

Московский Государственный Университет
имени М.В.Ломоносова
факультет Вычислительной Математики и Кибернетики

На правах рукописи

Коваленко Светлана Юрьевна

Выбор стратегий терапии в математических моделях
взаимодействия лекарства с клетками и вирусами

05.13.18 - Математическое моделирование, численные методы и
комплексы программ

Диссертация

на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
д.ф.-м.н., проф. Братусь А.С.

Москва, 2014

Оглавление

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
Обзор результатов по математическому моделированию злокачественных клеток и вирусов	20
Глава 1. Оценка эффективности терапии в математической модели глиомы	31
1.1 Распределенная математическая модель	31
1.2 Предварительные сведения	36
1.3 Нижняя оценка критерия оптимальности терапии	40
1.4 Верхняя оценка критерия оптимальности терапии	51
1.5 Результаты моделирования	56
1.6 Пакет программ	58
Глава 2. Задача выживаемости в распределенной математической модели терапии глиомы	60
2.1 Математическая модель. Постановка задачи	60
2.2 Нижняя оценка количества здоровых клеток	64
2.3 Устойчивость пространственно однородного положения равновесия	65
2.4 Свойство инерции	70
2.5 Численное исследование динамики сосредоточенной модели	73
2.6 Простые оптимальные стратегии управления в распределенной си- стеме	78
2.7 Пакет программ	86
Глава 3. Гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана в ма- тематической модели оптимальной терапии вирусных инфекций	90

3.1	Постановка задачи.	91
3.2	Псевдорешения уравнения ГЯБ.	95
3.3	Анализ поведения траекторий системы. Сингулярные характери- стики. Особое управление.	100
3.4	Проверка гладкой склейки функции цены.	105
3.5	Пакет программ	110
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Несмотря на большие достижения современной медицины, проблема выбора стратегий лечения раковых заболеваний остаётся одной из важнейших проблем медицины. Если математическим моделям роста раковых клеток и процесса размножения вирусов посвящено громадное число работ, то вопросам терапии злокачественных клеток и вирусов посвящено сравнительно небольшое число исследований. Это объясняется сложностью задачи выбора оптимальной стратегии терапии, которая формулируется в виде многомерной нелинейной задачи оптимального управления с фазовыми ограничениями. Всё это делает изучение математических моделей терапии вирусов и клеток актуальной задачей математического моделирования.

Цель работы

В диссертации изучаются математические модели, описывающие взаимодействие лекарственных средств с клетками и вирусами с целью поиска оптимальных стратегий терапии (лечения). Под стратегией терапии понимаются режим и доза принимаемого лекарства. Лекарственное средство, уничтожая больные клетки, подвергает также уничтожению здоровые клетки. Возникает задача о выборе оптимальной стратегии терапии, при которой количество больных и здоровых клеток находилось бы на уровне, приемлемом для жизнедеятельности пациента в течение максимального времени. Кроме того, в силу токсичности, на суммарное количество используемого лекарственного средства накладывается ограничение. В итоге, поставленная задача представляет задачу оптимального управления с фазовыми ограничениями.

Методы исследования

В работе применяются методы исследования автономных динамических систем, оптимального управления и задач математической физики наряду с методами функционального анализа и численного моделирования.

Научная новизна работы

В диссертации получены следующие результаты:

1. Получена двухсторонняя оценка критерия оптимальности (число больных клеток в фиксированный момент времени) в математической модели терапии глиомы.
2. Предложен численный алгоритм решения задачи выживаемости в модели терапии глиомы (отыскание стратегий терапии, обеспечивающей максимальное время существования пациента при заданных ограничениях на число больных, здоровых клеток и суммарного количества затраченного лекарственного средства).
3. Построен синтез оптимального управления в математической модели терапии вируса, имеющего резистентный к лекарству мутантный подвид.

Теоретическая и практическая ценность

Работа носит теоретический характер, однако её результаты после соответствующей экспериментальной проверки и уточнения параметров модели могут быть использованы на практике.

Апробация работы

Основные результаты диссертации докладывались автором на следующих семинарах и конференциях:

1. Конференция «Ломоносов-2010». Доклад: «Синтез оптимального управления в математической модели терапии вирусных инфекций». 2010 г.
2. III Конференция «Рабочая группа по математическим моделям и численным методам в биоматематике». Доклад: «Оценка качества терапии в распределенной нелинейной модели роста злокачественных клеток». 2011 г.

3. Конференция «Математика. Компьютер. Образование». Доклад: «Задача оптимального управления с фазовыми ограничениями в распределенной нелинейной модели роста злокачественных клеток». 2012 г.
4. IV Конференция «Рабочая группа по математическим моделям и численным методам в биоматематике». Доклад: «Оптимальные стратегии терапии в математических моделях динамики больных клеток». 2012 г.
5. V Конференция «Рабочая группа по математическим моделям и численным методам в биоматематике». Доклад: «Задача выживаемости в распределенной математической модели терапии глиомы». 2013 г.
6. Научный семинар «Прикладные задачи системного анализа». Доклад: «Выбор стратегий терапии в математических моделях взаимодействия лекарства с клетками и вирусами». 2013 г.

Публикации

Результаты диссертации представлены в 4-х работах, из них три [55], [56], [58] работы опубликованы в журналах из перечня ВАК.

Структура и объём работы

Диссертация содержит введение, три главы и список литературы. Главы разделены на параграфы; первая глава состоит из шести параграфов, вторая — из семи параграфов, третья — из пяти параграфов. Список литературы содержит 61 наименование. Объём диссертации — 119 страниц.

Краткое содержание диссертации

Диссертация посвящена исследованию поиска оптимальных стратегий в математических моделях, описывающих взаимодействие терапевтического средства с больными и здоровыми клетками и вирусами. Рассматриваются математические модели двух биологических процессов: роста раковой опухоли высокой инвазивности (например, глиомы) и развития вируса повышенной вариабельности (например, ВИЧ). Математические модели описывают динамику взаимодействия лекарственного средства с клетками и вирусами в виде изменения количественных характеристик.

Хотя в этих заболеваниях мало общего, но, с точки зрения построения математических моделей, они могут быть описаны с помощью аналогичных математических конструкций. Терапия, оказывая благоприятное влияние на одни переменные системы, также оказывает негативное влияние на другие. Для глиом это проявляется в уничтожении здоровых клеток под воздействие химиотерапии, для ВИЧ инфекций — в создании условий для доминирования той вариации вируса, которая является более устойчивой к лекарству. Таким образом, выбор стратегии терапии является компромиссом между этими процессами. С практической точки зрения оказывается важным иметь стратегию лечения, зависящую от текущего состояния системы. Для некоторых случаев подобный мониторинг является возможным.

Следует отметить, что из всех возможных методов лечения выбрана «медленная» терапия: химиотерапия через кровь или приём лекарств через желудочно-кишечный тракт. В отличие от радиотерапии, при которой происходит, как принято считать, мгновенное уменьшения количество поражаемых объектов, «медленная» терапия воздействует на всём промежутке лечения, даже когда непосредственного приёма дозы не производится. В связи с этим в обеих моделях присутствует отдельное уравнение для учёта концентрации лекарства.

Критерии оптимальности в двух этих рассматриваемых задач разные. В случае вирусов ставится задача минимизации количества зараженных вирусом клеток к заданному моменту времени. В случае глиом ставится задача выживаемости, то есть поиск стратегии управления, которая обеспечивает нахождение фазовой траектории в заданной области. В первом случае оказывается возможным решить задачу оптимального управления методом построения решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Во втором случае задача решается численно.

Во **введении** приводится обзор работ, посвящённых поиску оптимальных

стратегий терапии и математическому моделированию раковых и вирусных заболеваний. Проводится обзор экспериментальных и теоретических работ, в которых содержится информация о реальных значениях параметров биологического процесса.

В **главе 1** рассматривается распределённая математическая модель лечения раковой опухоли, в которой учитывается концентрация раковых клеток ($c(x, t)$) и концентрация лекарства ($h(x, t)$) в точке $x \in \mathbb{D}$ в момент времени t .

Область \mathbb{D} — ограниченная область в R^m , $m = 2, 3$ с гладкой границей Γ .

Формулируется начально-краевая задача:

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = f_1(c(x, t)) + A_\alpha c(x, t) - k_1 c(x, t) g(h), \\ \frac{\partial h(x, t)}{\partial t} = -\gamma h(x, t) + A_{\alpha_h} h(x, t) + u(x, t). \end{cases} \quad (1)$$

Начальные условия:

$$c(x, 0) = c_0(x) > 0, \quad h(x, 0) = 0;$$

и краевые условия двух типов:

$$\left. \frac{\partial c(x, t)}{\partial \nu} \right|_{\Gamma} = 0, \quad \left. \frac{\partial h(x, t)}{\partial \nu} \right|_{\Gamma} = 0; \quad (2)$$

или

$$c(x, t)|_{\Gamma \times (0, T]} = 0, \quad \left. \frac{\partial h(x, t)}{\partial \nu} \right|_{\Gamma \times (0, T]} = 0. \quad (3)$$

Здесь ν — внешняя нормаль к области \mathbb{D} .

Первое уравнение системы описывает динамику числа злокачественных клеток. Первый член описывает рост числа клеток по закону Гомперца, второй — процесс нелинейной диффузии злокачественных клеток, в котором коэффициент «проводимости» пропорционален их количеству в степени 2α ,

третий—воздействие лекарственного средства.

Функция пролиферации (размножения) клеток задаётся следующим образом:

$$f_i(x) = \rho_i x(1 - \beta_i \ln x).$$

Второе уравнение системы описывает динамику количества лекарственного средства и его убыль в результате взаимодействия с злокачественными клетками. Третий член описывает диффузию лекарства.

Оператор A_α является оператором диффузии и задаётся следующим образом:

$$A_\alpha c(x, t) := \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D(x) (c(x, t))^{2\alpha} \cdot \frac{\partial c(x, t)}{\partial x_i} \right).$$

Параметр α определяет степень нелинейности диффузии. Выбор нелинейной диффузии в данном случае связан с тем, что раковые клетки мозга отличаются большой подвижностью. При $\alpha = 0$ оператор диффузии становится обычным оператором второй производной: $\Delta c(x)$, или в условиях неоднородности коэффициента диффузии: $\nabla d_c(x) \nabla c(x)$.

$d_c(x)$ — функция коэффициента диффузии, принимающая два значения: d_g в «серой» области, где расположены тела глиальных клеток, которую мы обозначим \mathbb{G} , и d_w в «белой» области \mathbb{W} , где расположены аксоны. Скорость химических реакций во второй области всегда выше, чем в первой, поэтому $d_g < d_w$.

Таким образом, коэффициент диффузии зависит от пространственной переменной x :

$$d_c(x) = \begin{cases} d_g, & \text{если } x \in \mathbb{G}, \\ d_w, & \text{если } x \in \mathbb{W}. \end{cases}$$

Оператор A_{α_h} описывает диффузию лекарства и задаётся следующим образом:

$$A_{\alpha_h} h(x, t) := d_h \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left((h(x, t))^{\alpha_h} \cdot \frac{\partial h(x, t)}{\partial x_i} \right).$$

При $\alpha_h = 0$ диффузия лекарства записывается так: $A_{\alpha_h} h(x, t) = d_h \Delta h(x, t)$.

$u(x, t)$ — функция управления, характеризующая изменение концентрации лекарственного средств в точке $x \in D$ за единицу времени.

Рассматриваются три различных способа задания управляющей функции:

1. $u(x, t) = u(t)$, для $\forall x \in \mathbb{D}$,
2. $u(x, t) = \chi(x)u(t)$, где

$$\chi(x) = \begin{cases} 1, & \text{в квадрате со стороной } R \text{ с центром в точке } x^*, \\ 0, & \text{вне квадрата.} \end{cases}$$

3. $u(x, t) = \delta(x - x^*)u^*(t)$, $x^* = (x_1^*, x_2^*)$.

Ограничение на управляющую функцию состоит из двух частей: во-первых, ограничение на разовую дозу:

$$0 \leq u(t) \leq q, \quad (4)$$

во-вторых, интегральное ограничение на общее количество лекарственного средства, которое может быть использовано в течение всего процесса лечения:

$$\int_0^T \int_{\mathbb{D}} h(x, t) dx dt \leq Q_0. \quad (5)$$

$G(h)$ — функция терапии, характеризующее интенсивность воздействия лекарственного средства на злокачественные клетки. Далее положим, что $G(h) > 0$, $G(0) = 0$, $G(h)$ — монотонно возрастающая функция, такая что $G'(h) > 0$, $h > 0$; $G''(h) < 0$, $h > 0$ (т.е. вогнутая). Типичный пример такой функции $G(h) = \frac{h}{A+h}$. (пусть $A = 1$)

γ и d_h — коэффициенты диссипации и диффузии лекарства.

Не умаляя общности, в работе везде полагается, что $c(x, t) \geq 1$, $n(x, t) \geq 1$, для любого $x \in D$.

Формулируется **задача поиска оптимального управления**:

найти функцию $u(t) \in L_\infty$, удовлетворяющую ограничениям (1.5), (1.4), при которой функционал задачи

$$\Phi(u, T) = \int_D \ln c(x, T) dx := \overline{\ln c(T)} \quad (6)$$

достигает своей нижней грани к заранее заданному фиксированному моменту времени T .

Основная идея, разрабатываемая в данной главе, заключается в том, чтобы получить двустороннюю оценку оптимального значения функционала (1.6):

$$\underline{\Psi(T)} \leq \Phi^*(T) \leq \overline{\Psi(T)}.$$

Здесь $\underline{\Psi(T)}$ — оценка снизу, которая получена аналитически. Задав стратегию управления оптимальности в более узком классе, можно численно получить оценку сверху $\overline{\Psi(T)}$.

В начале главы находится нижняя оценка:

Теорема. Для граничных условий (2) для любого α и для граничных условий (3) для любого $\alpha > \frac{1}{2}$ для функционала (6) задачи (1) верна следующая оценка:

$$\Phi(u, T) \geq \frac{S(\rho - \tilde{k})}{\rho\beta} (1 - e^{-\rho\beta T}) + \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T},$$

где

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{q}{\gamma} \right) \text{ управления типа } u(x, t) = u(t),$$

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{R^2 q}{S\gamma} \right) \text{ управления типа } u(x, t) = \chi(x)u(t),$$

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{q}{S\gamma} \right) \text{ управления типа } u(x, t) = \delta(x - x^*)u^*(t).$$

О близости полученных графиков временных зависимостей друг к другу для границ интервала, в которых находятся значения минимального значения критерия качества лечения, можно сделать следующие выводы:

1. Стратегии лечения с управляющей функцией типа δ -функции является наиболее эффективной.
2. Учёт нелинейности диффузии (которая характеризует степень инвазивности, агрессивности опухоли) в математических моделях приводит к улучшению эффективности полученных оценок.

Глава 2 посвящена продолжению исследования предыдущей задачи с учетом взаимодействия лекарства со здоровыми клетками и фазовых ограничений.

Распределённая математическая модель лечения раковой опухоли в этом случае учитывает концентрацию раковых клеток ($c(x, t)$), концентрацию здоровых клеток ($n(x, t)$) и концентрацию лекарства ($h(x, t)$).

Область \mathbb{D} — ограниченная область в R^m , $m = 2, 3$ с гладкой границей Γ .

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = f_1(c(x,t)) + A_\alpha c(x,t) - k_1 c(x,t)g(h), \\ \frac{\partial n(x,t)}{\partial t} = f_2(n(x,t)) + d_n \Delta n(x,t) - k_2 n(x,t)g(h) - l_1 \varphi(c,n), \\ \frac{\partial h(x,t)}{\partial t} = -\gamma h(x,t) + A_{\alpha_h} h(x,t) + u(x,t). \end{cases} \quad (7)$$

Начальные условия:

$$c(x, 0) = c_0(x) > 0, \quad n(x, 0) = n_0(x) > 0, \quad h(x, 0) = 0;$$

и краевые условия:

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial \nu} \Big|_{\Gamma} = 0, \quad \frac{\partial n(x,t)}{\partial \nu} \Big|_{\Gamma} = 0, \quad \frac{\partial h(x,t)}{\partial \nu} \Big|_{\Gamma} = 0; \quad (8)$$

Здесь ν — внешняя нормаль к области \mathbb{D} .

Второе уравнение описывает динамику здоровых клеток. Лекарство негативно влияет на оба типа клеток. Предполагается также, что между клетками существует конкуренция, которая описывается функцией $\varphi(c, n)$:

$$\varphi(c, n) = \frac{c(x, t)n(x, t)}{l_2 + c(x, t)}.$$

Задача выживаемости формулируется для модели (7) и краевых условий (8). Класс допустимых простых стратегий (Σ) состоит из периодических кусочно-постоянных функций с периодом T , имеющих следующий вид:

$$u(x, t) = \begin{cases} q, & 0 \leq t \leq \tau_1; \\ 0, & \tau_1 \leq t \leq \tau_1 + \tau_2 = T. \end{cases}$$

Таким образом управляющая функция принимает значение q в течение времени τ_1 (время активной терапии) и равно нулю в течение времени τ_2 (время релаксации).

При каждом значении t определим область Ω (область выживаемости) следующими интегральными неравенствами:

$$\int_D \ln n(x, t) dx \geq \bar{n}^*, \quad \int_D \ln c(x, t) dx \leq \bar{c}^*. \quad (9)$$

Ставится задача выживаемости: среди всех управляющих функций из класса простых стратегий терапии необходимо найти такую, при которой время T_Ω пребывания фазовой траектории (c, n, h) в области выживаемости Ω будет максимальным:

$$T \rightarrow \max,$$

при условии, что суммарное количество используемого терапевтического

средства за время T_Ω ограничено заданной величиной Q , т.е.

$$\int_0^{T_\Omega} \int_D h(x, t) dx \leq Q.$$

Особый интерес представляют те стратегии терапии, периодическое применение которых обеспечивает существование фазовой траектории, не выходящей за границы области выживаемости Ω , поскольку существование таких стратегий выявляет возможность перевода заболевания в хроническую форму.

В этой главе доказаны следующие оценки:

Теорема. Для задачи (7) с граничными условиями (8) с фазовыми ограничениями (9) и с ограничениями на управляющую функцию (4), (5) верно:

1. Если $\frac{S(\rho_1 - k_1 \frac{q}{S\gamma + q})}{\rho_1 \beta_1} > \bar{c}^*$, то не существует стратегий, удерживающих фазовую точку в области выживаемости: ограничение сверху по количеству больных клеток обязательно будет нарушено.
2. Если $\frac{S(\rho_2 - l_1 - k_2 \frac{q}{S\gamma + q})}{\rho_2 \beta_2} \geq \bar{n}^*$, то при всех допустимых стратегиях ограничение снизу на количество здоровых клеток будет всегда выполнено.

Кроме этого доказан следующий результат:

Теорема. Пространственно однородное положение равновесия сосредоточенного аналога системы (7), асимптотически устойчиво по Ляпунову в пространстве $W_2^2(D)$ при всех значениях параметра u $0 \leq u \leq q$ — то есть является устойчивым и для исходной системы (7) в классе функций $W_2^2(D)$.

Предложен алгоритм, позволяющий осуществлять численный поиск программного управления (из класса Σ). В результате моделирования были выявлены следующие свойства системы:

1. Существенной характеристикой процесса является отношение времени релаксации ко времени активной терапии $\frac{\tau_2}{\tau_1}$, а также само время активной терапии. Уменьшение этого отношения приводит к нарушению

ограничения на здоровые клетки, увеличение — ограничения на больные клетки. В результате численного поиска было найдено оптимальное значение $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ (при заданной фиксированной величине разовой дозы q), позволяющее фазовой точке находиться максимально возможное время внутри области выживаемости. Был проведён поиск оптимальных соотношений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ для различных значений разовой дозы q . Тогда как оптимальное значение отношения $\frac{\tau_2}{\tau_1}$, позволяющее получить максимальное время выживания, не зависит от выбора τ_1 и τ_2 , время выживания зависит от значения времени активного лечения τ_1 .

2. Процесс существенно зависит от величины заданного ресурса Q . Для достаточно больших значений Q существуют режимы, при которых стабилизация происходит вне пределов области выживаемости.

В **главе 3** рассмотрена задача о выборе оптимальной стратегии терапии, при которой количество клеток, зараженных основным вирусом, вместе с количеством клеток, зараженных мутантными резистентными вирусами, находилось бы на приемлемом уровне.

Способность многих типов вируса к мутации приводит к тому, что в организме наряду с основным вирусом присутствуют его мутантные разновидности (клоны). В обычных условиях естественная смертность этих подвидов достаточно высока и их численность мала по сравнению с численностью вирусов основного вида. Ситуация меняется, когда основной вирус подвергается уничтожению лекарственными средствами. Так, например, с увеличением дозы лекарства (препарата АСТ) приспособляемость (выживаемость) основного вируса ВИЧ уменьшается более чем в 16 раз, тогда как приспособляемость некоторых клонов уменьшается лишь в 1.8 раз. В итоге, лекарственное средство, уничтожая основной вирус, способствует появлению резистентных к этому средству мутировавших клонов, не менее опасных, чем основной. Возникает задача о выборе оптимальной стратегии терапии, при которой количество клеток, зараженных основным вирусом, вместе с количеством клеток, за-

раженных мутантным резистентным вирусом, находилось бы на приемлемом уровне. С практической точки зрения особый интерес представляет решение поставленной задачи как задачи синтеза (задачи управления с обратной связью). В этом случае доза лекарства в каждый момент времени определяется в результате мониторинга состояния системы, которое характеризуется количеством вирусов основного типа, количеством резистентных вирулентов, а также количеством введенного лекарства. Предполагается, что функция управления, задающая количество лекарственного средства, которое может быть введено в пациента в единицу времени, является ограниченной.

Пусть $u_1(t)$ — количество основных вирусов в организме, $u_2(t)$ — количество мутантных вирусов, $h(t)$ — количество используемого лекарственного средства. (Здесь и далее t — время.)

Рассматривается следующая система:

$$\begin{cases} \dot{u}_1 = \lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1(h), & u_1(0) = u_1^0; \\ \dot{u}_2 = \lambda_2 + \alpha_3 f_3(h) - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2(h), & u_2(0) = u_2^0; \\ \dot{h} = -\gamma_3 h + W, & h(0) = h^0. \end{cases}$$

Здесь λ_1, λ_2 — скорости воспроизводства основного и мутантного вирусов, γ_1, γ_2 — коэффициенты смертности вирусов, γ_3 — коэффициент диссипации терапевтического средства, $f_1(h)$ и $f_2(h)$ функции терапии, характеризующие интенсивность воздействия лекарственного средства на клетки, зараженные основным и мутантным вирусом, $f_3(h)$ — функция, описывающая увеличение скорости воспроизводства мутантного вируса под действием лекарственного средства, $W(t)$ — функция управления, задающая количество лекарственного средства, которое может быть введено в пациента в единицу времени, $0 \leq W(t) \leq R$, $R > 0$, $\alpha_i, i = 1, 2, 3$ — положительные постоянные.

