{если } N(t) \geq \widehat{N}, \\ \psi_{10}e^{rt} + e^{rnt} \int_0^t e^{-r_1s-l(s)} \cdot c_a \psi_2(s) ds, & \text{если } N(t) < \widehat{N} \end{cases} \\
\psi_2(t) &= \psi_{20}e^{rnt} \\
\psi_3(t) &= \psi_{30}e^{\gamma ht} - e^{\gamma ht} \int_0^t e^{-\gamma hs} \left( \psi_1(s) \cdot \frac{df_l(h(s))}{dh(s)} + \psi_2(s) \cdot \frac{df_n(h(s))}{dh(s)} \right) ds.
\end{aligned} \tag{1.10}$$

## 1.1 Анализ точек переключения

Поведение функции переключения  $\psi_3(t)$ , очевидно, зависит от параметров модели и конечных состояний  $N(T)$  и  $L(T)$ .

Рассмотрим сначала простейший случай, в котором количество нормальных клеток в конце терапии не падает ниже критического уровня, то есть  $N(T) \geq \widehat{N}$ . Тогда для функции переключения справедливо следующее уравнение:

$$\psi_3(t) = \psi_{30}e^{\gamma ht} - e^{\gamma ht} \int_0^t e^{-\gamma hs} \psi_1(s) \cdot \frac{df_l(h(s))}{dh(s)} ds. \tag{1.11}$$

**Лемма 1.1** *Константа  $\psi_{30}$  строго положительна для монотонной и немонотонной, с пороговым эффектом, функции терапии  $f_i(h)$ ,  $i \in \{l, n\}$ .*

**Доказательство** Предположим, что:

1.  $\psi_{30} < 0$ . Тогда существует интервал  $I = [0, t_1]$ ,  $t_1 \in (0, T)$  такой, что  $\psi_3(t) < 0 \ \forall t \in I$ . Оптимальное управление из (1.7) на интервале  $I$  определяется как  $u^*(t) = 0$ . Отсюда следует  $\int_0^t e^{-\gamma hs} \psi_1(s) \cdot \frac{df_l(h(s))}{dh(s)} ds = 0$ , то есть функция

переключения  $\psi_3(t) < 0$  и строго убывает и поэтому не может удовлетворить конечному условию  $\psi_3(T) = 0$ . Из вышеизложенного заключаем, что  $\psi_{30} \geq 0$ .

2.  $\psi_{30} = 0$ . Тогда справедливо, что  $\psi_3(t) = -e^{\gamma h t} \int_0^t e^{-\gamma h s} \psi_1(s) \frac{df_1(h)}{dh} ds$ . Так как  $\psi_1(t) > 0 \forall t$  и  $\frac{df_1(h)}{dh} > 0$  для  $t < t_m$ , то функция переключения  $\psi_3(t) < 0$  и строго убывает, а поэтому не может удовлетворить терминальному условию  $\psi_3(T) = 0$ . Таким образом,  $\psi_{30} \neq 0$ .

Из 1. и 2. получим, что  $\psi_{30} > 0$ . □

**Лемма 1.2** *Оптимальное управление  $u^*(t) = R$  для всех  $t \in [0, T]$  в случае монотонной функции терапии.*

**Доказательство** Так как  $\psi_{30} > 0$ , то существует подынтервал  $I = (0, t_1]$ ,  $t_1 \in (0, T)$ , с  $\psi_3(t) > 0$  и  $u^*(t) = R$ , соответственно, для  $t \in I$ . Таким образом,  $\int_0^t e^{-\gamma h s} \psi_1(s) \frac{df_1(h)}{dh} ds$  является положительной и строго возрастающей функцией на  $[0, T]$ . Используя терминальное условие, получим, что  $\psi_{30} = \int_0^T e^{-\gamma h s} \psi_1(s) \frac{df_1(h)}{dh} ds$ . Таким образом,  $\psi_3(t) > 0 \forall t \in [0, T]$ . □

В случае немонотонной функции терапии необходимо рассмотреть два случая. В первом случае, когда условие  $h_m > \frac{R}{\gamma h}$  выполняется, немонотонная функция терапии не может достичь максимума и, таким образом, ведет себя как монотонная функция терапии. Во втором случае  $h_m \leq \frac{R}{\gamma h}$ , функция терапии является немонотонной и тогда может возникать случай особого управления.

**Теорема 1.1** *Для немонотонной функции терапии*

$$u^*(t) = R \text{ для всех } t \in [0, T], \text{ если } b < \frac{\gamma h}{R}.$$

*Замечание:*  $b < \frac{\gamma h}{R}$  соответствует  $h_m > \frac{R}{\gamma h}$ .

**Доказательство** Исследуя производную  $\frac{df_l(h)}{dh}$ , получим, что максимум  $f_l$  достигается при  $h = \frac{1}{b}$ . С другой стороны,  $\frac{R}{\gamma h}$  является супремумом функции  $h$ . Таким образом, если  $b < \frac{\gamma h}{R}$ , максимум функции терапии  $f_l$  не может достигаться. В этом случае немонотонная функция терапии обладает свойствами монотонной. По лемме 1.2 оптимальное управление  $u^*(t) = R \quad \forall t \in [0, T]$ .  $\square$

Прежде чем обсудим второй случай,  $h_m \leq \frac{R}{\gamma h}$ , некоторые дополнительные результаты будут обобщены.

**Лемма 1.3** В случае немонотонной функции терапии справедливо следующее соотношение:

$$\psi_{30} \leq \int_0^{t_m} e^{-\gamma h t} \psi_1(t) \alpha_l \left( 1 - \frac{bR}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h t}) e^{\left[-\frac{bR}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h t})\right]} \right) dt,$$

$$\text{где } t_m = \frac{1}{\gamma h} \ln \left( 1 - \frac{\gamma h}{b \cdot R} \right)^{-1}.$$

*Замечание:*  $h(t_m) = \frac{1}{b}$  при  $u(t) = R$ ,  $t \in [0, t_m]$ .

**Доказательство** Предположим, что

$$\psi_{30} > \int_0^{t_m} e^{-\gamma h t} \psi_1(t) \alpha_l \left( 1 - \frac{bR}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h t}) e^{\left[-\frac{bR}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h t})\right]} \right) dt$$

Так как  $\psi_{30} > 0$  (см. лемму 1.1) и  $\psi_3(t)$  непрерывна, то существует отрезок  $I = [0, t_1]$ ,  $t_1 < t_m$ , на котором  $\psi_3(t) > 0$  и, следовательно,  $u(t) = R$ . Таким образом, перепишем уравнение (1.11) как

$$\psi_3(t) = e^{\gamma h t} \left( \psi_{30} - \int_0^{t_1} e^{-\gamma h s} \psi_1(s) \alpha_l \left( 1 - \frac{b \cdot R}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h s}) e^{\left[-\frac{b \cdot R}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h s})\right]} \right) ds \right).$$

Так как  $\psi_1(t) > 0$  для всех  $t$  и

$$\frac{df_l(h)}{dh} = \alpha_l \left( 1 - \frac{b \cdot R}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h s}) e^{\left[ -\frac{b \cdot R}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h s}) \right]} \right) > 0$$

для  $(1 - bh(t)) > 0$ , то интеграл в уравнении выше положителен и монотонно возрастает до  $h(t) = \frac{1}{b}$ . Так как  $t_1 < t_m$ , то верно следующее соотношение:

$$\psi_{30} - \int_0^{t_1} e^{-\gamma h s} \psi_1(s) \alpha_l (1 - bh(s)) e^{-bh(s)} ds > 0$$

и, следовательно,  $\psi_3(t) > 0$  на  $[0, t_1]$ . Для всех  $t = \{t_2, t_3, t_4, \dots, t_m\}$  с  $t_1 < t_2 < \dots < t_m$  разность между  $\psi_{30}$  и интегралом будет положительной, а поэтому  $u^*(t) = R$ . С другой стороны, для  $t > t_m$  интеграл убывает, так как  $(1 - bh(t)) < 0$  и терминальное условие  $\psi_3(T) = 0$  не может быть достигнуто. Это противоречит с

$$\psi_{30} > \int_0^{t_m} e^{-\gamma h t} \psi_1(t) \alpha_l \left( 1 - \frac{bR}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h t}) e^{\left[ -\frac{bR}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h t}) \right]} \right) dt.$$

□

**Теорема 1.2** Если  $b \geq \frac{\gamma h}{R}$ , то в случае немонотонной функции терапии справедлив следующий закон оптимального управления:

$$u^*(t) = \begin{cases} R \text{ для всех } t \in [0, T], & \text{если } \psi_{30} < M, \\ R \text{ для } t \in [0, t_m] \text{ и } \frac{\gamma h}{b} \text{ для } t > t_m, & \text{если } \psi_{30} = M, \end{cases}$$

где  $M = \int_0^{t_m} e^{-\gamma h t} \psi_1(t) \alpha_l \left( 1 - \frac{bR}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h t}) e^{\left( -\frac{bR}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h t}) \right)} \right) dt$  и  $t_m$  определено выше (см. лемму 1.3).

**Доказательство** Рассмотрим первый случай  $\psi_{30} < M$ . Так как  $\psi_{30} > 0$  (см. лемму 1.1) и  $\psi_3(t)$  непрерывна, то существует отрезок  $I = [0, t_1]$ ,  $t_1 \in (0, T]$ ,

на котором  $\psi_3(t) > 0$  и  $u(t) = R$ , соответственно. Так как  $\psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} > 0$  для  $t < t_m$ , то  $\int_0^t e^{-\gamma_h s} \psi_1(s) \frac{df_l(h)}{dh} ds$  является положительной и возрастающей функцией до значения  $M$ . Отсюда существует только одна точка  $t_s \in (0, t_m)$ , где  $\psi_3(t_s) = 0$ . Таким образом,  $T = t_s$ .

Во втором случае  $\psi_{30} = M$  справедливо равенство  $u^*(t) = R \quad \forall t \in [0, t_m]$ . Для времени  $t_m$  возникают ситуации, где  $\psi_3 = 0$  и  $\psi_3' = 0$  и нет информации о поведении функции переключения  $\psi_3(t)$  для  $t > t_m$ . Предположим теперь, что  $\psi_3(t) < 0$  на довольно малом интервале  $I_\varepsilon = (t_m, t_m + \varepsilon)$ ,  $\varepsilon > 0$ . Тогда  $u(t) = 0$  и  $h(t)$  убывает (см. третье уравнение в (1.4)) на  $I_\varepsilon$ , откуда  $\psi_3'(t) < 0$ . Таким образом,  $\psi_3(t)$  отрицательна и убывает на  $I_\varepsilon$ , а терминальное условие  $\psi_3(T) = 0$  не может выполняться.

Теперь предположим, что  $\psi_3(t) > 0$  на  $I_\varepsilon$ . Тогда  $u(t) = R$  и  $e^{-\gamma_h t} \psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} < 0$ , а следовательно,  $\int_0^t e^{-\gamma_h s} \psi_1(s) \frac{df_l(h)}{dh} ds$  убывает, то есть  $\psi_3(t)$  возрастает на этом интервале, а поэтому не может удовлетворить терминальному условию  $\psi_3(T) = 0$ . Следовательно,  $\psi_3(t)$  не может быть положительной или отрицательной для  $t > t_m$ . Но если  $\psi_3(t) = 0$  и, соответственно,  $\psi_3'(t) = 0$  для  $t > t_m$ , то тогда верно, что  $h(t) = \frac{1}{b}$  для  $t > t_m$ . Из последнего уравнения (1.4) вытекает, что  $\frac{dh(t)}{dt} = -\frac{1}{b} \gamma_h + u(t) = 0$  и, следовательно,  $u(t) = \frac{\gamma_h}{b}$  на этом подынтервале особого управления.  $\square$

Первая ситуация,  $\psi_{30} < M$  и вместе с тем  $u^*(t) = R$  для  $t < t_m$ , может возникать, только если инфимум количества лейкозных клеток достигается. Другая возможная ситуация ( $\psi_{30} = M$ ) возникает, когда количество лейкозных клеток не достигло возможного инфимума до времени  $t_m$ . Тогда оптимальная стратегия, то есть стратегия особого оптимального управления, заключается в поддержании максимального эффекта терапии.

Численное моделирование было проведено в системе Matlab<sup>®</sup> в случае, когда  $N(T) \geq \hat{N}$  со следующими параметрами модели:  $r_l = 0.2$ ,  $r_n = 0.28$ ,  $\gamma_l = 0.1$ ,  $\gamma_n = 0.1$ ,  $\gamma_h = 0.6$ ,  $C = 3.7 \cdot 10^{-9}$ ,  $\beta = 1$ ,  $\lambda_l = 10$ ,  $\lambda_n = 5.4$ ,  $\alpha_l = 20$ ,  $\alpha_n = 13$ ,  $b = 1.4$ ,  $L_0 = 6 \cdot 10^4$ ,  $N_0 = 7 \cdot 10^5$ . Все параметры модели, за

исключением этих, выбраны для моделирования эффекта терапии на клетки обоих типов из данных, приведенных в работе [24].

В случае монотонной функции терапии (см. рис. 1.1–1.4) применяется метод итераций (forward-backward sweep method) [43, 44]. Процедура применения этого метода следующая:

**А.** Выбрать некоторую допустимую функцию управления  $u^{(0)}(t)$ . Интегрируя (1.6) в прямом времени  $t$  можем найти функции  $l^{(0)}(t)$ ,  $n^{(0)}(t)$  и  $h^{(0)}(t)$ .

**В.** Интегрируя сопряженную систему (1.8) с начальными условиями (1.9) для  $T$  в обратном времени, получим функцию  $\psi_3(t)$ . Новая итерация для функции управления определяется как

$$u^{(1)}(t) = \begin{cases} R, & \text{если } \psi_3^{(0)}(t) > 0, \\ 0, & \text{если } \psi_3^{(0)}(t) \leq 0. \end{cases}$$

**С.** Используя функцию управления  $u^{(1)}(t)$  шаги А и В необходимо повторять для получения следующей функции управления  $u^{(2)}(t)$  и так далее. Когда достигается необходимая точность  $\gamma \geq |u^{(i-1)}(t) - u^{(i)}(t)|$ , процесс заканчивается. Иначе, шаги А, В и С необходимо повторить.

Рисунок 1.1 показывает стратегию оптимальной терапии, то есть, оптимальное управления в случае монотонной функции терапии (6).

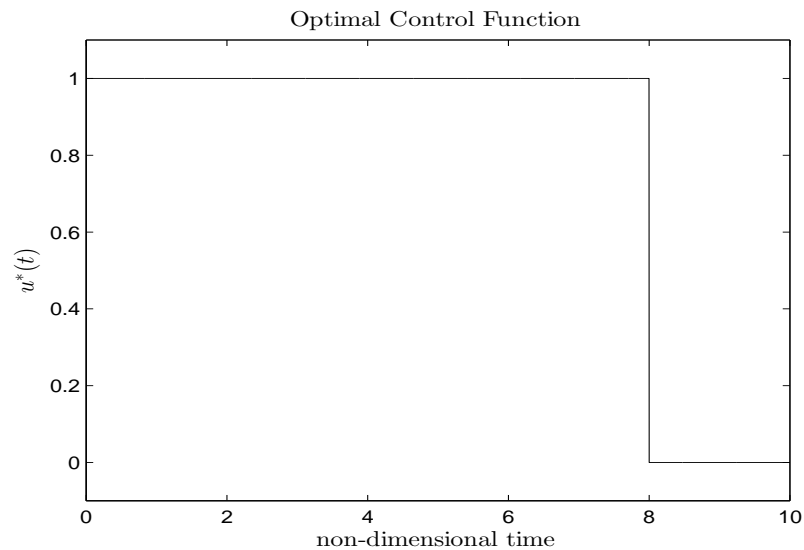


Рис. 1.1: Оптимальное управление для монотонной функции терапии. Оптимальное время переключения равно  $t_{sw} = 8.0$ .

Из рисунков 1.2 и 1.3 видно, что в случае монотонной функции терапии оптимальное управление может уменьшить количество лейкозных клеток  $L$  до количества, близкого к нулю. Очевидно, что это сильно зависит от начальных условий  $L_0$ ,  $N_0$  и от заранее определенного критического уровня  $\hat{N}$  для нормальных клеток.

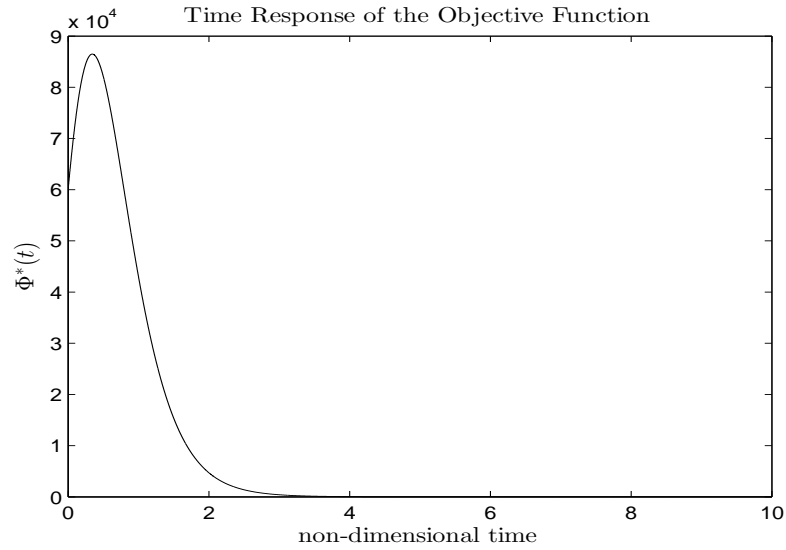


Рис. 1.2: Зависимость целевого функционала от времени для монотонной функции терапии. Оптимальное терминальное значение  $\Phi^*(T) = 0.0546$ .

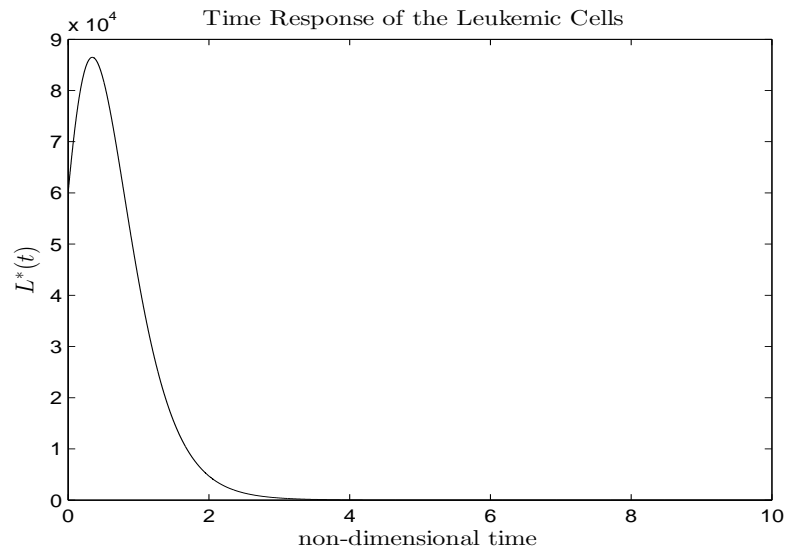


Рис. 1.3: Зависимость количества лейкозных клеток от времени для монотонной функции терапии. Оптимальным конечным состоянием  $L^*(T) = 0.0546$ .



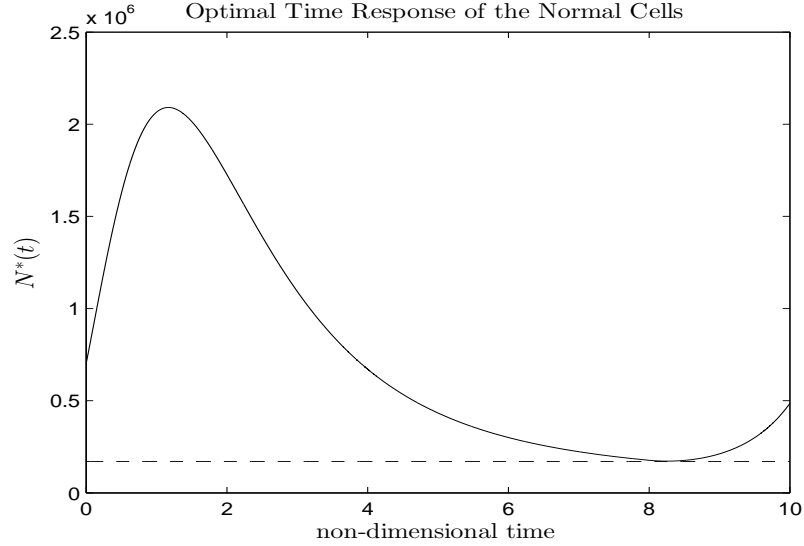


Рис. 1.4: Зависимость количества здоровых клеток от времени для монотонной функции терапии.  $\hat{N} = 1.7 \cdot 10^5$ ,  $N^*(T) = 1.851 \cdot 10^5$ .

В случае немонотонной функции терапии (7) метод итераций не сходится из-за существования особого управления. Поэтому используется метод динамического программирования Беллмана [45]. На следующих пяти рисунках (1.5–1.9), представлены оптимальное управление  $u^*(t)$ , соответствующая целевая функция  $\Phi_{RMP}^*(t)$  и три состояния:  $L^*(t)$ ,  $N^*(t)$  и  $h^*(t)$ .

Из рисунка 1.5 можно увидеть, что после короткой фазы интенсивной терапии функция оптимального управления переключается на меньшее значение, которое удерживается до конца терапии. Переключение происходит в момент времени, в котором немонотонная функция терапии достигает своего максимума. Тогда этот максимальный эффект терапии только поддерживается.

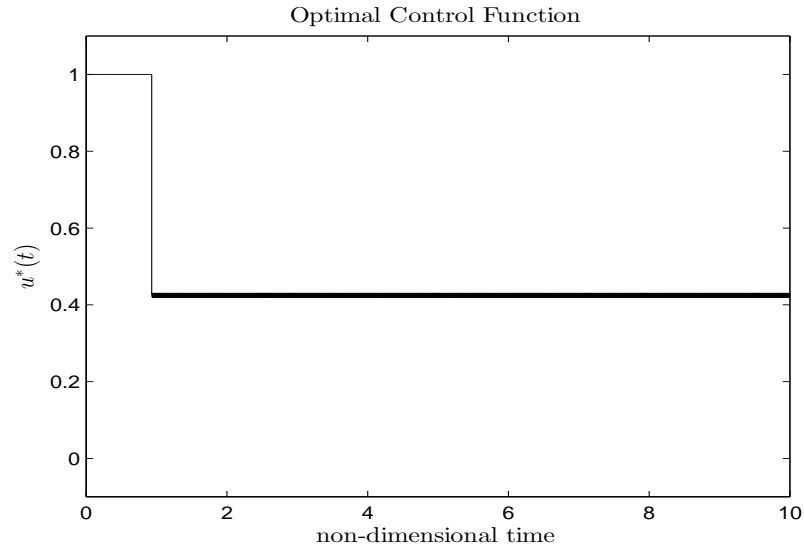


Рис. 1.5: Оптимальное управление для монотонной функции терапии. Оптимальное время переключения равно  $t_{sw} = 0.933$ .

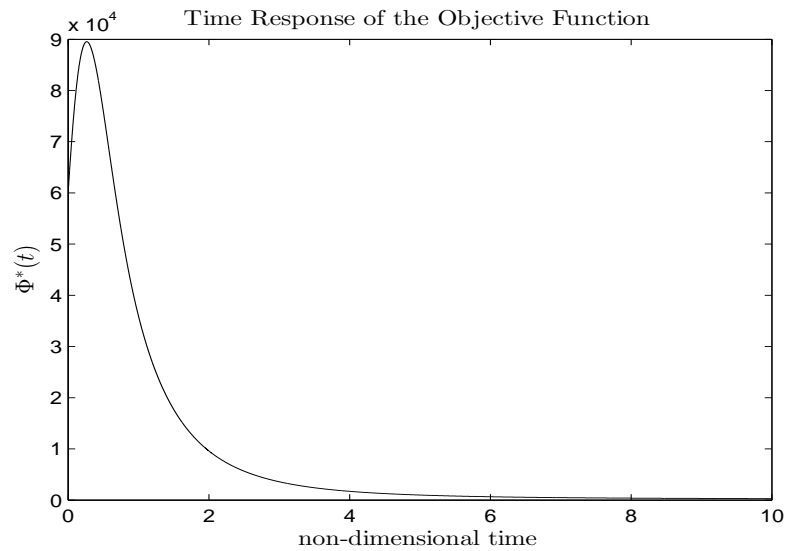


Рис. 1.6: Зависимость целевого функционала от времени для монотонной функции терапии. Оптимальное терминальное значение  $\Phi^*(T) = 280.6$ .

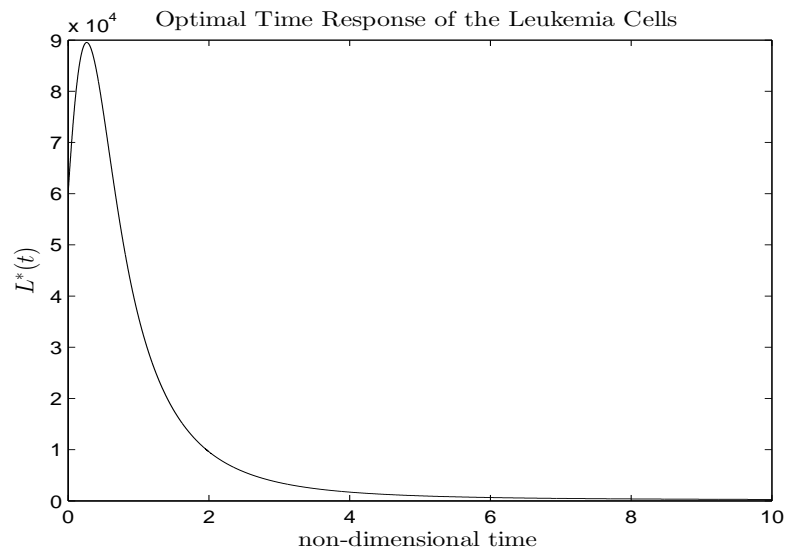


Рис. 1.7: Зависимость количества лейкемийных клеток от времени для монотонной функции терапии. Оптимальным конечным состоянием является  $L^*(T) = 280.6$ .