В качестве функций терапии рассматриваются гладкие, монотонно-возрастающие функции: $f_i(h) \geq 0, h \geq 0; f_i(0) = 0; f'_i(h) > 0, h > 0, i =$

1, 2, 3.

Если лечение не проводится ($h = 0$), то основной вирус является доминирующим, т.е. $\frac{\lambda_1}{\gamma_1} > \frac{\lambda_2}{\gamma_2}$. С другой стороны при $h > 0$ увеличивается скорость воспроизводства мутантного вируса таким образом, что он начинает доминировать.

Функция $f_3(h)$, описывающая увеличение скорости воспроизводства мутантного вируса, имеет вид

$$f_3(h) = \frac{h^2}{A + h^2}, \quad A \text{ — достаточно большое положительное число.}$$

Вид функции $f_3(h)$ обусловлен тем, что увеличение скорости воспроизводства мутанта становится значительным лишь при достаточно больших значениях лекарственного средства $h(t)$.

В качестве функций терапии рассматриваются функции $f_1(h) = f_2(h) = \frac{h}{B+h}$, $B > 0$. Вид функции терапии отражает тот факт, что предельная эффективность воздействия лекарственного средства имеет конечный предел.

Предполагается, что лекарство активнее воздействует на основной вирус, чем на мутант, поэтому $\alpha_1 f_1(h) > \alpha_2 f_2(h)$.

В работе поставлена задача синтеза оптимального управления — управления с обратной связью.

Для любого текущего состояния системы, описываемого равенствами $t = \bar{t}$, $u_1 = \bar{u}_1$, $u_2 = \bar{u}_2$, $h = \bar{h}$, найти такое управление $W^*(t, u_1, u_2, h)$, удовлетворяющее условию

$$0 \leq W^*(t) \leq R,$$

при котором функционал

$$\Phi(t) = u_1^2 + \epsilon u_2^2$$

достигает своей нижней грани в заданный момент времени $t = T$.

Известно, что решение задачи синтеза оптимального управления приво-

дит к необходимости рассмотрения задачи Коши для нелинейного уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Отыскание гладкого решения этого уравнения полностью решает задачу построения синтеза оптимального управления. В работе приводится метод, позволяющий находить гладкие решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Для этого строятся так называемые псевдорешения соответствующие двум граничным значениям управляющей функции ($W = 0$ и $W = R$).

Через D_R обозначена область, в которой существует решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана, соответствующее значению управляющей функции $W = R$, через D_0 обозначена область существования решения, соответствующего $W = 0$. Области существования псевдорешений уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (D_R, D_0) не занимают всё фазовое пространство, поэтому существует область D^* , такая что объединение областей D_R, D_0 и D^* представляет всё фазовое пространство.

Центральное место в работе занимает доказательство гладкости полученного таким образом решения.

Благодаря анализу характеристик псевдорешений, а также расчёту положения сингулярной траектории, был построен синтез оптимального управления. Теоретическое исследование сопровождается примерами численных решений поставленной задачи при различных значениях входящих параметров.

Таким образом, для каждого момента времени можно указать гиперповерхность в фазовом пространстве, которое разбивает всё пространство на два множества: активного управления и покоя. Если фазовая точка находится в первом множестве, то производится активное введение лекарственного средства на максимально возможном уровне. Если же фазовая точка попадает во второе множество, то управляющее воздействие равно нулю. То есть, задача синтеза оптимального управления заключается в отслеживании положения фазовой траектории системы по отношению к указанной гиперплос-

КОСТИ.

Обзор результатов по математическому моделированию злокачественных клеток и вирусов

Математическое моделирование глиом

Глиомы составляют около половины диагностируемых первичных опухолей мозга. Степень опухоли указывает на уровень злокачественности и основывается на уровне нарушения функционирования и формы клеток, наблюдаемом под микроскопом. Обнаружение опухоли сейчас производят методами компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, но врачам остаётся мало времени для того, чтобы излечить заболевание. Существуют различные методы лечения глиом: химиотерапия, радиационная терапия и хирургическое вмешательство. К сожалению, все они существенно ограничены в своём применении. Даже при обширном хирургическом удалении ткани за пределами хорошо видимой границы опухоли происходит регенерация на краю области резекции, потому что после хирургической операции остаются клетки, заселившие удаленные участки нервной системы, и они оказываются ответственными за регенерацию опухоли. К химио- и радиотерапии с течением времени клетки опухоли могут приобретать резистентность. К тому же при подобном лечении существует большая опасность повредить здоровые клетки.

Как замечает в монографии [22] автор, создание математических моделей не преследует цели учесть абсолютно все взаимодействия в исследуемом процессе, поскольку даже если это было бы возможно, оказалось бы невероятно трудно по конечной модели получить представление о ключевых взаимодействиях в системе. Общей целью теоретического моделирования в биологии и медицине является выяснение основополагающих биологических процессов, приводящих к конкретному наблюдаемому явлению. Таким образом, хотя математическое описание биологических явлений не представляет собой

объяснение процесса, зато позволяет связать уровень, на котором находится основная часть наших знаний (клеточный уровень, например) с макроскопическим уровнем наблюдаемых структур.

То есть математическое моделирование позволяет количественно описать влияние резекции, химиотерапии и радиотерапии на рост и диффузию злокачественных глиом, а также выбрать оптимальное или близкое к оптимальному управление и прогнозировать дальнейшее течение болезни.

Можно выделить следующие особенности развития глиом, повторяющиеся и в опытах и в клинике, и поэтому могут учитываться при построении математических моделей:

1. Глиомы чрезвычайно инвазивны, то есть проникают в окружающие ткани так, что часто бывает невозможно провести четкую границу между областью поражения раком и областью, пока не потревоженной. Например, даже при обширном хирургическом удалении ткани за пределами хорошо видимой границы опухоли, регенерация на краю области резекции всегда в конечном итоге приводит к летальному исходу: [32]. Через 7 дней после имплантации опухоли в мозг крысы клетки глиомы можно обнаружить по всей нервной системе. Это говорит, о высокой степени диффузности глиом: [33].
2. Глиомы часто бывают гетерогенными опухолями. Химиотерапия убивает клетки, подверженные её влиянию, и не может повлиять на клетки, устойчивые к ней. То есть, когда один тип клеток отвечает на лечение и вымирает, другой получает возможность доминировать.
3. Подвижность раковых клеток в серой и белой областях мозга различны. Согласно оценкам параметров, сделанных в работах [33], экспериментальные результаты говорят о том, что коэффициент диффузии в белом веществе в 2-100 раз больше, чем в сером.

Глиомы: начальное распределение и краевые условия

Во многих математических работах начальным распределением раковых клеток выбрано нормальное распределение.

$$c(x, 0) = a \exp \frac{-|x - x_0|^2}{b},$$

а в качестве краевых ограничений выбраны условия Неймана:

$$\vec{n} \nabla c(x, t) = 0.$$

Теоретически принимается, что опухоль зародилась как одна раковая клетка, но время появления этой начальной клетки, как и скорость её деления неизвестны. Часто предполагается, что в момент первого сканирования процесс диффузии уже разрушил предыдущее, возможно, однородное распределение клеток. В случае постоянной скорости ρ и однородной диффузии $D(x) = D$ уравнение, описывающее диффузионный процесс ($D\Delta c$) и деление клеток (c),

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c + c$$

с начальным источником клеток опухоли N_0 в виде дельта-функции в положении $x = 0$ имеет решение:

$$c(x, t) = \frac{N_0}{2\pi Dt} \exp \left(\rho t - \frac{r^2}{4Dt} \right).$$

Здесь r — осесимметричная радиальная координата. Если выразить радиус

$$r = 2\sqrt{D\rho t} \sqrt{1 - \frac{1}{\rho t} \ln \left(4\pi Dt \frac{c}{N_0} \right)} \sim \sqrt{D\rho t}, \text{ при больших } t,$$

выражение представляет собой асимптотическую форму радиальной распространяющейся волны осесимметричного уравнения Фишера-Колмогорова, её

скорость равно $2\sqrt{\rho D}$.

Исходя из этих соображений в монографии [21] вычисленно среднее время выживания t^* — время, за которое опухоль достигает смертельного радиуса. Пусть опухоль можно обнаружить, когда её радиус равен r , и опухоль смертельна, когда её радиус достигает значения r_d .

$$t^* \approx \frac{1}{\sqrt{D\rho}} (r_d - r).$$

В клинике раковые клетки невозможно обнаружить при очень низких плотностях. На снимке КТ профиль опухоли определяется неким ненулевым уровнем разрешения, соответствующим плотности клеток c^* (в [21] приведено значение 40000 клеток/см²). Ниже этого порога раковые клетки нельзя обнаружить при помощи компьютерной томографии. Средний радиус, при котором видна опухоль, составляет 1.5 см, а смертельный — 3 см: [26]. Эти оценки радиусов представляют собой средние значения, наблюдаемые клинически. Срок выживания при лечении глиобластомы составляет от 6 до 12 месяцев: [40].

Значения r_d и c^* следует учитывать при задании начального распределения для последующего математического моделирования. При решении задач оптимальной терапии следует выбирать те стратегии, которые позволят увеличить среднее время выживания t^* .

Выбор условий Неймана в качестве краевых условий связан с тем, что на анатомических границах мозга и желудочков величина «потока» клеток равняется нулю. Если в модель вводится неоднородная диффузия, то есть в случае, когда коэффициент диффузии зависит от пространственной переменной, граничное условие выглядит следующим образом:

$$\vec{n} D(x) \nabla c(x, t) = 0.$$

Глиомы: диффузия и пролиферация

В распределенных математических моделях развитие опухоли головного мозга представляется как диффузионный процесс, описываемый такими характеристиками как скорость пролиферации и скорость диффузии.

Различают два вида глиом: быстро растущие, с большим коэффициентом диффузии ($D = 1.3 - 4.2 \times 10^{-3} \text{см}^2/\text{день}$ — [34], [23]), и медленно растущие, с небольшим ($D = 0.1 \times 10^{-3} \text{см}^2/\text{день}$ — [42]). Для первого типа характерно наличие некротического ядра.

Проблема нахождения точных значений параметров не имеет окончательного решения. Даже имея в своём распоряжении наилучшие из возможных теоретических методов, приходится полагаться на постоянно совершенствующиеся экспериментальные методы, и, следовательно, оценки параметров будут меняться. В последующих работах ([23]) была показана возрастающая способность к инвазии, связанная с введением неоднородности как последствия учета белого и серого вещества. Экспериментальные результаты говорят о том, что коэффициенты диффузии в белом веществе в 2-100 раз больше, чем в сером. Оценки параметров, основанные на данных о пациенте, для глиомы высокой степени инвазивности представлены в работе ([23]) и в монографии ([21]):

параметр	обозначение	границы значений
диффузия в сером веществе	D_g	$1.3 \times 10^{-3} \text{см}^2/\text{день}$
диффузия в белом веществе	D_w	$> 4.2 \times 10^{-3} \text{см}^2/\text{день}$
скорость роста	ρ	$> 1.2 \times 10^{-2} \text{день}^{-1}$

Оценка параметров инвазии опухоли в человеческом мозге была приведена в работах [23], [24] и монографии [21] с помощью компьютерного моделирования благодаря программному обеспечению базы данных BrainWeb ([39]), созданной с использованием симулятора магнитно-резонансной томографии, и ЕММА (Extensible MATLAB Medical Analysis) (инструмент манипуляции

медицинскими изображениями). При этом использовалось заданное значение времени удвоения глиомы: для пролиферации клеток астроцитомы высокой степени скорость роста взяли $\rho = 0.012 \text{ день}^{-1}$, что соответствует 60-дневному времени удвоения. Выбор именно такого значения параметра ρ основан на исследовании, проведенном в работе ([40]), где были показаны времена удвоения от одной недели до 12 месяцев.

Чтобы представить разброс возможных значений параметров, следует привести следующие данные из работ [47], [48]: скорость пролиферации для медленно растущих новообразований составляет 0.003 день^{-1} , для быстро растущих опухолей скорость равна 0.05 день^{-1} .

Глиомы: терапия

Существует три классических метода лечения раковых заболеваний: радиотерапия, химиотерапия, резекция (хирургическое удаление). Лечение стволовыми клетками пока находится на этапе разработки. Например, в ([27]) описан метод доставки частиц к раковым клеткам при помощи мезенхимальных стволовых клеток, для которых характерна способность к миграции к опухоли и равномерному распределению внутри опухолевой массы. Иммуно-терапия, фотодинамическая терапия могут быть предложены пациентам в рамках специально оформленных клинических исследований.

Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объёма опухоли. При заданных размере, степени и месте расположения опухоли с помощью математической модели можно имитировать влияние различных площадей и геометрии резекции на время выживания: ([37], [23]). Предполагается, что опухоль становится детектируемой при помощи КТ, если её площадь эквивалента кругу с радиусом 1.5 см. После предполагаемой резекции остаётся опухоль, по форме напоминающая кольцо с низкой плотностью клеток внутри и наружи. Состояние после резекции бе-

рётся как начальное условие и уравнения модели численно решаются до тех пор, пока опухоль не достигнет смертельного радиуса, то есть 6 см. В работе ([23]) математическая модель усложнена введением пространственной неоднородности коэффициентов диффузии за счет распределения серого и белого вещества в мозге.

Радиотерапию начинают в сроки от 2 до 4 недель после операции и стандартным режимом является облучение ложа удаленной опухоли вместе с небольшой областью вокруг (2 см). При этом объем мозга, облучаемый в высоких суммарных дозах, должен быть максимально уменьшен. Результат радиовоздействия зависит от степени злокачественности опухоли: [43],[45],[46].

Время воздействия сравнительно мало: 10 минут, поэтому в математические модели добавляется оператор, отражающий поражающее воздействие радиоизлучение на клетки, который действует в заданные моменты времени, мгновенно уменьшая концентрацию клеток: $c(t_{i+1}) = Ac(t_i)$. Воздействие зависит от дозы облучения d нелинейно. В работе [44] использован классический вид такого оператора: $A = e^{-\alpha d - \beta d^2}$. Радиовоздействие пагубно отражается как на раковой ткани, но и на здоровой. Для здоровой ткани $\frac{\alpha}{\beta} \approx 2$, для раковой $\frac{\alpha}{\beta} \approx 10$.

Химио- и радиотерапии направлены на повреждение клеток, находящихся в разных фазах деления. Из-за этого оказывается токсичное воздействие на кровь, поскольку в костном мозге непрерывно происходит процесс образования новых эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов — то есть при выборе терапии следует учитывать побочные эффекты.

Особенностью многих математических моделей является то, что для терапии обычно не пишется отдельного уравнения, а редуцированный эффект достигается благодаря дополнительному слагаемому в уравнениях, описывающих основной процесс. Рассмотрим, например, модель, разработанную в работе [41], для количественного описания влияния химиотерапии на рост опухоли. В статье модельные параметры оценены с помощью методов оп-

тимизации так, чтобы получалось наилучшее совпадение модельной области опухоли и данных КТ. В модели учтена геометрия мозга (желудочки и череп) и естественная граница диффузии. Экспериментальные данные были следующими: в течение года пациент прошёл два различных курса химиотерапии. Первый курс повторялся пять раз и включал в себя шесть лекарственных препаратов. Химия вводилась в течение 15 дней каждые 6-8 недель, что позволяло костному мозгу регенировать. Вторым курсом состоял из двух курсов цисплатина с перерывом в один месяц. Помимо этого, пациента в течение последних трех недель облучали пучком нейтронов. Плотность клеток опухоли определяли при помощи анализа изображений биопсии, взятой во время первого сканирования. Число ядер в единице площади ткани опухоли усредняли по пяти изображениям.

Количественно влияние химиотерапии представлено следующим образом:

$$K(t) = \begin{cases} k_1, & \text{если } t_{1,i} \leq t \leq t_{1,i+1}, \quad i = 1, 3, \dots, 9; \\ k_1, & \text{если } t_{2,j} \leq t \leq t_{2,j+1}, \quad j = 1, 3; \\ 0, & \text{в других случаях.} \end{cases}$$

где $t_{1,i}$ и $t_{1,i+1}$ — времена соответственно начала и окончания каждого из пяти циклов первого вида химиотерапии с шестью лекарствами, а $t_{2,j}$ и $t_{2,j+1}$ соответствуют начальному и конечному времени второго курса химиотерапии. С учетом химиотерапии использовано следующее уравнение для раковых клеток:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c + \rho c - K(t)c.$$

Начальное распределение представлено в экспоненциальном виде:

$$c(x, 0) = a \exp \frac{-|x - x_0|^2}{b}.$$

В качестве краевых ограничений выбраны условия Неймана:

$$\mathbf{n}\nabla\mathbf{c}(\mathbf{x}, \mathbf{t}) = \mathbf{0}, \text{ где } \mathbf{n} \text{ — единичный вектор нормали к границе.}$$

С помощью простых моделей невозможно описать наблюдаемое в клинике резкое увеличение площади опухоли после первого курса химиотерапии. В этом случае требуется учитывать поликлональность клеток. В монографии [22] автор предполагает, что второй тип клеток мог возникнуть благодаря ранней генетической мутации, которая могла быть как спонтанной, так и вызванной радиационной терапией тремя годами ранее, или мутацией, возникшей в самом начале курса химиотерапии. То есть было использовано предположение о единожды произошедшей мутации в небольшой части клеток глиомы, в отличие от другой гипотезы, которая предполагает, что мутация может происходить в каждом поколении клеток. В математической модели были рассмотрены два вида раковых клеток, по-разному чувствительных к двум различным курсам химиотерапии.

Математическое моделирование терапии ВИЧ-инфекции

Вирусы — неклеточные инфекционные агенты, которые могут воспроизводиться только внутри живых клеток.

Известно три главных особенности ВИЧ-инфекции, которые не позволяют подобрать полностью эффективное лечение:

1. ВИЧ поражает клетки иммунной системы. Уязвимыми оказываются как раз клетки, которые могут реагировать на вирусы в крови, и клетки, которые отвечают за распознавание чужеродного агента и «обучение» иммунной системы.
2. Скорость размножения вируса очень велика. Поэтому в короткое время популяция вируса может вырасти до огромного числа.

3. Благодаря высокой скорости размножения, ВИЧ способен быстро мутировать. ВИЧ легко приобретает резистентность к применяемым против него лекарствам.

Начиная с 80-х годов, было разработано множество моделей для описания иммунной системы и её взаимодействия с ВИЧ. Стохастические модели нацелены на описание ранних событий заболевания, когда существует несколько инфицированных клеток и небольшое количество вирусов. Детерминистические модели, стремящиеся отобразить динамические изменения в среднем количестве клеток больше подходят для поздних стадий процесса, когда популяция вируса велика. Эти модели рассматривают динамику CD4 Т-клеток, латентно инфицированных клеток и вирусной популяции, а также эффекты лекарственной терапии. Например, четырехкомпонентная модель терапии ВИЧ-инфекции, предложенная в монографии [22], состоит из уравнения для незараженных Т-клеток, продуцирующих зараженных Т-клеток, инфекционных вирусов (способных к заражению) и неинфекционных вирусов. Лекарства, основанные на ингибиторах обратных транскриптаз (например, AZT), влияют на член, описывающий источник инфицированных продуцирующих Т-лимфоцитов. Ингибитор протеаз действует на источник вирусов и, таким образом, появляется в уравнении для инфекционного вируса.

Доступны следующие оценки параметров:

- уровень вирусной активности $k \sim 3.43 \times 10^{-5}$ вирион/мл: [49]
- скорость гибели инфекционных клеток $\delta \sim 0.5$ 1/день: [50]
- продукция вируса разорвавшейся клеткой $N \sim 480$ вирион/клетка: [50]
- скорость удаления вируса $c \sim 3$ 1/день: [50]
- источник Т-клеток $s = 0 - 10$ клетка/мм³/день: [51]
- скорость гибели клеток-мишеней $d_T \sim 0.03$ 1/день: [52]

В работе [22] получено условие, при выполнении которого лекарственная терапия оказывается достаточно сильной, чтобы уничтожить вирус (точнее,

свести его численность ниже обнаружимого уровня). Кроме того получены условия, когда система имеет дополнительное стационарное состояние в положительной области, которое соответствует хроническому течению заболевания. Доказано, что в положительной области оно является устойчивым, и в этом случае незараженного стационарное состояние теряет устойчивость.

Иногда для описания временной задержки между заражением клетки и началом синтеза вирусов в модель введено запаздывание. Включение такого рода запаздывания влияет на значения времен полужизней продуцирующих зараженных клеток и вирусов. Так, в работе [53] показано, что для правильного определения времени полужизни свободного вируса в экспериментах с возмущением системы медикаментами необходимо учитывать задержку. Впрочем, данное усложнение модели имеет смысл только если лекарство не описано как идеальное (100% эффективности). В работе [54] показано, что в противном случае введение запаздывания не влияет на оценку скорости разрушения продуцирующих Т-клеток.

В модели работы [53] учитывается внутриклеточная задержка и сделано предположение, что поколение синтезирующих вирус клеток в момент времени t является результатом заражения клеток-мишеней в момент времени $t - \tau$; параметр запаздывания τ считается постоянным. Кроме этого сделано допущение, что количество здоровых клеток не меняется.

Точное значение задержки неизвестно, но по оценкам, проведенным в работе [54], оно составляет от 1 до 1.5 дней.

Скорость уменьшения концентрации вируса в плазме зависит от эффективности терапии, скорости гибели продуцирующих клеток и времени запаздывания. Таким образом, главной целью анализа подобных моделей является количественное описание эффекта указанной зависимости в терминах экспериментально измеряемых параметров.

Глава 1

Оценка эффективности терапии в математической модели глиомы

Задача выбора оптимальной терапии описывается с помощью нелинейных уравнений. Это является причиной того, что их решение не может быть найдено аналитически. Использование численного аналога указанных методов также сопряжено с трудностями, когда в задаче возникают фазовые ограничения, связанные с биологическим смыслом задач. Поэтому во многих случаях оказывается полезным указать разброс значений критерия оптимальности математической модели.

В данной главе предлагается способ нахождения верхней и нижней оценок функционала качества терапии на примере математической модели глиомы.

1.1 Распределенная математическая модель

Рассмотрим следующую математическую модель лечения раковой опухоли, в которой учитывается концентрация раковых клеток, концентрация здоровых клеток и концентрация лекарства. Пусть $c(x, t)$ — плотность в точке $x \in \mathbb{D}$ в момент времени t раковых клеток, $h(x, t)$ — концентрация лекарственного средства в точке $x \in \mathbb{D}$ в момент времени t . \mathbb{D} — ограниченная область в R^m , $m = 2, 3$ с гладкой границей Γ . Рассмотрим следующую начально-краевую задачу:

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = f_1(c(x,t)) + A_\alpha c(x,t) - k_1 c(x,t)g(h), \\ \frac{\partial h(x,t)}{\partial t} = -\gamma h(x,t) + A_{\alpha_h} h(x,t) + u(x,t). \end{cases} \quad (1.1)$$

$$0 < t \leq T; \quad x \in \mathbb{D} \in \mathbb{R}^{\neq}.$$

В качестве области \mathbb{D} предлагается рассматривать квадрат со стороной a .

Заданы начальные условия:

$$c(x, 0) = c_0(x) > 0, \quad h(x, 0) = 0;$$

и краевые условия двух типов:

$$\left. \frac{\partial c(x, t)}{\partial \nu} \right|_{\Gamma} = 0, \quad \left. \frac{\partial h(x, t)}{\partial \nu} \right|_{\Gamma} = 0; \quad (1.2)$$

или

$$c(x, t)|_{\Gamma \times (0, T]} = 0, \quad \left. \frac{\partial h(x, t)}{\partial n} \right|_{\Gamma \times (0, T]} = 0. \quad (1.3)$$

Здесь ν — внешняя нормаль к области \mathbb{D} .

Сформулируем физический смысл выписанных уравнений.

Первое уравнение системы (1.1) описывает динамику числа злокачественных клеток. Первый член описывает рост числа клеток по закону Гомперца $f_1() = \rho_i(1 - \beta_i \ln)$, ≥ 0 , второй — процесс нелинейной диффузии злокачественных клеток, в котором коэффициент «проводимости» пропорционален их количеству в степени 2α , третий — воздействие лекарственного средства.

Обычно в качестве законов пролиферации рассматривается закон Гомперца (логарифмический):

$$f_i(v) = \rho_i v(1 - \beta_i \ln v), \quad v \geq 0,$$

или логистический закон:

$$f_i(v) = \rho_i v(1 - \beta_i v), \quad v \geq 0.$$

Оба закона обладают одинаковыми качественными свойствами насыщения (предела при $v \rightarrow \infty$). Отличие имеется в динамике при малых значениях переменной v . Для закона Гомперца скорость роста при $v = 0$ является бесконечной, в то время как в случае логистического закона эта скорость конечна. Поэтому, с нашей точки зрения, закон Гомперца более подходит для

описания таких инвазивных опухолей, каковыми являются глиомы.

Второе уравнение системы (1.1) описывает динамику количества лекарственного средства и его убыль в результате взаимодействия с злокачественными клетками. Третий член описывает диффузию лекарства.

Оператор A_α является оператором диффузии и задаётся следующим образом:

$$A_\alpha c(x, t) := \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D(x) (c(x, t))^{2\alpha} \cdot \frac{\partial c(x, t)}{\partial x_i} \right).$$

Параметр α определяет степень нелинейности диффузии. Выбор нелинейной диффузии в данном случае связан с тем, что раковые клетки мозга отличаются большой подвижностью. При $\alpha = 0$ оператор диффузии становится обычным оператором второй производной: $\Delta c(x)$, или в условиях неоднородности коэффициента диффузии: $\nabla d_c(x) \nabla c(x)$.

$d_c(x)$ — функция коэффициента диффузии, принимающая два значения: d_g в «серой» области, где расположены тела глиальных клеток, которую мы обозначим \mathbb{G} , и d_w в «белой» области \mathbb{W} , где расположены аксоны. Скорость химических реакций во второй области всегда выше, чем в первой, поэтому $d_g < d_w$.

Таким образом, коэффициент диффузии зависит от пространственной переменной x :

$$d_c(x) = \begin{cases} d_g, & \text{если } x \in \mathbb{G}, \\ d_w, & \text{если } x \in \mathbb{W}. \end{cases}$$

Оператор A_{α_h} описывает диффузию лекарства и задаётся следующим образом:

$$A_{\alpha_h} h(x, t) := d_h \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left((h(x, t))^{\alpha_h} \cdot \frac{\partial h(x, t)}{\partial x_i} \right).$$

При $\alpha_h = 0$ диффузия лекарства записывается так: $A_{\alpha_h} h(x, t) = d_h \Delta h(x, t)$.

$u(x, t)$ — функция управления, характеризующая изменение концентрации лекарственного средств в точке $x \in D$ за единицу времени.

Рассмотрим три различных способа задания управляющей функции:

1. $u(x, t) = u(t)$, для $\forall x \in \mathbb{D}$,
2. $u(x, t) = \chi(x)u(t)$, где

$$\chi(x) = \begin{cases} 1, & \text{в квадрате со стороной } R \text{ с центром в точке } x^*, \\ 0, & \text{вне квадрата.} \end{cases}$$

3. $u(x, t) = \delta(x - x^*)u^*(t)$, $x^* = (x_1^*, x_2^*)$.

Зададим ограничение на разовую дозу:

$$0 \leq u(t) \leq q. \quad (1.4)$$

Здесь δ — дельта функция Дирака, $q > 0$ — константа.

Зададим интегральное ограничение на суммарное количество лекарственного средства, которое может быть использовано в течение всего процесса лечения:

$$\int_0^T \int_{\mathbb{D}} h(x, t) dx dt \leq Q_0. \quad (1.5)$$

$Q_0 > 0$ — константа, означающая ограничение на количество используемого лекарства вообще, на всем промежутке времени лечения.

$G(h)$ — функция терапии, характеризующее интенсивность воздействия лекарственного средства на злокачественные клетки. Далее положим, что $G(h) > 0$, $G(0) = 0$, $G(h)$ — монотонно возрастающая функция, такая что $G'(h) > 0$, $h > 0$; $G''(h) < 0$, $h > 0$ (т.е. вогнутая). Типичный пример такой функции $G(h) = \frac{h}{A+h}$. (пусть $A = 1$)

γ и d_h — коэффициенты диссипации и диффузии лекарства.

Не умаляя общности, далее полагаем, что $c(x, t) \geq 1$, $n(x, t) \geq 1$, для любого $x \in D$.

Поставим следующую задачу поиска оптимального управления:

найти функцию $u(t) \in L_\infty$, удовлетворяющую ограничению $0 \leq u(t) \leq q$ таких, что

$$\int_0^T \int_D h(x, t) dx dt \leq Q_0$$

при которой функционал задачи

$$\Phi(u, T) = \int_D \ln c(x, T) dx := \overline{\ln c(T)} \quad (1.6)$$

достигал бы своей нижней грани.

Здесь T — заданный фиксированный момент времени.

Нелинейность функций развития и диффузии в модели не позволяет решать задачу способами, разработанными для распределённых задач оптимального управления ([8]). Использование численного аналога таких методов, как построение функции Гамильтона-Якоби-Беллмана, применение принципа максимума Понтрягина, метода моментов, метода множителей Лагранжа сопряжено с вычислительными и алгоритмическими трудностями. Несмотря на значительный прогресс, который совершила математическая наука в решении оптимизационных задач, поиск оптимальных стратегий для нелинейных уравнений параболического типа остаётся трудно разрешимой задачей. Не всегда удаётся найти такую функцию управления (функцию ввода лекарства), при которой функционал оптимальности (критерий качества лечения) будет принимать минимальные значения.

Идея данной работы заключается в том, чтобы оценить функционал (1.6) снизу, то есть найти такую функцию от времени, которая была бы максимально близкой к функции критерия качества от времени и приближалась бы к ней снизу (то есть, получить оценку снизу для критерия качества). Оценкой сверху будет значение функционала при любом неоптимальном управлении, так как любая другая стратегия лечения будет давать для каждого момента времени значение критерия качества большее, чем оптимальное. То есть, за-

дав стратегию управления, оптимальную в более узком классе функций, чем допускает задача, получим оценку сверху функционала.

Кроме того, представляется полезным для заданного общего времени лечения заранее знать, в каком интервале находится минимальное количество больных клеток в конце терапии. Поиску нижней и верхней границы интервала, в котором находятся минимальные значения критерия качества лечения, посвящена данная глава.

Отличительной особенностью представленной модели от подобных, предложенных, например, в [21], является нелинейность диффузии и отдельное уравнение на динамику лекарственного средства. Кроме того в качестве функции пролиферации была выбрана логарифмическая функция. Задача была сформулирована научным руководителем Александром Сергеевичем Братусем и впервые решалась автором. На базе проделанной работы были написаны две публикации [57], [58].

Итак, нам требуется обеспечить минимум функционала $\Phi(u, T)$ (1.6) на решениях уравнения (1.1) при ограничениях на искомую функцию $u(x, t)$ (1.5), (1.4). Пусть $\inf_{u \in \mathbb{U}} \Phi(u, T) = \Phi(u^*, T) := \Phi^*(T)$, где \mathbb{U} — множество допустимых стратегий. Следуя указанной идее работы, найдем такие $\underline{\Psi}$ и $\overline{\Psi}$, скорее всего, зависящие от продолжительности лечения T , что

$$\underline{\Psi}(T) \leq \Phi^*(T) \leq \overline{\Psi}(T).$$

Верхняя оценка будет получена при помощи численного поиска оптимального решения.

1.2 Предварительные сведения

Класс функций

В общем случае предполагается, что функции $c(x, t) \geq 0$, $n(x, t) \geq 0$, $h(x, t) \geq 0$, $x \in D$, $t > 0$. Кроме того функция $c(x, t)$ такова, что при каждом

фиксированном значении t , как функция переменных $x \in D$, функция $c^\alpha(x, t)$ принадлежит пространству Соболева $W_2^1(\mathbb{D})$. Это означает, что

$$\|v^\alpha\|_{W_2^1}^2 = \int_{\mathbb{D}} (c^\alpha)^2 dx + \sum_{k=1}^2 \int_{\mathbb{D}} \left(\frac{\partial c^\alpha}{\partial x_k} \right)^2 dx < +\infty.$$

Для функции $h(x, t)$ предполагается, что при каждом фиксированном t она принадлежит пространству $W_2^1(\mathbb{D})$.

При каждом фиксированном $x \in \mathbb{D}$, функции $c(x, t)$ и $h(x, t)$ — гладкие функции переменной t .

Неравенство Йенсена для выпуклых и вогнутых функций

Пусть f — выпуклая [вогнутая] функция, тогда

$$f \left(\int_D \lambda(x) u(x) dx \right) \leq [\geq] \int_D \lambda(x) f(u(x)) dx, \quad \lambda(x) \geq 0, \quad \int_D \lambda(x) dx = 1 \quad (1.7)$$

В качестве функции $\lambda(x)$, например, можно взять функцию $\lambda(x) = \frac{1}{S}$, где S — площадь области D .

Формула Гаусса-Остроградского в одном специальном случае

$$\begin{aligned} \int_D \frac{1}{v} A_\alpha(v) dx &= \int_D \frac{1}{v} \sum_{k=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_k} \left(c^{2\alpha} \frac{\partial v}{\partial x_k} dx \right) = \\ &= \int_\Gamma v^{2\alpha-1} \sum_{k=1}^2 \frac{\partial v}{\partial x_k} \cos(n, x_k) ds + \sum_{k=1}^2 \int_D v^{2\alpha-2} \left(\frac{\partial v}{\partial x_k} \right)^2 \end{aligned}$$

Так как

$$\sum_{k=1}^2 \frac{\partial v}{\partial x_k} \cos(n, x_k) = \frac{\partial v}{\partial n}, \quad \text{где } n \text{ — нормаль к } \Gamma;$$

$$\sum_{k=1}^2 \int_D v^{2\alpha-2} \left(\frac{\partial v}{\partial x_k} \right)^2 = \frac{1}{\alpha^2} \sum_{k=1}^2 \left(\frac{\partial}{\partial x_k} v^\alpha \right)^2,$$

получим равенство

$$\int_D \frac{1}{v} A_\alpha(v) dx = \int_\Gamma v^{2\alpha-1} \frac{\partial v}{\partial n} ds + \frac{1}{\alpha^2} \sum_{k=1}^2 \int_D \left(\frac{\partial}{\partial x_k} v^\alpha \right)^2 dx. \quad (1.8)$$

Далее,

1. если $v|_\Gamma = 0$ ($\alpha > \frac{1}{2}$) или $\frac{\partial v}{\partial n}|_\Gamma = 0$, то первый член в (1.8) пропадает;
2. если $v(x, t)$ обращается в ноль в какой-либо точке (x, t) , $x \in D$, $t \geq 0$, то второй член формулы (1.8) ограничен при условии, что функция $v^\alpha \in W_2^1(\mathbb{D})$

Неравенство Фридрикса и Пуанкаре

Пусть функция $u(x) \in W^1(\mathbb{D})$. Справедливы следующие неравенства:

$$\int_{\mathbb{D}} u^2 dx \leq c_1 \int_{\mathbb{D}} \sum_{k=1}^2 \left(\frac{\partial u}{\partial x_k} \right)^2 dx + c_2 \int_\Gamma u^2(s) ds \quad (1.9)$$

(неравенство Фридрикса)

$$\int_{\mathbb{D}} u^2 dx \leq c_1 \int_{\mathbb{D}} \sum_{k=1}^2 \left(\frac{\partial u}{\partial x_k} \right)^2 dx + c_2 \left(\int_{\mathbb{D}} u(s) \right)^2 ds \quad (1.10)$$

(неравенство Пуанкаре)

Здесь $u(s)$ —функция на границе $\Gamma = \delta\mathbb{D}$, c_1, c_2 — положительные константы.

Доказательства неравенств и значения постоянных c_1, c_2 есть в [3, гл18]

Важно отметить, что значения постоянных c_1, c_2 не зависят от выбора функции $u(s)$, а зависят лишь от геометрии области \mathbb{D} .

Если $u|_\Gamma = 0$, то в неравенстве (1.9) пропадает второй член.

Если \mathbb{D} — квадрат со стороной l , то в [2] показано, что в этом случае $c_1 = \frac{2l^2}{\pi^2}$, $c_2 = \frac{2l}{\pi}$ в неравенстве Фридрикса, и $c_1 = l^2$, $c_2 = \frac{1}{l^2}$ в неравенстве Пуанкаре. Там же сказано, что последний результат можно улучшить.

Анализ предельного поведения решения уравнения Риккати

Уравнение Риккати

$$\frac{dz}{dt} = a_1 + a_2z + a_3z^2 = p(z), \quad z(0) = z_0 \quad (1.11)$$

не решается в квадратурах.

Рассмотрим предельное поведение решения того уравнения.

Если $p(z) > 0$ для $\forall z$, то для любых $z(0)$ решение $z(t)$ возрастает с увеличением времени t .

Если существуют такие z_1 и z_2 , что $p(z_i) = 0$, причем $p(z) > 0$, $z > z_2$ и $p(z) > 0$, $z < z_1$, то положение z_2 неустойчивое, а положение z_1 будет неустойчивым. Причем область притяжения аттрактора z_1 это область $z < z_2$. То есть при любых начальных данных z_0 из этой области мы в пределе ($t \rightarrow \infty$) попадём в положение равновесия z_1 .

В случае, когда $p(z) < 0$ для $\forall z$, то решение $z(t)$ убывает.

Если же реализуется случай $p(z) < 0$ для $\forall z$, то аттрактором является положение равновесия $z = z_2$ с бассейном притяжения $z > z_1$.

Свойства спектра и полноты собственных функций задачи на собственные значения

Краевая задача на собственные значения:

$$\Delta \Psi(x) = -\lambda \Psi(x), \quad x \in \mathbb{D}, \quad \left(\frac{\partial \Psi}{\partial n} \right)_{\Gamma} = 0 \quad (1.12)$$

Известно, что эта задача имеет полную систему собственных функций в пространстве $W_2^1(\mathbb{D})$ [3]:

$$\Psi_0(x) = \frac{1}{\sqrt{S}}, \quad \Psi_k(x) \in W_2^1(D), \quad k = 1, 2, \dots, \quad S = |\mathbb{D}|$$

Причём система $\{\Psi_k(x)\}_{k=0}^{\infty}$ является ортонормальной

$$(\Psi_k(x), \Psi_j(x)) = \int_{\mathbb{D}} \Psi_k(x) \Psi_j(x) dx = \delta_{k,j}.$$

$\delta_{k,j}$ —символ Кронекера.

Соответствующие собственные значения образуют возрастающую последовательность

$$0 = \lambda_0 < \lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \dots \leq \lambda_k \leq \dots \quad \lambda_k \rightarrow +\infty, \text{ при } k \rightarrow +\infty.$$

При этом, поскольку собственное значение $\lambda_0 = 0$, $\Psi_0(x) = \text{const}$, из условия ортонормальности следует, что $\Psi_0(x) = \frac{1}{\sqrt{S}}$, где S — площадь области \mathbb{D} .

1.3 Нижняя оценка критерия оптимальности терапии

Для функции $f \in L_1(\mathbb{D})$ введём следующее обозначение:

$$\bar{f} := \int_{\mathbb{D}} f(x) dx.$$

Найдем аналитическую оценку снизу функционала (1.6) для системы уравнений (2.1) с заданными граничными и начальными значениями (2.2), (1.3).

Управление определяется одним из трёх способов:

1. $u(x, t) = u(t)$,
2. $u(x, t) = \chi(x)u(t)$,
3. $u(x, t) = \delta(x - x^*)u^*(t)$.

с ограничениями (1.4) и (1.5).

Нижняя оценка критерия с учётом ограничения на разовую дозу лекарственного средства

Лемма 1.1. Для управления вида $u(x, t) = u(t)$ верно $\bar{h} \leq \frac{Sq}{\gamma}$,
 для управления вида $u(x, t) = \chi(x)u(t)$ верно $\bar{h} \leq \frac{R^2q}{\gamma}$,
 для управления вида $u(x, t) = \delta(x - x^*)u^*(t)$ верно $\bar{h} \leq \frac{q}{\gamma}$.

А интегральное ограничение будет иметь смысл (не будет избыточным), если

$$Q_0 \leq \frac{Sq}{\gamma^2} (T\gamma + e^{-\gamma T} - 1) \leq \frac{SqT^2}{2}$$

или

$$Q_0 \leq \frac{R^2q}{\gamma^2} (T\gamma + e^{-\gamma T} - 1) \leq \frac{R^2qT^2}{2}$$

или

$$Q_0 \leq \frac{q}{\gamma^2} (T\gamma + e^{-\gamma T} - 1) \leq \frac{qT^2}{2}.$$

Доказательство. Интегрируя третье уравнение системы (2.1) по \mathbb{D} , получим:

$$\frac{d\bar{h}(t)}{dt} = -\gamma\bar{h}(t) - \epsilon\bar{c}h(t) + \bar{u}(t), \quad \bar{h}(0) = 0.$$

Поскольку $\bar{c}h(t) \geq 0$, а также $\bar{u}(t) \leq Sq$, или $\bar{u}(t) \leq R^2q$, или $\bar{u}(t) \leq q$ (R — длина стороны квадрата, внутри которого применяется лечение, S — площадь области моделирования) в зависимости от выбора функции лечения, получаем (используя Лемму из [3, с. 11])

$$\bar{h}(t) \leq \int_0^t e^{-\gamma(t-s)} Sq ds = \frac{q}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) \leq \frac{Sq}{\gamma},$$

или

$$\bar{h}(t) \leq \int_0^t e^{-\gamma(t-s)} R^2q ds = \frac{q}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) \leq \frac{R^2q}{\gamma},$$

или

$$\bar{h}(t) \leq \int_0^t e^{-\gamma(t-s)} q ds = \frac{q}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) \leq \frac{q}{\gamma}.$$

Теперь интегрируем по временному интервалу: $Q_0 = \int_0^T \bar{h}(t) dt$.

Невырожденное интегральное ограничение должно удовлетворять следующему условию (для первого типа управления):

$$Q_0 \leq \int_0^T \frac{Sq}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) dt = \frac{Sq}{\gamma^2} (-1 + e^{-\gamma T} + T\gamma) \leq \frac{SqT^2}{2},$$

если γ достаточно мало. Для остальных двух случаев аналогичные выкладки полностью доказывают лемму. \square

Лемма 1.2. Пусть функция $f : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$ вогнутая, тогда

$$\overline{f(h)} \leq Sf \left(\frac{\bar{h}}{S} \leq S \sup_{t \in [0, T]} f \left(\frac{\bar{h}(t)}{S} \right) \right),$$

если при этом f неубывающая функция, тогда

$$\overline{f(h)} \leq Sf \left(\frac{q}{S\gamma} \right).$$

Здесь S — площадь области, по которой происходит интегрирование.

Доказательство. Для вогнутой функции справедливо неравенство Йенсена в форме

$$f \left(\int_{\mathbb{D}} \lambda(x) h(x) dx \right) \geq \int_{\mathbb{D}} \lambda(x) f(h(x)) dx$$

если $\lambda(x) \geq 0$ и $\int_{\mathbb{D}} \lambda(x) dx = 1$.

В нашем случае $f \left(\frac{\bar{h}}{S} \right) = f \left(\frac{1}{S} \int_{\mathbb{D}} h(x) dx \right) \geq \int_{\mathbb{D}} f(h(x)) dx = \frac{1}{S} \overline{f(h)}$. \square

Введём обозначение:

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{q}{\gamma} \right) \text{ для первого типа управления,}$$

$\tilde{k} = kG \left(\frac{R^2 q}{S\gamma} \right)$ для второго типа управления,

$\tilde{k} = kG \left(\frac{q}{S\gamma} \right)$ для третьего типа управления.

Лемма 1.3. Пусть $\ln c \in L_2(\mathbb{D})$ в случае, когда $\alpha = 0$, и пусть в случае $\alpha > 0$

$$c^\alpha(x, t) \in W_1^2(\mathbb{D}), \quad \int_{\mathbb{D}} \ln c(x, t) dx < \infty,$$

S —площадь области \mathbb{D} , k — некоторая константа, характеризующая скорость смерти раковых клеток от лекарства.

Тогда справедливы следующие оценки:

- для краевых условий (1.3) и (1.3)

$$\frac{d\overline{\ln c}}{dt} \geq S(\rho - \tilde{k}) - \rho\beta\overline{\ln c} \quad (1.13)$$

- для краевых условий (1.3) при условии $\alpha > \frac{1}{2}$

$$\frac{d\overline{\ln c}}{dt} \geq S(\rho - \tilde{k}) - \rho\beta\overline{\ln c} + \frac{D_g}{c_1 S \alpha^2} (\overline{\ln c})^2, \quad (1.14)$$

где c_1 — константа из неравенства Фридрикса, зависящая только от области \mathbb{D} .