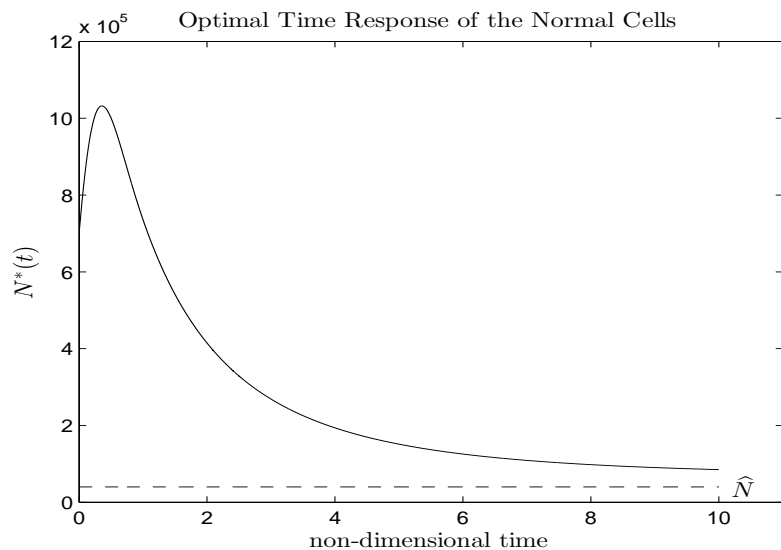


Рис. 1.8: Зависимость количества здоровых клеток от времени для монотонной функции терапии.  $\hat{N} = 1.7 \cdot 10^5$ ,  $N^*(T) = 1.789 \cdot 10^5$ .

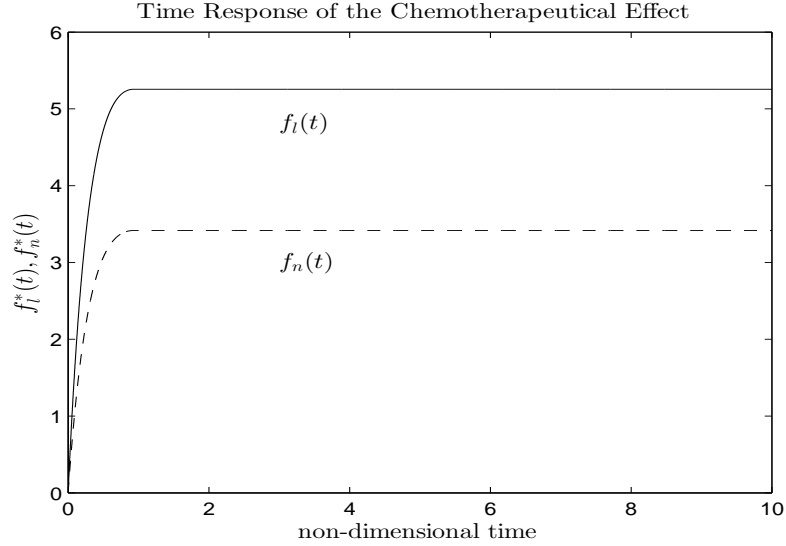


Рис. 1.9: Зависимость терапевтического эффекта на здоровые и лейкозные клетки для немонотонной функции терапии.

Отметим, что эти результаты сильно зависят от начальных данных (для сравнения см. результаты ниже).

Теперь рассмотрим случай, в котором количество нормальных клеток  $N$  падает ниже критического уровня  $\hat{N}$ . Для анализа поведения функции переключения  $\psi_3(t)$  рассмотрим некоторые полезные утверждения.

Введем следующие вспомогательные функции:

$$\begin{aligned}
 \text{a) } \tilde{\psi}_1(t) &= e^{-r_1 t} \psi_1(t), \\
 \text{b) } \tilde{\psi}_2(t) &= e^{-r_1 t} \psi_2(t), \\
 \text{c) } \xi(t) &= \chi_l \tilde{\psi}_1(t) + \chi_n \tilde{\psi}_2(t), \\
 \text{d) } \tilde{\psi}_3(t) &= e^{-\gamma_n t} \psi_3(t),
 \end{aligned}
 \tag{1.12}$$

где  $\chi_i = \lambda_i$ ,  $i \in \{l, n\}$  для монотонных функций терапии и  $\chi_i = \alpha_i$ ,  $i \in \{l, n\}$  для немонотонных.

**Лемма 1.4** Для вспомогательных функций  $\tilde{\psi}_1(t)$  и  $\tilde{\psi}_2(t)$  справедливы следующие утверждения:

- (i)  $\tilde{\psi}_1(t)$  положительна и строго убывает на  $[0, T]$ .
- (ii)  $\tilde{\psi}_2(t)$  отрицательна и строго убывает, если  $r_l < r_n$ , строго возрастает, если  $r_l > r_n$ , и является константой для  $r_l = r_n$  на  $[0, T]$ .

### Доказательство

- (i) Из (1.12) а) и первого уравнения в (1.10) получим

$$\tilde{\psi}_1(t) = \psi_{10} + \int_0^t e^{(r_l - r_n)s - l(s)} c_a \psi_{20} ds.$$

$\int_0^t e^{(r_l - r_n)s - l(s)} c_a \psi_{20} ds$  отрицательна и строго убывает на  $[0, T]$  в силу  $\psi_{20} = -\beta N(T) e^{-r_n T} < 0$ . Используя терминальные условия (см. первое уравнение в (1.9)), получим, что

$$\tilde{\psi}_1(T) = L_a e^{-l(T) - r_l T} > 0$$

и дополнительно

$$\psi_{10} = L_a e^{-l(T) - r_l T} - \int_0^T e^{(r_l - r_n)t - l(t)} c_a \psi_{20} dt > 0.$$

Таким образом,  $\tilde{\psi}_1(t)$  является строго убывающей функцией.

- (ii) Из (1.12) б) и вторых уравнений (1.10) и (1.11), соответственно, получаем:

$$\tilde{\psi}_2(t) = \psi_{20}e^{(r_n-r_l)t}.$$

Так как  $\psi_{20} < 0$ , то  $\tilde{\psi}_2(t)$  отрицательна и

- строго возрастает, если  $e^{(r_n-r_l)t}$  есть убывающая функция, то есть если  $r_l > r_n$ ,
- строго убывает, если  $e^{(r_n-r_l)t}$  есть возрастающая функция, то есть если  $r_l < r_n$ ,
- постоянная функция, если  $r_l = r_n$ .

□

**Лемма 1.5** *Вспомогательная функция  $\xi(t)$ :*

- (i) *имеет не более одного нуля в случае  $r_l \leq r_n$*
- (ii) *может иметь более одного нуля, если  $r_l > r_n$  и справедливо соотношение  $l(t) = \ln \frac{\chi_l c_a}{\chi_n(r_l-r_n)}$ .*

*Замечание:*  $l(t) = \ln \frac{\chi_l c_a}{\chi_n(r_l-r_n)}$  соответствует  $L(t) = \frac{\chi_n(r_l-r_n)L_a}{\chi_l c_a}$ .

**Доказательство**

- (i) Если  $\xi(t)$  имеет два нуля, то тогда производная  $\frac{d\xi(t)}{dt}$  должна принимать нулевое значение между нулями функции  $\xi(t)$ , то есть

$$\frac{d\xi(t)}{dt} = \chi_l c_a \psi_{20} e^{(r_n-r_l)t-l(t)} + \chi_n \psi_{20} (r_n - r_l) e^{(r_n-r_l)t} = 0.$$

После упрощения получим, что  $\chi_l c_a e^{-l(t)} + \chi_n (r_n - r_l) = 0$ . Так как первое выражение положительно для всех  $t \in [0, T]$ , то равенство может выполняться только при  $r_l > r_n$ . Таким образом,  $\xi(t)$  имеет максимум один ноль.

(ii) Используя выражение выше и последнее уравнение (см. (i)), получим

$$l(t) = \ln \frac{\chi l c_a}{\chi_n(r_l - r_n)}, \quad t \in [0, T].$$

Используя уравнение (1.3), получим соотношение для количества лейкоцитарных клеток

$$L(t) = \frac{\chi_n(r_l - r_n)L_a}{\chi l c_a}.$$

□

**Теорема 1.3** *Количество нулей функции переключения  $\psi_3(t)$  на интервале  $[0, T]$  не превосходит:*

- (i) *количество нулей функции  $\xi(t)$  на  $[0, T]$ , увеличенное на единицу в случае монотонной функции терапии.*
- (ii) *количество нулей функции  $\xi(t)(1 - bh(t))$  на  $[0, T]$ , увеличенное на единицу в случае немонотонной функции терапии.*

**Доказательство** Рассмотрим вспомогательную функцию  $\tilde{\psi}_3(t)$ , которая имеет тот же знак и те же нули, что и функция  $\psi_3(t)$  (см. (1.12) d). Тогда:

$$(i) \quad \tilde{\psi}_3(t) = \psi_{30} - \int_0^t e^{-(\gamma_h+r_l)s} \xi(s) ds.$$

Кроме того,  $\frac{\tilde{\psi}_3(t)}{dt} = e^{-(\gamma_h+r_l)t} \xi(t)$  имеет те же нули, что и вспомогательная функция  $\xi(t)$ . Так как между нулями непрерывной функции существует нуль производной, то утверждение доказано.

$$(ii) \quad \tilde{\psi}_3(t) = \psi_{30} - \int_0^t e^{-(\gamma_h+r_l)s - bh(s)} \xi(s) (1 - bh(s)) ds. \text{ Доказательство проводится аналогично шагу (i).}$$

□

В случае монотонной функции терапии при  $r_l \leq r_n$  очевидно, что функция переключения может иметь максимум два нуля. Поэтому оптимальное управление разделено на две стадии: если  $\xi(0) > 0$ , на первой проводится активное лечение с максимальной дозой химиотерапии до времени  $t_{sw}$ , а затем пассивная стадия без введения лекарственного средства, и в обратном порядке, если  $\xi(0) < 0$ . В противном случае при  $r_l > r_n$  и выполненном условии  $l(t) = \ln \frac{\lambda_l c_a}{\lambda_n (r_l - r_n)}$  стратегия оптимального управления может состоять из нескольких стадий лечения: неоднократного переключения между стадией активного лечения и последующей стадией релаксации. В случае немонотонной функции терапии определение оптимального управления намного сложнее. В этом случае не только функция  $\xi(t)$  может иметь несколько корней в зависимости от данных пациента (то есть параметров), но также и дополнительное выражение в интеграле  $(1 - bh(t))$ . Для соотношений параметров типа  $r_l \leq r_n$  и  $r_l > r_n$ , невозможно найти общее выражение для оптимального управления.

Результаты численного моделирования (см. Рис. 1.10 – 1.18) показывают поведение оптимального управления, целевого функционала и фазовых переменных при  $N(T) < \hat{N}$ . При этом используются следующие параметры:  $r_l = 0.39$ ,  $r_n = 0.28$ ,  $\gamma_l = 0.1$ ,  $\gamma_n = 0.1$ ,  $\gamma_h = 0.6$ ,  $C = 3.7 \cdot 10^{-9}$ ,  $\beta = 20$ ,  $\lambda_l = 10$ ,  $\lambda_n = 6.6$ ,  $\alpha_l = 20$ ,  $\alpha_n = 13$ ,  $b = 1.4$ ,  $L_0 = 6 \cdot 10^7$ ,  $N_0 = 7 \cdot 10^5$ .

В случае монотонной функции терапии из рисунков 1.10 – 1.13 можно увидеть, что если количество здоровых клеток  $N$  падает меньше критического уровня, то целевой функционал увеличивается и, таким образом, оптимальное управление переключается с  $u^* = R$  на  $u^* = 0$ . Более того, для выбранного параметра модели оптимальное управление стремится уменьшить количество нормальных клеток  $N$  до критического уровня  $\hat{N}$  и затем удерживать на этом уровне.



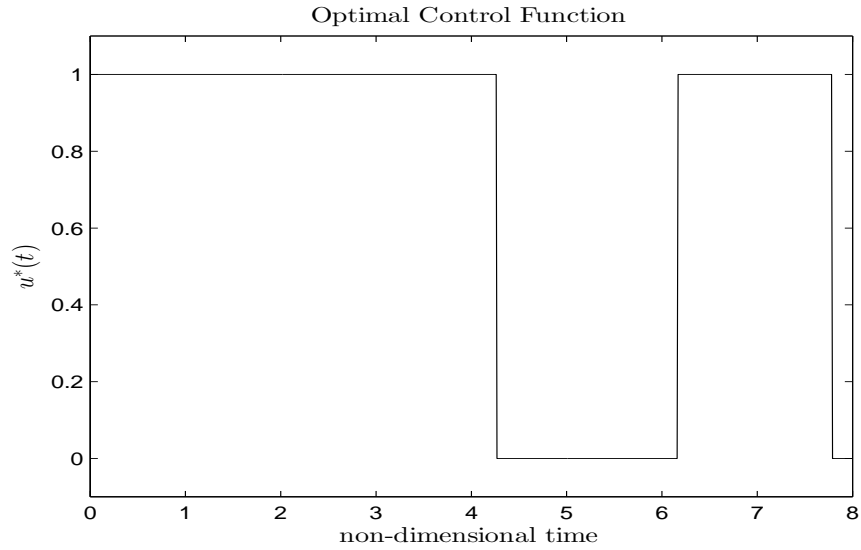


Рис. 1.10: Оптимальное управление для монотонной функции терапии.

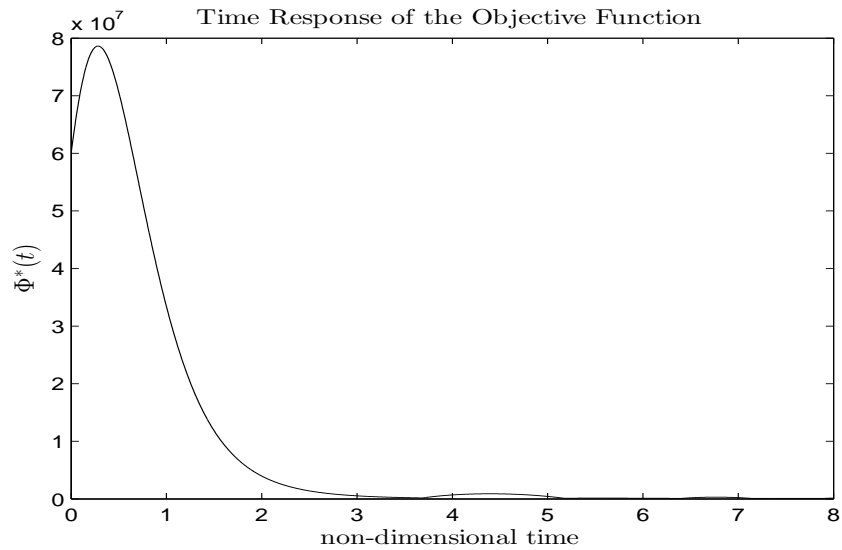


Рис. 1.11: Зависимость целевого функционала от времени для монотонной функции терапии. Оптимальное терминальное значение  $\Phi^*(T) = 13.578 \cdot 10^4$ .

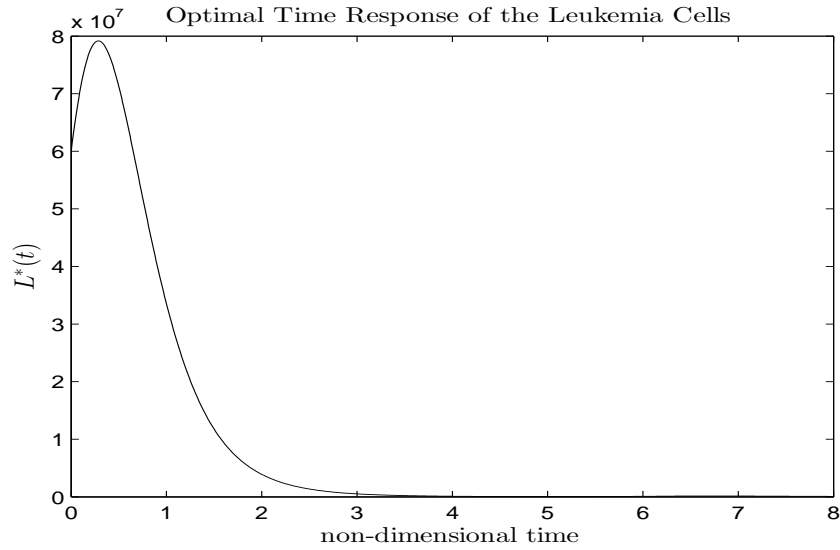


Рис. 1.12: Зависимость количества лейкемических клеток от времени для монотонной функции терапии. Оптимальным конечным состоянием является  $L^*(T) = 7.578 \cdot 10^4$ .

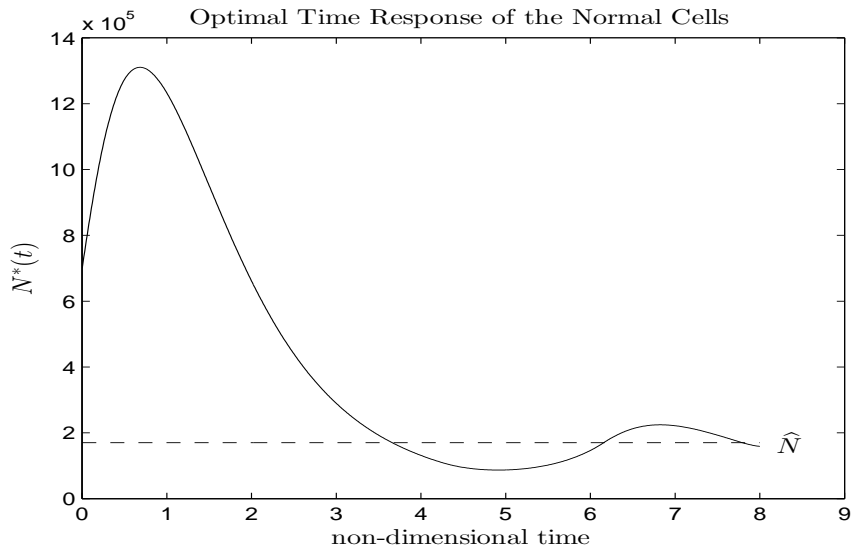


Рис. 1.13: Зависимость количества здоровых клеток от времени для монотонной функции терапии.  $N^*(T) = 1.697 \cdot 10^5$ ,  $\hat{N} = 1.7 \cdot 10^5$ .

В случае немонотонной функции терапии оптимальное управление начинается со стадии интенсивного лечения,  $u^* = R$ , которое переходит в интер-

вал особого управления  $u^* = \frac{\gamma h}{b}$ , когда достигается максимальный эффект от терапии. Далее, если количество здоровых клеток  $N$  падает ниже заданного критического уровня  $\hat{N}$ , целевой функционал растет после  $\delta t$ , а затем оптимальное управление переключается с  $u^* = \frac{\gamma h}{b}$  на  $u^* = R$  (Заметим, что в случае немонотонных функций терапии, стратегия терапии  $u = R$ , когда  $h > h_m$ , уменьшает также эффект влияния лекарственного средства  $f_i(h)$ ,  $i \in \{l, n\}$ ). Затем в зависимости от количества здоровых клеток  $N$ , следует серия переключений оптимального управления (так называемое «bang-bang» управление).

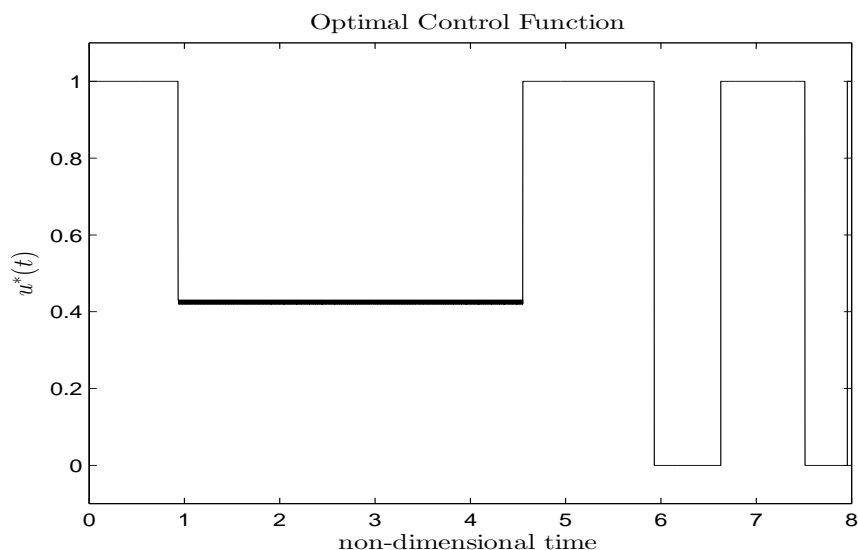


Рис. 1.14: Оптимальное управление для немонотонной функции терапии.

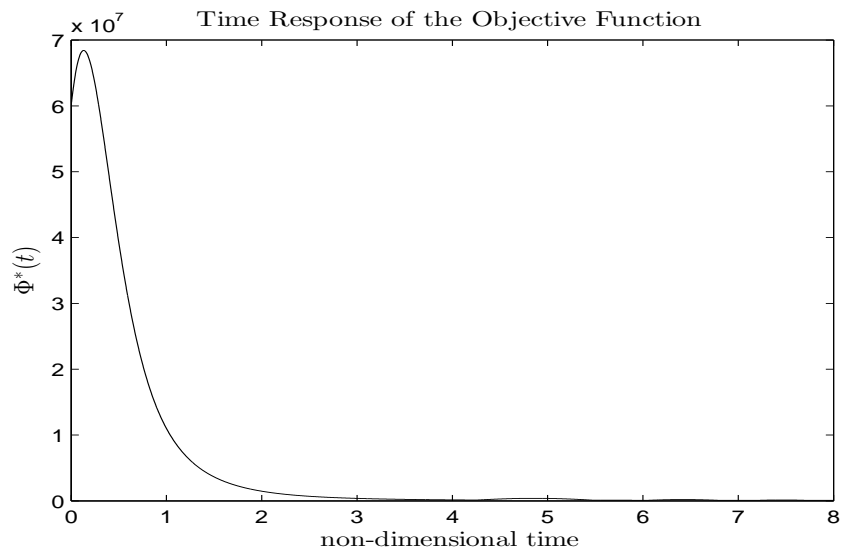


Рис. 1.15: Зависимость целевого функционала от времени для немонотонной функции терапии. Оптимальное терминальное значение  $\Phi^*(T) = 6.959 \cdot 10^4$ .

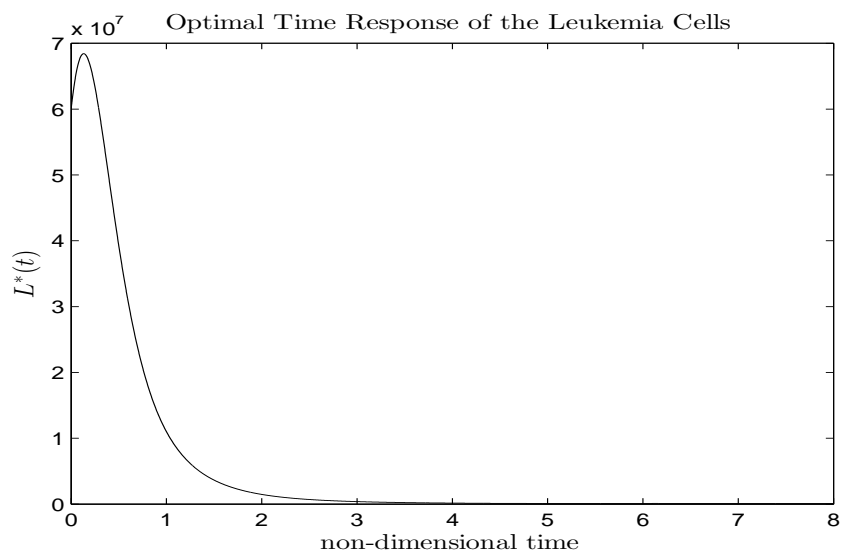


Рис. 1.16: Зависимость количества лейкозных клеток от времени для немонотонной функции терапии. Оптимальным конечным состоянием является  $L^*(T) = 6.893 \cdot 10^4$ .

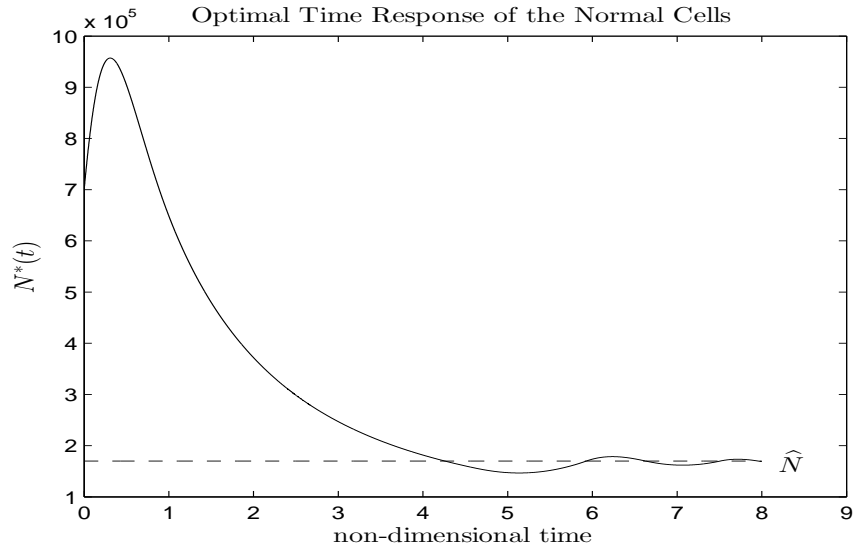


Рис. 1.17: Зависимость количества здоровых клеток от времени для немонотонной функции терапии.  $N^*(T) \approx 1.7 \cdot 10^5$ ,  $\hat{N} = 1.7 \cdot 10^5$ .