Доказательство. Разделим первое уравнение системы (2.1) на $c(x, t)$ и проинтегрируем по всей области \mathbb{D} , получим

$$\frac{d\overline{\ln c}}{dt} = \rho(S - \beta\overline{\ln c}) + \int_{\mathbb{D}} \frac{A_\alpha c(x, t)}{c(x, t)} dx - \overline{G(h)}.$$

Сначала оценим

$$\int_{\mathbb{D}} \frac{A_\alpha c(x, t)}{c(x, t)} dx.$$

$$\begin{aligned} \int_{\mathbb{D}} \frac{A_\alpha c(x,t)}{c(x,t)} dx &= \sum_{i=1}^2 \int_{\mathbb{D}} \frac{1}{c(x,t)} \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D(x) c^{2\alpha}(x,t) \frac{\partial c(x,t)}{\partial x_i} \right) dx = \\ &= \sum_{i=1}^2 \int_{\mathbb{D}} \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D(x) c^{2\alpha-1}(x,t) \frac{\partial c(x,t)}{\partial x_i} \right) - \sum_{i=1}^2 \int_{\mathbb{D}} \frac{\partial}{\partial x_i} \frac{1}{c(x,t)} \left(D(x) c^{2\alpha}(x,t) \frac{\partial c(x,t)}{\partial x_i} \right) dx. \end{aligned}$$

Используя формулу Гаусса-Остроградского, докажем, что первое слагаемое исчезает:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^2 \int_{\mathbb{D}} \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D(x) c^{2\alpha-1}(x,t) \frac{\partial c(x,t)}{\partial x_i} \right) &= \\ = \sum_{i=1}^2 \int_{\Gamma} D(x) c^{2\alpha-1}(x,t) \frac{\partial c(x,t)}{\partial x_i} \cos(n, x_i) ds &= 0 \end{aligned}$$

в случае краевых условий

$$\left(\frac{\partial c(x,t)}{\partial n} \right) \Big|_{\Gamma} = \left(\sum_{i=1}^2 \frac{\partial c(x,t)}{\partial x_i} \cos(n, x_i) \right) \Big|_{\Gamma} = 0$$

и в случае краевых условий, если только $\alpha > \frac{1}{2}$

$$(c(x,t)) \Big|_{\Gamma} = 0.$$

Таким образом,

$$\begin{aligned} \int_{\mathbb{D}} \frac{A_\alpha c(x,t)}{c(x,t)} dx &= \sum_{i=1}^2 \int_{\mathbb{D}} D(x) c^{2\alpha-2}(x,t) \left(\frac{\partial c^\alpha(x,t)}{\partial x_i} \right)^2 dx = \\ = \frac{1}{\alpha^2} \sum_{i=1}^2 \int_{\mathbb{D}} D(x) \left(\frac{\partial c^\alpha(x,t)}{\partial x_i} \right)^2 dx &\text{ для } \alpha \neq 0 \text{ и} \end{aligned}$$

$$\int_{\mathbb{D}} \frac{A_\alpha c(x,t)}{c(x,t)} dx = \sum_{i=1}^2 \int_{\mathbb{D}} D(x) \left(\frac{\partial \ln c(x,t)}{\partial x_i} \right)^2 dx.$$

Для обоих случаев краевых условий верно

$$\int_{\mathbb{D}} \frac{A_\alpha c(x,t)}{c(x,t)} dx \geq 0.$$

Теперь, используя оценку Леммы 1.3 и то, что $\overline{G(h)} \geq \tilde{k}S$, мы получаем

неравенство

$$\frac{d\overline{\ln c}}{dt} \geq S(\rho - \tilde{k}) - \rho\beta\overline{\ln c}$$

и это доказывает первое утверждение Леммы.

Для доказательства второго утверждения воспользуемся неравенством Фридрикса:

$$\int_D u^2(x) dx \leq c_1 \sum_{i=1}^2 \int_D \left(\frac{\partial u(x, t)}{\partial x_i} \right)^2 dx + c_2 \int_{\Gamma} u^2(s) ds$$

для любой функции $u \in W_1^2(D)$ и констант c_1, c_2 , зависящих только от области D .

В случае краевых условий (1.3) при $\alpha > \frac{1}{2}$ получаем следующую оценку:

$$\int_D \frac{A_\alpha c(x, t)}{c(x, t)} dx \geq \frac{D_g}{\alpha^2} \sum_D \frac{\partial c^\alpha(x, t)}{\partial x_i} \geq \frac{D_g}{\alpha^2 c_1} \int_D c^{2\alpha}(x, t) dx.$$

Используя неравенство Коши-Буняковского-Шварца, получим

$$\frac{1}{c_1 \alpha^2} \int_D c^{2\alpha}(x, t) dx \geq \frac{1}{S c_1 \alpha^2} \left(\int_D c^\alpha(x, t) \right)^2 \geq \frac{1}{S \alpha^2 c_1} \left(\int_D \ln c(x, t) dx \right)^2$$

□

Теорема 1.1. Для граничных условий (2.2) для любого α и для граничных условий (1.3) для любого $\alpha > \frac{1}{2}$ для функционала (1.6) задачи (2.1) верна следующая оценка:

$$\Phi(u, T) \geq \frac{S(\rho - \tilde{k})}{\rho\beta} (1 - e^{-\rho\beta T}) + \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T},$$

где

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{q}{\gamma} \right) \text{ управления типа } u(x, t) = u(t),$$

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{R^2 q}{S\gamma} \right) \text{ управления типа } u(x, t) = \chi(x)u(t),$$

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{q}{S\gamma} \right) \text{ управления типа } u(x, t) = \delta(x - x^*)u^*(t).$$

Доказательство. Для граничных условий (2.2) для любого α и для граничных условий (1.3) для любого $\alpha > \frac{1}{2}$ для функционала (1.6) задачи (2.1) верно

$$\begin{cases} \frac{\partial \overline{\ln c}}{\partial t} \geq S(\rho - \tilde{k}) - \rho \overline{\ln c}, \\ \overline{\ln c(0)} = \overline{\ln c_0}. \end{cases} \quad (1.15)$$

Решением уравнения будет следующая функция:

$$\overline{\ln c(t)} = \frac{S(\rho - \tilde{k})}{\rho\beta} (1 - e^{-\rho\beta t}) + \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta t}.$$

При $t = T$ получаем оценку функционала задачи.

$$\overline{\ln c(T)} \geq \frac{S(\rho - \tilde{k})}{\rho\beta} (1 - e^{-\rho\beta T}) + \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T}. \quad (1.16)$$

□

Нижняя оценка критерия с учётом интегрального ограничения на суммарное количество лекарственного средства Оценка (1.16) учитывает ограничение на дозу: $u \leq q$. Заметим, что если условие избыточности интегрального ограничения выполняется (как определено в лемме 1.1), то есть, к примеру, для вида управляющей функции с дельта-функцией, если выполнено

$$Q_0 < \frac{q}{\gamma^2} (T\gamma + e^{-\gamma T} - 1),$$

то интегральное ограничение позволяет получить более сильную оценку снизу для функционала качества для небольших значений T .

$$\text{Поскольку } \frac{d\overline{\ln c}}{dt} = \rho(S - \beta\overline{\ln c}) + \int_D \frac{A_{\alpha c}}{c} dx - \overline{G(h)} \geq \rho S - \rho\beta\overline{\ln c} - \overline{G(h)},$$

$$\begin{aligned} \text{мы имеем } \int_0^T \overline{\ln c(t)} dt &\geq \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T} + \frac{S}{\beta} (1 - e^{-\rho\beta T}) - \int_0^T \overline{G(h)} dt \geq \\ &\geq \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T} + \frac{S}{\beta} (1 - e^{-\rho\beta T}) - Q_0 k_1. \end{aligned}$$

Таким образом, получена оценка:

$$\overline{\ln c(T)} \geq \sigma(T) = \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T} + \frac{S}{\beta} (1 - e^{-\rho\beta T}) - Q_0 k_1. \quad (1.17)$$

В изначальной постановке задачи Q_0 не зависит от времени лечения T . Если же задать простую зависимость между временем лечения и допустимой общей дозой лекарства, оценка (1.17) немного преобразится.

Зададим коэффициент $A \geq 1$. Пусть он определяет, во сколько раз интегральное ограничение для времени T меньше, чем растрата лекарства в течение всего времени T с максимально допустимой разовой дозой q :

$$Q_0 = \frac{q}{\gamma^2} (T\gamma + e^{-\gamma T} - 1) \frac{1}{A}.$$

Тогда график оценки $\sigma(T, Q_0(T))$ сначала возрастает, затем убывает и уходит в отрицательную область. Чтобы такого не было, надо определить функцию $Q_0(T)$ следующим образом:

$$Q_0(t) = \begin{cases} Q_0(T) = \frac{q}{\gamma^2} (T\gamma + e^{-\gamma T} - 1) \frac{1}{A}, & \text{при } T \leq T^*, \\ Q_0^* = \frac{q}{\gamma^2} (T^*\gamma + e^{-\gamma T^*} - 1) \frac{1}{A}, & \text{при } T \geq T^*. \end{cases}$$

Здесь T^* — время, при котором график $\sigma(T, Q_0(T))$ достигает своего максимального значения, которое находится из условия $\frac{d\sigma(T, Q_0(T))}{dT} = 0$.

Оценка критерия при $T \rightarrow \infty$.

Введем обозначение для правой части неравенства (1.15):

$$\frac{\partial \overline{\ln c}}{\partial t} \geq S(\rho - k) - \rho \overline{\ln c} = P(\overline{\ln c}).$$

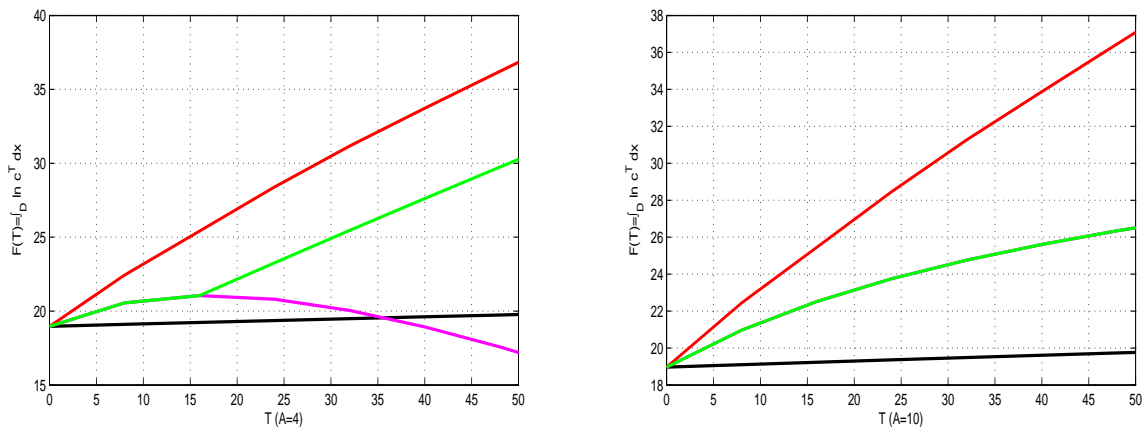


Рис. 1.1. Кривая, проходящая снизу является нижней оценкой, полученной аналитически. Сверху — моделирование, с помощью численно полученного оптимального управления. Оценка, учитывающая интегральное ограничение Q_0 проходит посередине.

Поскольку $P(\overline{\ln c})$ имеет единственную критическую точку, являющуюся устойчивым аттрактором, то $\lim_{T \rightarrow \infty} \Phi(u, T) \geq \frac{S(\rho - \tilde{k})}{\rho\beta}$.

Замечание 1.1. Для предельном по времени значения функционала (1.6) задачи (2.1) верно:

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \Phi(u, T) \geq \frac{S(\rho - \tilde{k})}{\rho\beta}.$$

Перейдём к задаче (2.1) с краевыми условиями (1.3). Для неё получена оценка 2 1.3.

Для упрощения записи введём следующее обозначение: $z = \overline{\ln c}$. Рассмотрим уравнение Риккати

$$\begin{cases} \frac{dz}{dt} = S(\rho - \tilde{k}) - \rho\beta z + \frac{D_g}{c_1 S \alpha^2} z^2 = P(z), \\ \overline{\ln c(0)} = \overline{\ln c_0}. \end{cases} \quad (1.18)$$

Далее, пусть $a_1 := S(\rho - \tilde{k})$, $a_2 := -\rho\beta$, $a_3 := \frac{D_g}{c_1 S \alpha^2} = \kappa^2 > 0$, тогда получим

$$\frac{dz}{dt} = a_1 + a_2 z + a_3 z^2, \quad z(0) = \overline{\ln c_0}.$$

Если $a_2^2 - 4a_1 a_3 < 0$, что соответствует условию

$$h < \rho - \frac{(\tilde{k}\beta)^2}{4\kappa_1^2 S}, \quad (1.19)$$

то $z(t)$ —монотонно возрастает при $t \rightarrow \infty$. Следовательно, $\lim_{t \rightarrow \infty} \overline{\ln c} = \infty$. В этом случае интенсивность терапии, которая характеризуется числом k , недостаточно для стабилизации числа злокачественных клеток, рост которых характеризуется числом r .

Если уравнение $P(z) = 0$ имеет вещественные корни $z_1 < z_2$, то $z = z_1$ и $z = z_2$ являются положениями равновесия системы. Тогда z_2 —неустойчивое положение равновесия (репеллер), а z_1 —устойчивый аттрактор с бассейном притяжения $z < z_2$.

То есть при любых начальных данных $z(0) < z_2$ при стремлении $t \rightarrow \infty$ решение уравнения (1.18) стремится к точке z_1 .

Если корень z_1 неотрицателен, то выполняется неравенство

$$\rho - \frac{(\tilde{k}\beta)^2}{4\kappa_1^2 S} < \tilde{k} < \rho, \quad (1.20)$$

и в этом случае

$$\Phi_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} \overline{\ln c(t)} \geq z_1 = \frac{\rho\beta - \sqrt{(r\beta)^2 - 4\kappa_1^2 S(\rho - \tilde{k})}}{2\kappa_1^2}$$

при условии, что начальные данные уравнения (1.18) находятся в области притяжения аттрактора z_1 , то есть

$$\overline{\ln c_0} < z_2 = \frac{r\beta + \sqrt{(r\beta)^2 - 4\kappa_1^2 S(\rho - \tilde{k})}}{2\kappa_1^2}.$$

Если же $z_1 < 0$, то тогда $\tilde{k} > \rho$. В этом случае величина Φ_∞ будет характеризоваться числом, логарифм которого меньше нуля, то есть достаточно малым числом. Это объясняется тем, что эффективность терапии (число \tilde{k}) больше, чем скорость воспроизводства злокачественных клеток (число ρ).

В итоге, выделено три случая:

1. Если выполняется условие (2.3), то нижняя грань функционала растет

с увеличением времени. Это значит, что интенсивность терапии недостаточна для стабилизации числа раковых клеток.

2. Если выполняется условие (1.20), то нижняя грань в пределе стабилизируется на некотором уровне.
3. Если выполняется условие $\tilde{k} > \rho$, то нижняя грань функционала также стабилизируется, но на более низком уровне, чем во втором случае.

С точки зрения здравого смысла и опыта, реалистичным представляется лишь второй случай. Отметим, что первый случай излишне пессимистичен, а третий — в такой же мере оптимистичен.

Проследим влияние коэффициента $\kappa_1^2 = d_1 \frac{c_1}{\alpha^2} S$, связанного с диффузией клеток (пространственный эффект) на значение параметра k , характеризующего эффективность терапии.

Если коэффициент d_1 достаточно мал в сравнении с величиной $k\beta$, то левая часть неравенства (1.20) становится отрицательной и неравенство (1.20) превращается в неравенство $\tilde{k} < \rho$.

С увеличением значения диффузии d_1 ограничение на нижнее значение величины k в неравенстве (1.20) становится существенным. Таким образом, с увеличением коэффициента диффузии должна увеличиваться и интенсивность терапии. Это заключение вполне согласуется с общепринятыми представлениями и подтверждает разумность принятой модели.

Отметим, что полученные в этом пункте результаты касаются предельного случая $t \rightarrow \infty$. В случае конечного времени $t = T$ необходимо решать задачу (1.18).

С другой стороны предельные оценки важны, поскольку позволяют оценить влияние такого важного параметра, как величина $\tilde{k} = \max_{0 \leq t \leq T} k \overline{G(h)}$, характеризующая максимальную интенсивность управления.

1.4 Верхняя оценка критерия оптимальности терапии

Если $\varepsilon = 0$, $\alpha_h = 0$, то второе уравнение системы (2.1) имеет решение, выписываемое таким образом:

$$h(x, t) = \sum_{i=1}^{\infty} h_k(t) \psi_k(x), \quad x \in \mathbb{D}$$

где $\psi_{k \in \mathbb{N}_+}$ собственные функции оператора Лапласа с краевыми условиями Неймана на границе области \mathbb{D} .

Домножим для каждого индекса k второе уравнение системы (2.1) на ψ_k , проинтегрируем по пространству и учтем, что собственные функции являются ортогональными. Тогда получим:

Для управления типа $u(x, t) = \delta(x^*)u(t)$:

$$\frac{dh_k(t)}{dt} = -(\gamma_h + d_2 \lambda_k) h_k(t) + \psi_k(x^*) u(t), \quad h_k(0) = 0, \quad \text{для } k = 0, 2, \dots$$

Отсюда

$$h_k(t) = \int_0^t e^{-(\gamma_h + d_2 \lambda_k)(t-\tau)} \psi_k(x^*) u(\tau) d\tau$$

и, наконец,

$$h(x, t) = \sum_{k=0}^{\infty} \left(\int_0^t e^{-(\gamma_h + d_2 \lambda_k)(t-\tau)} \psi_k(x^*) u_s(\tau) d\tau \right) \psi_k(x).$$

Поскольку $\int_{\mathbb{D}} \psi_0(x) \psi_k(x) dx = 0$ для $\forall k \in \mathbb{N}$ и $\psi_0 = \frac{1}{\sqrt{S}}$, $\lambda_0 = 0$, то

$$\int_0^T \int_{\mathbb{D}} h(x, t) dx dt = \int_0^T \int_0^t \left(e^{-\gamma_h(t-\tau)} u(\tau) d\tau \right) dt = Q_0. \quad (1.21)$$

Для управления типа $u(x, t) = u(t)$:

$$\frac{dh_0(t)}{dt} = -(\gamma_h + d_2\lambda_k)h_0(t) + \sqrt{S}u(t), \quad h_0(0) = 0,$$

$$\frac{dh_k(t)}{dt} = -(\gamma_h + d_2\lambda_k)h_k(t), \quad h_k(0) = 0, \quad \text{для } k = 1, 2 \dots$$

Отсюда

$$\int_0^T \int_0^t e^{-\gamma_h(t-\tau)} u(\tau) d\tau dt \sqrt{S} = Q_0. \quad (1.22)$$

Для управления типа $u(x, t) = \chi_R(x, x^*)u(t)$:

$$\frac{dh_k(t)}{dt} = -(\gamma_h + d_2\lambda_k)h_k(t) + \int_{\mathbb{O}_R} \psi_k(x^*) dx u(t), \quad h_k(0) = 0, \quad \text{для } k = 0, 2 \dots$$

Отсюда

$$\int_0^T \int_0^t e^{-\gamma_h(t-\tau)} u(\tau) d\tau dt \frac{R^2}{\sqrt{S}} = Q_0. \quad (1.23)$$

Переобозначим для всех трёх случаев управление Q_0 так, чтобы было верно:

$$\int_0^T \int_0^t e^{-\gamma_h(t-\tau)} u(\tau) d\tau dx = \widetilde{Q}_0$$

То есть $\widetilde{Q}_0 = Q_0$, $\widetilde{Q}_0 = \sqrt{S}Q_0$ или $\widetilde{Q}_0 = \frac{\sqrt{S}}{R^2}Q_0$. И вернём старое обозначение, заменив \widetilde{Q}_0 на Q_0 .

Для случая $\alpha_h > 0$ формулы (1.21), (1.22), (1.23) остаются верны, поскольку (по формуле Остроградского-Гаусса)

$$\sum_{i=1}^2 \int_{\mathbb{D}} \frac{\partial}{\partial x_i} \left(h^{\alpha_h}(x, t) \frac{\partial h(x, t)}{\partial x_i} \right) = \sum_{i=1}^2 \int_{\Gamma} h^{\alpha_h}(x, t) \frac{\partial h(x, t)}{\partial x_i} \cos(n, x_i) ds = 0,$$

благодаря тому, что h удовлетворяет краевым условиям Неймана.

Управление в классе кусочно-постоянных функций Функция изменения концентрации лекарства в организме выглядит следующим образом:

$$h(x, t) = \sum_{k=0}^{\infty} \left(\int_0^t e^{-(\gamma+d\lambda_k)(t-\tau)} \sum_{s=1}^m \Psi_k(x_s) u_s(\tau) d\tau \right) \Psi_k(x)$$

В нашей задаче ограничение на интегральную дозу лекарства взято в виде неравенства (1.5), тем не менее, в (1.5) и в (1.21) можно перейти к равенству. Это следует из вида функции терапии $G(h)$ в системе (2.1), которая является возрастающей, непрерывной, а также следует из отсутствия заложенного в модели отрицательного влияния лекарства на организм (на функционал качества). Таким образом, можно сделать вывод, что чем больше лекарства в рамках допустимых норм будет введено, тем лучше:

$$Q_0 = \int_D \int_T h(x, t) dx dt = \int_0^T \int_0^t e^{-\gamma(t-\tau)} \sum_{s=1}^m u_s(\tau) d\tau. \quad (1.24)$$

Перейдем в класс кусочно-постоянных управлений, поскольку искать оптимальное управление мы будем численно.

Разобьем отрезок $[0, T]$ на $N + 1$ части равной длины $\frac{T}{N}$, отдельные части обозначим как $\tilde{\delta}t_j$. Далее, обозначим в каждый момент времени расходуемое лекарство как U_j , $j = 1, 2 \dots N$: $U_j = \sum_{i=1}^m u_i^j$, где m — это количество точек, в которые вводится лекарство. Пусть на всём отрезке времени $\tilde{\delta}t_j$ значение U_i будет постоянным - и так для всех j .