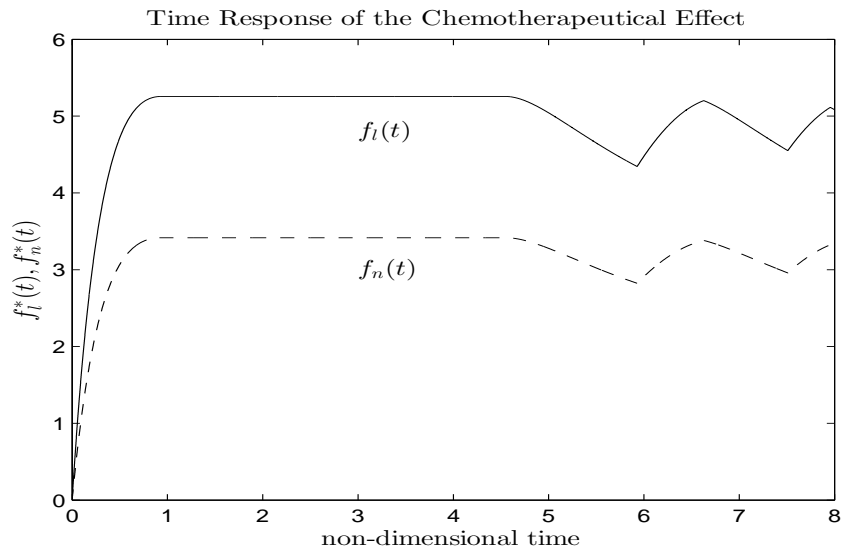


Рис. 1.18: Зависимость терапевтического эффекта, оказываемого на здоровые и лейкозные клетки для немонотонной функции терапии.

В первой подглаве были рассмотрены аналитические и численные результаты применения принципа максимума Понтрягина для заданной задачи оп-

тимизации и было показано, что оптимальное управление не всегда определяется тривиально.

## 1.2 Моделирование фазовых ограничений

В предыдущей части рассматривались точки переключения функции оптимального управления с соответствующими предположениями, но без привлечения ограничения на количество лекарственного средства в организме пациента.

Введенное фазовое ограничение в задаче оптимизации моделируется здесь с помощью метода штрафных функций [43, 46]. Принимая во внимание ограничение на количество лекарственного средства в организме человека в течение терапии в (1.2), вспомогательную функцию штрафа  $\varphi(t)$  введем следующим образом:

$$\varphi(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } h(t) \leq Q, \\ \kappa(Q - h(t))^2, & \text{если } h(t) > Q, \end{cases} \quad (1.13)$$

где  $\kappa \in \mathbb{R}_+$  довольно большое число. Цель штрафных функций состоит в изменении целевого функционала, а следовательно и функции переключения при нарушении ограничения. Таким образом, целевой функционал может быть расширен следующим образом:

$$J_{PMP}(l, n, \varphi) = \begin{cases} L_a e^{-l(T)} + \int_0^T \varphi(t) dt, & \text{если } N(T) \geq \hat{N}, \\ L_a e^{-l(T)} + \beta(\hat{N} - N_a e^{-n(T)}) + \int_0^T \varphi(t) dt, & \text{если } N(T) < \hat{N}. \end{cases} \quad (1.14)$$

Для гамильтониана, соответствующая сопряженная система и терминальные условия задачи оптимального управления (1.4), (1.14) преминаются следующие уравнения:

$$H = \psi_0 \varphi + \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) \\ + \psi_3(-\gamma_h h + u),$$

где  $\psi_0 = -1$  из-за зависимости функции переключения  $\psi_3$  от штрафной функции.

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_1(t)}{dt} &= r_l \cdot \psi_1(t) + \psi_2(t) c_a e^{-l(t)} \\ \frac{d\psi_2(t)}{dt} &= r_n \psi_2(t) \\ \frac{d\psi_3(t)}{dt} &= \begin{cases} -\psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} - \psi_2(t) \frac{df_n(h)}{dh} + \gamma_h \psi_3(t), \\ \text{если } h(t) \leq Q, \\ 2\kappa(Q - h) - \psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} - \psi_2(t) \frac{df_n(h)}{dh} + \gamma_h \psi_3(t), \\ \text{если } h(t) > Q \end{cases} \end{aligned} \quad (1.15)$$

с терминальными условиями (1.9).

Моделируя фазовые ограничения, можно увидеть из гамильтониана, что даже здесь справедлив закон оптимального управления (1.7). В этом случае, когда ограничение нарушается ( $h(t) > Q$ ), функция переключения  $\psi_3$  становится отрицательной, а поэтому оптимальное управление  $u^*(t) = 0$ .

**Замечание 1.1** В работе [49] рассматриваются различные подходы для моделирования фазовых ограничений, в которых целевой функционал не расширяется, но вводится лагранжиан:

$$\mathcal{L}(l, n, h, u) = H(l, n, h, u) + g(t)(Q - h(t)),$$

где  $H = \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) + \psi_3(-\gamma_h h + u)$  является гамильтонианом системы (1.4) и  $g(t) \geq 0$  ( $= 0$ , если  $Q - h(t) < 0$ ).

Для сопряженной системы имеем следующие уравнения:

$$\frac{d\psi_1(t)}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{L}^*}{\partial l}, \quad \frac{d\psi_2(t)}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{L}^*}{\partial n}, \quad \frac{d\psi_3(t)}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{L}^*}{\partial h},$$

где  $\mathcal{L}^* = \mathcal{L}(l^*, n^*, h^*, u^*)$  и терминальные условия записываются в виде:

$$\begin{aligned} \psi_1(T) &= -\frac{\partial J_{PMP}}{\partial l(T)} = L_a e^{-l(T)} \\ \psi_2(T) &= -\frac{\partial J_{PMP}}{\partial n(T)} = \begin{cases} 0, & \text{если } N(t) \geq \hat{N}, \\ -\beta N_a e^{-n(T)}, & \text{если } N(t) < \hat{N} \end{cases} \\ \psi_3(T) &= -\frac{\partial J_{PMP}}{\partial h(T)} = 0. \end{aligned}$$

Из построения лагранжиана, терминальных условий и условий трансверсальности можно увидеть, что использованный в диссертации подход имеет тот же смысл, что и подход с лагранжианом. Более того, при данном подходе проблема разрывности сопряженных переменных (jump discontinuity) [50, 51] решается.

**Замечание 1.2** На практике используются не только ограничения на токсичность лекарственного средства, но также и экономические факторы, такие, например, как общее количество введенного лекарства за все время терапии  $\int_0^T u(t)dt \leq Z$ ,  $Z \in \mathbb{R}_+$ . Такие задачи могут быть математически описаны введением дополнительной фазовой переменной  $y(t)$  в систему (1.4) и введением следующей функции штрафа  $\nu(t)$ :

$$y(t) = \int_0^t u(s)ds, \quad \text{причем } \frac{dy(t)}{dt} = u(t)$$

и

$$\nu(y(T)) = \begin{cases} 0, & \text{если } y(T) \leq Z, \\ \rho(Z - y(T)), & \text{если } y(T) > Z, \end{cases}$$



где  $\rho$  есть довольно большое положительное число.

Таким образом, целевой функционал может быть переписан в следующем виде:

$$J_{ext}((l(T), n(T), \varphi(t), \nu(y(T)))) = J_{PMP}(l(T), n(T), \varphi(t)) + \nu(y(T)).$$

Для данной (расширенной) задачи гамильтониан принимает следующую форму:

$$\begin{aligned} H = & \psi_0 \phi + \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) \\ & + \psi_3(-\gamma_h h + u) + \psi_4 u. \end{aligned}$$

По принципу максимума Понтрягина оптимальный закон управления может быть записан в следующем виде:

$$u^*(t) = \begin{cases} R, & \text{если } \psi_3 + \psi_4 > 0, \\ 0, & \text{если } \psi_3 + \psi_4 < 0, \\ \text{неизвестно,} & \text{если } \psi_3 + \psi_4 = 0. \end{cases}$$

Тогда к условию трансверсальности (1.15) добавляются

$$\frac{d\psi_4(t)}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial y} = 0.$$

Из терминального условия  $\psi_4(T) = -\frac{\partial J_{ext}}{\partial y(T)}$  получаем в итоге:

$$\psi_4(T) = \begin{cases} 0, & \text{если } y(T) \leq Z, \\ -\rho, & \text{если } y(T) > Z. \end{cases}$$

В силу последнего условия очевидно, что если ограничение на общее количество введенного лекарства нарушено, то функция переключения  $(\psi_3 + \psi_4)$

становится отрицательной. Таким образом, оптимальное управление идентично оптимальному управлению для модели без ограничений до момента времени  $t_x$ :

$$t_x : \int_0^{t_x} u(t)dt = Z,$$

а после этого момента  $u(t) = 0$  для  $t_x < t \leq T$ .

На следующих иллюстрациях показаны численные результаты моделирования с заданным ограничением, полученные с помощью метода динамического программирования. Максимальное количество лекарственного средства в теле пациента  $Q$  предположим равным 1.0 для монотонной функции терапии и 0.58 для немонотонной функции терапии. Значение  $Q$  может изменяться в зависимости от данных пациента (то есть дополнительного токсичного воздействия) и в данной работе выбрано для того, чтобы показать поведение оптимального управления. Остальные параметры выбраны такими же, как было описано выше:  $r_l = 0.39$ ,  $r_n = 0.28$ ,  $\gamma_l = 0.1$ ,  $\gamma_n = 0.1$ ,  $\gamma_h = 0.6$ ,  $C = 3.7 \cdot 10^{-9}$ ,  $\beta = 20$ ,  $\lambda_l = 10$ ,  $\lambda_n = 6.6$ ,  $\alpha_l = 20$ ,  $\alpha_n = 13$ ,  $b = 1.4$ ,  $L_0 = 6 \cdot 10^7$ ,  $N_0 = 7 \cdot 10^5$ .

В случае монотонной и немонотонной функции терапии можно увидеть из рисунков 1.19, 1.20 и 1.23, 1.24 соответственно что оптимальное управление стартует с максимальной интенсивностью  $u(t) = R$  до  $h(t) = Q$ . Затем это заранее определенное значение  $Q$  удерживается вплоть до точки  $N = \hat{N}$ . Здесь имеет место интервал т.н. «bang-bang» управления для удерживания количества здоровых клеток  $N$ , равным критическому значению  $\hat{N}$ . В случае немонотонной функции терапии стратегия, проиллюстрированная ниже, идентичная (рисунки 1.22 – 1.26).

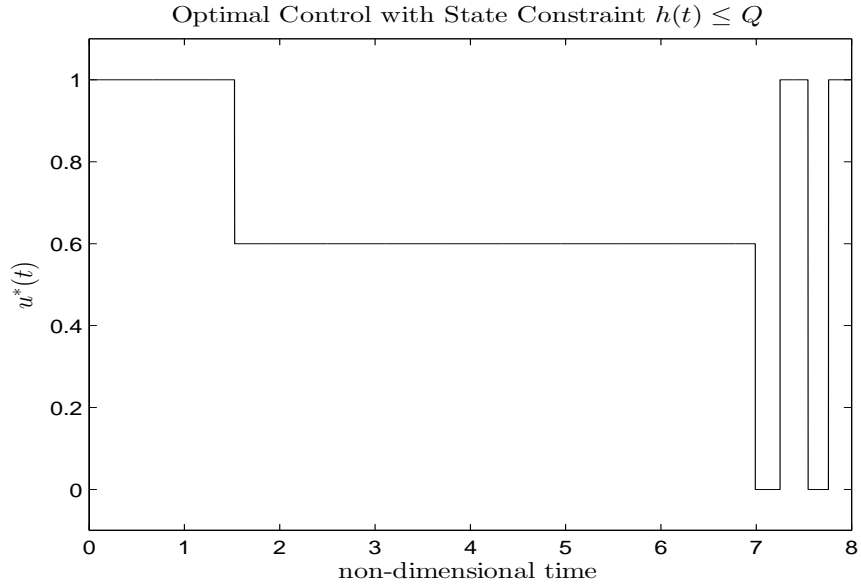


Рис. 1.19: Оптимальное управление с фазовыми ограничениями для монотонной функции терапии.

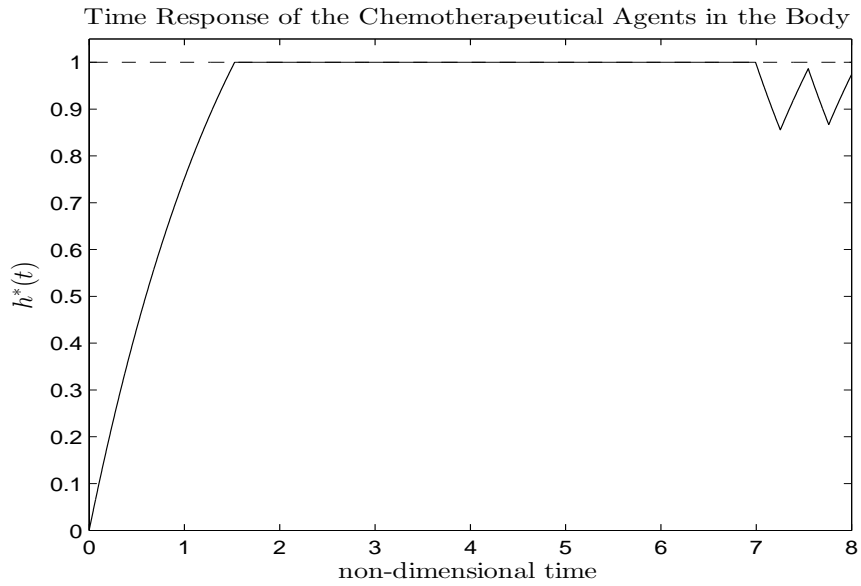


Рис. 1.20: Зависимость от времени ограниченной сверху концентрации лекарственного средства в организме пациента для монотонной функции терапии.

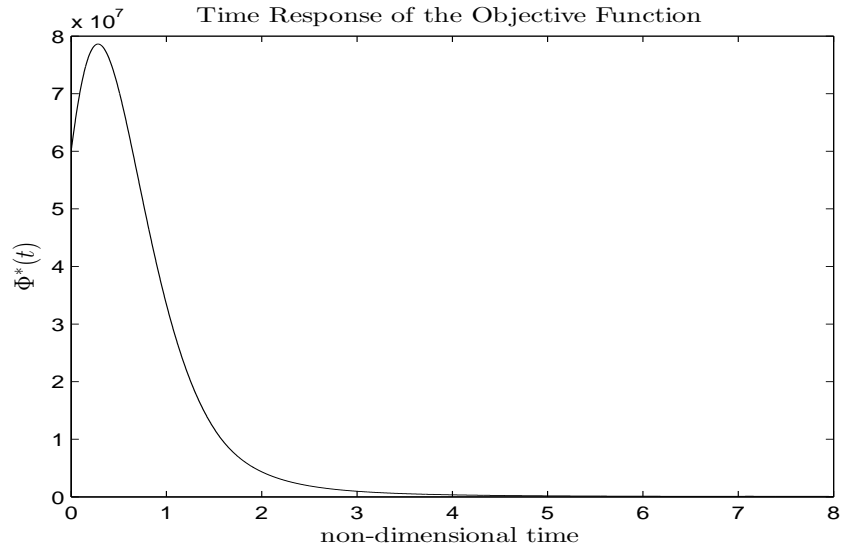


Рис. 1.21: Зависимость от времени целевого функционала с фазовыми ограничениями для монотонной функции терапии. Оптимальное конечное значение  $\Phi^*(T) = 7.73 \cdot 10^4$ .

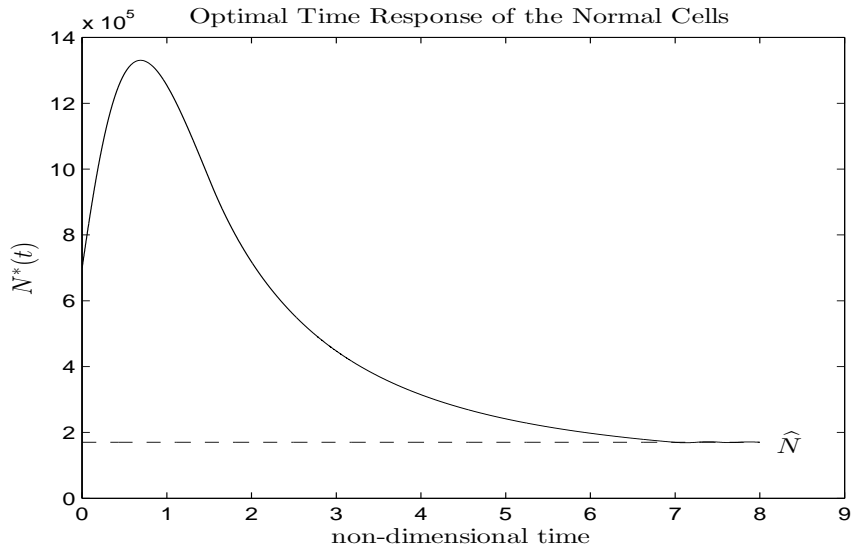


Рис. 1.22: Зависимость от времени количества здоровых клеток для задачи с фазовыми ограничениями для монотонной функции терапии. Оптимальное конечное значение  $N^*(T) = 1.7 \cdot 10^5$ .

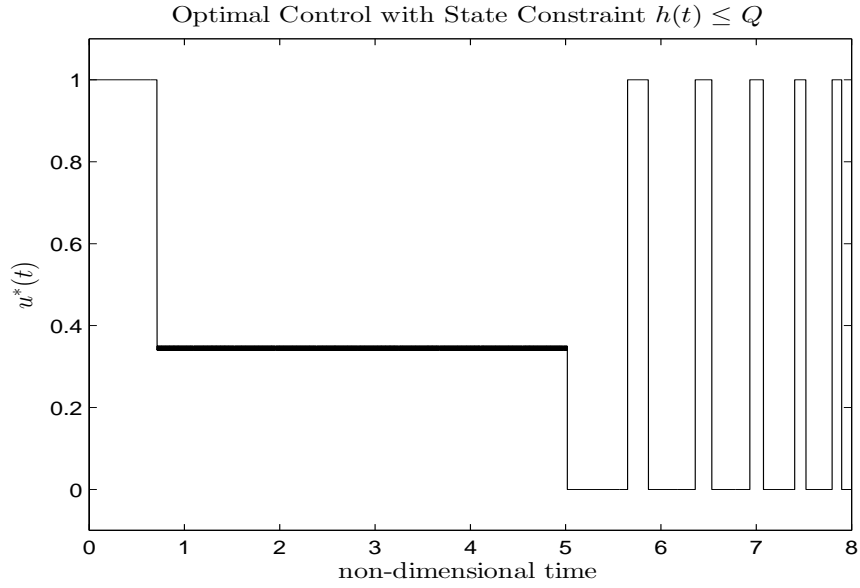


Рис. 1.23: Оптимальное управление с фазовыми ограничениями для немонотонной функции терапии.

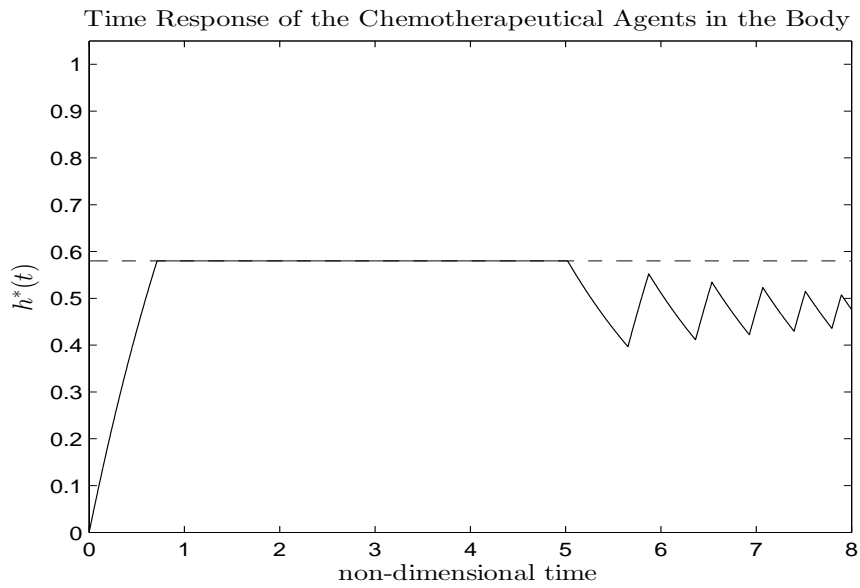


Рис. 1.24: Зависимость от времени ограниченной сверху концентрации лекарственного средства в организме пациента для немонотонной функции терапии.

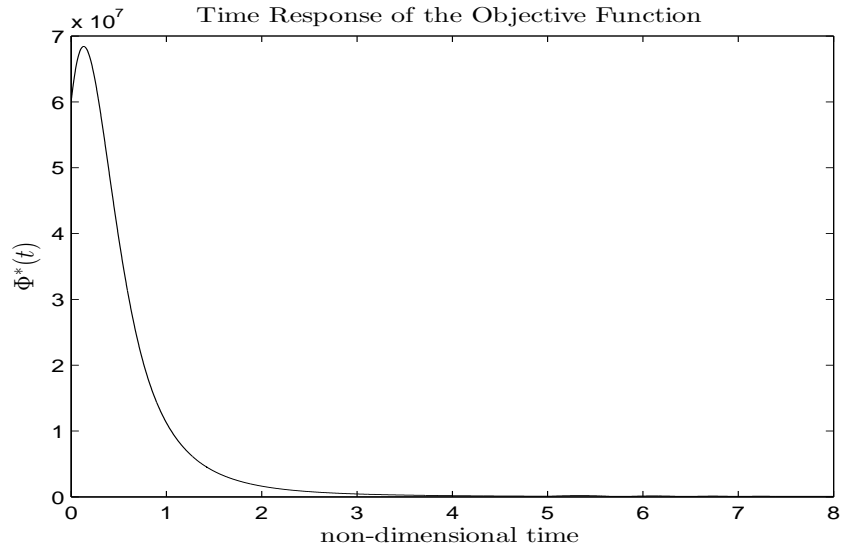


Рис. 1.25: Зависимость от времени целевого функционала для задачи с фазовыми ограничениями в случае немонотонной функции терапии. Оптимальное конечное значение  $\Phi^*(T) = 8.152 \cdot 10^4$ .

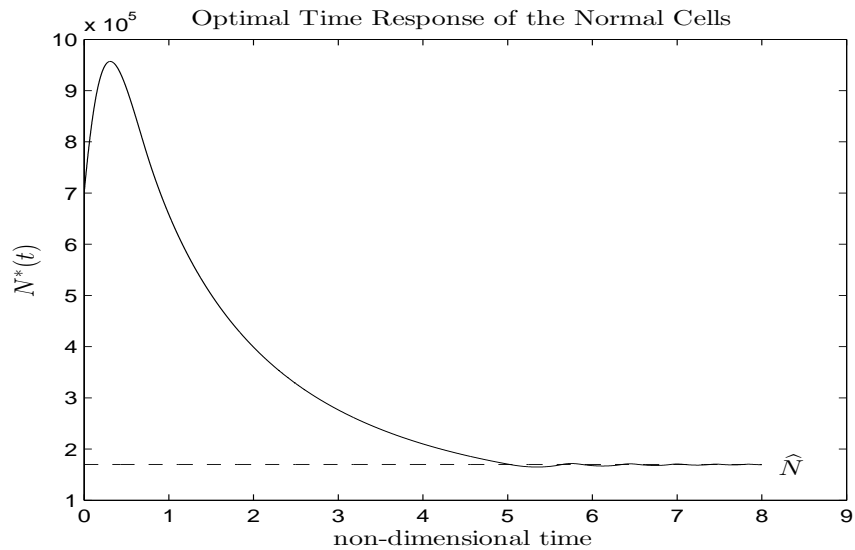


Рис. 1.26: Зависимость от времени количества здоровых клеток для задачи с фазовыми ограничениями в случае немонотонной функции терапии. Оптимальное конечное значение  $N^*(T) = 1.7 \cdot 10^5$ .

## Глава 2

# Подход к отысканию эффективных стратегий терапии, основанный на методах многокритериальной оптимизации

В данной главе рассматривается задача многокритериальной оптимизации:

$$\Phi_{MOO_1}(L(T)) = L(T) \rightarrow \inf, \quad \Phi_{MOO_2}(N(T)) = N(T) \rightarrow \sup \quad (2.1)$$

для системы (5).

Выбор этого метода оптимизации основывается на существовании высокого риска, что в течение времени терапии количество здоровых клеток  $N$  упадет ниже критического уровня  $\hat{N}$ , который является важным для жизни пациента.

Из поведения рассматриваемой динамической системы очевидно, что одновременная минимизация количества лейкоэмических клеток и максимизация количества здоровых клеток невозможна. Следовательно, используется метод  $\varepsilon$ -ограничений, который является одним из классических подходов в задачах многокритериальной оптимизации [29]. Оптимизация с помощью метода  $\varepsilon$ -ограничений упрощает начальную задачу с помощью выбора только одной из нескольких целей как целевого функционала и использования остальных как ограничения.

Таким образом, следующая задача приводит к:

$$\Phi_{MOO}(L(T)) = L(T) \rightarrow \inf \quad (2.2)$$

при соблюдении (1.2) и

$$N(t) \geq \varepsilon = \widehat{N}. \quad (2.3)$$

Данное ограничение (2.3) описывает факт, что количество здоровых клеток не должно упасть ниже заданного значения  $\widehat{N}$ , что необходимо для жизнеспособности пациента.

После применения замен (1.3) целевая функция (2.2) и фазовое ограничение (2.3) могут быть переписаны в следующем виде:

$$\Phi_{MOO}(l(T)) = L_a e^{-l(T)} \rightarrow \inf \quad (2.4)$$

и

$$N_a e^{-n(t)} > \widehat{N} \text{ или } n(t) > \ln \frac{\widehat{N}}{N_a} \quad (2.5)$$

Так как после применения метода  $\varepsilon$ -ограничений осталась только одна целевая функция, то можно использовать принцип максимума Понтрягина. Таким образом, аналитическое решение задачи оптимального управления может быть получено с помощью приведенных ниже рассуждений.