Итак, ищем оптимальную стратегию на гиперповерхности в пространстве

$$(U_1 \times U_2 \times \dots \times U_N).$$

После пересчета интеграла (1.24) с учетом вышеописанных допущений, по-

лучим уравнение

$$Q_0 = \sum_{j=1}^N U_j Q_j \frac{1}{\gamma^2}. \quad (1.25)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} Q_1 = R + R_1^+ (R_2^- + \dots + R_N^-); \\ Q_2 = R + R_2^+ (R_3^- + \dots + R_N^-); \\ \dots \\ Q_N = R. \end{array} \right. \quad \text{где} \quad \begin{array}{l} R = \gamma \tilde{\delta} t - 1 + e^{-\gamma \tilde{\delta} t}; \\ R_I^- = (e^{\gamma \tilde{\delta} t} - 1) e^{-\gamma T_I}; \\ R_I^+ = (e^{\gamma \tilde{\delta} t} - 1) e^{+\gamma T_{I-1}}. \end{array}$$

$$U_i \in \left[0, \min\left\{q, \frac{Q_0}{Q_i \gamma^2}\right\} \right].$$

Обозначим $U_i^{max} := \frac{Q_0}{Q_i \gamma^2}$. Например, в случае $N = 3$ поверхность, точка (U_1, U_2, U_3) является таким управлением:

$$u = \begin{cases} U_1, & \text{при } t \in (0, \tilde{\delta} t); \\ U_2, & \text{при } t \in (\tilde{\delta} t, 2\tilde{\delta} t); \\ U_3, & \text{при } t \in (2\tilde{\delta} t, T); \end{cases}$$

Поверхность, по которой ищется оптимальная точка (U_1, U_2, U_3) , выглядит как на рис. 1.2:

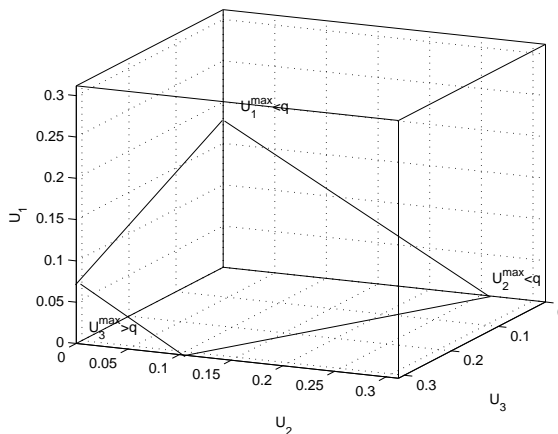


Рис. 1.2. Поверхность в системе координат управления: $U_1^{max} < U_2^{max} < U_3^{max}$; $q = 0.312$.

Далее, разобьём каждый отрезок $[0, \min\{q, U_i^{max}\}]$ на M частей и переберем все возможные комбинации для $N - 1$ координат управления. Последнюю координату найдем из условия принадлежности гиперплоскости $Q_0 = \sum_{j=1}^N U_j Q_j \frac{1}{\gamma^2}$. Таким образом, мы вынуждены перебрать $(N - 1)^M$ управлений и выбрать из них то, которое обеспечивает минимум функционала $\int \ln c^T(x) dx$. В случае, когда $Q_0 = Q$ оптимальной будет точка, единственная на этой поверхности, попадающая под условие $U_i \leq q$:

$$u(x, t) = q \text{ или } (q, q, \dots, q).$$

Для численного интегрирования системы был использован Метод Дюфорты-Франкеля:

Шаг 1:

$$\frac{h_{i,j}^{n+1} - h_{i,j}^n}{\Delta t} = -\gamma h_{i,j}^n + \varepsilon h_{i,j}^n c_{i,j}^n + d \left(\frac{h_{i+1,j}^n - 2h_{i,j}^n + h_{i-1,j}^n}{(\Delta x)^2} + \frac{h_{i,j+1}^n - 2h_{i,j}^n + h_{i,j-1}^n}{(\Delta y)^2} \right) + u(x, t)$$

$$\begin{aligned} \frac{c_{i,j}^{n+1} - c_{i,j}^n}{\Delta t} = & \rho c_{i,j}^n (1 - \beta \ln c_{i,j}^n) + D_{i,j} \left((c_{i+\frac{1}{2},j}^n)^{2\alpha} \frac{c_{i+1,j}^n - c_{i,j}^n}{(\Delta x)^2} + (c_{i-\frac{1}{2},j}^n)^{2\alpha} \frac{c_{i-1,j}^n - c_{i,j}^n}{(\Delta x)^2} + \right. \\ & \left. + (c_{i,j+\frac{1}{2}}^n)^{2\alpha} \frac{c_{i,j+1}^n - c_{i,j}^n}{(\Delta y)^2} + (c_{i,j-\frac{1}{2}}^n)^{2\alpha} \frac{c_{i,j-1}^n - c_{i,j}^n}{(\Delta y)^2} \right) - c_{i,j}^n G(h_{i,j}^n) \end{aligned}$$

Шаг 2... N:

$$\begin{aligned} h_{i,j}^{n+1} \left(\frac{1}{2\Delta t} + \frac{d}{(\Delta x)^2} + \frac{d}{(\Delta y)^2} \right) = & h_{i,j}^{n-1} \left(\frac{1}{2\Delta t} - \frac{d}{(\Delta x)^2} - \frac{d}{(\Delta y)^2} \right) - \\ - \gamma h_{i,j}^n + \varepsilon h_{i,j}^n c_{i,j}^n + & d \left(\frac{h_{i+1,j}^n - 2h_{i,j}^n + h_{i-1,j}^n}{(\Delta x)^2} + \frac{h_{i,j+1}^n - 2h_{i,j}^n + h_{i,j-1}^n}{(\Delta y)^2} \right) + u(x, t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& c_{i,j}^{n+1} \left(1 + \frac{\Delta t}{\Delta x} D_{i,j} \left((c_{i+\frac{1}{2},j}^n)^{2\alpha} + (c_{i-\frac{1}{2},j}^n)^{2\alpha} \right) + \frac{\Delta t}{\Delta y} D_{i,j} \left((c_{i,j+\frac{1}{2}}^n)^{2\alpha} + (c_{i,j-\frac{1}{2}}^n)^{2\alpha} \right) \right) = \\
& = c_{i,j}^{n-1} + 2\Delta t \rho c_{i,j}^n (1 - \beta \ln c_{i,j}^n) + \\
& + 2 \frac{\Delta t}{\Delta x} D_{i,j} \left((c_{i+\frac{1}{2},j}^n)^{2\alpha} \left(\frac{c_{i+1,j}^n}{\Delta x} - \frac{c_{i,j}^{n-1}}{2} \right) + (c_{i-\frac{1}{2},j}^n)^{2\alpha} \left(\frac{c_{i-1,j}^n}{\Delta x} - \frac{c_{i,j}^{n-1}}{2} \right) \right) + \\
& + 2 \frac{\Delta t}{\Delta y} D_{i,j} \left((c_{i,j+\frac{1}{2}}^n)^{2\alpha} \left(\frac{c_{i,j+1}^n}{\Delta x} - \frac{c_{i,j}^{n-1}}{2} \right) + (c_{i,j-\frac{1}{2}}^n)^{2\alpha} \left(\frac{c_{i,j-1}^n}{\Delta x} - \frac{c_{i,j}^{n-1}}{2} \right) \right)
\end{aligned}$$

Условие согласованности предлагаемой схемы:

$$\left(\frac{\Delta t}{\Delta x} \right)^2 \longrightarrow 0, \text{ при } \Delta x, \Delta t \longrightarrow 0$$

$$\left(\frac{\Delta t}{\Delta y} \right)^2 \longrightarrow 0, \text{ при } \Delta y, \Delta t \longrightarrow 0$$

1.5 Результаты моделирования

Далее приведены графики зависимости значений критерия оптимальности от общего времени лечения в случае, когда поиск оптимального программного управления определялся численно изложенным выше способом, а также аналитическая оценка снизу для критерия оптимальности. Для обоих краевых условий оценки практически совпадают, для случаев, представленных на рис. (1.3 - 1.6), учитывалось краевое условие Неймана. Вторая оценка снизу, которая может быть найдена численным решением уравнения Риккати для случая краевых условий Дирихле (1.14) также практически совпадает с простой оценкой (1.13).

Точка воздействия (x^*, y^*) определена начальным распределением:

$$(x^*, y^*) = (x_0, y_0), \text{ где } (x_0, y_0) \text{ — центр опухоли: } c_0 = 10^3 \times e^{\frac{-(x-x_0)^2 - (y-y_0)^2}{0.5}};$$

Можно сделать вывод, что в случае, когда управляющая функция пред-

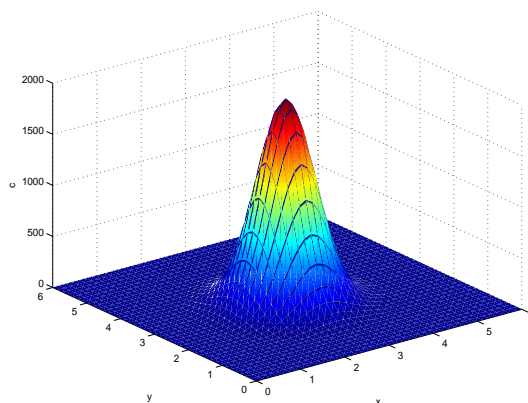


Рис. 1.3. Начальное распределение злокачественных клеток.

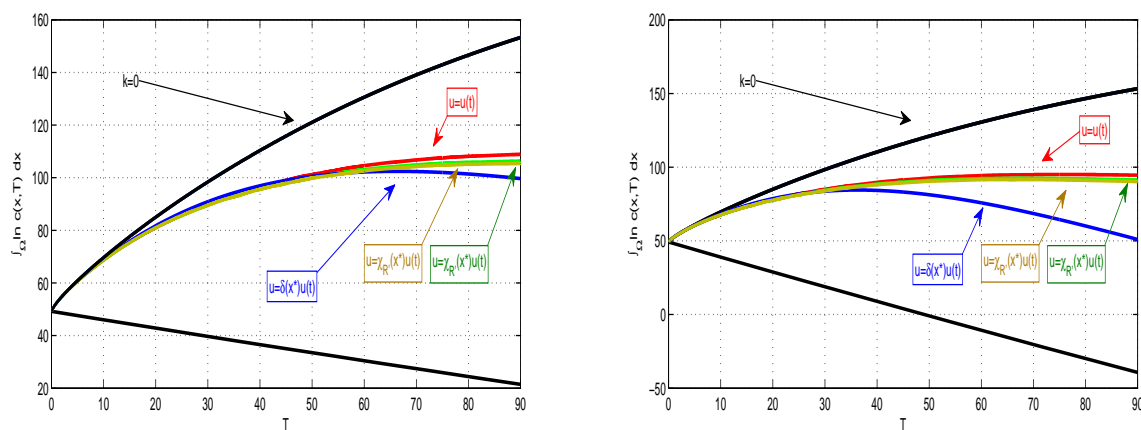


Рис. 1.4. Численная верхняя оценка и аналитическая нижняя оценка критерия оптимальности. Верхняя оценка представлена для четырёх случаев: для случая $k = 0$, и для случая $k = 0.0196$ (слева), $k = 2 \times 0.0196$ (справа) для трёх видов управляющей функции: пространственно однородной $u = u(t)$, сосредоточенной на квадратном носителе с длиной стороны R' $u = \chi_{R'}(x^*)u(t)$, дельта-функции $u = \delta(x^*)u(t)$. $\alpha = 0$. Краевые условия задачи - условие Неймана.

ставлена в виде дельта-функции, верхняя оценка оказывается наиболее близкой к нижней оценке, то есть такая стратегия лечения является наиболее эффективной. Кроме этого, учёт нелинейности диффузии (которая характеризует степень агрессивности опухоли) в математической модели приводит к ухудшению эффективности полученных оценок. Результаты, представленные в этой главе, опубликованы в статьях [57], [58].

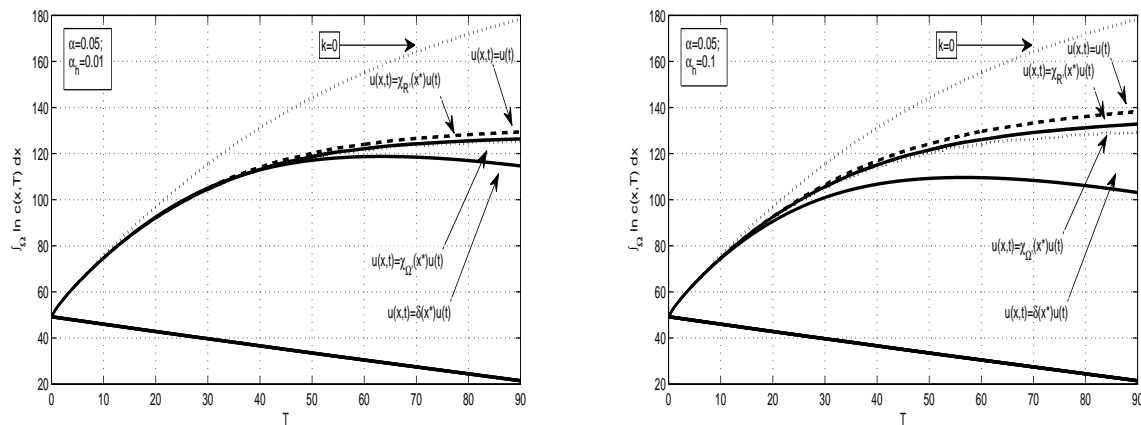


Рис. 1.5. Численная верхняя оценка и аналитическая нижняя оценка критерия оптимальности. Верхняя оценка представлена для четырех случаев: для случая $k = 0$, и для случая $k = 0.0196$ для трёх видов управляющей функции: пространственно однородной $u = u(t)$, сосредоточенной на квадратном носителе с длиной стороны R' $u = \chi_{\Omega'}(x^*)u(t)$, дельта-функции $u = \delta(x^*)u(t)$. $\alpha = 0.05$. $\alpha_h = 0.01$ (слева), $\alpha_h = 0.1$ (справа) Краевые условия задачи - условие Неймана.

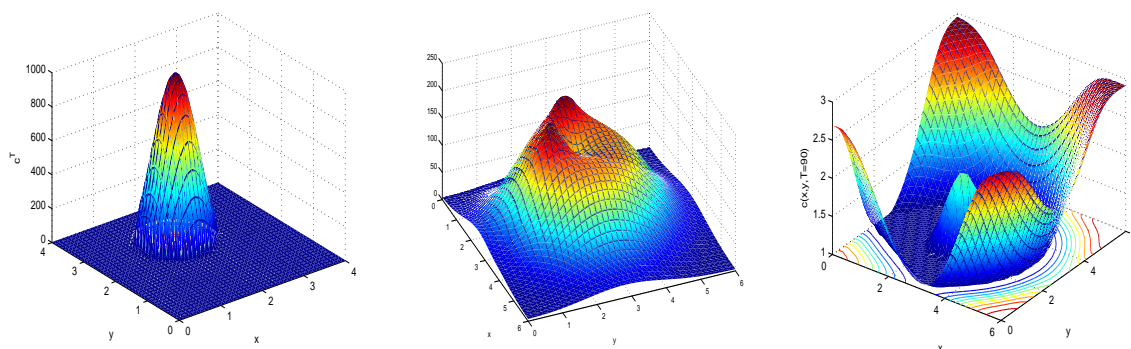


Рис. 1.6. Численное моделирование для $c(x, T)$ при $T = 90$ дней для трёх видов функции управления. Слева направо: $u = u(t)$ при $q = 0.8$; $u = \chi_{R'}(x^*)u(t)$ при $q = 2.8$; $u = \delta(x^*)u(t)$ при $q = 2880$.

1.6 Пакет программ

Пакет программ включает в себя набор функций, написанных и реализованных в среде MatLab, решающих на основе заданных через интерфейс начальных и краевых условий, параметров модели и вида управляющей функции, следующие задачи:

1. Нахождение нижней оценки для критерия оптимальности и визуализация соответствующего графика.
2. Моделирование развития трёхмерной опухоли под влиянием терапии,

визуализация для заданного момента времени распределения функций концентрации больных клеток и лекарства.

3. При заданных параметрах класса кусочно-постоянных функций (число переключений, диапазон изменения дозы лекарства) нахождение оптимального управления, сохранение результата и визуализация графика управления
4. На основе найденного оптимального управления в классе кусочно-постоянных функций нахождение верхней оценки для критерия оптимальности и визуализация соответствующего графика.

Глава 2

Задача выживаемости в распределенной математической модели терапии глиомы

Задачи оптимальности значительно усложняются при введении фазовых ограничений. Рассмотрим задачу с фазовыми ограничениями, причем критерием оптимальности выберем время, в течении которого для фазовой точки фазовые ограничения выполнены. Такие задачи по аналогии с подобными задачами в экономике предлагается называть задачами выживаемости.

В постановке задачи в таком виде подтолкнули следующие идеи:

1. Во-первых, режим лечения должен быть максимально простым, чтобы его можно было повторить на практике.
2. Во-вторых, процессу лечения сопутствуют ограничения в каждый момент времени, игнорирование которых может привести к тому, что хотя результат в конечный момент времени и будет желаемым, но окажется недостижимым практически. Но распределенные задачи управления с ограничениями слишком сложны, чтобы дать простые режимы управления.

2.1 Математическая модель. Постановка задачи

Рассмотрим ограниченную область $D \in R^m$ ($m = 2, 3$) с гладкой границей Γ .

Пусть $c(x, t)$ и $n(x, t)$ — плотности в точке $x \in D$ в момент времени t раковых клеток и здоровых клеток соответственно, $h(x, t)$ — концентрация лекарственного средства в точке $x \in D$ в момент времени t . D — ограниченная область в R^m , $m = 2, 3$ с гладкой границей Γ . Рассмотрим следующую

начально-краевую задачу:

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = f_1(c(x,t)) + \nabla(d_c(x)\nabla c(x,t)) - k_1c(x,t)g(h), \\ \frac{\partial n(x,t)}{\partial t} = f_2(n(x,t)) + d_n\Delta n(x,t) - k_2n(x,t)g(h) - \alpha\varphi(c,n), \\ \frac{\partial h(x,t)}{\partial t} = -\gamma h(x,t) + d_h\Delta h(x,t) + u(x,t). \end{cases} \quad (2.1)$$

$$c(x,0) = c_0(x) > 0, \quad n(x,0) = n_0(x), \quad h(x,0) = h_0(x);$$

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial \nu} \Big|_{\Gamma} = 0, \quad \frac{\partial n(x,t)}{\partial \nu} \Big|_{\Gamma} = 0, \quad \frac{\partial h(x,t)}{\partial \nu} \Big|_{\Gamma} = 0; \quad (2.2)$$

Здесь ν — внешняя нормаль к области D .

Коэффициент диффузии зависит от пространственной переменной x :

$$d_c(x) = \begin{cases} d_g, & \text{если } x \text{ лежит в серой области,} \\ d_w, & \text{если } x \text{ лежит в белой области.} \end{cases}$$

Функции $f_1(c(x,t))$ и $f_2(n(x,t))$ задают пролиферацию (размножения) больных и здоровых клеток по закону Гомперца.

Монотонно возрастающая функция $g(h)$ описывает влияние концентрации терапевтического средства на рост клеток (функция терапии). Далее полагаем, что эта функция определена следующим образом:

$$g(h) = \frac{h}{a_0 + h}, \quad a_0 > 0, \quad a_0 \text{ — константа.}$$

Функция $\varphi(c,n)$ описывает эффект влияния концентрации числа больных клеток на популяцию здоровых клеток. Далее полагаем, что

$$\varphi(c,n) = \frac{c(x,t)n(x,t)}{b_0 + c(x,t)}, \quad b_0 > 0, \quad b_0 \text{ — константа.}$$

$u(x,t)$ — функция управления, характеризующая изменение concentra-

ции лекарственного средств в точке $x \in D$ за единицу времени. Далее полагаем, что

$$0 \leq u \leq q, \quad q > 0, \quad q \text{ — константа.} \quad (2.3)$$

γ и d_h — коэффициенты диссипации и диффузии лекарства.

Не умаляя общности, далее полагаем, что $c(x, t) \geq 1$, $n(x, t) \geq 1$, для любого $x \in D$.

Будем говорить, что управляющая функция принадлежит классу простых стратегий (Σ), если она удовлетворяет ограничению (2.3) и имеет вид:

$$u(x, t) = \chi(x)u_0(t), \quad \text{где} \quad (2.4)$$

$$u(x, t) = \begin{cases} q, & 0 \leq t \leq \tau_1; \\ 0, & \tau_1 \leq t \leq \tau_2. \end{cases}$$

$$\chi(x) = \begin{cases} 1, & x \in D_0 \subseteq D; \\ 0, & x \notin D_0 \subseteq D; \end{cases}$$

Если $D_0 \equiv D$, функция управления является независимой от пространственной переменной, если область D_0 представляет собой единственную точку x_0 , функция управления представляет собой дельта-функцию: $u(x, t) = \delta(x - x_0)u_0(t)$

При каждой значении t определим область Ω (область выживаемости) следующими интегральными неравенствами:

$$\int_D \ln n(x, t) dx \geq \bar{n}^*, \quad \int_D \ln c(x, t) dx \leq \bar{c}^*. \quad (2.5)$$

Здесь \bar{n}^* , \bar{c}^* — заданные величины.

Рассмотрим следующую задачу управления: среди всех управляющих функций из класса простых стратегий терапии найти такую, при которой

время T_Ω пребывания фазовой траектории (c, n, h) в области выживаемости Ω будет максимальным:

$$T \rightarrow \max,$$

при условии, что суммарное количество используемого терапевтического средства за время T_Ω ограничено заданной величиной Q , т.е.

$$\int_0^{T_\Omega} \int_D h(x, t) dx \leq Q.$$

Как уже отмечалось ранее, особый интерес вызывают те простые стратегии терапии, периодическое применение которых обеспечивает существование фазовой траектории, не выходящей за границы области выживаемости Ω . Управление не зависит от пространственной переменной, то есть является равномерно распределенным по пространству.

Предложенная математическая модель может быть также использована и для описания терапии других видов раковых клеток, например, меланомы. Значение коэффициентов k_2 и α , характеризующих степень воздействия лекарственного средства на здоровые клетки, а также степень влияния больных клеток на здоровые клетки, являются важными параметрами системы и нуждаются в экспериментальной проверке.

Предложенная математическая модель терапии глиомы является продолжением модели из предыдущей главы. В ней дополнительно рассматривается динамика количества здоровых клеток. В экономике задачи выживаемости были поставлены в [10]. Аналогичные формулировки задачи выживаемости для математических моделей в медицине в научных публикациях по теории оптимального управления и математического моделирования в медицине найдены не были. Задача была поставлена перед автором научным руководителем Александром Сергеевичем Братусем. Результаты исследования, проведенного автором, опубликованы в работе [56].

2.2 Нижняя оценка количества здоровых клеток

Оценка на количество здоровых клеток может быть проведена аналогично оценке на количество больных клеток их первой главы. Используя полученные оценки, докажем утверждение, предваряющее основной анализ задачи.