## 2.1 Анализ точек переключения

Сперва рассмотрим гамильтониан и сопряженную систему задачи оптимизации (1.4), (2.4):

$$H = \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) + \psi_3(-\gamma_h \cdot h + u), \quad (2.6)$$

$$\frac{d\psi_1(t)}{dt} = r_l \cdot \psi_1(t) + \psi_2(t) c_a e^{-l(t)}$$

$$\frac{d\psi_2(t)}{dt} = r_n \psi_2(t) \quad (2.7)$$

$$\frac{d\psi_3(t)}{dt} = -\psi_1(t) \frac{df_l(h(t))}{dh(t)} - \psi_2(t) \frac{df_n(h(t))}{dh(t)} + \gamma_h \cdot \psi_3(t)$$



с терминальными условиями:

$$\psi_1(T) = L_a e^{-l(T)}, \quad \psi_2(T) = 0 \quad \text{и} \quad \psi_3(T) = 0. \quad (2.8)$$

Решая дифференциальные уравнения (2.7), получим следующие результаты:

$$\begin{aligned} \psi_1(t) &= \psi_{10} e^{r_1 t} + c_a \int_0^t e^{r_1(t-s)-l(s)} \cdot \psi_2(s) ds \\ \psi_2(t) &= \psi_{20} e^{r_2 t} \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$\psi_3(t) = \psi_{30} e^{\gamma h t} - \int_0^t e^{\gamma h(t-s)} \cdot \left( \psi_1(s) \cdot \frac{df_1(h(s))}{dh(s)} + \psi_2(s) \cdot \frac{df_2(h(s))}{dh(s)} \right) ds.$$

Так как гамильтониан является линейной функцией по  $u$ , справедлив следующий закон оптимального управления:

$$u^*(t) = \begin{cases} R, & \text{если } \psi_3(t) > 0, \\ 0, & \text{если } \psi_3(t) < 0, \\ \text{любое из } [0, R], & \text{если } \psi_3(t) = 0. \end{cases} \quad (2.10)$$

Для анализа точек переключения для данной задачи оптимизации используем некоторые теоретические результаты, описанные в предыдущей главе. Так как в данной задаче те же условия, что и в первой главе при  $N(T) \geq \hat{N}$ , то получается, что результаты лемм 1.1–1.3 и теорем 1.1, 1.2 могут быть использованы. Так как аналитические результаты задачи оптимизации (2.4) дают единственное решение (стратегию терапии) для обеих функций терапии, данное решение относится к Парето - оптимальным решениям начальной задачи (2.1).

Таким образом, доказано, что в случае монотонной функции терапии стратегия оптимального управления должна состоять в максимальном введении лекарственного средства до конца времени терапии. В случае немонотонной

функции терапии существуют две возможности для стратегии оптимального управления: если параметры модели удовлетворяет заданным соотношениям ( $h_m > \frac{R}{\gamma_h}$ ), оптимальная стратегия аналогична стратегии для случая монотонной функции терапии; иначе ( $h_m \leq \frac{R}{\gamma_h}$ ) реализуется случай особого управления на отрезке  $I = [t_0, T]$ ,  $t_0 > 0$ . Особое управление возникает, когда немонотонная функция терапии  $f_l(h)$  достигает своего максимума  $f_l(h_m)$ . В этом случае было определено значение  $u^*(t) = \gamma_h h_m$ .

## 2.2 Моделирование фазовых ограничений

В этой подглаве представлены два подхода для моделирования ограничений на количество здоровых клеток. Принимая во внимание ограничения необходимого минимального количества здоровых клеток и количества лекарственного средства за все время терапии

$$h(t) \leq Q \text{ и } n(t) \leq \ln \frac{N_a}{\widehat{N}}$$

мы можем ввести штрафные функции  $\varphi_1(t)$  and  $\varphi_2(t)$ , которые нужны для расширения целевого функционала:

$$\varphi_1(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } h(t) \leq Q \\ \kappa_1(Q - h(t))^2, & \text{если } h(t) > Q \end{cases} \quad (2.11)$$

$$\varphi_2(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } n(t) \leq \ln \frac{N_a}{\widehat{N}} \\ \kappa_2(\ln \frac{N_a}{\widehat{N}} - n(t))^2, & \text{если } n(t) > \ln \frac{N_a}{\widehat{N}} \end{cases} \quad (2.12)$$

Целью является расширение системы таким образом, чтобы терапия заканчивалась при исчерпании лимита лекарственного средства и при падении числа здоровых клеток ниже минимального уровня, то есть чтобы функция переключения  $\psi_3(t)$  становилась в этих случаях отрицательной.

Таким образом, целевой функционал расширяется двумя слагаемыми для соблюдения ограничений:

$$J_{MOO}(l(T), \varphi_1(t), \varphi_2(t)) = L_a e^{-l(T)} + \int_0^T (\varphi_1(t) + \varphi_2(t)) dt \rightarrow \inf. \quad (2.13)$$

Для более подробного рассмотрения моделирования фазовых ограничений запишем гамильтониан и соответствующие уравнения для сопряженных переменных:

$$H = \psi_0(\varphi_1 + \varphi_2) + \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) \\ + \psi_3(-\gamma_h h + u),$$

с  $\psi_0 = -1$ , как выше в главе 1.2.

$$\frac{d\psi_1(t)}{dt} = r_l \cdot \psi_1(t) + \psi_2(t) c_a e^{-l(t)}$$

$$\frac{d\psi_2(t)}{dt} = \begin{cases} r_n \psi_2(t), & \text{если } n(t) \leq \ln \frac{N_a}{N}, \\ r_n \psi_2(t) + 2\kappa_2(n(t) - \ln \frac{N_a}{N}), & \text{если } n(t) > \ln \frac{N_a}{N} \end{cases} \quad (2.14)$$

$$\frac{d\psi_3(t)}{dt} = \begin{cases} -\psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} - \psi_2(t) \frac{df_n(h)}{dh} + \gamma_h \psi_3(t), & \text{если } h(t) \leq Q, \\ 2\kappa_1(Q - h) - \psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} - \psi_2(t) \frac{df_n(h)}{dh} + \gamma_h \psi_3(t), & \text{если } h(t) > Q. \end{cases}$$

Здесь также справедливы терминальные условия (1.9) и закон оптимального управления (1.7).

Моделирование ограничений на количество лекарственного средства в организме человека обсуждалось в первой главе. Для расширения системы так,

чтобы терапия заканчивалась, если количество здоровых клеток падает ниже критического уровня  $\widehat{N}$ , необходимо, чтобы функция переключения  $\psi_3(t)$  была отрицательной в этих случаях.

Из второго уравнения в (2.14) и терминального ограничения (1.9), очевидно, что сопряженная переменная  $\psi_2 > 0$ , если  $N < \widehat{N}$ . Таким образом,  $\psi_1$  становится также положительной. Далее, для монотонной функции терапии производные  $\frac{df_i(h)}{dh}$ ,  $i = \{l, n\}$ , положительны и, таким образом, наблюдается необходимое поведение функции переключения  $\psi_3$ .

В случае немонотонной функции терапии было доказано, что (см. теорему 1.2) что оптимальное количество лекарственного средства  $0 \leq h^*(t) \leq h_m$ , где  $h_m$  является значением, при котором достигается максимум функции терапии  $f_i(h)$ ,  $i \in \{l, n\}$ . Таким образом, производные  $\frac{df_i(h)}{dh}$  также неотрицательны в случае немонотонных функций терапии и задача выполнения условия  $\psi_3 < 0$  при  $N < \widehat{N}$  решена.

Проблема реализации данного метода, как будет показано ниже в численных результатах, состоит не только в реакции с запаздыванием (см. замечание 2.1) функции переключения после нарушения ограничений, но также и в инерции системы, что не может быть компенсировано, когда управление переключается в нуль.

**Замечание 2.1** В классических методах построения оптимального управления с фазовыми ограничениями требуется сперва нарушение фазовых ограничений для активации построенных штрафных функций. Это может быть критично не только в конкретной проблеме оптимизации, но и во многих практических приложениях.

Результаты численного моделирования (см. Рис. 2.1 – 2.6) показывают поведение оптимального управления, целевого функционала и фазовых переменных. При этом используются те же самые параметры, как и в предыдущей главе.

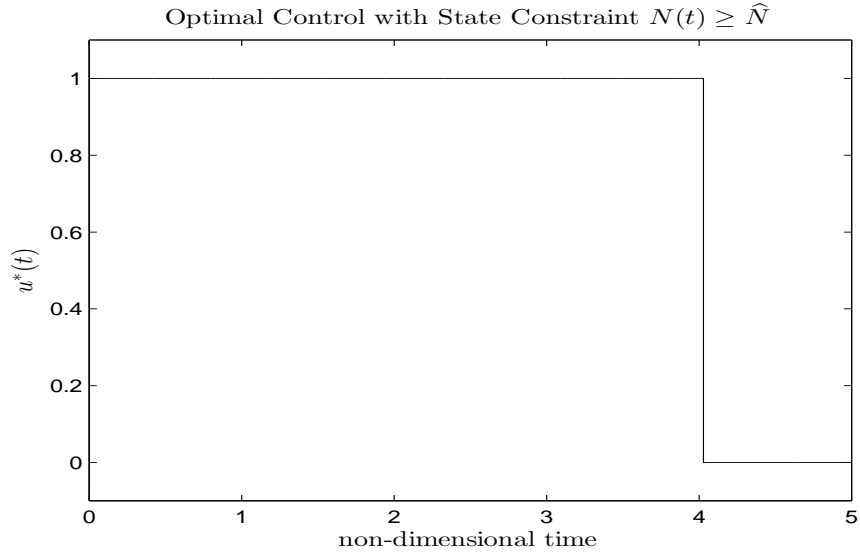


Рис. 2.1: Оптимальное управление с фазовыми ограничениями для случая монотонной функции терапии. Оптимальное время переключения  $t_{sw} = 4.029$ .

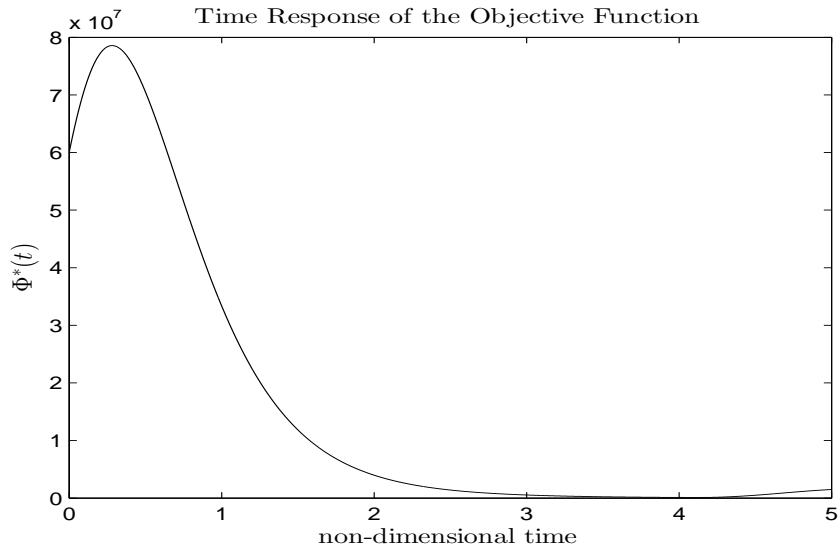


Рис. 2.2: Зависимость от времени целевого функционала для задачи с фазовыми ограничениями в случае монотонной функции терапии. Оптимальное конечное значение  $\Phi^*(T) = 1.489 \cdot 10^6$ .

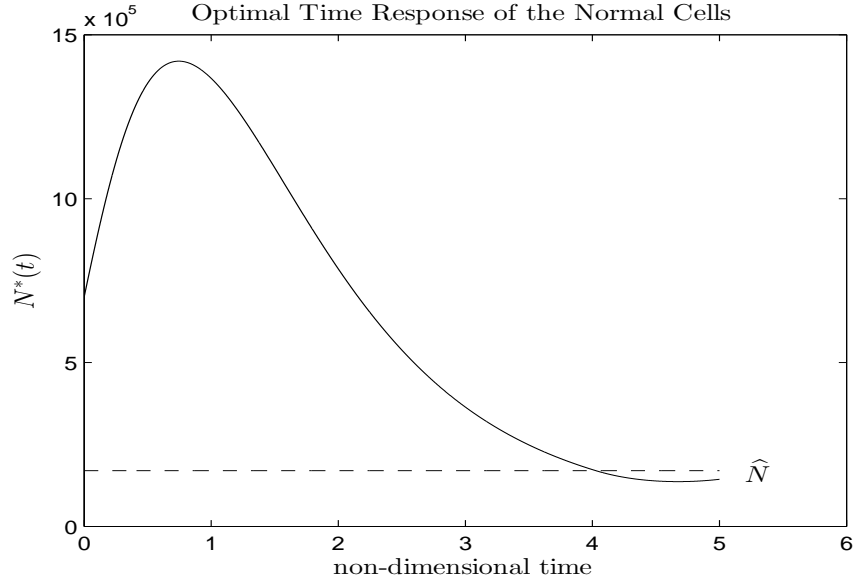


Рис. 2.3: Зависимость от времени количества здоровых клеток для задачи с фазовыми ограничениями в случае монотонной функции терапии. Оптимальное конечное значение  $N^*(T) = 1.438 \cdot 10^5$ .

Во избежание недостатков подхода, описанного выше, рассмотрим модификацию, представленную в [52]. Это требует рассмотрения переменной сдвига  $S$  в функции штрафа:

$$\varphi_2'(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } n(t) \leq \ln \frac{N_a}{\widehat{N}+S}, \\ \kappa_2 \left( \ln \frac{N_a}{\widehat{N}} + S - n(t) \right)^2, & \text{если } n(t) > \ln \frac{N_a}{\widehat{N}+S}, \end{cases}$$

где  $S = \max\{\widehat{N} - N(t) \mid N(t) < \widehat{N}\}$ .

Таким образом, необходимо минимизировать следующий целевой функционал для получения функции оптимального управления  $u^*(t)$ , которая гарантирует выполнение условия  $N(t) \geq \widehat{N} \forall t \in [0, T]$ :

$$J_{MOO_s}(l(T), \varphi_1(t), \varphi_2'(t)) = L_a e^{-l(T)} - \int_0^T (\varphi_1(t) - \varphi_2'(t)) dt$$

Обычно в численных процедурах для получения хорошего результата требуются некоторые итерации и новое значение переменной сдвига после каждой итерации необходимо рассчитывать следующим образом:

$$S^{(q+1)} = S^{(q)} + \max\{\hat{N} - N(t) \mid N(t) < \hat{N}\},$$

где  $q$  является последней итерацией. Если максимальное число итераций  $q_{max}$  или необходимая точность  $\gamma \geq |S^{(q)} - S^{(q-1)}|$  достигаются, то процедура заканчивается.

Следующие численные результаты показывают, что второй подход, продемонстрированный в настоящей главе, дает лучшее значение целевого функционала, чем первый, где заданное ограничение на количество здоровых клеток выполняется.

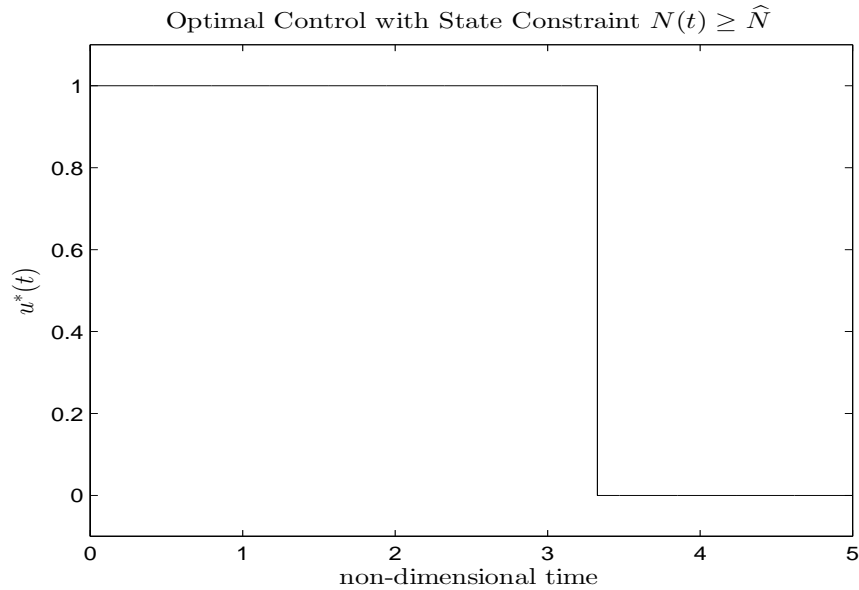


Рис. 2.4: Оптимальное управление с фазовыми ограничениями для случая монотонной функции терапии. Оптимальное время переключения  $t_{sw} = 3.326$ ,  $S^* = 4.495 \cdot 10^4$ .

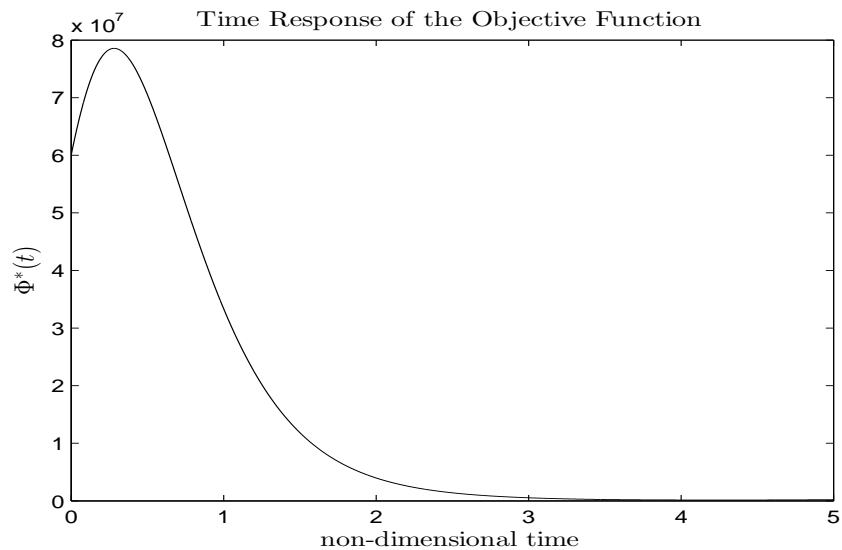


Рис. 2.5: Зависимость от времени целевого функционала для задачи с фазовыми ограничениями для монотонной функции терапии. Оптимальное конечное значение  $\Phi^*(T) = 2.091 \cdot 10^5$ .

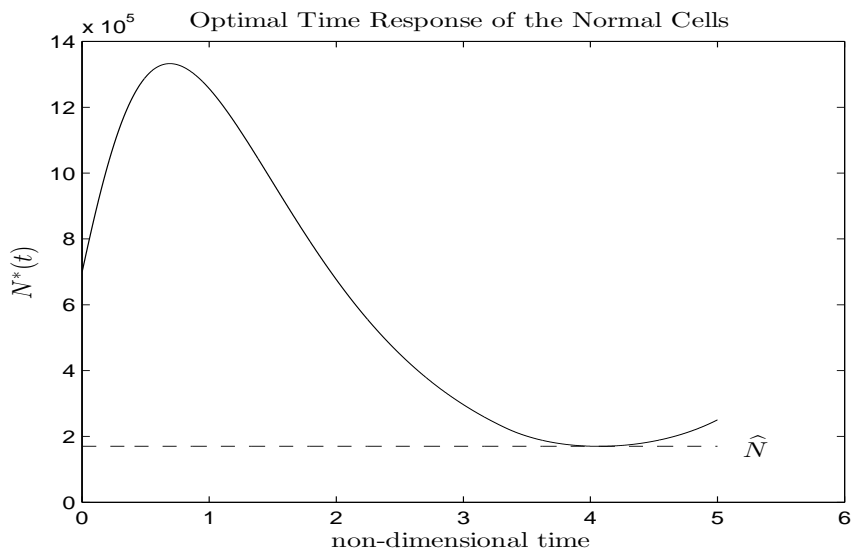


Рис. 2.6: Зависимость от времени количества здоровых клеток в задаче с монотонной функцией терапии. Оптимальное конечное значение  $N^*(T) = 2.502 \cdot 10^5$ .



## Глава 3

# Стратегии терапии, альтернативные к оптимальным, и их оценка

В данной главе представлен подход альтернативного управления. Данный подход основывается на свойствах динамической системы, а точнее ее асимптотической устойчивости.

### 3.1 Динамический анализ и построение альтернативного управления

Для нахождения неподвижных точек системы (1.4) необходимо рассмотреть

$$\begin{aligned}\frac{dl}{dt} &= -r_l l + \gamma_l + f_l(h) = 0 \\ \frac{dn}{dt} &= -r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n(h) = 0 \\ \frac{dh}{dt} &= -\gamma_h h + u(t) = 0,\end{aligned}\tag{3.1}$$

откуда получим (единственную) неподвижную точку  $(\bar{l}, \bar{n}, \bar{h})$ :

$$\bar{l} = \frac{\gamma_l + f_l(\bar{h})}{r_l}, \quad \bar{n} = \frac{c_a e^{-\bar{l}} + \gamma_n + f_n(\bar{h})}{r_n}, \quad \bar{h} = \frac{u}{\gamma_h}.\tag{3.2}$$

Для определения устойчивости точки  $(\bar{l}, \bar{n}, \bar{h})$  рассмотрим матрицу Якоби:

$$J(\bar{l}, \bar{n}, \bar{h}) = \begin{pmatrix} -r_l & 0 & \frac{df_l(\bar{h})}{dh} \\ -c_a e^{-\bar{l}} & -r_n & \frac{df_n(\bar{h})}{dh} \\ 0 & 0 & -\gamma_h \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

Собственные значения матрицы найдем из равенства (характеристического уравнения)

$$\det(J - \lambda I) = \det \begin{pmatrix} -r_l - \lambda & 0 & \frac{df_l(\bar{h})}{dh} \\ -c_a e^{-\bar{l}} & -r_n - \lambda & \frac{df_n(\bar{h})}{dh} \\ 0 & 0 & -\gamma_h - \lambda \end{pmatrix} = 0$$

Таким образом, получим

$$(\lambda + r_l)(\lambda + r_n)(\lambda + \gamma_h) = 0,$$

что дает три отрицательных собственных значения:  $\lambda_1 = -r_l$ ,  $\lambda_n = -r_n$ ,  $\lambda_3 = -\gamma_h$ .

Так как все три значения отрицательны, то здесь нет необходимости доказывать условия на параметры полинома критерия Рауса-Гурвица [53–55]. Таким образом, единственная неподвижная точка системы (1.4) устойчива.

На следующих двух рисунках изображен фазовый портрет рассматриваемой системы. Для численного моделирования используются параметры из последней главы. Первый рисунок показывает динамику неуправляемой системы, то есть системы без применения лекарственного средства. Траектории системы, стартующие из некоторой допустимой точки  $(n_0, l_0)$ , сходятся к неподвижной точке  $(0, 0)$ . С другой стороны, если динамическая система управляема, то есть лекарственное средство вводится, то неподвижная точка может умышленно перемещаться (см. рисунок 3.2).

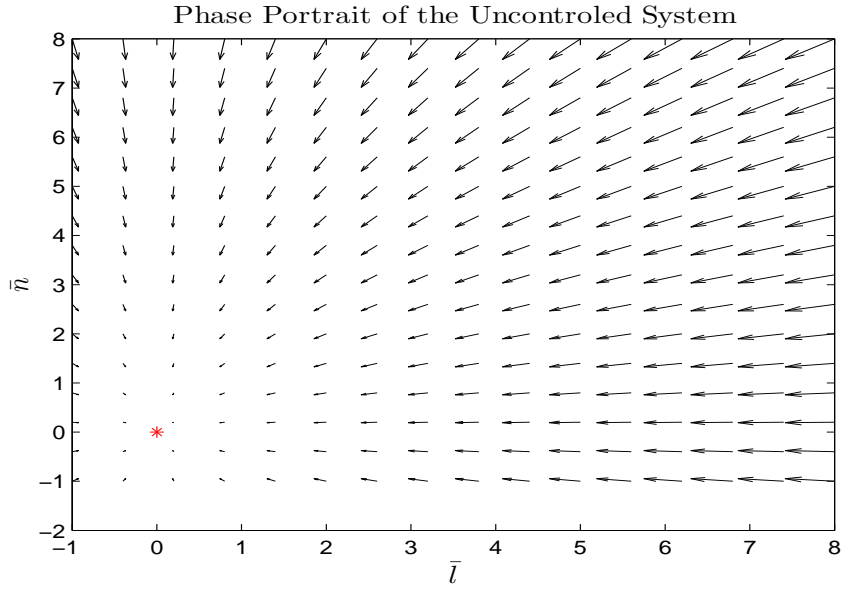


Рис. 3.1: Фазовый портрет неуправляемой системы  $(\bar{n}, \bar{l})$ .

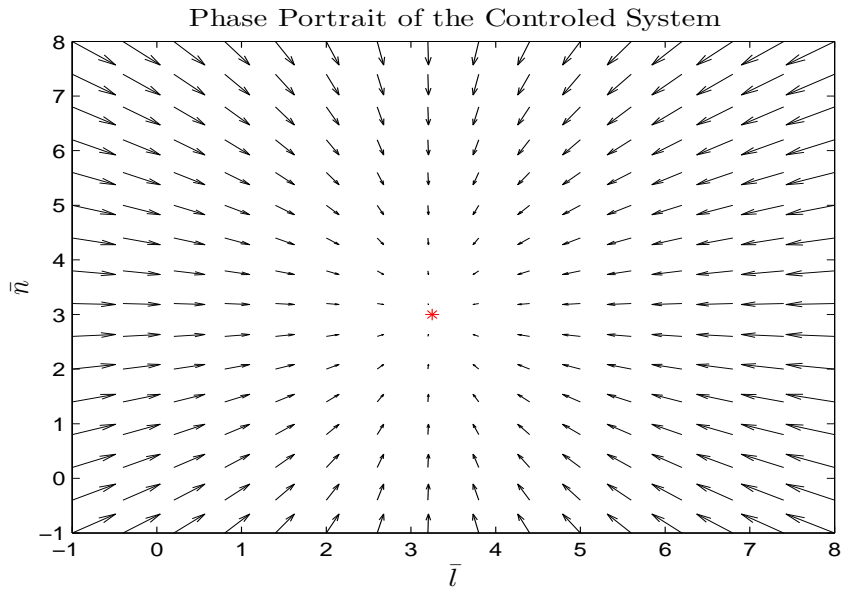


Рис. 3.2: Фазовый портрет управляемой системы  $(\bar{n}, \bar{l})$ .

Цель альтернативного управления состоит в нахождении такого эффекта терапии  $f_i(\bar{h}(u))$ ,  $i \in \{l, n\}$ , из-за которого неподвижная точка  $(\bar{n}, \bar{l})$  переместится так, чтобы значение следующей целевой функции минимизировалось:

$$\Phi_{alt_1}(\bar{l}(u), \bar{n}(u)) = \begin{cases} L_a e^{-\bar{l}(u)}, & \text{если } N_a e^{-\bar{n}(u)} \geq \hat{N}, \\ L_a e^{-\bar{l}(u)} + \beta(\hat{N} - N_a e^{-\bar{n}(u)}), & \text{если } N_a e^{-\bar{n}(u)} < \hat{N}. \end{cases} \quad (3.4)$$

$$\Phi_{alt_2}(\bar{l}(u)) = L_a e^{-\bar{l}(u)} \quad (3.5)$$

По теореме о неявной функции  $l$  и  $n$  могут быть рассмотрены как функции переменной  $u$ , поэтому можно рассматривать оптимальное управление  $u \in [0, R]$  как параметр, то есть перейти к задаче математического программирования минимизации целевых функционалов  $\Phi_{alt_j}$ ,  $j \in \{1, 2\}$  для всех  $u \in [0, R]$ . По теореме Вейерштрасса всегда существует решение данной задачи [56].