Воспользуемся полученными оценками в леммах (1.2), (1.3), (1.3), тогда из системы (2.1) получим систему дифференциальных неравенств:

$$\begin{cases} \frac{d\overline{c(t)}}{dt} \geq \rho_1 S_D - k_1 \frac{q}{S_{\gamma+q}} S_D - \rho_1 \beta_1 X(t) = A_1 - A_2 \overline{c(t)}, \\ \frac{d\overline{n(t)}}{dt} \geq \rho_2 S_D - k_2 \frac{q}{S_{\gamma+q}} S_D - l_1 S_D - \rho_2 \beta_2 \overline{n(t)} = B_1 - B_2 \overline{n(t)}, \\ \frac{d\overline{h(t)}}{dt} = -\gamma \overline{h(t)} + \overline{u(t)}. \end{cases} \quad (2.6)$$

Отсюда следует, что

$$\overline{c(t)} = \int_D \ln c(t) dx \geq \frac{S(\rho_1 - k_1 \frac{q}{S_{\gamma+q}})}{\rho_1 \beta_1} (1 - e^{-\rho_1 \beta_1 t}) + \int_D \ln c_0 dx e^{-\rho_1 \beta_1 t}.$$

$$\overline{n(t)} = \int_{\mathbb{D}} \ln n(t) dx \geq \frac{S(\rho_2 - l_1 - k_2 \frac{q}{S_{\gamma+q}})}{\rho_2 \beta_2} (1 - e^{-\rho_2 \beta_2 t}) + \int_D \ln n_0 dx e^{-\rho_2 \beta_2 t}.$$

$$\overline{h(t)} = \int_{\mathbb{D}} h(t) dx \leq \frac{qS}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}).$$

Введём следующие обозначения:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \overline{c(t)} = \overline{c_\infty}, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \overline{n(t)} = \overline{n_\infty}.$$

При $t \rightarrow \infty$ получаем следующие неравенства:

$$\overline{c_\infty} \geq \frac{S(\rho_1 - k_1 \frac{q}{S_{\gamma+q}})}{\rho_1 \beta_1} = \overline{c_0}; \quad \overline{n_\infty} \geq \frac{S(\rho_2 - l_1 - k_2 \frac{q}{S_{\gamma+q}})}{\rho_2 \beta_2} = \overline{n_0}. \quad (2.7)$$

Из сравнений неравенств (2.7) с интегральными неравенствами (2.2) получим:

1. Если $\frac{S(\rho_1 - k_1 \frac{q}{S\gamma + q})}{\rho_1 \beta_1} > \bar{c}^*$, то не существует стратегий, удерживающих фазовую точку в области выживаемости: ограничение сверху по количеству больных клеток обязательно будет нарушено.
2. Если $\frac{S(\rho_2 - l_1 - k_2 \frac{q}{S\gamma + q})}{\rho_2 \beta_2} \geq \bar{n}^*$, то при всех допустимых стратегиях ограничение снизу на количество здоровых клеток будет всегда выполнено.

2.3 Устойчивость пространственно однородного положения равновесия

Рассмотрим динамическую систему (2.1) без учёта пространственного распределения:

$$\begin{cases} \frac{dc(t)}{dt} = \rho_1 c(t)(1 - \beta_1 \ln c(t)) - k_1 c(t)g(h), \\ \frac{dn(t)}{dt} = \rho_2 n(t)(1 - \beta_2 \ln n(t)) - k_2 n(t)g(h) - \alpha \varphi(c, n), \\ \frac{dh(t)}{dt} = -\gamma h(t) + u(t). \end{cases} \quad (2.1)$$

Обозначим через $\bar{c}(t) = \ln c(t)$, $\bar{n}(t) = \ln n(t)$. При каждой значении t определим область Ω (область выживаемости) следующими интегральными неравенствами:

$$\bar{n}(t) \geq \bar{n}^*, \quad \bar{c}(t) \leq \bar{c}^*. \quad (2.2)$$

Предположим, что управление $u(t) = u$ является числовым параметром системы, который может меняться в пределах $0 \leq u \leq q$.

Рассмотрим неподвижную точку системы с координатами $A_u(\bar{c}_u, \bar{n}_u, h_u)$:

$$\bar{c}_u = \frac{1}{\beta_1}(1 - \kappa_1 g(u)), \quad \bar{n}_u = \frac{1}{\beta_2}(1 - \kappa_2 g(u)) - \frac{\alpha}{\beta_1 \rho_2} l(\bar{c}_*), \quad h_u = \frac{u}{\gamma} \quad (2.3)$$

Здесь

$$\kappa_i = \frac{k_i}{\rho_i}, \quad g(u) = \frac{u}{\gamma + u}, \quad l(\bar{c}_u) = \frac{e^{\bar{c}_*}}{1 + e^{\bar{c}_u}}.$$

Анализ собственных значений матрицы Якоби показывает, что точка A_u является асимптотически устойчивым узлом при всех возможных значениях параметра $0 \leq u \leq q$.

Анализ системы показывает, что существует единственная устойчивая точка равновесия (см. рис. 3.3).

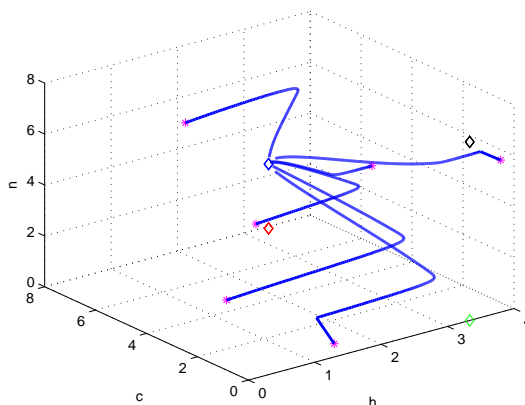


Рис. 2.1. Неподвижные точки системы (2.1)

Отметим, что при достаточно малых значениях параметра α характер динамики системы (2.1) не изменяется по отношению к случаю, когда $\alpha = 0$.

При $u = 0$ положение равновесия A_0 будет всегда находиться вне области выживания Ω , так как в этом случае концентрация раковых клеток достигает своего предельного максимального значения.

Так как положение равновесия (2.3) асимптотически устойчиво, то для того чтобы фазовая траектория системы (2.1) могла попасть в область Ω , необходимо, чтобы точка $A_u \in \Omega$. Оценим значения параметра u , при которых это оказывается возможным, полагая $\alpha = 0$.

Если $A_u \in \Omega$, то

$$1 - \kappa_1 z > \beta_1 \bar{n}_*, \quad 1 - \kappa_2 z > \beta_2 \bar{c}_u, \quad \kappa_i = \frac{k_i}{\rho_i}, \quad i = 1, 2, \quad \kappa_1 > \kappa_2 > 1.$$

Отсюда следует, что

$$\frac{\gamma r_1}{1 - r_1} < u < \frac{\gamma r_2}{1 - r_2} \quad (2.4)$$

Здесь

$$r_1 = \frac{1}{\kappa_1}(1 - \beta_1 \bar{c}_u), \quad r_2 = \frac{1}{\kappa_2}(1 - \beta_2 \bar{c}_u).$$

Положения равновесия системы (2.1) являются также пространственно однородными положениями равновесия распределенной системы (2.1).

Предположим, что при каждом значении $t \geq 0$ положительные функции $c(x, t)$, $n(x, t)$, $h(x, t)$ являются гладкими функциями переменной t и принадлежат пространству Соболева $W_2^2(D)$, как функции переменной x . Здесь $W_2^2(D)$ — пространство функций, интегрируемых с квадратом со всеми производными до второго порядка включительно. Отметим, что из теоремы вложения следует, что такие функции совпадают с непрерывными функциями везде в D , кроме, может быть, множества меры ноль. Будем также полагать, что $d_c(x) = d_c$ и не зависит от переменной $x \in D$.

Напомним, что пространственно однородное положение равновесия $v^* = (c^*, n^*, h^*)$ распределенной системы будет устойчиво по Ляпунову, если для любого $\epsilon > 0$ можно указать в пространстве $W_2^2(D)$ такую окрестность $U_{v^*}^\delta$ положения равновесия v^* , что для любых начальных данных системы (2.1) из этой окрестности будет выполнено условие

$$\|v(x, t) - v^*\|_{W_2^2(D)} < \epsilon, \quad t > 0$$

Здесь $v(x, t) = (c(x, t), n(x, t), h(x, t))$ — решение системы (2.1) с начальными данными из окрестности $U_{v^*}^\delta$.

Положение равновесия асимптотически устойчиво, если, кроме того,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|v(x, t) - v^*\|_{W_2^2(D)} = 0.$$

Рассмотрим вспомогательную задачу на собственные значения для урав-

нения Лапласа

$$\Delta\psi(x) = -\lambda\psi(x), \quad x \in D, \quad \left(\frac{\partial\psi}{\partial\nu}\right)_\Gamma = 0 \quad (2.5)$$

Известно, что собственные функции задачи (2.5) $\psi_0(x) = 1$, $\psi_i(x)$, $i = 1, 2, \dots$ образуют полную систему в пространстве $W_2^2(D)$, которая обладает свойством ортонормальности

$$\int_D \psi_i(x)\psi_j(x) dx = \delta_{i,j}, \quad i, j = 0, 1, 2, \dots \quad (2.6)$$

Здесь $\delta_{i,j}$ — символ Кронекера.

Собственные значения задачи (2.5) образуют неубывающую последовательность

$$\lambda_0 = 0 < \lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \dots \leq \lambda_n \leq \dots \quad \lim_{n \rightarrow +\infty} \lambda_n = +\infty$$

Утверждение 2.3.1. *Пространственно однородное положение равновесия (2.4) асимптотически устойчиво по Ляпунову в пространстве $W_2^2(D)$ при всех значениях параметра и $0 \leq u \leq q$.*

Доказательство. Воспользуемся результатами об устойчивости распределенных систем по первому приближению.

Будем искать решение системы (2.1) в виде

$$\begin{aligned} c(x, t) &= c^* + \delta \left(c_0(t) + \sum_{s=1}^{\infty} c_s(t)\psi_s(x) \right) = c^* + \delta\Psi_c(x, t), \\ n(x, t) &= n^* + \delta \left(n_0(t) + \sum_{s=1}^{\infty} n_s(t)\psi_s(x) \right) = n^* + \delta\Psi_n(x, t), \\ h(x, t) &= h^* + \delta \left(h_0(t) + \sum_{s=1}^{\infty} h_s(t)\psi_s(x) \right) = h^* + \delta\Psi_h(x, t). \end{aligned} \quad (2.7)$$

Здесь $\ln c^* = \bar{c}_u$, $\ln n^* = \bar{n}_u$, $h^* = \frac{u}{\gamma}$, где значения \bar{c}_u и \bar{n}_u определены равенством (2.4), δ — достаточно малое положительное число.

Представление (2.7) возможно, так как система собственных функций

$\{\psi_s(x)\}_{s=0}^{\infty}$ задачи (2.5) является полной в пространстве $W_2^2(D)$.

Подставим разложение (2.7) в уравнение (2.1), учитывая лишь линейные относительно параметра δ члены. В итоге получим систему линейных уравнений относительно переменных $\psi_k(x, t)$, $\psi_n(x, t)$, $\psi_h(x, t)$.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \Psi_c(x, t)}{\partial t} &= (\rho_1(1 - \beta_1 \ln c^*) - \beta_1 \rho_1 - k_1 g(h^*)) \Psi_c(x, t) - k_1 c^* g'(h^*) \Psi_h(x, t) + \\
&\quad + d_c \Delta \Psi_c(x, t), \\
\frac{\partial \Psi_n(x, t)}{\partial t} &= \left(\rho_2(1 - \beta_2 \ln n^*) - \beta_2 \rho_2 - k_2 g(h^*) - \alpha \frac{\partial \varphi(c^*, n^*)}{\partial n} \right) \Psi_n(x, t) - \\
&\quad - \alpha \frac{\partial \varphi(c^*, n^*)}{\partial c} \Psi_c(x, t) - k_2 c^* g'(h^*) \Psi_h(x, t) + d_n \Delta \Psi_n(x, t), \\
\frac{\partial \Psi_h(x, t)}{\partial t} &= -\gamma \Psi_h(x, t) + u + d_h \Delta \Psi_h(x, t).
\end{aligned} \tag{2.8}$$

Проинтегрируем систему (2.8) по области D с учетом свойств ортогональности (2.6), а также равенств

$$\int_D \Delta \Psi_c(x, t) dx = 0, \quad \int_D \Delta \Psi_n(x, t) dx = 0, \quad \int_D \Delta \Psi_h(x, t) dx = 0.$$

В итоге получим систему обыкновенных дифференциальных уравнений относительно функций $c_0(t)$, $n_0(t)$ и $h_0(t)$ разложения (2.7).

$$\begin{aligned}
\frac{dc_0(t)}{dt} &= (\rho_1(1 - \beta_1 \ln c^*) - \beta_1 \rho_1 - k_1 g(h^*)) c_0(t) - k_1 c^* g'(h^*) h_0(t), \\
\frac{dn_0(t)}{dt} &= \left(\rho_2(1 - \beta_2 \ln n^*) - \beta_2 \rho_2 - k_2 g(h^*) - \alpha \frac{\partial \varphi(c^*, n^*)}{\partial n} \right) n_0(t) - \\
&\quad - \alpha \frac{\partial \varphi(c^*, n^*)}{\partial c} c_0(t) - k_2 c^* g'(h^*) h_0(t), \\
\frac{dh_0(t)}{dt} &= -\gamma h_0(t) + u.
\end{aligned} \tag{2.9}$$

Матрица Якоби системы (2.9) в неподвижной точке (2.4) совпадает с матрицей Якоби системы (2.1). Следовательно,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} c_0(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} n_0(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} h_0(t) = 0.$$

Если каждое уравнение (2.8) умножить на собственную функцию $\psi_s(x)$ задачи (2.5) и проинтегрировать результат, учитывая условия (2.6), то мы получим систему уравнений относительно функций $c_s(t)$, $n_s(t)$ и $h_s(t)$ разложения (2.7), которая совпадает с системой (2.9) с тем отличием, что в каждом уравнении добавятся члены $-\lambda_s d_c c_s(t)$, $-\lambda_s d_n n_s(t)$, $-\lambda_s d_h h_s(t)$ соответственно. Так как $\lambda_s > 0$ и $\lambda_s \rightarrow +\infty$, $s \rightarrow +\infty$, то появление этих членов не изменяет свойств собственных значений матрицы Якоби. Следовательно,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} c_s(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} n_s(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} h_s(t) = 0, \quad s = 1, 2, \dots$$

Что и требовалось доказать. □

2.4 Свойство инерции

Система (2.1) обладает свойством инерционности при переключении управления с максимального значения $u = q$ на минимальное $u = 0$ и наоборот.

Для демонстрации этого факта рассмотрим систему (2.1).

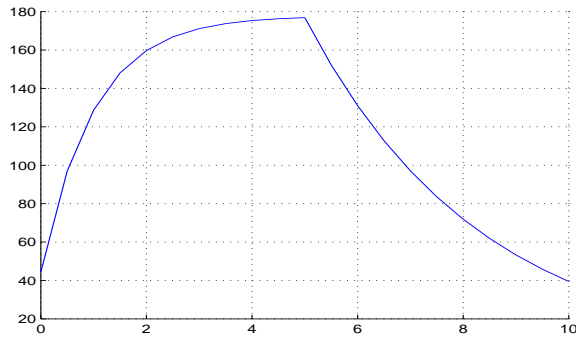
Если, например, $h(t_0) = h_0$ и

$$u(t) = \begin{cases} q, & t_0 \leq t \leq t_0 + \tau_1, \\ 0, & t_0 + \tau_1 \leq t \leq t_0 + \tau_1 + \tau_2, \quad \tau_1 > 0, \quad \tau_2 > 0 \end{cases}$$

то график решения третьего уравнения в (2.1) задаётся функцией ($\tau_1 > 0$, $\tau_2 > 0$)

$$h(t) = \begin{cases} h_0 + \frac{q}{\gamma} (1 - e^{-(t-t_0)}), & t_0 \leq t \leq t_0 + \tau_1, \\ h_0 + \frac{q}{\gamma} (1 - e^{-(t_0+\tau_1)}) e^{-\gamma(t-t_0-\tau_1)}, & t_0 + \tau_1 \leq t \leq t_0 + \tau_1 + \tau_2 \end{cases}$$

Инерцией здоровых клеток будем называть ситуацию, которая наблюдается, когда при переключении управления с активного на пассивное, скорость изменения количественной величины здоровых клеток $\bar{n}(t)$ продолжает уменьшаться. Аналогично инерцией больных клеток будем называть ситуа-

Рис. 2.2. $h(t)$

цию которая наблюдается, когда при переключении управления с пассивного на активное, скорость изменения количественной величины больных клеток $\bar{c}(t)$ продолжает увеличиваться.

При мгновенном переключении управления концентрация лекарственного средства приближается к предельному значению лишь через некоторое время. Следовательно, для того чтобы фазовая траектория не покидала область выживаемости Ω , необходимо производить переключение управления прежде, чем эта траектория достигнет границы области Ω .

Для этого рассмотрим нулевые изоклины переменных $\bar{c}(t)$, $\bar{n}(t)$, которые задаются в плоскостях (h, \bar{c}) и (h, \bar{n}) соответственно следующими гиперболами.

$$\bar{c} = \beta_1^{-1} \left(1 - \frac{\kappa_1 h}{1 + h} \right) = \varphi_{\bar{c}}(h), \quad \bar{n} = \beta_2^{-1} \left(1 - \frac{\kappa_2 h}{1 + h} \right) = \varphi_{\bar{n}}(h). \quad (2.1)$$

Изоклины $\varphi_{\bar{n}}(h)$ и $\varphi_{\bar{c}}(h)$ разбивает область Ω на четыре подобласти:

$$D_{\bar{c}}^+ = \{(\bar{c}, \bar{n}, h) \in \Omega : \bar{c} > \varphi_{\bar{c}}(h)\}$$

$$D_{\bar{c}}^- = \{(\bar{c}, \bar{n}, h) \in \Omega : \bar{c} < \varphi_{\bar{c}}(h)\}$$

$$D_{\bar{n}}^+ = \{(\bar{c}, \bar{n}, h) \in \Omega : \bar{n} > \varphi_{\bar{n}}(h)\}$$

$$D_{\bar{n}}^+ = \{(\bar{c}, \bar{n}, h) \in \Omega : \bar{n} < \varphi_{\bar{n}}(h)\}$$

Если фазовая траектория находится в области $\Omega_1 = D_{\bar{c}}^- \cap D_{\bar{n}}^+$, то при любом выборе управляющей функции ограничение $\bar{c} \leq \bar{c}^*$, $\bar{n} \geq \bar{n}^*$ не будут нарушены.

Если же фазовая траектория попадает в область $\Omega_2 = D_{\bar{c}}^+ \cap D_{\bar{n}}^+$, то ограничение $\bar{c} \leq \bar{c}^*$, может быть нарушено в силу описанных свойств инерционности, в то время как ограничение $\bar{n} \geq \bar{n}^*$ будет выполнено при любом выборе управления. Для того, чтобы избежать нарушения ограничения $\bar{c} \leq \bar{c}^*$, необходим дополнительный анализ. Выпустим из каждой точки поверхности $\Sigma_{\bar{c}} = \{\bar{c}, \bar{n}, h : \bar{c} = \psi_{\bar{c}}(h), \bar{c} = \bar{c}^*\}$ траектории в обратном времени с управлением $u = q$. Обозначим поверхность, образованную этими траекториями через $\gamma_{\bar{c}}$. (см. рис.2.3 слева)

Если фазовая координата система попадает в область $B_{\bar{c}}$, лежащую между поверхностью $\gamma_{\bar{c}}$ и осью \bar{c} , то при любом выборе управления фазовое ограничение на максимальное значение числа больных клеток $\bar{c} \leq \bar{c}^*$ будет нарушено. Таким образом, поверхность $\gamma_{\bar{c}}$ определяет множество, на котором необходимо реализовать активное управление $u = q$ и тем самым избежать попадание орбиты системы в область $B_{\bar{c}}$.

Если орбита системы находится в области $\Omega_3 = D_{\bar{c}}^- \cap D_{\bar{n}}^-$, то ограничение $\bar{n} \geq \bar{n}^*$ может быть нарушено, в то время как ограничение $\bar{c} \leq \bar{c}^*$ будет выполнено при любом выборе управления. Выпустим из каждой точки поверхности $\Sigma_{\bar{n}} = \{\bar{c}, \bar{n}, h : \bar{n} = \psi_{\bar{n}}(h), \bar{n} = \bar{n}^*\}$ траектории в обратном времени с управлением $u = 0$. Обозначим поверхность, образованную этими траекториями через $\gamma_{\bar{n}}$. (см. рис.2.3 справа).

Если фазовые координаты системы попадают в область $B_{\bar{n}}$, лежащую выше поверхности $\gamma_{\bar{n}}$, то при любом выборе управления фазовое ограничение на минимальное число здоровых клеток $\bar{n} \geq \bar{n}^*$ будет нарушено. Поверхность $\gamma_{\bar{n}}$ определяет множество, на котором необходимо реализовать управление $u = 0$

и тем самым избежать попадание орбиты в область $B_{\bar{n}}$.

Если же орбита системы попадает в область $\Omega_4 = D_{\bar{c}}^+ \cap D_{\bar{n}}^-$, то могут быть нарушены как ограничение на число больных клеток, так и на число здоровых клеток. Расчёты показывают, что в случае выбора $\bar{n}^* < \bar{c}^*$ описанные выше поверхности $\gamma_{\bar{c}}$, $\gamma_{\bar{n}}$ не пересекаются. Это означает, что в этом случае область Ω_4 содержит непересекающиеся области $B_{\bar{c}}$ и $B_{\bar{n}}$, которые характеризуются тем, что при попадании фазовой траектории в эти области одно из фазовых ограничений будет непременно нарушено. Поверхности $\gamma_{\bar{c}} \cap \Omega_4$ и $\gamma_{\bar{n}} \cap \Omega_4$ определяют два непересекающихся множества активных и пассивных управлений системы.

Отметим, что в случае логистического закона роста численности все приведенные выше рассуждения полностью сохраняются, несмотря на изменения вида изоклин и поверхностей переключения.

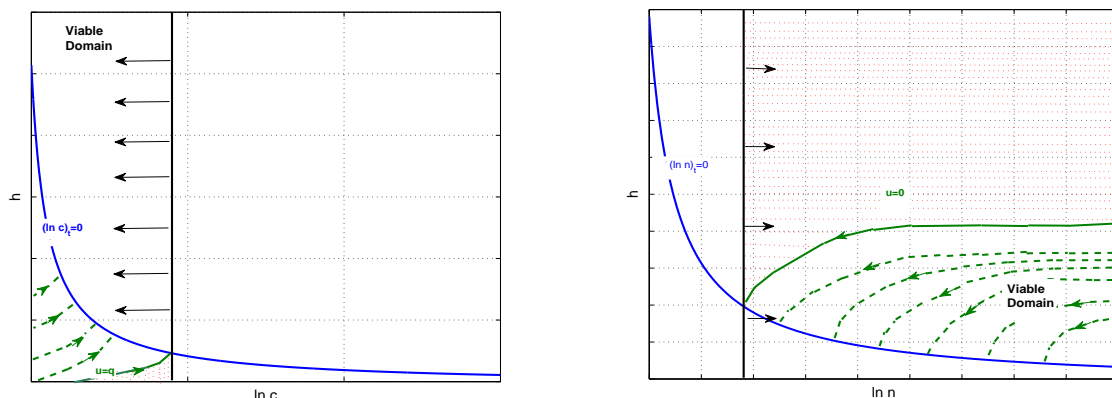


Рис. 2.3. На рисунке слева область выживаемости находится слева. Заштрихованная область $B_{\bar{c}}$ ограничена границей области выживаемости и достроенной поверхностью $\gamma_{\bar{c}}$. На рисунке справа область выживаемости находится справа. Заштрихованная область $B_{\bar{n}}$ ограничена границей области выживаемости и достроенной поверхностью $\gamma_{\bar{n}}$.