Для более подробного объяснения построения альтернативного управления предположим, что значение  $u = R_a \in [0, R]$  доставляет минимум функционалу  $\Phi_{alt_j}$  и, таким образом,  $f_i(\bar{h}) = f_i\left(\frac{R_a}{\gamma_h}\right)$ ,  $i \in \{l, n\}$ . Далее рассмотрим функцию  $\tilde{u}(t) = R$ ,  $0 \leq t \leq \hat{t}$ . Решение третьего уравнения в (1.4) с начальными условиями  $h(0) = 0$  и  $\tilde{u}(t) = R$  достигает значения  $h = \frac{R_a}{\gamma_h}$  в момент времени  $t = \hat{t}$ .

Так как

$$h(t) = \frac{R}{\gamma_h}(1 - e^{-\gamma_h t}), \quad (3.6)$$

то условие  $h(\hat{t}) = \frac{R_a}{\gamma_h}$  выполняется, если

$$\hat{t} = -\frac{1}{\gamma_h} \ln(1 - p), \quad \text{где } p := \frac{R_a}{R} < 1. \quad (3.7)$$

Равенство (3.7) может пониматься как время, необходимое для достижения функцией  $h(t)$  значения  $\frac{R_a}{\gamma_h}$ , когда на интервале  $0 \leq t \leq \hat{t}$  используется функция управления  $\tilde{u}$ . Будем называть данный интервал времени *временем интенсивной терапии*. Заметим, что справедливо соотношение (3.7) между временем  $\hat{t}$  и значением  $R$ .

Когда наилучшее значение  $\bar{h}$  будет достигнуто, то необходимо проанализировать функцию управления  $\tilde{u}(t)$  на оставшемся временном интервале  $\hat{t} < t \leq T$ .

Заметим, что уравнение (3.7) приводит к следующей задаче:

$$\frac{dh}{dt} = 0, \quad h(\hat{t}) = \frac{R_a}{\gamma_h}, \quad t < \hat{t} \leq T, \quad (3.8)$$

что означает, что эффект терапии поддерживается на том постоянном уровне, на котором достигается минимум целевого функционала.

Таким образом, получим следующее управление на отрезке  $\hat{t} < t \leq T$ :

$$\tilde{u}(t) = \gamma_h h(t), \quad \hat{t} < t \leq T. \quad (3.9)$$

Назовем стратегию управления, определяемую (3.6), (3.9), альтернативным управлением.

Другими словами, уравнения (3.6), (3.9) (альтернативное управление) представляют следующую стратегию: выбрать функцию управления  $\tilde{u}(t)$  так, чтобы она достигала значения  $\bar{h}$  как можно быстрее и затем удерживать значение  $h(t) = \bar{h} = \frac{R_a}{\gamma_h}$  до конца терапии.

Следовательно, закон альтернативного управления может быть записан следующим образом:

$$\tilde{u}(t) = \begin{cases} R, & \text{если } 0 \leq t \leq \hat{t}, \\ R_a, & \text{если } \hat{t} < t \leq T. \end{cases} \quad (3.10)$$

В случае немонотонной функции терапии необходимо принять во внимание, что если условие  $h_m < \bar{h} = \frac{R_a}{\gamma_h}$  выполняется, то закон альтернативного управления выглядит следующим образом:

$$\tilde{u}(t) = \begin{cases} R, & \text{если } 0 \leq t \leq t_m, \\ \frac{\gamma_h}{b}, & \text{если } t_m < t \leq T, \end{cases} \quad (3.11)$$

где  $t_m$  является моментом, в котором  $f_i(h)$ ,  $i \in \{l, n\}$  достигает своего максимума, как описано в главе 1.2.

Итак, как объяснено выше, альтернативное управление состоит из двух стадий: *стадии интенсивной терапии* и *стадии удерживания лекарственного средства на достигнутом уровне*.

Рассмотрим теперь ограничение  $h(t) \leq Q$ ,  $t \in [0, T]$ , на количество лекарственного средства в организме пациента. Если предварительно заданная константа  $Q$  удовлетворяет следующим неравенствам:

$$Q \geq \bar{h} \quad \text{или} \quad Q \geq \bar{h} \geq h_m \quad (\bar{h} \geq Q \geq h_m),$$

то справедлив закон альтернативного управления (3.10) или (3.11) соответственно в случае немонотонной функции терапии. С другой стороны, когда

$$Q < \bar{h} \quad \text{или} \quad Q < \bar{h} \leq h_m \quad (Q < h_m < \bar{h}),$$

то тогда цель альтернативного управления - поднять количество лекарственного средства до значения  $Q$  и затем удерживать до конца времени терапии. Таким образом, можно определить следующий закон альтернативного управления:

$$\tilde{u}(t) = \begin{cases} R, & \text{если } 0 \leq t \leq \hat{t}, \\ \sigma\gamma_h, & \text{если } \hat{t} < t \leq T, \end{cases} \quad (3.12)$$

где  $\sigma = \min\{\frac{R_a}{\gamma_h}, Q, h_m\}$  и  $\hat{t} = \min\{\hat{t}_1, \hat{t}_2, \hat{t}_3\}$  с

$$\hat{t}_1 : h(\hat{t}_1) = \frac{R_a}{\gamma_h}, \quad \hat{t}_2 : h(\hat{t}_2) = Q \quad \text{и} \quad \hat{t}_3 : h(\hat{t}_3) = h_m.$$

Моделирование ограничения на минимальное количество здоровых клеток (2.3), как обсуждалось во второй главе, является намного более сложным в силу инерции системы. Используя идею переменной сдвига  $S$ , можно гарантировать выполнение (2.3) при следующих дополнительных ограничениях:

$$N(t) > \hat{N} + S, \quad S = \max\{\hat{N} - N(t) \mid N(t) < \hat{N}\}.$$

Если не имеется информации о чувствительности системы, то необходимо провести некоторое количество итераций для получения значения переменной сдвига  $S$ , которая будет удовлетворять (2.3).

## 3.2 Результаты численного моделирования

Численное моделирование, рассматриваемое в данной части, проводилось с теми же параметрами модели, которые были использованы и в главах 1 и 2. Целью данного раздела является не только демонстрация и обсуждение результатов построения альтернативного управления, но также и их сравнение с результатами оптимальных управлений из предыдущих глав.

Первые три рисунка демонстрируют альтернативное управление для задач (1.4) – (3.4) в случае монотонной функции терапии. Значение функционала, полученное на оптимальном управлении ((1.4) – (1.5)), равно  $\Phi_{PMP}^*(T) = 8.306 \cdot 10^4$ , а на альтернативном управлении  $\Phi_{alt_1}(T) = 9.176 \cdot 10^4$ , как показано ниже. Для немонотонной функции терапии были получены похожие результаты:  $\Phi_{PMP}^*(T) = 6.959 \cdot 10^4$ ,  $\Phi_{alt_1}(T) = 8.178 \cdot 10^4$ .

Данные результаты свидетельствуют о том, что оптимизация с помощью альтернативного управления не намного хуже, чем с помощью оптимального управления. Также можно заметить, что с помощью *альтернативного управления* количество здоровых клеток никогда не упадет ниже значения  $\hat{N}$ .

Альтернативное управление для задачи (1.4) – (3.5) обеспечивает те же результаты, что и оптимальное управление (1.4) – (2.4). Для случая монотонной функции терапии значение  $R_a$ , которое обеспечивает минимум целевого функционала (3.5), есть максимальная допустимая доза лекарственного средства  $R$ . Для немонотонной функции терапии было вычислено, что  $R_a = \gamma_h h_m$ , как и ожидалось. Данные результаты для  $R_a$  могут быть получены интуитивно после изучения поведения системы.

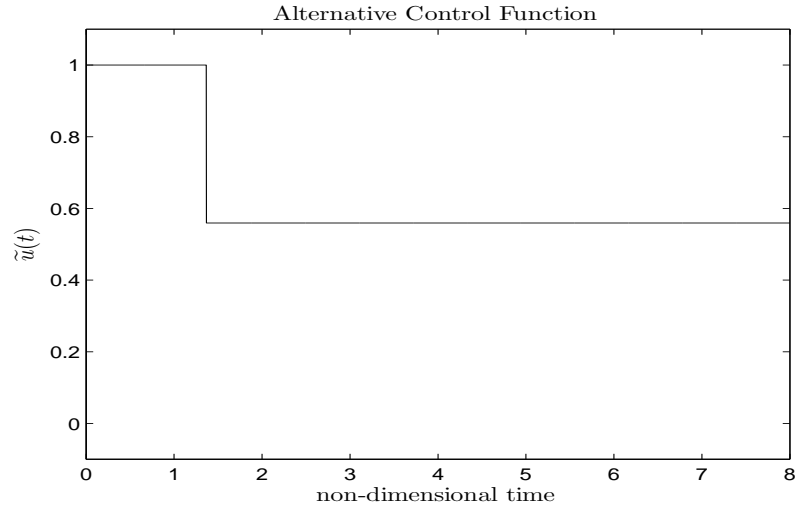


Рис. 3.3: Альтернативное управление в случае монотонной функции терапии. Время переключения составляет  $\hat{t} = 1.367$ .  $\tilde{u}(t) = R$ ,  $0 \leq t \leq \hat{t}$ , и  $\tilde{u}(t) = 0.5595$ ,  $\hat{t} < t \leq T$ .

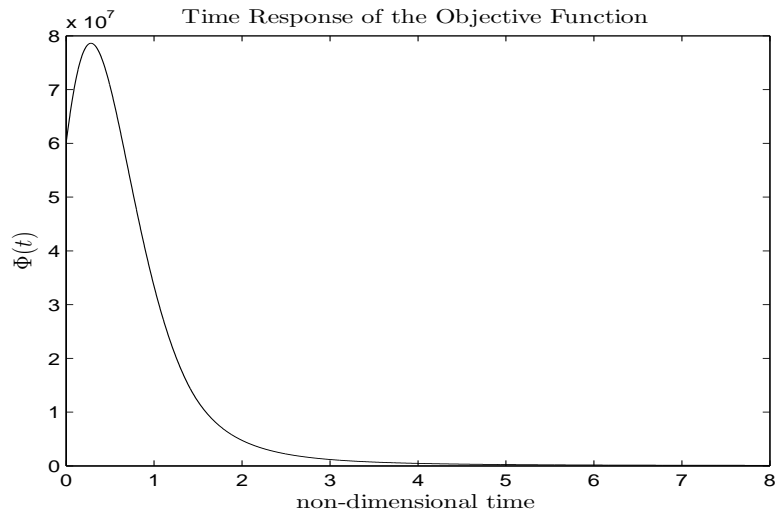


Рис. 3.4: Зависимость от времени целевого функционала для монотонной функции терапии. Конечное значение целевого функционала  $\Phi(T) = 9.176 \cdot 10^4$ .



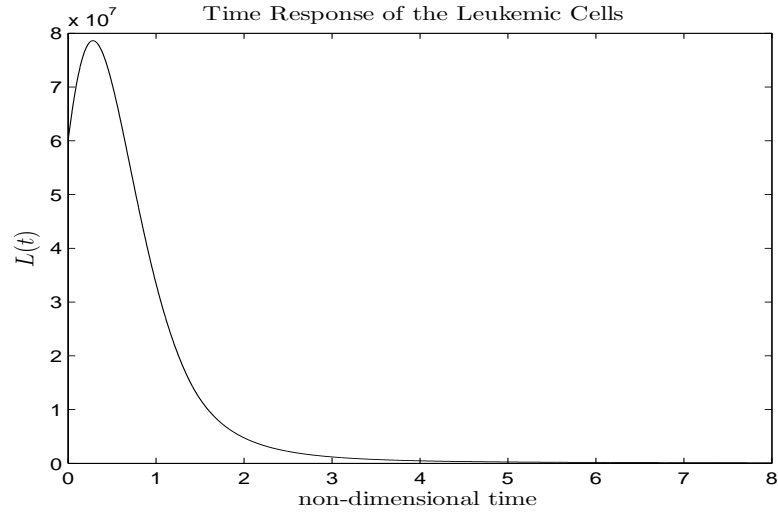


Рис. 3.5: Зависимость от времени количества лейкозных клеток для монотонной функции терапии,  $L(T) = 9.176 \cdot 10^4$ .

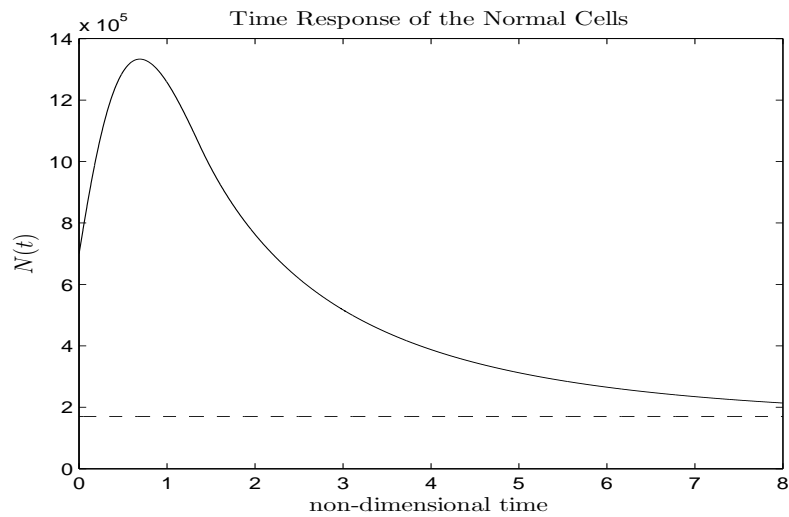


Рис. 3.6: Зависимость от времени количества здоровых клеток для монотонной функции терапии. Конечное значение количества здоровых клеток  $N(T) = 2.139 \cdot 10^5$ ,  $\hat{N} = 1.7 \cdot 10^5$ .

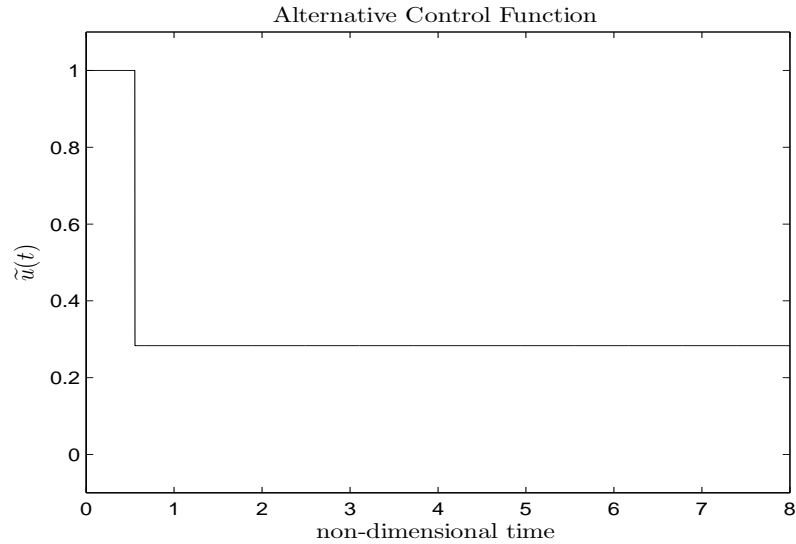


Рис. 3.7: Альтернативное управление для немонотонной функции терапии. Время переключения составляет  $\hat{t} = 0.554$ .  $\tilde{u}(t) = R$ ,  $0 \leq t \leq \hat{t}$ , и  $\tilde{u}(t) = 0.2832$ ,  $\hat{t} < t \leq T$ .

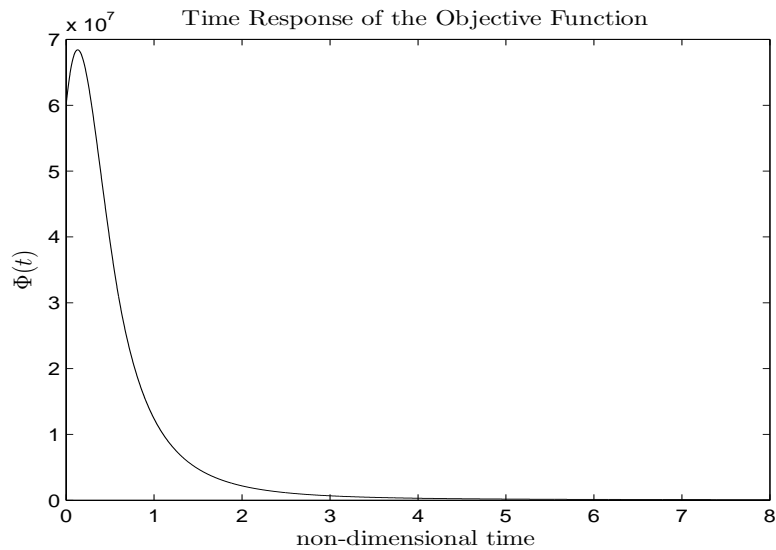


Рис. 3.8: Зависимость от времени целевого функционала для немонотонной функции терапии. Конечное значение целевого функционала  $\Phi(T) = 8.178 \cdot 10^4$ .

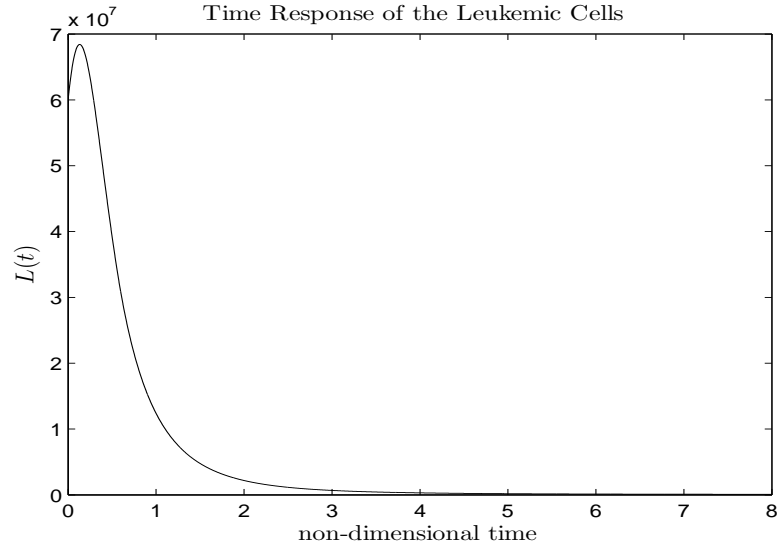


Рис. 3.9: Зависимость от времени количества лейкозных клеток для немонотонной функции терапии,  $L(T) = 8.178 \cdot 10^4$ .

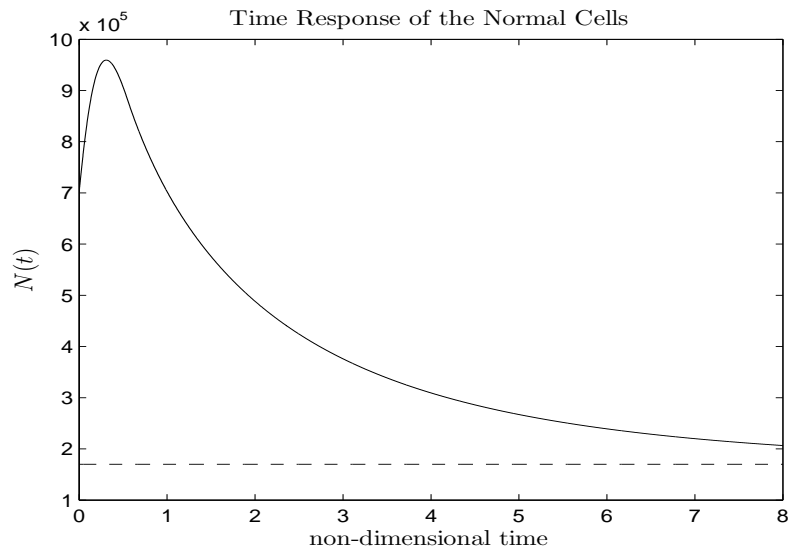


Рис. 3.10: Зависимость от времени количества здоровых клеток для немонотонной функции терапии. Терминальное количество здоровых клеток  $N(T) = 2.066 \cdot 10^5$ ,  $\hat{N} = 1.7 \cdot 10^5$ .

Из поведения альтернативного управления можно вывести, что чем больше интервал терапии, тем ближе результат альтернативного управления к оптимальному.

Альтернативное управление с фазовыми ограничениями на количество здоровых клеток,  $N(t) \geq \hat{N}$ , представлено на следующих трех рисунках. Используется фазовое ограничение с переменной сдвига  $S$ , представленное во второй части, в силу инерции рассматриваемой системы. При этом результаты альтернативного и оптимального управлений идентичны.

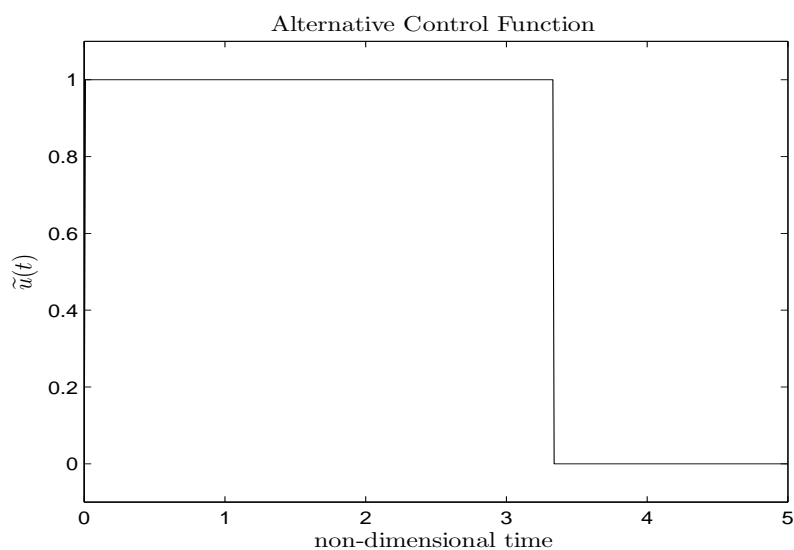


Рис. 3.11: Альтернативное управление в задаче с фазовыми ограничениями для монотонной функции терапии. Время переключения составляет  $\hat{t} = 3.33$ .

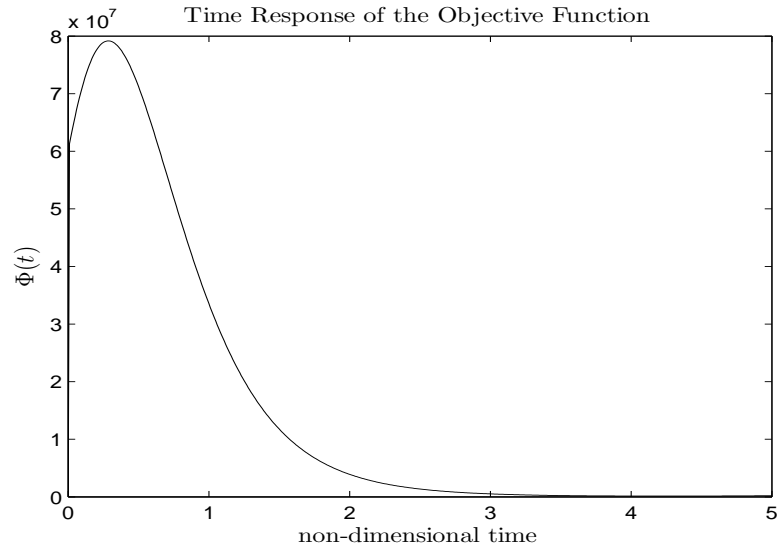


Рис. 3.12: Зависимость от времени целевого функционала для монотонной функции терапии. Конечное значение целевого функционала  $\Phi(T) = 2.017 \cdot 10^5$ .

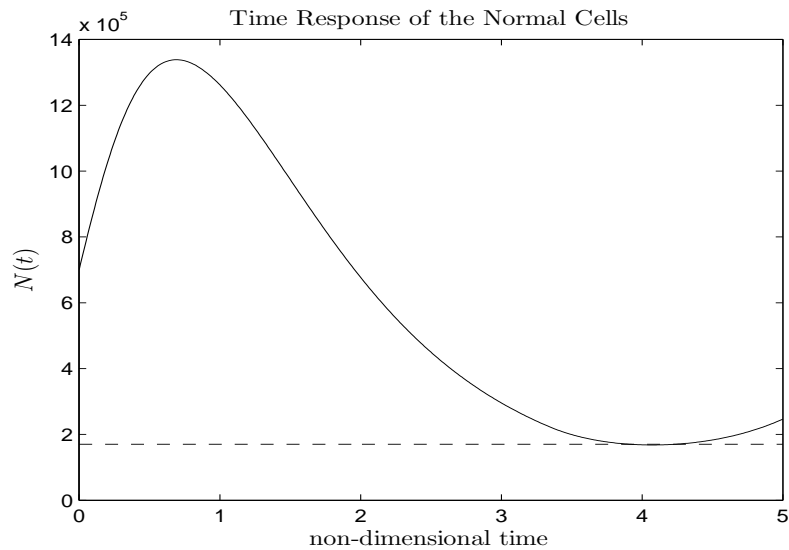


Рис. 3.13: Зависимость от времени количества здоровых клеток для монотонной функции терапии. Конечное значение количества нормальных клеток  $N(T) = 2.465 \cdot 10^5$ ,  $\hat{N} = 1.7 \cdot 10^5$ .

Можно увидеть, что метод, представленный в данном разделе, несмотря на его простоту, дает неплохие результаты. Не требуя применения сложного математического аппарата оптимизации, этот метод может быть использован не только математиками, но и медиками, биологами.

## Глава 4

# Построение синтеза оптимального управления

В данной главе рассматривается синтез оптимального управления. Для данной задачи будем использовать метод динамического программирования Беллмана [45, 57]. Синтез состоит в поиске решения уравнения в частных производных, называемого уравнением Гамильтона-Якоби-Беллмана. Для этого применим метод локальных решений, с помощью которого возможно построить решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана.