Изображены случаи $k_1 > \rho_1$, $k_2 > \rho_2$.

2.5 Численное исследование динамики сосредоточенной модели

Обозначим неподвижную точку A_u системы (2.1) при $u = q$ как A_1 и будем называть неподвижной точкой активного управления. Соответственно, при

$u = 0$ неподвижную точку обозначим как A_0 и будем называть неподвижной точкой пассивного управления.

Когда неподвижная точка пассивного управления принадлежит области выживаемости, задача максимизации времени нахождения фазовой точки системы в области выживаемости теряет смысл.

В случае, когда неподвижная точка пассивного управления не принадлежит области выживаемости, задача распадается на два случая:

1. задача с одним ограничением: $A_2 \in \Omega$, $A_1 \notin \Omega$.
2. задача с двумя ограничениями: $A_2 \notin \Omega$, $A_1 \notin \Omega$.

Сформулируем задачу для первого случая. Сейчас второе уравнение системы (2.1) не играет роли.

Пусть для системы

$$\begin{cases} \frac{d\bar{c}(t)}{dt} = \rho_1(1 - \beta_1\bar{c}(t)) - k_1\frac{h(t)}{1+h(t)}, \\ \frac{dh(t)}{dt} = -\gamma h(t) + u(t). \end{cases} \quad (2.2)$$

заданы фазовые ограничения: $\bar{c}(t) < \bar{c}^*$.

Необходимо найти такие циклические режимы управления, чтобы максимизировать время нахождения фазовой точки в области выживаемости:

$$T_\Omega \longrightarrow \max,$$

и минимизировать за один цикл количество лекарства в организме:

$$\int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt \longrightarrow \min,$$

здесь τ_1 — момент времени переключения с режима $u = q$ на режим $u = 0$, а τ_2 — момент времени переключения с режима $u = 0$ на режим $u = q$.

Обозначим границу области выживаемости по переменной \bar{c} как $\Sigma_{\bar{c}}$.

Начальную точку определим на границе $\Sigma_{\bar{c}}$, которая задаёт зависимость между $\bar{c}_0 = \bar{c}(t = 0)$ и $h_0 = h(t = 0)$. По условиям задачи после применения лекарства $u = q$ в течение времени τ_1 , координаты фазовой точки становятся $\bar{c}_1 = \bar{c}(t = \tau_1)$ и $h_1 = h(t = \tau_1)$. Затем по прошествии времени τ_2 , в течение которого лечения не происходит ($u = 0$), фазовая точка должна вернуться в прежнее положение: $\bar{c}_2 = \bar{c}(t = \tau_1 + \tau_2) = \bar{c}_0$ одновременно с $h_2 = h(t = \tau_1 + \tau_2) = h_0$.

Итак, требуется найти такие q , τ_1 , τ_2 , \bar{c}_0 , h_0 , чтобы

1. выполнялось условие цикличности: $\bar{c}_2 = \bar{c}_0$, $h_2 = h_0$;
2. выполнялось условие минимизации критерия:

$$\int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt \longrightarrow \min$$

Сформулируем задачу для второго случая.

Для системы

$$\begin{cases} \frac{d\bar{c}(t)}{dt} = \rho_1(1 - \beta_1\bar{c}(t)) - k_1\frac{h(t)}{1+h(t)}, \\ \frac{d\bar{n}(t)}{dt} = \rho_2(1 - \beta_2\bar{n}(t)) - k_2\frac{h(t)}{1+h(t)}, \\ \frac{dh(t)}{dt} = -\gamma h(t) + u(t). \end{cases} \quad (2.3)$$

заданы фазовые ограничения:

$$\bar{c}(t) < \bar{c}^*,$$

$$\bar{n}(t) > \bar{n}^*.$$

Необходимо найти такие циклические режимы управления, чтобы максимизировать время нахождения фазовой точки в области выживаемости:

$$T_{\Omega} \longrightarrow \max,$$

и минимизировать за один цикл количество лекарства в организме:

$$\int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt \longrightarrow \min,$$

здесь τ_1 — момент времени переключения с режима $u = q$ на режим $u = 0$, а τ_2 — момент времени переключения с режима $u = 0$ на режим $u = q$.

Начальную точку определим на границе $\Sigma_{\bar{c}}$, которая задаёт зависимость между $\bar{c}_0 = \bar{c}(t = 0)$ и $h_0 = h(t = 0)$. По условиям задачи после применения лекарства $u = q$ в течение времени τ_1 , координаты фазовой точки становятся $\bar{c}_1 = \bar{c}(t = \tau_1)$, $h_1 = h(t = \tau_1)$ и $\bar{n}_1 = \bar{n}(t = \tau_1)$.

Пусть $(\bar{c}_1, \bar{n}_1, h_1) \in \Phi_x$.

Затем по прошествии времени τ_2 , в течение которого лечения не происходит ($u = 0$), фазовая точка должна вернуться в прежнее положение: $\bar{c}_2 = \bar{c}(t = \tau_1 + \tau_2) = \bar{c}_0$ одновременно с $h_2 = h(t = \tau_1 + \tau_2) = h_0$ и с $\bar{n}_2 = \bar{n}(t = \tau_1 + \tau_2) = \bar{n}_0$.

Итак, требуется найти такие q , τ_1 , τ_2 , \bar{c}_0 , h_0 , \bar{n}_0 , чтобы

1. выполнялось условие на левой границе: $(\bar{c}_1, \bar{n}_1, h_1) \in \Sigma_{\bar{n}}$,
2. выполнялось условие на правой границе: $(\bar{c}_0, \bar{n}_0, h_0) \in \Sigma_{\bar{c}}$,
3. выполнялось условие цикличности: $\bar{c}_2 = \bar{c}_0$, $h_2 = h_0$, $\bar{n}_2 = \bar{n}_0$,
4. выполнялось условие минимизации критерия:

$$\int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt \longrightarrow \min$$

Для моделирования была использована система (2.1) и подобраны следующие параметры:

параметр	значение
коэффициент вывода лекарства (γ)	0.3×10^{-3} см ² /день
параметр насыщения для раковых клеток (β_1)	0.0819 шт ⁻¹
скорость роста раковых клеток (ρ_1)	0.01 день ⁻¹
качество терапии для раковых клеток (k_1)	0.108
верхняя грань концентрации раковых клеток (\bar{c}^*)	$403 \approx e^6$ шт/см ²
предельная плотность раковых клеток (\bar{n}_{canser})	2×10^5 шт/см ²
параметр насыщения для здоровых клеток (β_2)	0.0869 шт ⁻¹
скорость роста здоровых клеток (ρ_2)	0.005 день ⁻¹
качество терапии (k_2)	0.054
предельная плотность здоровых клеток (\bar{n}_{health})	10^5 шт/см ²
нижняя грань концентрации здоровых клеток (\bar{n}^*)	$54.6 \approx e^4$ шт/см ²

На интервале $q = [0.1, 1]$ алгоритм позволил найти следующие траектории, показанные на рис.2.4.

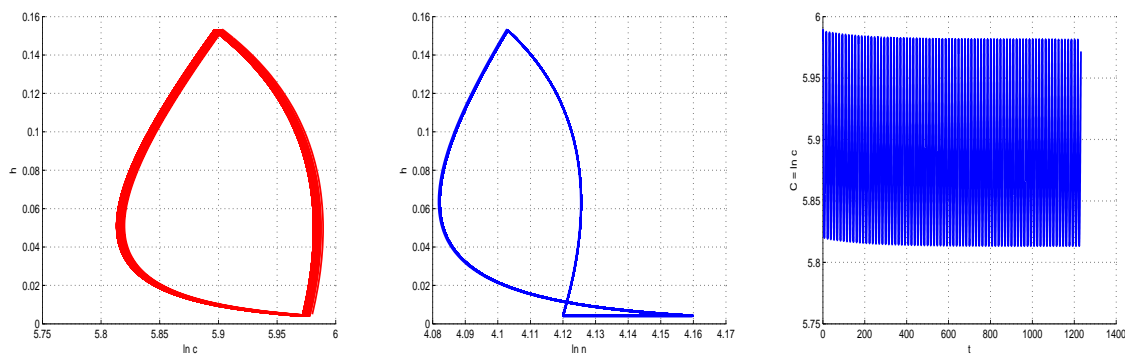


Рис. 2.4. Почти циклический режим с небольшим улучшением по координате $\bar{c} = \ln c$. Граница допустимой области проходит по $\bar{c} = 6$, $\bar{n} = 4$. В этом случае за цикл набирается $H = 0.0430$, параметры лечения: $q = 0.071$, $\tau_1 = 3.4$, $\tau_2 = 12$. Если ограничить общее количество лекарства как $H = 1$, количество циклов в области выживаемости составит 23.

2.6 Простые оптимальные стратегии управления в распределенной системе

Положим в системе (2.1) $u(t) = u = \text{const}$. Неподвижная точка системы (2.1) A_u является неподвижной точкой системы (2.1). При этом, как показывают результаты моделирования и анализ собственных функций пространстве Соболева $W_2^2(D)$, и для системы (2.1) она оказывается асимптотически устойчивой.

Вопрос принципиальной возможности существования циклической траектории внутри области выживаемости решается с помощью обнаружения неподвижной точки A_u при $u = 0$ и неподвижной точки A_u при $u = q$.

Задаём любую начальную точку $(c, n, h = 0)$, пересчитываем её координаты в осях $\int_D \ln c(x, t) dx \times \int_D \ln n(x, t) dx \times h$. Просчитывается траектория системы (2.1) с заданным заранее управлением при $u = q$ до тех пор пор, пока за один шаг времени изменение положения фазовой точки не окажется меньше заранее выбранной небольшой величины ϵ . Полученную конечную точку траектории назовём F_q .

Далее от полученной точки F_q , продолжая численно интегрировать систему (2.1), строим траекторию, положив $u = 0$, вновь до тех пор пор, пока за один шаг времени изменение положения фазовой точки не окажется меньше ϵ . Переключаем управление на $u = q$ — возвращаемся в ϵ -окрестность точки F_q .

Заметим, что этот процесс можно начинать от начальной точки при $u = 0$, аналогичным образом находить точку F_0 , и далее, переключая управление, следовать описанному алгоритму. В осях $\int_D \ln c(x, t) dx \times \int_D \ln n(x, t) dx$ получается циклическая траектория. Полученный цикл будем называть «большим» циклом. Если какая-то область, заключенная внутри построенного «большого» цикла входит в область выживаемости Ω , то можно говорить о том, что с релейным управлением циклическая траектория существует в области выжи-

ваемости. То есть можно так подобрать времена переключения, чтобы фазовая точка не пересекала границы области Ω . Найденный таким образом цикл будем называть «малым» циклом.

На рис. 2.5 изображен случай, когда «большой» цикл частично попадает в область выживаемости.

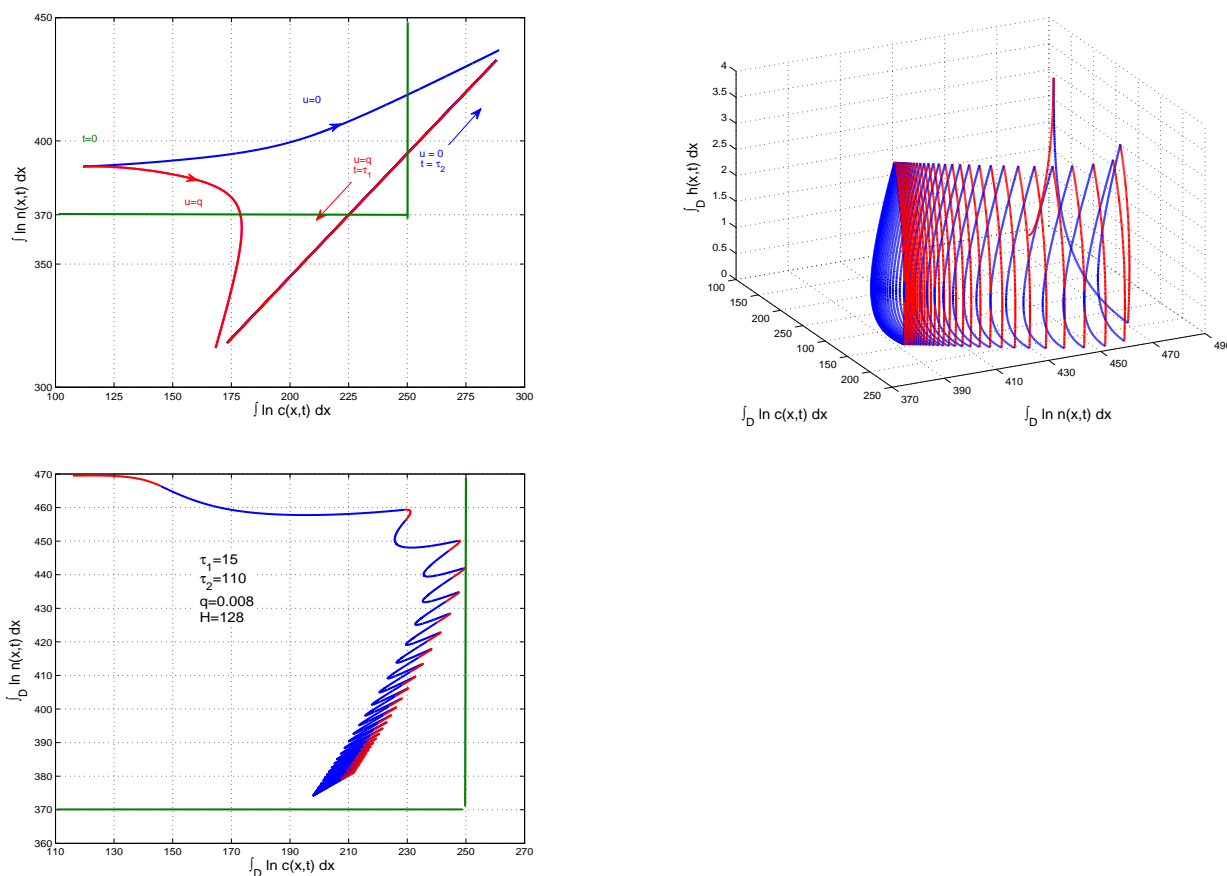


Рис. 2.5. «Большой» цикл на рисунке слева в проекции на плоскость $\int_D \ln c dx \times \int_D \ln n dx$ выглядит как отрезок. На правом рисунке показан результат моделирования: $\tau_1 = 15$ дней, $\tau_2 = 110$ дней, $q = 0.008$. Границы области выживаемости: $c^* = 250$, $n^* = 370$.

На рис. 2.6 изображен случай, когда «большой» цикл лежит ниже области выживаемости, и управления, удерживающего фазовую точку в области выживаемости, не существует. В этом случае для подбора оптимальных значений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ должен использоваться перебор (см. рис. 2.6, 2.7). Перебор значений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ осуществляется при фиксированном значении τ_1 . Ограничение на дозу ле-

карства выбрано $Q_T = \int_D \int_0^T h(x,t) dx \leq 400$. С учетом этого ограничения

наилучшим управлением является стратегия $\tau_2 = 105$, хотя фазовая точка больше времени проводит в области Ω при $\tau_2 = 90$.

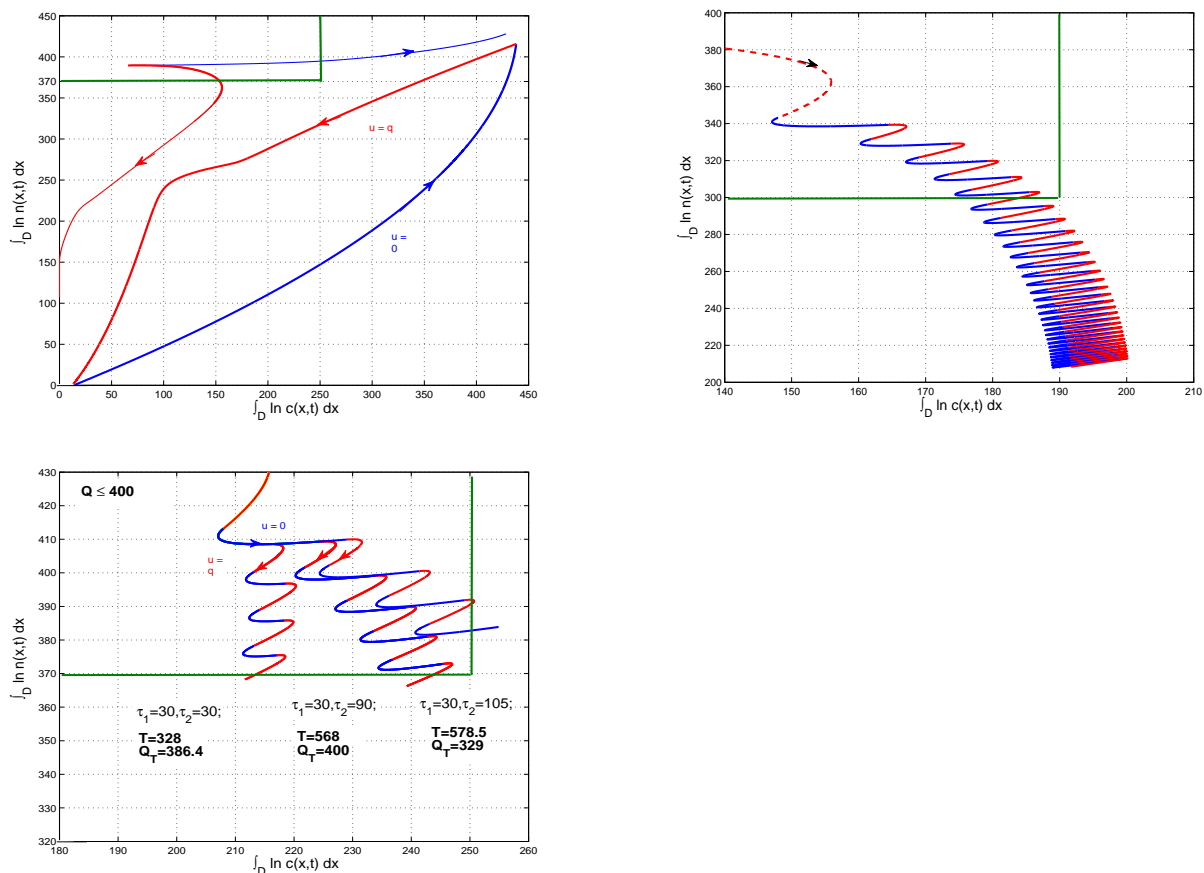


Рис. 2.6. «Большой» цикл не попадает в области выживаемости. Для нахождения оптимального соотношения $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ используется перебор.

Как видно из рис. 2.7, чем больше значение $\frac{\tau_2}{\tau_1}$, тем с большей вероятностью фазовая траектория пересечёт границу области выживаемости при $\int_D \ln c(x,t) dx = c^*$ — то есть, нарушив ограничение сверху на количество больных клеток. Аналогично, чем меньше соотношение $\frac{\tau_2}{\tau_1}$, тем с большей вероятностью фазовая траектория пересечёт границу области выживаемости при $\int_D \ln n(x,t) dx = n^*$ — то есть, нарушив ограничение снизу на количество здоровых клеток. На рис. 2.7 как m обозначено количество циклов, которое фазовая точка может сделать до нарушения границы. Как H — количество лекарства, израсходованное за один цикл:

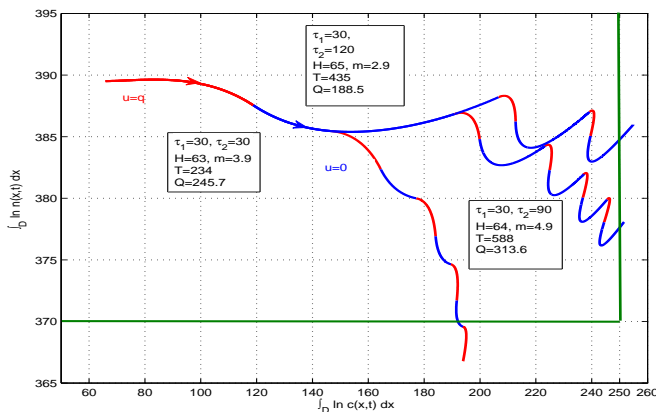


Рис. 2.7. Перебор значений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$. Ограничение на дозу лекарства выбрано

$Q = \int_D \int_0^T h(x, t) dx \leq 300$. С учетом этого ограничения наилучшим управлением является стратегия $\tau_2 = 90$, потому что общее время жизни $T = 564 > 435 > 234$. Задано: $\frac{k_1}{k_2} = 0.5$, $\alpha = 0$, $q = 0.002$.

$$H = \int_D \int_0^{\tau_1 + \tau_2} h(x, t) dt dx.$$

Далее для моделирования системы (2.1) были использованы значения параметров, представленные в Табл. 2.1. С указанными значениями параметров и с границами $c^* = 250$, $n^* = 370$ оптимальное соотношение для времен лечения и релаксации найдено и равно: $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ (см. рис. 2.8) При этом траектория стремится в угол с координатами (c^*, n^*) . Отношение $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ по крайней мере на непродолжительном отрезке времени определяет характер траектории оси спирали без зависимости от абсолютных величин τ_1 и τ_2 (см. рис. 2.14). Время пребывания фазовой точки в области выживания при этом равно $T \approx 700$. Расход лекарства при этом составил $Q_T = \int_0^T \int_D h(x, t) dx dt = 467.2 \leq 500$.