### 4.1 Уравнение Гамильтона-Якоби-Беллмана

Рассмотрим следующую задачу построения управления с обратной связью: найти оптимальное управление  $u(L, N, h, t)$ , которое доставляет минимум следующему функционалу:

$$\Phi_S(L(T), N(T)) = \begin{cases} L^2(T), & \text{если } N(T) \geq \hat{N}, \\ L^2(T) + \beta(N(T) - \hat{N})^2, & \text{если } N(T) < \hat{N} \end{cases} \quad (4.1)$$

относительно системы (5).

Для упрощения используем замену (1.3). Таким образом, функционал (4.1) примет следующий вид:

$$\Phi_S(l(T), n(T)) = \begin{cases} L_a^2 e^{-2l(T)}, & \text{если } N_a e^{-n(T)} \geq \widehat{N}, \\ L_a^2 e^{-2l(T)} + \beta \left( N_a e^{-n(T)} - \widehat{N} \right)^2, & \text{если } N_a e^{-n(T)} < \widehat{N}. \end{cases} \quad (4.2)$$

Пусть  $S(l, n, h, t)$  является минимальным значением функционала (4.2), которое может быть достигнуто в задаче (1.4) (4.2), если система (1.4) в момент времени  $t$  находится в точке  $(l, n, h)$ . Тогда функция  $S$  удовлетворяет следующему уравнению в частных производных первого порядка (уравнению Гамильтона-Якоби-Беллмана):

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = \frac{\partial S}{\partial l} F_1(l, h) + \frac{\partial S}{\partial n} F_2(l, n, h) - \gamma_h h \frac{\partial S}{\partial h} + \inf_{0 \leq u \leq R} \left\{ u \frac{\partial S}{\partial h} \right\} \quad (4.3)$$

с начальными условиями

$$S(l, n, h, \tau = 0) = \begin{cases} L_a^2 e^{-2l}, & \text{если } N_a e^{-n} \geq \widehat{N}, \\ L_a^2 e^{-2l} + \beta (N_a e^{-n} - \widehat{N})^2 & \text{если } N_a e^{-n} < \widehat{N}. \end{cases} \quad (4.4)$$

Здесь и далее используется обратное время  $\tau = T - t$  и две функции

$$F_1(l, h) = -r_l l(t) + \gamma_l + f_l(h), \quad (4.5)$$

$$F_2(l, n, h) = -r_n n(t) + \gamma_n + c_a e^{-l(t)} + f_n(h).$$

В силу результатов, изложенных в [62, 63] при дополнительных естественных предположениях справедливы следующие утверждения:

- существует единственное вязкостное решение [61] задачи Коши (4, 3), (4.5), которое совпадает с функцией Беллмана



$$S(l', n', h', \tau') = \inf_{u(\cdot) \in \mathcal{L}_\infty([T-\tau', T], [0, R])} \Phi_s(l(T), n(T)) \Big|_{(l(T-\tau'), n(T-\tau'), h(T-\tau')) = (l', n', h'), u = u(\cdot)}$$

определенной и непрерывной на  $\mathbb{R}_+^3 \times [0, T]$ ;

- при каждом  $\tau \in (0, T)$  функция  $S(\cdot, \tau)$  локально липшицева;
- для любой точки  $(l', n', h', \tau')$  значение  $S(l', n', h', \tau')$  есть  $\min \Phi_s(l'', n'')$  по всем таким  $(l'', n'') \in \mathbb{R}_+^2$ , для которых существует хотя бы одна характеристика  $(l(\tau), n(\tau), h(\tau), \psi_1(\tau), \psi_2(\tau), \psi_3(\tau))$  задачи (4.3), (4.5), удовлетворяющая условиям

$$(l, n, h)|_{\tau=\tau'} = (l', n', h'), \quad (l, n)|_{\tau=0} = (l'', n'');$$

- в каждой точке  $(l', n', h', \tau) \in \mathbb{R}_+^3 \times (0, T)$  супердифференциал [61]

$$D^+ S(l', n', h', \tau) = \left\{ (a_{(l,n,h)}, a_\tau) : a_{(l,n,h)} \in \mathbb{R}^3, a_\tau \in \mathbb{R}, \right. \\ \left. \limsup_{(l,n,h,\tau) \rightarrow (l',n',h',\tau')} \frac{S(l,n,h,\tau) - S(l',n',h',\tau') - \langle a_{(l,n,h)}, (l-l', n-n', h-h') \rangle - a_\tau(\tau-\tau')}{\sqrt{(l-l')^2 + (n-n')^2 + (h-h')^2 + |\tau-\tau'|}} \leq 0 \right\}$$

непуст и совпадает с выпуклой оболочкой всех таких векторов

$$\left( \hat{\psi}_1(\tau'), \hat{\psi}_2(\tau'), \hat{\psi}_3(\tau'), - \min_{u \in [0, R]} \left\{ \hat{\psi}_1(\tau) F_1(\hat{l}(\tau), \hat{h}(\tau)) + \right. \right. \\ \left. \left. + \hat{\psi}_2(\tau) F_2(\hat{l}(\tau), \hat{n}(\tau), \hat{h}(\tau)) + (-\gamma_h \hat{h}(\tau) + u) \hat{\psi}_3(\tau) \right\} \right),$$

что  $(\hat{l}(\tau), \hat{n}(\tau), \hat{h}(\tau), \hat{\psi}_1(\tau), \hat{\psi}_2(\tau), \hat{\psi}_3(\tau))$ -некоторая характеристика задачи (4.3), (4.5), удовлетворяющая условиям

$$\begin{aligned} (\hat{l}, \hat{n}, \hat{h})|_{\tau=\tau'} &= (l', n', h'), \\ S(l', n', h', \tau') &= \Phi_s \left( (\hat{l}, \hat{n})|_{\tau=0} \right). \end{aligned}$$

Согласно (4.3) закон оптимального управления с обратной связью может быть записан как

$$u(l, n, h, \tau) = \begin{cases} R, & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(l, n, h, \tau) < 0, \\ 0, & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(l, n, h, \tau) > 0, \\ \text{любое из } [0, R], & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(l, n, h, \tau) = 0, \\ \text{любое из } [0, R], & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(l, n, h, \tau) \text{ не существует.} \end{cases} \quad (4.6)$$

Если мы знаем решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (4.3), то тогда с помощью (4.6) и некоторых дополнительных вычислений можно получить решение задачи нахождения оптимального управления с обратной связью (1.4), (4.2).

С помощью расширенного метода характеристик можно найти решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (4.3). Для этой цели необходимо найти два так называемых псевдорешения  $S^R(l, n, h, \tau)$ , когда  $u = R$ , и  $S^0(l, n, h, \tau)$  в случае  $u = 0$ . Заметим, что в обоих случаях ищется решение линейного уравнения. Псевдорешения  $S^R(l, n, h, \tau)$  и  $S^0(l, n, h, \tau)$  определены в областях  $D^R$  и  $D^0$ :

$$\begin{aligned} D^R &= \{l, n, h, \tau \geq 0 : S_h^R(l, n, h, \tau) < 0\}, \\ D^0 &= \{l, n, h, \tau \geq 0 : S_h^0(l, n, h, \tau) > 0\}, \end{aligned} \quad (4.7)$$

где  $S_h$  обозначает частную производную функции  $S$  по переменной  $h$ .

Через  $D_\tau^R$  ( $D_\tau^0$ ) обозначим сечение множества  $D^R$  ( $D^0$ ) плоскостью с фиксированным значением  $\tau$ .

Соответствующие границы  $\gamma^R$  и  $\gamma^0$  областей  $D^R$  и  $D^0$  определяются как

$$\gamma^R = \{l, n, h, \tau \geq 0 : S_h^R(l, n, h, \tau) = 0\} \cap \partial D^R, \quad (4.8)$$

$$\gamma^0 = \{l, n, h, \tau \geq 0 : S_h^0(l, n, h, \tau) = 0\} \cap \partial D^0.$$

Через  $\gamma_\tau^R$  и  $\gamma_\tau^0$  обозначим сечения  $\gamma^R$  и  $\gamma^0$  соответственно плоскостью с фиксированным значением  $\tau$ . Из определения границ  $\gamma^R$  и  $\gamma^0$  следует, что они пересекаются только для  $\tau = 0$ .

Обозначим  $\Omega^R$  и  $\Omega^0$  области, каждая точка которых может быть достигнута траекториями следующей системы:

$$\begin{aligned} \frac{dl(t)}{dt} &= -r_l l(t) + \gamma_l + f_l(h) \\ \frac{dn(t)}{dt} &= -r_n n(t) + \gamma_n + c_a e^{-l(t)} + f_n(h) \\ \frac{dh(t)}{dt} &= -\gamma_h h(t) + u(t) \\ \frac{dt}{d\tau} &= -1, \end{aligned} \quad (4.9)$$

из следующих начальных множеств:

$$D_0^R = \{l = l_0, n = n_0, h = h_0, \tau = 0 : (l_0, n_0, h_0) \in D^R\}$$

для  $u = R$  и, соответственно,

$$D_0^0 = \{l = l_0, n = n_0, h = h_0, \tau = 0 : (l_0, n_0, h_0) \in D^0\}$$

для  $u = 0$ .

Так как определения областей  $D^R$  и  $D^0$  включают специальные условия на знак частной производной псевдорешений, то отношение между множе-

ствами  $D^R$  и  $\Omega^R$  также как и между  $D^0$  и  $\Omega^0$  могут быть, вообще говоря, произвольными. Например, если  $\Omega^R = D^R$ , то тогда граница  $\gamma^R$  определяет закон оптимального управления следующим образом:

$$u(l, n, h, \tau) = \begin{cases} R, & \text{если } (l, n, h, \tau) \in D^R, \\ 0, & \text{если } (l, n, h, \tau) \notin D^R. \end{cases} \quad (4.10)$$

В противном случае, когда  $D^0 = \Omega^0$ , то граница  $\gamma^0$  обеспечивает закон оптимального управления:

$$u(l, n, h, \tau) = \begin{cases} 0, & \text{если } (l, n, h, \tau) \in D^0, \\ R, & \text{если } (l, n, h, \tau) \notin D^0. \end{cases} \quad (4.11)$$

Случай, в котором ни одно из множеств  $\Omega^R$  и  $\Omega^0$  не пересекается со множествами  $D^R$  и  $D^0$ , соответственно, является особым. В этом случае можно существовать множество  $\gamma^{sing}$  такое, что если мы знаем значение функции Беллмана на  $\gamma^{sing}$ , то тогда возможно построить решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (4.3). Такое множество называется поверхность сингулярных характеристик и было впервые введено в работах А. А. Меликяна по теории игр [58]. Обычно значения функции Беллмана на сингулярной характеристике также как и ее расположение могут быть найдены с помощью некоторого дополнительного анализа оптимального управления. Как будет показано ниже, в рассматриваемой задаче существование сингулярной характеристики связано со случаем, в котором в системе реализуется особое управление. Таким образом, функция оптимального управления достигает оптимального значения внутри допустимого интервала  $[0, R]$ .

## 4.2 Анализ и построение псевдорешений уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана

Для построения псевдорешений уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана  $S^R$  и  $S^0$  необходимо найти характеристики уравнения (4.9) для  $u = 0$  и  $u = R$  соответственно.

Эти характеристики имеют следующий вид:

$$\begin{aligned}
 \Psi_1^{R,0}(h, \tau) &= he^{-\gamma h \tau} + \frac{\bar{u}}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h \tau}) \\
 Z_1^{R,0}(s) &= \left( he^{-\gamma h \tau} + \frac{\bar{u}}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h \tau}) \right) e^{\gamma h s} - \frac{\bar{u}}{\gamma h} (e^{\gamma h s} - 1) \\
 \Psi_2^{R,0}(l, h, \tau) &= le^{-r_l \tau} + \frac{\gamma l}{r_l} (1 - e^{-r_l \tau}) + \int_0^\tau e^{-r_l s} f_l \left( Z_1^{R,0}(s) \right) ds \\
 Z_2^{R,0}(s) &= \left( le^{-r_l \tau} + \frac{\gamma l}{r_l} (1 - e^{-r_l \tau}) + \int_0^\tau e^{-r_l s} f_l \left( Z_1^{R,0}(s) \right) ds \right) e^{r_l s} \\
 &\quad - \frac{\gamma l}{r_l} (e^{r_l s} - 1) - e^{r_l s} \int_0^s e^{-r_l \xi} f_l \left( Z_1^{R,0}(\xi) \right) d\xi \\
 \Psi_3^{R,0}(n, h, \tau) &= ne^{-r_n \tau} + \frac{\gamma n}{r_n} (1 - e^{-r_n \tau}) + \int_0^\tau e^{-r_n s} f_n \left( Z_1^{R,0}(s) \right) ds \\
 &\quad + c_a \int_0^\tau e^{-r_n s} e^{-Z_2^{R,0}(s)} ds
 \end{aligned} \tag{4.12}$$

Здесь характеристики с верхним индексом  $R$  ( $\bar{u} = R$ ) отвечают псевдорешениям  $S^R$  и характеристики с верхним индексом  $0$  ( $\bar{u} = 0$ ) отвечают псевдорешениям  $S^0$ . С помощью (4.12) можно получить псевдорешения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (4.3):

$$S^{R,0}(l, n, h, \tau) = \begin{cases} L_a^2 e^{-2\Psi_2^{R,0}}, & \text{если } N_a e^{-\Psi_3^{R,0}} \geq \widehat{N}, \\ L_a^2 e^{-2\Psi_2^{R,0}} + \beta(N_a e^{-\Psi_3^{R,0}} - \widehat{N})^2, & \text{если } N_a e^{-\Psi_3^{R,0}} < \widehat{N}. \end{cases} \quad (4.13)$$

Используя (4.13) можем получить уравнение для областей  $D^R$  и  $D^0$ :

$$D^{R,0} = \left\{ \begin{array}{l} l, n, h, \tau : -2L_a^2 e^{-2\Psi_2^{R,0}} \Psi_{2h}^{R,0} \geq 0, \\ \text{если } N_a e^{-\Psi_3^{R,0}} \geq \widehat{N}, \\ \\ l, n, h, \tau : -2 \left( L_a^2 e^{-2\Psi_2^{R,0}} \Psi_{2h}^{R,0} + \beta G_h^{R,0} (G^{R,0} - \widehat{N}) \right) \geq 0, \\ \text{если } N_a e^{-\Psi_3^{R,0}} < \widehat{N}, \end{array} \right\} \quad (4.14)$$

где  $G^{R,0} = N_a e^{-\Psi_3^{R,0}}$  и  $G_h^{R,0} = N_a e^{-\Psi_3^{R,0}} \Psi_{3h}^{R,0}$ . В уравнении (4.14) с  $\Psi_{ih}^{R,0}$ ,  $i = \{2, 3\}$ , обозначена частная производная  $\Psi_i^{R,0}$  по переменной  $h$ . Верхний индекс  $R$  и неравенство  $< 0$  отвечают  $D^R$ , верхний индекс  $0$  и неравенство  $> 0$  отвечают  $D^0$ .

Следующие уравнения дают аналитические решения частных производных псевдорешений  $S_h^R$  и  $S_h^0$ :

$$\Psi_{2h}^{R,0} = \int_0^\tau e^{-r_1 s - \gamma_h(\tau-s)} \frac{df_l(Z_1^{R,0}(s))}{dZ_1^{R,0}(s)} ds, \quad (4.15)$$

где в случае монотонной функции терапии справедливо соотношение

$$\frac{df_l(Z_1^{R,0}(s))}{dZ_1^{R,0}(s)} = \frac{\lambda_l}{\left( h e^{-\gamma_h(\tau-s)} + \frac{\bar{u}}{\gamma_h} (2e^{\gamma_h s} - e^{\gamma_h(\tau-s)} - 1) + 1 \right)^2}, \quad (4.16)$$

а для случая немонотонной функции терапии справедливо соотношение

$$\frac{df_l(Z_1^{R,0}(s))}{dZ_1^{R,0}(s)} = \alpha_l e^{-b \cdot Z_1^{R,0}(s)} \cdot \left( 1 - b \cdot \left( h e^{-\gamma_h \tau} + \frac{\bar{u}}{\gamma_h} (1 - e^{-\gamma_h \tau}) \right) e^{\gamma_h s} \right)$$

$$+\alpha_l e^{-b \cdot Z_1^{R,0}(s)} \frac{b\bar{u}}{\gamma_h} (e^{\gamma_h s} - 1). \quad (4.17)$$

Для получения решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана, когда  $N_a e^{-\Psi_3^{R,0}} < \hat{N}$ , требуется следующая частная производная:

$$\Psi_{3h}^{R,0} = \int_0^\tau e^{-r_n s - \gamma_h(\tau-s)} \frac{df_n(Z_1^{R,0}(s))}{dZ_1^{R,0}(s)} ds + c_a \int_0^\tau e^{-r_n s - Z_2^{R,0}} \frac{\partial Z_2^{R,0}(s)}{\partial h} ds \quad (4.18)$$

где в случае монотонной функции терапии справедливо соотношение

$$\frac{df_n(Z_1^{R,0}(s))}{dZ_1^{R,0}(s)} = \frac{\lambda_n}{\left( h e^{-\gamma_h(\tau-s)} + \frac{\bar{u}}{\gamma_h} (2e^{\gamma_h s} - e^{\gamma_h(\tau-s)} - 1) + 1 \right)^2}, \quad (4.19)$$

а для случая немонотонной функции терапии справедливо соотношение

$$\begin{aligned} \frac{df_n(Z_1^{R,0}(s))}{dZ_1^{R,0}(s)} &= \alpha_n e^{-b \cdot Z_1^{R,0}(s)} \cdot \left( 1 - b \cdot \left( h e^{-\gamma_h \tau} + \frac{\bar{u}}{\gamma_h} (1 - e^{-\gamma_h \tau}) \right) e^{\gamma_h s} \right) \\ &\quad + \alpha_n e^{-b \cdot Z_1^{R,0}(s)} \frac{b\bar{u}}{\gamma_h} (e^{\gamma_h s} - 1). \end{aligned} \quad (4.20)$$

Для производной  $\frac{\partial Z_2^{R,0}}{\partial h}$  в (4.18) справедливо равенство:

$$\begin{aligned} \frac{\partial Z_2^{R,0}(s)}{\partial h} &= \frac{\partial}{\partial h} \left( \left[ l e^{-r_l \tau} + \frac{\gamma_l}{r_l} (1 - e^{-r_l \tau}) + \int_0^\tau e^{-r_l s} f_l(Z_1^{R,0}(s)) ds \right] e^{r_l s} \right) \\ &= e^{r_l s} \frac{\partial}{\partial h} \int_0^\tau e^{-r_l s} f_l(Z_1^{R,0}(s)) ds = e^{r_l s} \int_0^\tau e^{-r_l s} \frac{df_l(Z_1^{R,0}(s))}{dZ_1^{R,0}(s)} \cdot \frac{\partial Z_1^{R,0}(s)}{\partial h} ds \\ &= \alpha_l e^{r_l s} \int_0^\tau e^{-r_l s - b Z_1^{R,0}(s)} \left( 1 - b Z_1^{R,0}(s) \right) e^{-\gamma_h(\tau-s)} ds. \end{aligned} \quad (4.21)$$

Из (4.8), (4.15) и (4.18) можно получить выражения для описания границ  $\gamma^R$  и  $\gamma^0$ .

Для построения синтеза в заданной задаче оптимального управления с обратной связью необходимо рассматривать оба возможных случая [60]:

$$\mathbf{C1} \quad N(T) \geq \widehat{N} \text{ и}$$

$$\mathbf{C2} \quad N(T) < \widehat{N}.$$

#### 4.2.1 Монотонная функция терапии

Рассмотрим **C1** при  $N(\tau = 0) \geq \widehat{N}$ . Тогда из уравнений (4.15) и (4.16) получим следующую частную производную псевдорешения по  $h$ :

$$S_h^0(i, n, h, \tau) = -2L_a^2 e^{\left( \int_0^\tau \frac{-2\lambda_l e^{-r_l s - \gamma_h(\tau-s)}}{(h e^{-\gamma_h(\tau-s)} + 1)^2} ds \right)} \int_0^\tau \frac{\lambda_l e^{-r_l s - \gamma_h(\tau-s)}}{(h e^{-\gamma_h(\tau-s)} + 1)^2} ds < 0,$$

$$S_h^R(i, n, h, \tau) = -2L_a^2 \Lambda(h, \tau) e^{-2\Lambda(h, \tau)} < 0,$$

где

$$\Lambda(h, \tau) = \int_0^\tau \frac{\lambda_l e^{-r_l s - \gamma_h(\tau-s)}}{\left( h e^{-\gamma_h(\tau-s)} + \frac{R}{\gamma_h} (2e^{\gamma_h s} - e^{\gamma_h(\tau-s)} - 1) + 1 \right)^2} ds.$$

Таким образом, область  $D^0$  является пустой (см. (4.7)) и решением задачи является

$$S(l, n, h, \tau) = S^R(l, n, h, \tau).$$

Синтезом оптимального управления является  $u(l, n, h, \tau) = R$ .

Рассмотрим теперь случай **C2**, в котором состояния системы находятся вне областей  $D^R$  и  $D^0$ . Для данного случая мы рассмотрим множество

$$G := \left\{ (l, n, h) \in \mathbb{R}^3 : l > 0, n > 0, 0 \leq h \leq \frac{R}{\gamma_h} \right\},$$



состоящую из всех допустимых фазовых траекторий рассматриваемой системы.

Кроме того, мы определим множество

$$\Delta = \{l, n, h, \tau : (l, n, h, \tau) \in G \times [0, T] \setminus \{D^R \cup D^0\}\},$$

в которой не удастся определить значение функции управления  $u(l, n, h, \tau)$  только с помощью псевдорешений. Таким образом, с помощью принципа максимума Понтрягина и дополнительного анализа мы получим значение  $u(l, n, h, \tau)$  во всем фазовом пространстве.

Для этой цели рассмотрим гамильтониан системы

$$H = \psi_1(-r_l l + \gamma_l + f_l) + \psi_2(-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n) + \psi_3(-\gamma_h \cdot h + u)$$

и следующую сопряженную систему

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_1(t)}{dt} &= -\frac{\partial H^*}{\partial l} = r_l \cdot \psi_1(t) + \psi_2(t) \cdot c_a e^{-l(t)} \\ \frac{d\psi_2(t)}{dt} &= -\frac{\partial H^*}{\partial n} = r_n \cdot \psi_2(t) \\ \frac{d\psi_3(t)}{dt} &= -\frac{\partial H^*}{\partial h} = -\psi_1(t) \cdot \frac{df_l(h(t))}{dh(t)} - \psi_2(t) \cdot \frac{df_n(h(t))}{dh(t)} + \gamma_h \cdot \psi_3(t), \end{aligned} \quad (4.22)$$

с конечными условиями

$$\begin{aligned} \psi_1(T) &= -\frac{\partial \Phi_S}{\partial l(T)} = 2L_a e^{-2l(T)} \\ \psi_2(T) &= -\frac{\partial \Phi_S}{\partial n(T)} = \begin{cases} 0, & \text{если } N(T) \geq \hat{N}, \\ 2\beta N_a e^{-n(T)} (N_a e^{-n(T)} - \hat{N}), & \text{если } N(T) < \hat{N} \end{cases} \\ \psi_3(T) &= -\frac{\partial \Phi_S}{\partial h(T)} = 0. \end{aligned} \quad (4.23)$$

Заметим, что классическое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (4.3) с начальными данными (4.4) для фиксированного  $\bar{u} \in [0, R]$  влечет

$$\frac{\partial S}{\partial h}(l(t), n(t), h(t), T-t) = -\psi_3(t) \quad \forall t \in [0, T], \quad (4.24)$$

где  $l(\cdot), n(\cdot), h(\cdot), \psi_3(\cdot)$  удовлетворяют (1.4), (4.22), (4.23) при  $u(t) \equiv \bar{u}$  и  $N_a e^{-n(T)} \neq \hat{N}$ . Данное утверждение следует из связи между принципом максимума Понтрягина и методом динамического программирования, если мы рассмотрим множество ограничений на управление, состоящее из единственной точки  $\bar{u}$ .

Более того, равенство (4.24) также справедливо, если  $N_a e^{-n(T)} = \hat{N}$ . Действительно, если функция Беллмана  $S$  является непрерывно дифференцируемой везде в области  $G \times [0, T]$ , таким образом, ее супердифференциал состоит только из его градиента [61].

**Теорема 4.1** *Для случая монотонной функции терапии не существует подынтервала особого управления, то есть  $u \notin (0, R)$ .*

**Доказательство** Предположим, что существует подынтервал  $I \subseteq [0, T]$  особого управления. Тогда справедливо:

$$\psi_3(t) = 0, \quad \frac{d\psi_3(t)}{dt} = 0, \quad \frac{d^2\psi_3(t)}{dt^2} = 0, \quad \dots \quad \forall t \in I.$$

Рассмотрим сначала случай, когда  $N(T) \geq \hat{N}$ . Из третьего уравнения (4.22) и условия на особое управление получим:

$$\psi_3(t) = \frac{d\psi_3(t)}{dt} = -\psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} - \psi_2(t) \frac{df_n(h)}{dh} = 0.$$

Так как  $\psi_2(t) = 0, \forall t \in [0, T]$ , то тогда  $\psi_1(t) = \psi_{10} e^{r_1 t}$  есть положительная строго возрастающая функция времени (заметим, что  $\psi_{10} = 2L_a e^{-l(T)-r_1 T} > 0$ ). Таким образом, мы получим

$$\frac{d\psi_3(t)}{dt} = -\psi_1(t) \frac{df_l(h)}{dh} = -\psi_1(t) \frac{\lambda_l}{(h(t) + 1)^2} \neq 0, \forall t \in [0, T],$$

что противоречит предположению о существовании подынтервала особого управления.

В противном случае  $N(T) < \widehat{N}$  из уравнений (4.17) и (4.18) приводит к следующим соотношениям:

$$\begin{aligned} \psi_3(t) &= \frac{d\psi_3(t)}{dt} = \psi_1(t) + \frac{\lambda_n}{\lambda_l} \psi_2(t) = \\ \frac{d^2\psi_3(t)}{dt^2} &= r_l \psi_1(t) + (c_a e^{-l} + \frac{\lambda_n r_n}{\lambda_l}) \psi_2(t) = 0, t \in I. \end{aligned}$$

Из последнего уравнения получим, что

$$\psi_1(t) = -\frac{\lambda_n}{\lambda_l} \psi_2(t) = \left( \frac{\lambda_n r_n - \lambda_l c_a e^{-l}}{\lambda_l r_l} \right) \psi_2(t)$$

и, таким образом,  $-\lambda_n = \frac{\lambda_n r_n - \lambda_l c_a e^{-l}}{r_l}$ . Последнее равенство справедливо, только если  $\frac{dl(t)}{dt} = -r_l l(t) + \gamma_l + f_l(h) = 0 \Leftrightarrow l(t) = \frac{\gamma_l + f_l(h)}{r_l}$  является константой на  $I$ . А это верно тогда и только тогда, когда  $\frac{dh(t)}{dt} = 0$  на  $I$ .

Пусть  $l(t') = k_1$ ,  $k_1 \in \mathbb{R}_+$  и  $(t', t'')$  является интервалом особого управления. Из анализа выше получим, что

$$l(t) = e^{-r_l t} \left( l_0 - \int_{t'}^t e^{r_l s} (\gamma_l + f_l(h)) ds \right) = k_1, t' < t < t''.$$

Преобразуя это уравнение и принимая во внимание, что  $\frac{dh(t)}{dt} = 0$ ,  $h(t) = k_2$ ,  $k_2 \in R_{\geq 0}$  (*const.*) на интервале особого управления, получим:

$$\begin{aligned} l_0 + \int_{t'}^t e^{r_l s} (\gamma_l + k_2) ds &= l_0 - \frac{\gamma_l + k_2}{r_l} (e^{r_l t} - e^{r_l t'}) = k_1 e^{r_l t} \\ \Leftrightarrow \frac{r_l}{k_1 (\gamma_l + k_2)} \left( l_0 - \frac{\gamma_l + k_2}{r_l} e^{r_l t'} \right) &\neq e^{r_l t} \forall t \in (t', t''). \end{aligned}$$

Таким образом, показано, что для случая монотонной функции терапии не может существовать интервал особого управления.  $\square$

Так как оптимальное управление с обратной связью  $u(l, n, h, \tau)$  может принимать допустимые значения 0 и  $R$ , необходимо определить поверхность переключения  $\gamma$ . Таким образом, вводятся следующие вспомогательные области:

$$Q^R := (G \times [0, T]) \setminus (D^0 \cup \Omega^R) \text{ и } Q^0 := (G \times [0, T]) \setminus (D^R \cup \Omega^0).$$

**Теорема 4.2** *Для случая монотонной функции терапии выполняется одно из следующих утверждений:*

- i)  $\gamma = \gamma^R$  является поверхностью переключения, если  $(l, n, h, \tau) \in D^R$ , а оптимальное управление и функция Беллмана определяются следующим образом:

$$u^*(l, n, h, \tau) = \begin{cases} 0, & (l, n, h, \tau) \in D^0 \cup \Delta, \\ R, & (l, n, h, \tau) \in D^R \end{cases}$$

и

$$S(l, n, h, \tau) = \begin{cases} S^0(l, n, h, \tau), & (l, n, h, \tau) \in D^0, \\ \tilde{S}^R(l, n, h, \tau), & (l, n, h, \tau) \in \Delta, \\ S^R(l, n, h, \tau), & (l, n, h, \tau) \in D^R, \end{cases}$$

где  $\tilde{S}^R(l, n, h, \tau) = S^0(l, n, h, \tau)$ .

- ii)  $\gamma = \gamma^0$  является поверхностью переключения, если  $(l, n, h, \tau) \in D^0$ , а оптимальное управление и функция Беллмана определяются следующим образом:

$$u^*(l, n, h, \tau) = \begin{cases} 0, & (l, n, h, \tau) \in D^0, \\ R, & (l, n, h, \tau) \in D^R \cup \Delta \end{cases}$$

и

$$S(l, n, h, \tau) = \begin{cases} S^0(l, n, h, \tau), & (l, n, h, \tau) \in D^0, \\ \tilde{S}^0(l, n, h, \tau), & (l, n, h, \tau) \in \Delta, \\ S^R(l, n, h, \tau), & (l, n, h, \tau) \in D^R, \end{cases}$$

где  $\tilde{S}^0(l, n, h, \tau) = S^R(l, n, h, \tau)$ .

### Доказательство

i) Рассмотрим  $(l, n, h) \in D^R$  и траекторию системы с области  $D^R$  через  $\gamma^R$  в область  $Q^0$  с  $u = R$ . Тогда

$S = \tilde{S}^R$  является решение задачи Коши

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{S}^R}{\partial \tau} &= \frac{\partial \tilde{S}^R}{\partial l} (-r_l l + \gamma_l + f_l(h)) + \frac{\partial \tilde{S}^R}{\partial n} (-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n(h)) \\ &\quad + \frac{\partial \tilde{S}^R}{\partial h}, \quad (l, n, h, \tau) \in Q^0 \end{aligned}$$

Из теоремы 4.1 следует, что не может существовать особое управление (то есть  $\frac{\partial S}{\partial h} \Big|_{\tau \in (t', t'')} = 0$ ) и, таким образом,  $\frac{\partial \tilde{S}^R}{\partial h} = \frac{\partial S}{\partial h} > 0$ , откуда  $u = 0$  в области  $Q^0$ .

ii) доказывается аналогично. □

Для описания результатов теорем 4.1 и 4.2 можно провести следующие рассуждения. Обозначим множество достижимости для системы (4.9) с начальным множеством  $D_0^0$  ( $D_0^R$ ) и функцией управления  $u(t) \equiv 0$  ( $u(t) \equiv R$ ) в конкретный момент  $\tau$  за  $\Omega_\tau^0$  ( $\Omega_\tau^R$ ). Обозначим множество притяжения для системы (4.9) с начальным множеством  $\gamma_0$  и функцией управления  $u(t) \equiv 0$  ( $u(t) \equiv R$ ) в фиксированный момент времени  $\tau$  за  $\omega_\tau^0$  ( $\omega_\tau^R$ ). Обозначим

$$\Omega^{R,0} := \bigcup_{\tau \in [0, T]} (\Omega_\tau^{R,0} \times \{\tau\}), \quad \omega^{R,0} := \bigcup_{\tau \in [0, T]} (\omega_\tau^{R,0} \times \{\tau\}).$$

Заметим, что  $\tau \in (0, T)$   $\omega^0$  ( $\omega^R$ ) есть граница  $\Omega^0$  ( $\Omega^R$ ). Это следует из факта, что для каждого фиксированного значения  $\bar{u} \in [0, R]$  отображение

$$G_0 \ni (l(T), n(T), h(T), \tau) \longrightarrow (l(T - \tau), n(T - \tau), h(T - \tau), \tau)|_{u(t) \equiv \bar{u}}$$

является гомеоморфным.

На следующих двух иллюстрациях рассматриваются расположения областей и границ для двух возможных случаев теоремы 4.2. На иллюстрации 4.1 продемонстрирована поверхность переключения  $\gamma = \gamma^R$  при  $(l, n, h, \tau) \in D^R$ . На иллюстрации 4.2 рассматривается другой случай, когда  $\gamma = \gamma^0$ , если  $(l, n, h, \tau) \in D^0$ .

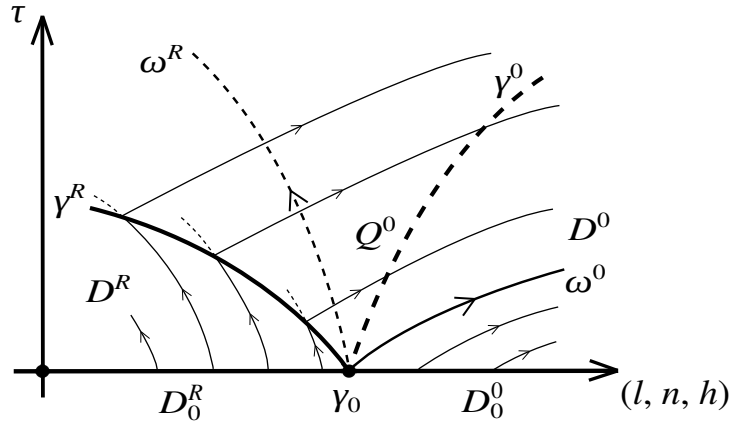


Рис. 4.1: Поверхность переключения  $\gamma = \gamma^R$ .

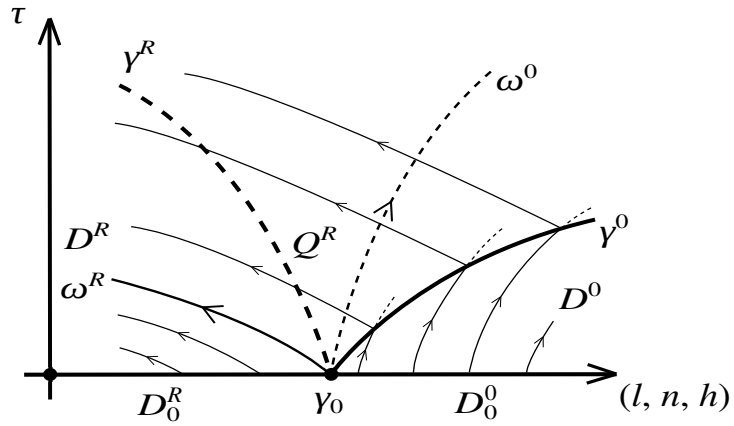


Рис. 4.2: Поверхность переключения  $\gamma = \gamma_0$ .

Заметим, что гладкость функции Беллмана может нарушаться только в точках пересечения характеристик.

Следующие численные результаты иллюстрируют проекцию интегральной кривой на фазовую плоскость со следующими параметрами модели:

$$L_a = 10^{10}, N_a = 10^{10}, \hat{N} = 1.3 \cdot 10^5, r_l = 0.045, r_n = 0.045, \beta = 10, \gamma_l = 0.01, \gamma_n = 0.01, \gamma_h = 0.5, \lambda_l = 5, \lambda_n = 2, c = 3.7 \cdot 10^{-9}, R = 1.$$

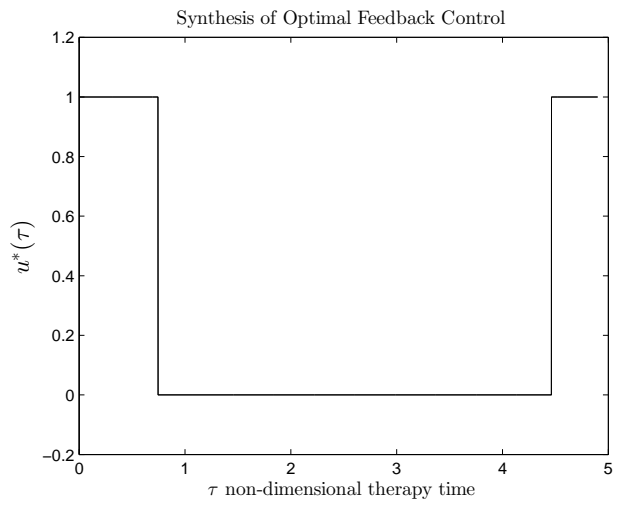
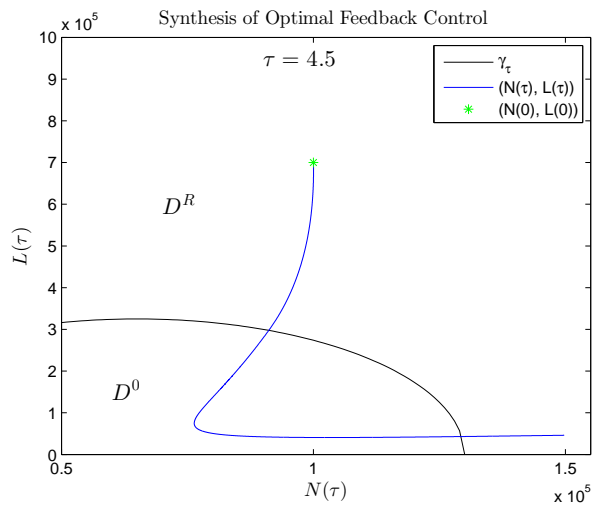
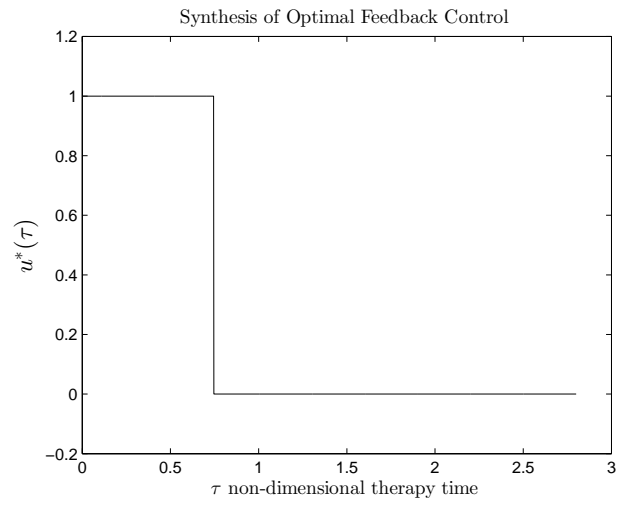
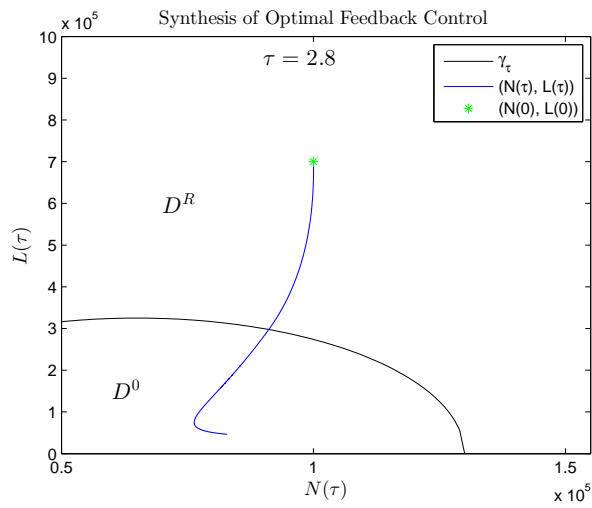
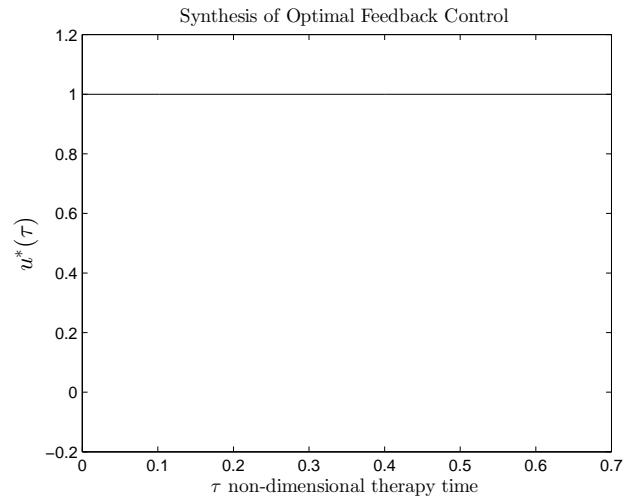
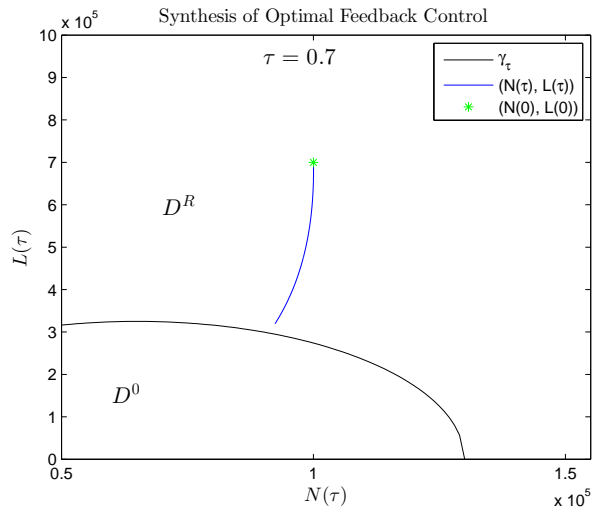


Рисунок 4.3 показывает динамику системы в областях (график слева) и соответствующую функцию оптимального управления (график справа). На рисунке показана проекция траектории системы в различные моменты времени. Это случай, в котором траектория системы стартует с области  $D^R$  с



$u = R$ . Таким образом, после начала терапии, с течением времени, траектории системы идут из области  $D^R$  (время интенсивной терапии) через границу  $\gamma$  в область  $D^0$  (время релаксации). Если траектории пересекают границу, то тогда оптимальное управление становится равным нулю. Так как в области  $D^0$  лекарственное средство не вводится, то траектории системы возвращаются обратно в область  $D^R$ , где терапия опять становится интенсивной ( $u = R$ ).

#### 4.2.2 Немонотонная функция терапии

Рассмотрим сначала случай **C1**. Далее доказывається существование сингулярной характеристики.

**Теорема 4.3** *Оптимальное управление с обратной связью в случае C1 записывается в виде*

$$u^*(l, n, h, \tau) = \begin{cases} 0, & \text{если } h > \frac{1}{b}, \\ R, & \text{если } h < \frac{1}{b}, \\ \frac{\gamma_h}{b}, & \text{если } h = \frac{1}{b}. \end{cases}$$

**Доказательство** Если  $\bar{u} \in [0, R]$  является постоянной и  $S^{\bar{u}}(l, n, h, \tau)$ ,  $(l, n, h, \tau) \in G \times [0, T]$ , есть классическое решение задачи Коши

$$\begin{cases} \frac{\partial S^{\bar{u}}}{\partial \tau} = \frac{\partial S^{\bar{u}}}{\partial l} (-r_l l + \gamma_l + f_l(h)) + \\ \quad + \frac{\partial S^{\bar{u}}}{\partial n} (-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n(h)) + \\ \quad + \frac{\partial S^{\bar{u}}}{\partial h} (-\gamma_h h + \bar{u}), \quad (l, n, h, \tau) \in G \times [0, T], \\ S^{\bar{u}}(l, n, h, 0) = \Phi_S(l, n), \quad (l, n, h) \in G, \end{cases}$$

где

$$S^{\bar{u}}(l, n, h, \tau) = L_a^2 e^{-2\Psi_2^{\bar{u}}(l, h, \tau, s)}.$$

Обозначим  $S^{\bar{u}} := S^{\bar{u}}(l, n, h, \tau)$ ,  $S^{R,0} := S^{R,0}(l, n, h, \tau)$ . Тогда справедливо следующее соотношение

$$S^{\bar{u}} = L_a^2 \exp \left\{ l e^{-r_l \tau} + \frac{\gamma l}{r_l} (1 - e^{-r_l \tau}) + \int_0^\tau e^{-r_l s} f_l \left( Z_1^{R,0}(s) \right) ds \right\}. \quad (4.25)$$

Рассмотрим частную производную выражения (4.25) по переменной  $h$  (см. (4.15))

$$S_h^{\bar{u}} = -2S^{\bar{u}} \int_0^\tau e^{-r_l s - \gamma_h(\tau-s)} \frac{df_l(Z_1^{\bar{u}}(s))}{dZ_1^{\bar{u}}(s)} ds. \quad (4.26)$$

Очевидно, что знак  $S_h^{\bar{u}}$  зависит только от знака  $\frac{df_l(Z_1^{\bar{u}}(s))}{dZ_1^{\bar{u}}(s)}$ . Таким образом, с помощью (4.17) получаем

$$\text{sign} \left\{ S_h^{\bar{u}} \right\} = -\text{sign} \left\{ \left( 1 - b \cdot \left( h e^{-\gamma_h \tau} + \frac{\bar{u}}{\gamma_h} (1 - e^{-\gamma_h \tau}) \right) e^{\gamma_h s} + \frac{b\bar{u}}{\gamma_h} (e^{\gamma_h s} - 1) \right) \right\}. \quad (4.27)$$

Используя начальные данные

$$\left( l \geq 0, n \geq 0, h = \frac{1}{b}, \tau = 0 \right) \quad (4.28)$$

и  $\bar{u} = \frac{\gamma_h}{b}$  мы получаем

$$S_h^{\bar{u}} = S_h^{\frac{\gamma_h}{b}} = \frac{dS_h^{\frac{\gamma_h}{b}}}{dt} = \frac{d^2 S_h^{\frac{\gamma_h}{b}}}{dt^2} = \dots = \frac{d^n S_h^{\frac{\gamma_h}{b}}}{dt^n} = 0, \quad \forall \tau \in [0, T].$$

Таким образом, сингулярной характеристикой является  $\gamma^{sing} \in \Delta$ .

Теперь рассмотрим частную производную функции Беллмана (4.26) при  $\bar{u} = R$  и  $\bar{u} = 0$ , соответственно. Тогда

i)  $S_h^R(l, n, h, \tau \geq 0) < 0$  для начальных данных  $(l \geq 0, n \geq 0, h \leq \frac{1}{b}, \tau = 0)$

ii)  $S_h^0(l, n, h, \tau \geq 0) > 0$  для начальных данных  $(l \geq 0, n \geq 0, h \geq \frac{1}{b}, \tau = 0)$ .

Заметим, что i) и ii) определяют области  $D^R$  и  $D^0$ .

Далее из соотношения (4.27)  $S_h^{\bar{u}} < 0$  ( $S_h^{\bar{u}} > 0$ ) for  $h < \frac{1}{b}$  ( $h > \frac{1}{b}$ ) и  $\tau \in (0, T]$ , тогда сингулярная характеристика  $\gamma^{sing}$ , что и требовалось доказывать.  $\square$

Следующая иллюстрация демонстрирует смысл теоремы 4.3.

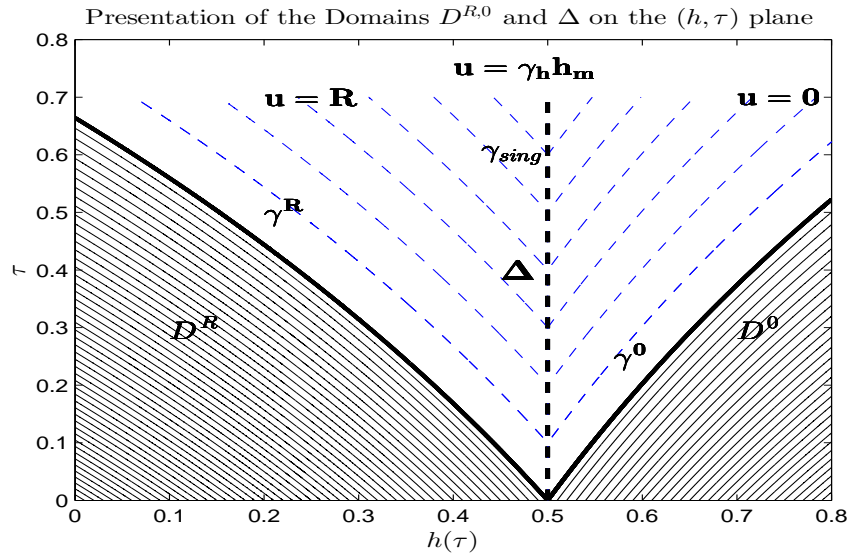


Рис. 4.3: Иллюстрация сингулярной характеристики  $\gamma^{sing}$  в случае С1.

Таким образом, карта синтеза оптимального управления с обратной связью позволяет получить оптимальное значение лекарства во всем фазовом пространстве. Если количество лекарственного средства в организме человека меньше порогового значения  $h_m$ , тогда стратегия терапии заключается в поддержании максимальной дозы лекарственного средства до достижения концентрации значения  $h_m$  и дальнейшего поддерживания его на постоянном уровне. В противном случае при  $h > h_m$  оптимальная стратегия состоит из фазы релаксации ( $u = 0$ ) до достижения максимального эффекта от терапии  $f_l(h_m)$  и дальнейшего его поддерживания (см. следующие рисунки).

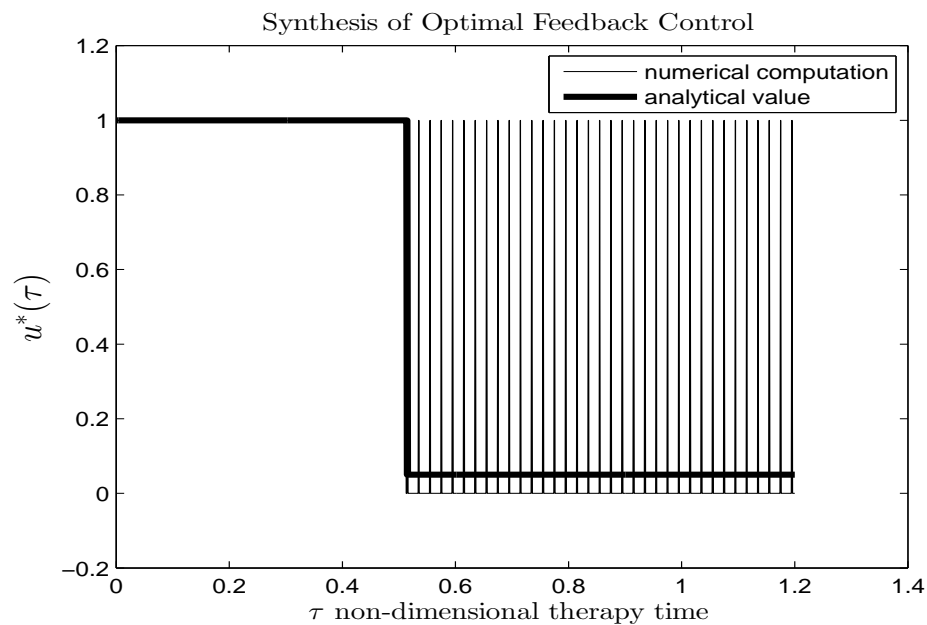


Рис. 4.4: Оптимальное управление с обратной связью  $u(\tau)$ , найденное с помощью аналитических и численных методов.

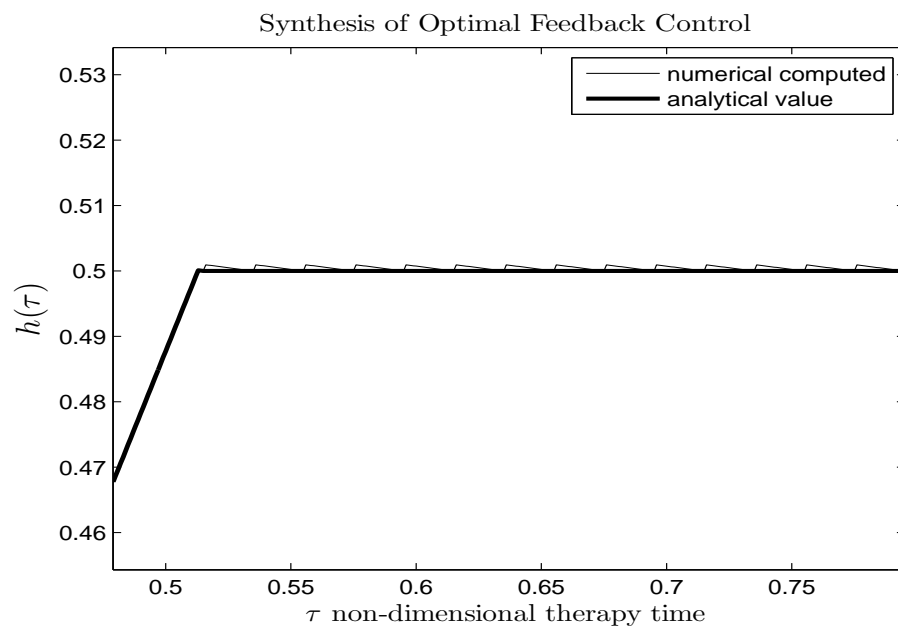


Рис. 4.5: Количество лекарства  $h(\tau)$ , найденное с помощью аналитических и численных методов.

Для построения синтеза оптимального управления с обратной связью в случае **C2** необходим дальнейший анализ. В данном случае, как рассматривалось выше, необходимо посмотреть карту синтеза в случаях, в которых пороговое значение  $h_m$  достигается во время процесса терапии, то есть  $h(\tau') = h_m$ ,  $\tau' \in [0, T]$ . В противоположных случаях наблюдается ситуация монотонного эффекта терапии.

**Теорема 4.4** В случае **C2** существует сингулярная характеристика  $\gamma^{sing}$ , соответствующая сингулярному управлению  $u(l, n, h, \tau) = \frac{\gamma_h}{b}$ .

**Доказательство** Рассмотрим  $\bar{u} = \frac{\gamma_h}{b} \in [0, R]$  как фиксированное значение управления и  $S^{\frac{\gamma_h}{b}}(l, n, h, \tau)$ ,  $(l, n, h, \tau) \in G \times [0, T]$ , есть классическое решение задачи Коши

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S^{\frac{\gamma_h}{b}}}{\partial \tau} = \frac{\partial S^{\frac{\gamma_h}{b}}}{\partial l} (-r_l l + \gamma_l + f_l(h)) + \\ \quad + \frac{\partial S^{\frac{\gamma_h}{b}}}{\partial n} (-r_n n + \gamma_n + c_a e^{-l} + f_n(h)) + \\ \quad + \frac{\partial S^{\frac{\gamma_h}{b}}}{\partial h} \left( -\gamma_h h + \frac{\gamma_h}{b} \right), \quad (l, n, h, \tau) \in G \times [0, T], \\ S^{\frac{\gamma_h}{b}}(l, n, h, 0) = \Phi_S(l, n), \quad (l, n, h) \in G, \end{array} \right.$$

где

$$S^{\frac{\gamma_h}{b}}(l, n, h, \tau) = L_a^2 e^{-2\Psi_2^{\frac{\gamma_h}{b}}(l, h, \tau)} + \beta \left( N_a e^{-\Psi_3^{\frac{\gamma_h}{b}}} - \widehat{N} \right)^2.$$

Обозначим  $S_h^{\frac{\gamma_h}{b}}(l, n, h, \tau) = S_h^{\frac{\gamma_h}{b}}$ . Тогда справедливо следующее соотношение:

$$\begin{aligned}
S_h^{\frac{\gamma_h}{b}} &= -2L_a^2 e^{-2\Psi_2^{\frac{\gamma_h}{b}}} \int_0^\tau e^{-r_1 s - \gamma_h(\tau-s) - bZ_1^{\frac{\gamma_h}{b}}(s)} \cdot \frac{df_l(Z_1^u(s))}{dZ_1^u(s)} ds - \\
&- 2\beta N_a (N_a e^{-\Psi_3^{\frac{\gamma_h}{b}}} - \widehat{N}) \int_0^\tau e^{r_n s - \gamma_h(\tau-s) - bZ_1^{\frac{\gamma_h}{b}}(s)} \cdot \frac{df_n(Z_1^u(s))}{dZ_1^u(s)} ds - \\
&- 2\beta N_a (N_a e^{-\Psi_3^{\frac{\gamma_h}{b}}} - \widehat{N}) \int_0^\tau e^{-r_n s - \gamma_h(\tau-s) - Z_2^{\frac{\gamma_h}{b}}(s)} \int_0^s e^{-r_1 s - \gamma_h(s-\xi) - bZ_1^{\frac{\gamma_h}{b}}(\xi)} \cdot \frac{df_l(Z_1^u(s))}{dZ_1^u(s)} d\xi ds.
\end{aligned} \tag{4.29}$$

Используя начальные данные ( $l \geq 0$ ,  $n \geq 0$ ,  $h = \frac{1}{b}$ ,  $\tau = 0$ ) и уравнения (4.17), (4.20) получим сингулярную характеристику  $\gamma^{sing}$ , тогда справедливо

$$S_h^{\frac{\gamma_h}{b}} = \frac{dS_h^{\frac{\gamma_h}{b}}}{dt} = \frac{d^2 S_h^{\frac{\gamma_h}{b}}}{dt^2} = \dots = \frac{d^n S_h^{\frac{\gamma_h}{b}}}{dt^n} = 0, \quad \forall \tau \in [0, T].$$

□

Таким образом, в случае **C2** существует сингулярная характеристика, которая представляет поддерживание максимального эффекта терапии  $f_i(h_m)$ ,  $i \in \{l, n\}$ .

Также интересно существование других поверхностей переключения для траекторий  $(l, n, h, \tau = 0) \in \gamma^{sing}$ . Для этого мы используем связь между характеристиками уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана и сопряженной переменной в принципе максимума Понтрягина [62]. Таким образом, рассмотрим гамильтониан системы, сопряженную систему (4.22) с конечными условиями (4.23).

Тогда поведение функции переключения описывается следующей теоремой.

**Теорема 4.5** *Функция переключения  $\psi_3(t)$  не меняет знак, если  $h(T) = h_m = \frac{1}{b}$  в случае **C2**.*

**Доказательство** Предположим, что функция переключения  $\psi_3(t)$  имеет изменение знака на  $[0, T)$  и при этом  $h(T) = h_m$ . Рассмотрим вспомогательную функцию

$$\tilde{\psi}_3(t) = \psi_{30} - \int_0^t e^{-\gamma_n s} \left( \psi_1(s) \frac{df_l(h)(s)}{dh(s)} + \psi_2(s) \frac{df_n(h(s))}{dh(s)} \right) ds,$$

которая имеет те же нули, что и  $\psi_3(t)$  и  $\text{sign}\{\psi_3\} = \text{sign}\{\tilde{\psi}_3\}$  на  $[0, T]$  и производная по времени

$$\frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt} = -e^{-\gamma_n t} \left( \psi_1(t) \frac{df_l(h(t))}{dh(t)} + \psi_2(t) \frac{df_n(h(t))}{dh(t)} \right). \quad (4.30)$$

Так как между двумя нулями функции лежит нуль производной функции (перемена знака), то необходимо проанализировать нули функции  $\frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt}$ . Рассмотрим два возможных случая:

- (i)  $h(t) = \frac{1}{b}$ ,  $t = T$ . Тогда  $\frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt} \Big|_{t=T} = \tilde{\psi}_3(T) = \psi_3(T) = 0$ . Преобразуя уравнение (4.30), получим

$$\frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt} = -e^{-\gamma_n t} \left( \psi_{10} + \int_0^t c_a \psi_{20} e^{(r_n - r_l)s} e^{-l(s)} ds + \frac{\alpha_n}{\alpha_l} \psi_{20} e^{(r_n - r_l)t} \right).$$

Тогда далее

$$\text{sign} \left\{ \frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt} \right\} = \text{sign} \left\{ \int_0^t e^{(r_n - r_l)s} e^{-l(s)} ds + \frac{\alpha_n}{\alpha_l c_a} e^{(r_n - r_l)t} + \frac{\psi_{10}}{c_a \psi_{20}} \right\}.$$

и для  $t < T$

$$\frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt} = 0 \Leftrightarrow g(t) = w(t),$$

где

$$g(t) = \int_0^t e^{(r_n - r_l)s} e^{-l(s)} ds \quad \text{и} \quad w(t) = -\frac{\alpha_n}{\alpha_l c_a} e^{(r_n - r_l)t} - \frac{\psi_{10}}{c_a \psi_{20}}.$$

Так как  $g'(t)$  положительна и строго возрастает, а  $w'(t)$  положительная, строго убывающая функция (см. условие о существовании точки переключения в первой главы  $r_l > r_n$ ), то существует только одна точка перемены знака  $\frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt}$  на  $[0, T)$ , если неравенство  $g(0) < w(0)$  справедливо, откуда следует, что  $\frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt} \Big|_{t=0} < 0$ . Теперь рассмотрим время  $\hat{t} \in (0, T - \delta]$ :  $\frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt} < 0$ ,  $t \in [0, \hat{t})$  и  $\frac{d\tilde{\psi}_3(t)}{dt} > 0$ ,  $t \in (\hat{t}, T - \delta]$ , соответственно. Из граничных условий  $\tilde{\psi}_3(T) = \psi_3(T) = 0$  следует, что функция переключения может иметь перемену знака, если  $\tilde{\psi}_3(0) > 0$ . Соответствующим оптимальным управлением является  $u^*(t) = R$ ,  $t \in [0, \hat{t})$  и  $u^*(t) = 0$  для  $t \in (\hat{t}, T]$ . Так как  $h(t)$  является строго убывающей функцией для  $u(t) = 0$  (то есть на  $(\hat{t}, T]$ ), значение  $h(T) = h_m = \frac{1}{b}$  не может быть достигнуто, что противоречит предположению.

- (ii)  $h(t) = \frac{1}{b}$ ,  $t \in (t', T]$ ,  $0 < t' < T$ . Доказательство этого случая аналогично случаю (i).

Заметим, что в случае (ii) реализуется траектория системы на сингулярной характеристике  $\gamma^{sing}$  для  $t \in (t', T]$ . □



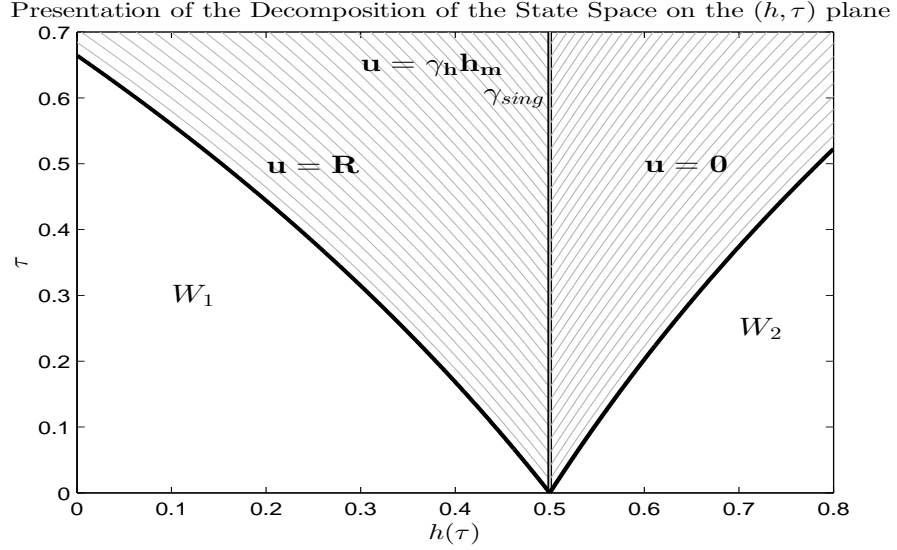


Рис. 4.6: Иллюстрация синтеза в случае С2.

Заметим, что случаи, в которых количество лекарственного средства  $h$  не могут достигнуть порогового значения  $h_m$  на  $[0, T]$   $((l, n, h, \tau) \in W_i, i = 1, 2)$  эквивалентен случае монотонной функции терапии.

Построенные решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана являются единственными вязкостными решениями согласно самой процедуре метода характеристик [62].

Заметим, что характеристики рассматриваемой задачи Коши для уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана пересекаются на сингулярной поверхности  $\gamma_{sing}$ . Таким образом, для анализа гладкости функции Беллмана  $S(l, n, h, \tau)$  на  $\gamma_{sing}$  необходимо доказать равенство значений для градиентов  $\nabla_{(l,n,h,\tau)} S^R, \nabla_{(l,n,h,\tau)} S^0$  для любой точки на  $\gamma_{sing}$ . Это напрямую следует из

$$S_h(l, n, h, \tau) = 0 \quad \forall (l, n, h, \tau) \in \gamma_{sing}.$$

Таким образом, в обоих случаях С1 и С2 функция Беллмана является гладкой на сингулярной поверхности.

## Заключение

В данной работе рассмотрены различные методы для получения эффективных стратегий лечения в представленной математической модели острой миелоидной лейкемии. Задача оптимизации рассматривалась с ограничениями, обусловленные реальностью, что значительно повысило ее сложность.

С помощью классического метода, принципа максимума Понтрягина, было аналитически показано, что существуют случаи, в которых стратегия оптимального управления не является тривиальной. То есть существует соотношение между параметрами системы, для которого существует конечное число точек переключения. Также в учет принималось ограничение на количество вводимого лекарственного средства с помощью метода штрафных функций. Это ограничение воздействует не только на целевой функционал, то есть вызывает его возрастание при нарушении ограничений, но и на гамильтонову систему с сопряженными переменными. Задача оптимизации была вдобавок расширена вторым ограничением, которое играет очень важную роль на практике. Данное ограничение представляет собой экономический фактор химиотерапии.

Та же самая модель, как и в случае классической задачи оптимизации, описанной выше, была рассмотрена в другой задаче оптимизации, с двумя целевыми функциями. Это привело к решению задачи многокритериальной оптимизации, то есть поиску решений, оптимальных по Парето, и построению границы Парето. Так как возможны несколько Парето-оптимальных решений, то необходимы эксперты (лица, принимающие решения) для выбора решения из множества Парето-оптимальных решений, то использовался метод  $\varepsilon$ -ограничений, цель которого преобразовать исходную задачу к задаче с единственным целевым функционалом. Таким образом, задача сводится к

минимизации количества лейкемических клеток, в то время как количество здоровых клеток не должно упасть ниже заданного критического уровня. Вместо построения границы Парето полученная задача оптимизации была решена с помощью принципа максимума Понтрягина аналитически. Моделирование ограничений на количество здоровых клеток и на концентрацию лекарственного средства в организме пациента производилось с помощью метода штрафных функций.

Было предложено построение так называемого «альтернативного управления», которое намного проще построить, чем оптимальное. Сравнение результатов «альтернативного управления» и двух оптимальных стратегий показали, что если целевой функционал минимизируется только по одной фазовой переменной, то стратегии идентичны.

Кроме того, был получен закон синтеза оптимального управления с помощью псевдорешений уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. По значениям фазовых переменных можно построить стратегию оптимального управления. В случае немонотонной функции терапии было получено особое управление.

# Литература

- [1] Esteban S., Gonzalez M.P., Tejerom L. Mendel: Biology, Mathematics and History of Science // The Mathematics Education into the 21st Century Project, Proceedings of the International Conference The Decidable and the Undecidable in Mathematics Education. Brno, Czech Republic, September 2003.
- [2] Lotka A.J. Elements of Physical Biology. Baltimor: Williams and Wilkins. 1925.
- [3] Volterra V. Variations and fluctuations of the number of individuals in animal species living together in Animal Ecology. Chapman, R.N. (ed), McGraw & Hill. 1931.
- [4] Hill, A.V. The diffusion of oxygen and lactic acid through tissues// R. Soc. Proc. 1928-B104, P. 39–96.
- [5] Tan W.Y., Hanin L. Handbook of Cancer Models with Applications. Ser. Math. Biology and Medicine, World Scientific. 2008.
- [6] Araujo R.P., McElwain D.L.S.: A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling// Bulletin of Mathematical Biology. 2004. 66. P. 1039–1091.
- [7] Rubinow S.I., Lebowitz J.L.: A mathematical model of neutrophil production and control in normal man// J. of Mathematical Biology. 1975. 1. P. 187–225.
- [8] Rubinow S.I., Lebowitz J.L.: A mathematical model of the acute myeloblastic leukemic state in man// Biophys. J. 1976. 16. P. 897-910.

- [9] Rubinow S.I., Lebowitz J.L.: A mathematical model of the chemotherapeutic treatment of acute myeloblastic leukemia// *Biophys. J.* 1976. 16. P. 1257–1271.
- [10] Swan G.W., Vincent T.L.: Optimal control analysis in the chemotherapy of IgG multiple myeloma// *Bull. Math. Biol.* 1977. 39. P. 317–337.
- [11] Bratus A.S., Chumerina E.S.: Optimal control synthesis in therapy of solid tumor growth// *Comp. Math. and Math- Phys.* V.48. N6. 2008. P. 892–911.
- [12] Engelhart M., Lebiedz D., Sager S.: Optimal control for selected cancer chemotherapy ODE models: A view on the potential of optimal schedules and choice of objective function// *Mathematical Biosciences.* 2001. 229. P. 123–134.
- [13] Chumerina E.S.: Choice of optimal strategy of tumor chemotherapy in Gompertz model// *J. Comp. Syst. Sci. Int.* 2009. 48, No. 2. P. 325–331.
- [14] Freedman H.I., Pinho S.T.R.: Stability criteria for the cure state in a cancer model with radiation treatment// *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 2009. 10. P. 2709–2715.
- [15] D’Onofrio A., Ledzewicz U., Maurer H., Schuettler H.: On optimal delivery of combination therapy for tumors// *Mathematical Biosciences.* 2009. 222 (1). P. 13.
- [16] Afenya E.K., Calderón C.P.: A brief look at a normal cell decline and inhibition in acute leukemia// *J. Can. Det. Prev.* 1996. 20(3). P. 171–179.
- [17] Aranja R.P., McElwain D.G.: A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modeling// *Bulletin of Math. Biol.* 2004. 66. P. 1039–1091.
- [18] Afenya E.K.: *Mathematical Models of Cancer and their Relevant Insights*, in// Wai-Yuan Tan, Leonid Hanin (Eds.), *Hand Book of Cancer Models with Applications. Ser. Math. Biology and Medicine, Vol. 9*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2008.

- [19] Frenzen C.L., Murray J.D.: A cell kinetics justification for Gompertz equation// SIAM J. Appl. Math. 1986. 46. P. 614–624.
- [20] Gyllenberg M., Webb G.F.: Quiescence as an explanation of Gompertzian tumor growth// Growth Dev. Aging. 1989. 53. P. 25-33.
- [21] Kendal W.S.: Gompertzian growth as a consequence of tumor heterogeneity// Math. Biosci. 1985. 73. P. 103–107.
- [22] Laird A.K.: Dynamics of tumor growth: comparison of growth and cell population dynamics// Math. Biosci. 2003. 185. P. 153–167.
- [23] Guiot C., Degiorgis P.G., Delsanto P.P., Gabriele P., Deisboeck T.S.: Does tumour growth follow a universal law?// J. Theor. Biol. 2003. 225. P. 147–151.
- [24] Afenya E.K.: Acute leukemia and chemotherapy: a modeling viewpoint, Math. Biosci. 1996. 138. P. 79–100.
- [25] Bratus A.S., Fimmel E., Todorov Y., Semenov Y.S., Nürnberg F.: On strategies on a mathematical model for leukemia therapy// Nonlinear Analysis: Real World Applications, 2012. Vol. 13. P. 1044–1059.
- [26] Todorov Y., Fimmel E., Bratus A.S., Semenov Y.S., Nürnberg F.: An optimal strategy for leukemia therapy: a multi-objective approach// Russ. J. of Num. Anal. and Math. Mod. 2011. Vol. 26, No. 6. P. 589–604.
- [27] Edelstein-Keshet L. Mathematical models in Biology. SIAM: Classics in appl. math., 2005.
- [28] Lotov A.V., Pospelova I.I.: Mnogokriterialnye zadachi prinyatiya reshenij// MaxPress Moskva, 2008 (In Russian)
- [29] Nedjah N., Mourelle L. Real-World Multi-Objective System Engineering, Nova Science Publishers, Inc., 2005.
- [30] Lotov A.V., Bushenkov V.A., Kamenev G.K.. Interactive Decision Maps: Approximation and Visualization of Pareto Frontier. Kluwer Academic Publishers, 2004.

- [31] Brusnikina N.B., Lotov A.V.: Visualization of the Moving Pareto Frontier in DSS// Scientific and Technical Information Processing. 2011. Vol. 38, No. 5. P. 322–331.
- [32] Deb K.. Multi-objective optimization using evolutionary algorithms. John Wiley and Sons, LTD, 2001.
- [33] Ehrgott M., Burjony M.: Radiation Therapy Planning by Multicriteria Optimisation// Proceedings of the 36th Annual Conference of the Operational Research Society of New Zealand. 2001. P. 244–253.
- [34] Romeijn H.E., Dempsey J.F., Li J.G.: A unifying framework for multi-criteria influence map optimization models// Phys. Med. Biol.2004. 49. P. 1991–2013.
- [35] Jee K., McShan D.L., Fraass B.A.: Lexicographic ordering: intuitive multicriteria optimization for IMRT// Phys. Med. Biol. 2007. 52. P. 1845–1861.
- [36] Petrovski A., McCall J.A.W.: Multi-objective optimisation of cancer chemotherapy using evolutionary algorithms// Proceedings of the First International Conference on Evolutionary Multi-Criterion Optimisation, Zurich, Switzerland. 2001.
- [37] Petrovski A., Sudha B., McCall J.A.W.: Optimising Cancer Chemotherapy Using Particle Swarm Optimisation and Genetic Algorithms// Proc. 8th Int. Conf. on Parallel Problem Solving from Nature. 2004. P. 633–641.
- [38] Esen Ö., Çetim E., Esen S.T.: A mathematical immunochemoradiotherapy model: A multiobjective approach// Nonlinear Analysis: Real World Applications 2008. 9. P. 511–517.
- [39] Pontryagin L.S., Boltyanskii V.G., Gamkrelidze R.V., Mishchenko E.F.. The Mathematical Theory of Optimal Processes. Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York, 1962.
- [40] Kirk D.E.. Optimal Control Theory: An Introduction, Prentice-Hall, Inc.,Englewood Cliffs, New Jersey, 1970.

- [41] Gabasov R., Kirilova F.M.. Singular optimal controls, "Nauka Moscow, 1973.
- [42] Bonnard B., Chyba M., Singular Trajectories and their Role in Control Theory. Springer 2003.
- [43] Moiseev N.N.. Elements of the theory of optimal systems. Moscow, 1975 (In Russian).
- [44] Lenhart S., Workman J.T.. Optimal control applied to biological models. Chapman & Hall/CRC, 2007.
- [45] Bellman R.. Dynamic Programming, Princeton University Press, Princeton, N. J., 1957.
- [46] Vasil'ev F.P.. Medody Optimizazii, Faktorial Press, Moskva, 2002.
- [47] Clarke F. H.. Optimization and Nonsmooth Analysis, Wiley, New York, 1983.
- [48] Bratus A.S., Goncharov A.S., Todorov Y.T.: Optimal Control in a Mathematical Model for Leukemia Therapy with Phase Constraints// Moscow University Computational Mathematics and Cybernetics. 2012. Vol. 36, No. 4. P. 178 – 182.
- [49] Seierstad A., Sydsaeter K.. Optimal control theory with economic applications. Elsevier Science B.V., 1987.
- [50] Jacobson D.H., Lele M.M., Speyer J.L.. New necessary conditions of optimality for control problems with state-variable inequality constraints. Office of Naval Research, Division of engineering and applied physics, Harvard University-Cambridge, Massachusetts, 1969.
- [51] Bonnans J.F., Hermant A.: Second-order analysis for optimal control problems with pure state constraints and mixed control states constraints// Ann. I.H. Poincaré - AN 26 (2009). P. 561–598.
- [52] Luus R.. Iterative Dynamic Programming. Chapman & Hall, Monographs and Surveys in Pure and Applied Mathematics Nr. 110, 2000.



- [53] Hurwitz A.: On the conditions under which an equation has only roots with negative real parts// Selected Papers on Mathematical Trends in Control Theory (1964).
- [54] Routh E.J.. A treatise on the stability of a given state of motion: Particularly steady motion. Macmillan and co., 1877.
- [55] May R., Stability and complexity in model ecosystems. Princeton University Press, Princeton, N. J., 1973.
- [56] Weierstrass K., Einige auf die Theorie der analytischen Functionen mehrerer Veränderlichen sich beziehende Sätze// Abhandlungen aus der Functionenlehre von Karl Weierstrass, Verlag von Julius Springer, Berlin. 1886. P. 105–164.
- [57] Bellman R., Angel E.. Dynamic programming and partial differential equations. Academic press inc. (London), ltd., 1972.
- [58] Melikyan A.A.: Singular Characteristics of HJBI Equation in State Constraint Optimal Control Problems// Preprints of IFAC Symposium "Modeling and Control of Economic System". Sept. 2001, Klagenfurt, Austria. P. 155–156.
- [59] Братусь А. С., Зайчик С. Ю. Гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби- Беллмана в математической модели оптимальной терапии вирусных инфекций // Дифференциальные уравнения. 2010. Т. 46, № 11.С. 1571–1583.
- [60] Bratus A., Todorov Y., Yegorov I, Yurchenko D.// Solution of the feedback control problem in the mathematical model of leukaemia therapy. Journal of Optimization Theory and Applications. Springer 2013. V. 159, Issue 3, P.590-605
- [61] Fleming W. H., Soner H. M., Controlled Markov processes and viscosity solutions, Springer Science, 2006.

- [62] Subbotina N. N. : The method of characteristics for Hamilton-Jacobi equations and applications to dynamical optimization, J. Math. Sci. 2006, V.135, N3, P.2955–3091.
- [63] Subbotina N. N., Tokmantsev T. B.// Classical characteristics of the Bellman equation in constructions of grid optimal synthesis. Proceedings of the Steklov Institute of Mathematics 2010, V. 271, Issue 1, P. 246–263.
- [64] Тодоров Й. Т., Братусь А. С., Гончаров А. С.// Математическая модель терапии острой миелоидной лейкемии. Тезисы докладов Международной конференции «Международная школа-конференция Анализ сложных биологических систем», Дубна. 2012. С. 68.