Далее рассмотрим, как влияет на характер движения фазовой точки соотношение $\frac{k_2}{k_1}$: рис. 2.9. При увеличении значения k_2 , то есть соотношения $\frac{k_2}{k_1}$, количество пострадавших здоровых клеток увеличивается, поэтому возрастает вероятность нарушить ограничение снизу на n . Верхняя и средняя траектории отличаются друг от другом соотношением $\frac{k_2}{k_1}$ в 10 раз, тем не

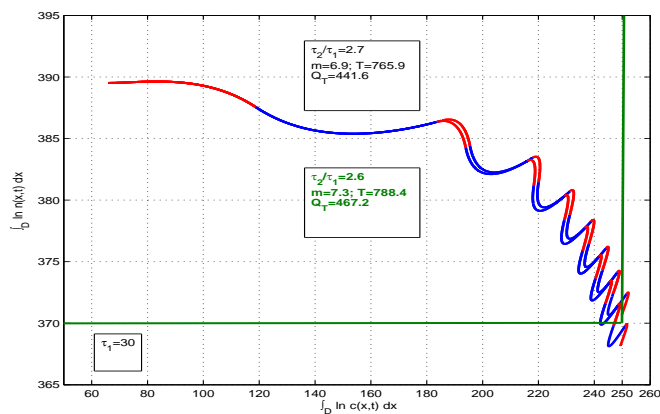


Рис. 2.8. Перебор значений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$. $Q = \int_D \int_0^T h(x, t) dx \leq 500$; $\frac{k_2}{k_1} = 0.5$, $\alpha = 0$, $q = 0.002$. Лучшая стратегия: $\tau_1 = 30$, $\tau_2 = 78$.

Таблица 2.1

Параметры системы (2.1)

параметр	значение
D_g	1.3×10^{-3} см ² /день
D_w	5×10^{-3} см ² /день
d_h	0.386×10^{-2} см ² /день
d_n	1.0×10^{-3} см ² /день
γ_h	0.0347 день ⁻¹
k_1	0.36 день ⁻¹
ρ_1	0.012 день ⁻¹
β_1	0.0819 штг ⁻¹
k_2	0.15 день ⁻¹
ρ_2	0.006 день ⁻¹
β_2	0.0869 штг ⁻¹
α	0.001 день ⁻¹
S_D	6×6 см ²
q	0.002 мг/день
Q	500 мг
τ_1	30 дней

менее нарушение границы снизу по s происходит приблизительно в одно время. Отметим, что различные значения $\frac{k_2}{k_1}$ соответствуют различным степеням агрессивности лекарства. На рис. 2.10 показано влияние параметра α — параметра конкуренции здоровых и больных клеток. Очевидным фактом явля-

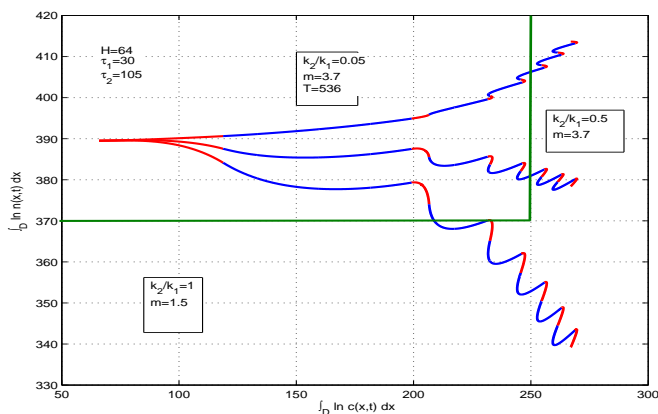


Рис. 2.9. Перебор значений $\frac{k_2}{k_1}$. Задано: $\tau_1 = 30$, $\tau_2 = 90$, $\alpha = 0$, $q = 0.002$.

ется, что увеличение параметра конкуренции оказывает негативное влияние на количество здоровых клеток.

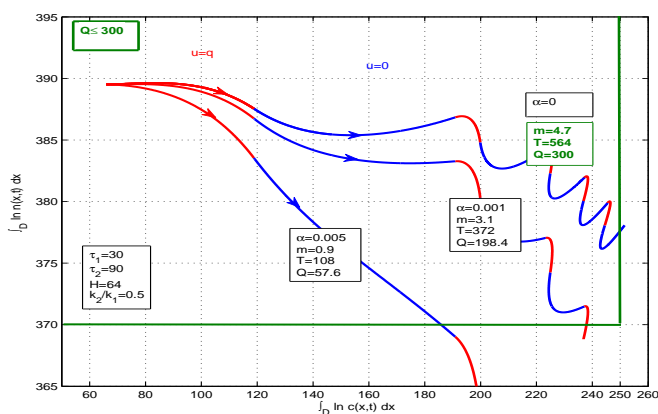


Рис. 2.10. Перебор значений α . Задано: $\frac{k_2}{k_1} = 0.5$, $\tau_1 = 30$, $\tau_2 = 90$, $q = 0.002$.

Рассмотрим влияние параметра q на значение оптимальных значений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$.

Для построения графиков рис. 2.11 для каждого q искалось для всех возможных соотношений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ (при условии, что $\tau_1 = 30$) максимальное время выживания T , а также при каком $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ оно достигается. Для $q=0.002$ видим, что $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$

Зафиксируем отношение времён: $\tau_2 = \tau_1 \chi$, где $\chi = 2.6$, а также $q = 0.002$. При уменьшении времени τ_1 время выживания будет меняться, хотя общий характер траектории меняться не будет. На рис. 2.13 показано, как меняется

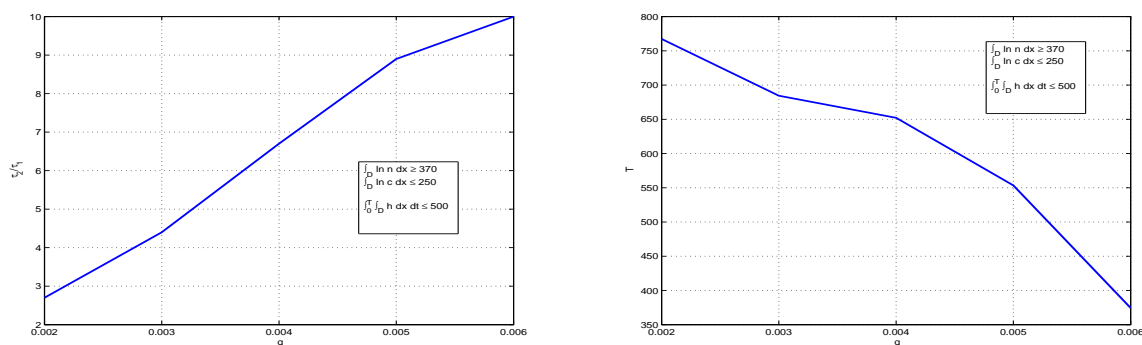


Рис. 2.11. для каждого q максимальное значение времени выживания равно $T(q)$ (с графика справа) и этот результат достигается при $\frac{T_2}{\tau_1}(q)$ (с графика слева). Задано: $\tau_1 = 30$

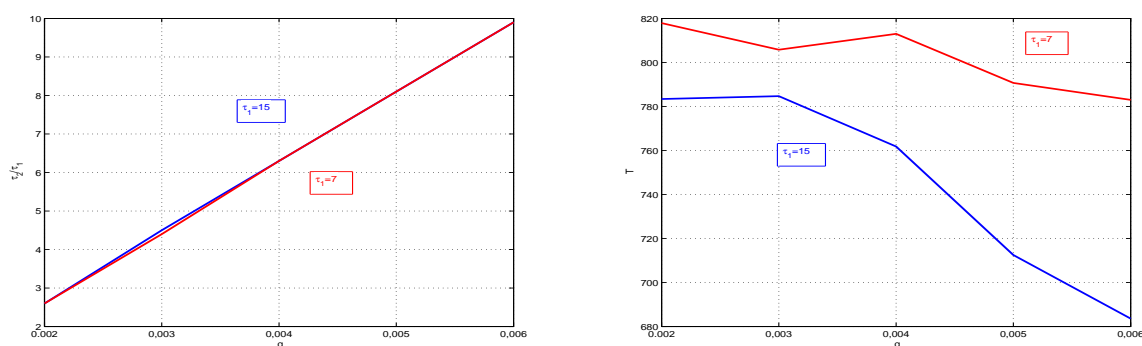


Рис. 2.12. для каждого q максимальное значение времени выживания равно $T(q)$ (с графика справа) и этот результат достигается при $\frac{T_2}{\tau_1}(q)$ (с графика слева). Задано: $\tau_1 = 15, \tau_1 = 7$

время выживания T и расход лекарства Q_T при изменении τ_1 . Максимум времени выживания достигается при $\tau_1 = 2$ дня. При этом расход лекарства $Q_T \leq 500$.

Конечно, для каждого q , когда мы будем целиться в угол области выживания, величина $\frac{T_2}{\tau_1}$ будет меняться. От величины τ_1 глобальное движение фазовой точки не зависит. В окрестности угла области выживаемости мы видим, что чем меньше величина τ_1 , тем более точно фазовая точка попадает в угол области выживаемости.

Таким образом, принципиальную возможность существования циклической траектории в области выживания можно определить на предварительном этапе исследования до основного моделирования системы. Ключевую

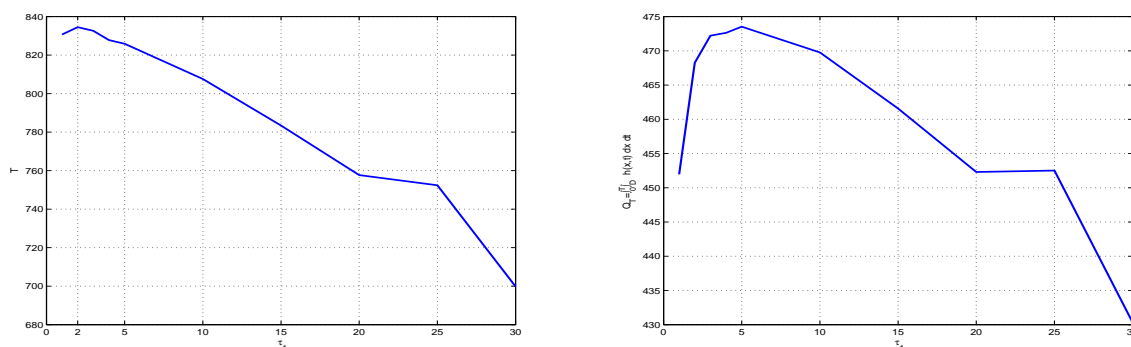


Рис. 2.13. Зависимость времени выживания T и расхода лекарства Q_T от τ_1 при условии, что $\frac{T_2}{T_1} = 2.6$.

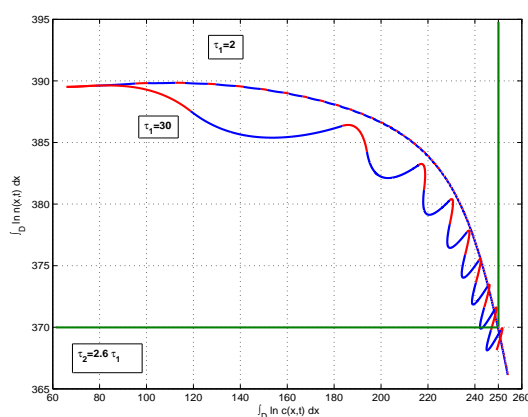


Рис. 2.14. Отношение $\frac{T_2}{T_1} = 2.6$ определяет характер траектории оси спирали без зависимости от абсолютных величин τ_1 и τ_2 . Здесь $\frac{T_2}{T_1} = 2.6$. Траектории попадают в «угол» области Ω .

роль в алгоритме играют неподвижные устойчивые по Ляпунову точки системы.

Процесс существенно зависит от величины заданного ресурса Q . Если предположить, что Q — достаточно больше, соотношение $\frac{T_2}{T_1}$ определяет то, в какой окрестности области выживаемости будут нарушены её границы. Самой выгодной областью нарушения границы признана окрестность угла области выживаемости. Тем не менее, на время выживания и на расход лекарства существенно влияют абсолютное значение τ_1 (при заданной фиксированной величине разовой дозы q).

Результаты, представленные в этой главе, опубликованы в статье [56].

2.7 Пакет программ

Пакет программ включает в себя набор функций, написанных и реализованных в среде MatLab, решающих на основе заданных через интерфейс начальных значений и параметров модели, следующие задачи:

1. Для сосредоточенной модели нахождение неподвижных точек, визуализация фазовых траекторий вблизи неподвижных точек в осях (c, n, h) .
2. Для сосредоточенной модели нахождение параметров периодических траекторий (граничные значения траекторий, значения дозы q , время релаксации τ_1 , время интенсивной терапии τ_2) на фиксированном диапазоне значений q (по алгоритмам 1 и 2).
3. Для сосредоточенной модели по найденным параметрам периодических траекторий визуализация траекторий в разных осях по всем переменным модели.
4. Для распределенной модели нахождение неподвижных точек при максимальном управлении и минимальном управлении, визуализация фазовых траекторий вблизи неподвижных точек в осях $(\int_D c(x, t) dx, \int_D n(x, t) dx, h)$ вместе с границами области выживаемости.
5. Для распределенной модели на фиксированном диапазоне значений разовой дозы лекарства q нахождение оптимального отношения времён релаксации и лечения $\frac{\tau_2}{\tau_1}$, а также времени нарушения границы области выживания (времени выживания при условии неограниченного ресурса лекарства Q). Визуализация соответствующих графиков в осях $(\frac{\tau_2}{\tau_1}, q)$ и (T, q) .
6. Для распределенной модели по известным параметрам траекторий (значения дозы q , время релаксации τ_1 , время интенсивной терапии τ_2 , запаса лекарства Q) визуализация траекторий, одновременный подсчёт расхода лекарства, времени выживания, количество циклов.

7. Для распределенной модели на фиксированном диапазоне значений времени релаксации τ_1 нахождение времени нарушения границы области выживания (времени выживания при условии неограниченного ресурса лекарства Q) и расход лекарства за это время Q_T при заданном значении отношения $\frac{\tau_2}{\tau_1}$. Визуализация соответствующих графиков в осях (Q_T, τ_1) и (T, τ_1) .

Алгоритм 1

Алгоритм 1 используется для решения задачи с одним ограничением.

Применим условие

$$h_0 = h_2 = h_1 e^{-\gamma \tau_2},$$

$$h_1 = h_0 e^{-\gamma \tau_1} + \frac{q}{\gamma} (1 - e^{-\gamma \tau_1}),$$

распишем минимизируемый критерий:

$$H(\tau_1, q) = \int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt = (e^{-\gamma \tau_1} - 1)(e^{-\gamma \tau_1}(\gamma h_0 - q) + q) + q\gamma \tau_1$$

1. С выбранным заранее шагом в цикле перебрать допустимые значения (\bar{c}_0, h_0) , определяющие поверхность $\Sigma_{\bar{c}}$.
2. Для каждого значения (\bar{c}_0, h_0) составить матрицу: $\bar{q} \times \bar{\tau}_1$, где \bar{q} — вектор возможных значений дозы лекарства, $\bar{\tau}_1$ — вектор возможных интервалов лечения, и для каждого значения матрицы посчитать $H(\tau_1, q)$ — получить матрицу $H(\bar{\tau}_1, \bar{q})$.
3. Далее, для каждого элемента матрицы $H(\bar{\tau}_1, \bar{q})$ посчитать соответствующее значение $\tau_2 = -\frac{1}{\gamma} \ln \left(\frac{h_0}{h_0 e^{-\gamma \tau_1} + \frac{q}{\gamma} (1 - e^{-\gamma \tau_1})} \right)$.
4. Также, зная $\tau_1, \tau_2, h_0, \bar{c}_0, q$ для каждого элемента матрицы посчитать \bar{c}_1, \bar{c}_2 .
5. Выбрать те элементы матрицы, для которых, по крайней мере, $x_2 \leq x_0$.

6. Из оставшихся выбрать тот элемент матрицы $H(\bar{\tau}_1, \bar{q})$, который минимален. Ему соответствуют $\tau_1, \tau_2, h_0, \bar{c}_0, q$. Они и являются решением задачи.

Получаемый режим не обязательно будет периодическим, а именно, по переменной, описывающей концентрацию раковых клеток, может наблюдаться улучшение. Он будет периодическим по переменной h .

Алгоритм 2

Алгоритм 2 используется для решения задачи с двумя ограничениями. Выражение для функции цены остаётся таким же, что и в задаче:

$$H(\tau_1, q) = \int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt = (e^{-\gamma\tau_1} - 1)(e^{-\gamma\tau_1}(\gamma h_0 - q) + q) + q\gamma\tau_1.$$

1. С выбранным заранее шагом в цикле перебрать допустимые значения (x_0, h_0) , определяющие кривую $\Sigma_{\bar{n}}$.
2. Определить разрешенный диапазон для \bar{n}_0 . Составить вектор возможных значений для \bar{n}_0 : $\bar{n}_0 = \{\delta\bar{n}_0, 2\delta\bar{n}_0 \dots \bar{n}_0\}$, где $\delta\bar{n}_0$ — заранее выбранный шаг.
3. Составить вектор возможных значений для q : $\bar{q} = \{\delta q, 2\delta q \dots q\}$, где δq — заранее выбранный шаг. Составить матрицу $\bar{q} \times \bar{n}_0$.
4. Для каждого значения (\bar{c}_0, h_0) для каждого элемента матрицы $\bar{q} \times \bar{n}_0$ определить τ_1 из условия $(\bar{c}_1, \bar{n}_1, h_1) \in \Sigma_{\bar{n}}$. Кроме этого окажутся определены значения $\bar{c}_1, \bar{n}_1, h_1$.
5. Для каждого элемента матрицы посчитать $H(\tau_1(\bar{n}_0), q)$ — получить матрицу $H(\bar{n}_0, \bar{q})$.
6. Далее, для каждого элемента матрицы $H(\bar{n}_0, \bar{q})$ посчитать соответствующее значение $\tau_2 = -\frac{1}{\gamma} \ln \left(\frac{h_0}{h_0 e^{-\gamma\tau_1} + \frac{q}{\gamma}(1 - e^{-\gamma\tau_1})} \right)$.
7. Также, зная $\tau_1, \tau_2, h_0, \bar{c}_0, q, \bar{n}_0$, для каждого элемента матрицы посчитать \bar{n}_2, \bar{c}_2 .

8. Выбрать те элементы матрицы, для которых, по крайней мере, $\bar{c}_2 \leq \bar{c}_0$ и $\bar{n}_2 \geq \bar{n}_0$.
9. Из оставшихся выбрать тот элемент матрицы $H(\bar{n}_0, \bar{q})$, который минимален. Ему соответствуют $\tau_1, \tau_2, h_0, \bar{c}_0, \bar{n}_0, q$. Они и являются решением задачи.
10. Если на шаге 8. выбранное множество оказалось пустым, выбрать те элементы матрицы, для которых, по крайней мере, $\bar{c}_2 \leq \bar{c}_0$, а затем $|\bar{n}_2 - \bar{n}_0|$ будет минимальным.

Получаемый режим необязательно будет периодическим, а именно, по переменной, описывающей концентрацию раковых клеток, может наблюдаться улучшение. Если по переменной, описывающей концентрацию здоровых клеток наблюдается ухудшение (увеличение), то время нахождения в области выживаемости ограничено ($T_\Omega < \infty$)

Глава 3

Гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана в математической модели оптимальной терапии вирусных инфекций

Многие виды вирусов способны мутировать и это приводит к тому, что в организме вместе с основным вирусом присутствуют его клоны. Естественная смертность этих подвидов достаточно высока, но ситуация меняется, когда основной вирус подвергается уничтожению лекарственными средствами. Лекарственное средство, являясь мутагеном, может способствовать появлению новых клонов непосредственно. А может влиять на численность клонов благоприятно опосредовано, поскольку поражающее действие терапии на клоны не рассчитано, и они получают преимущество в борьбе за новые клетки и ресурсы организма. И в том и в другом случае результатом является то, что популяция вируса в целом приобретает свойство резистентности к терапии.

AZT	WT	T215Y	M41L/T215Y
0, 000	1, 000	0, 524	0, 300
0, 200	0, 630	0, 432	0, 250
2, 000	0, 197	0, 265	0, 160
10, 00	0, 060	0, 142	0, 160

Представленная таблица показывает значения функции приспособляемости при воздействии на основной вирус СПИДа (WT) и его мутантов (M41L/T215Y, T215Y) лекарственным препаратом AZT [28, 29]. В первой колонке указаны дозы лекарства AZT во второй, третьей и четвёртой — значения функции приспособляемости. С увеличением дозы препарата AZT приспособляемость основного вируса WT уменьшается более, чем в 16 раз, при этом приспособляемость мутантов уменьшается лишь в 3.6 и 1.8 раза. Видно, что относительная доля мутантных вирусов увеличивается вместе с уве-

личением дозы лекарства AZT. В итоге, лекарственное средство уничтожает основной вирус, но способствует появлению резистентных к этому средству мутантных клонов. Отсутствие лечения приводит к интенсивному увеличению доли основного вируса.

Возникает задача о выборе оптимальной стратегии терапии, при которой количество клеток, зараженных основным вирусом в сумме с количеством клеток, зараженных мутантными вирусами, находится на допустимом уровне.

3.1 Постановка задачи.

Пусть $u_1(t)$ — количество основных вирусов в организме, $u_2(t)$ — количество мутантных вирусов, $h(t)$ — количество используемого лекарственного средства. (Здесь и далее t — время.)

Рассмотрим следующую систему:

$$\begin{cases} \dot{u}_1 = \lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1(h), & u_1(0) = u_1^0; \\ \dot{u}_2 = \lambda_2 + \alpha_3 f_3(h) - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2(h), & u_2(0) = u_2^0; \\ \dot{h} = -\gamma_3 h + W, & h(0) = h^0. \end{cases} \quad (3.1)$$

Здесь λ_1, λ_2 — скорости воспроизводства основного и мутантного вирусов, γ_1, γ_2 — коэффициенты смертности вирусов, γ_3 — коэффициент диссипации терапевтического средства, $f_1(h)$ и $f_2(h)$ функции терапии, характеризующие интенсивность воздействия лекарственного средства на клетки, зараженные основным и мутантным вирусом, $f_3(h)$ — функция, описывающая увеличение скорости воспроизводства мутантного вируса под действием лекарственного средства, $W(t)$ — функция управления, задающая количество лекарственного средства, которое может быть введено в пациента в единицу времени, $0 \leq W(t) \leq R$, $R > 0$, $\alpha_i, i = 1, 2, 3$ — положительные постоянные.

В качестве функций терапии будем рассматривать гладкие, монотонно-

возрастающие функции: $f_i(h) \geq 0$, $h \geq 0$; $f_i(0) = 0$; $f'_i(h) > 0$, $h > 0$, $i = 1, 2, 3$.

Если лечение не проводится ($h = 0$), то основной вирус является доминирующим, т.е. $\frac{\lambda_1}{\gamma_1} > \frac{\lambda_2}{\gamma_2}$. С другой стороны при $h > 0$ увеличивается скорость воспроизводства мутантного вируса таким образом, что он начинает доминировать.

Функция $f_3(h)$, описывающая увеличение скорости воспроизводства мутантного вируса, имеет вид

$$f_3(h) = \frac{h^2}{A + h^2}, \quad A \text{ — достаточно большое положительное число.}$$

Вид функции $f_3(h)$ обусловлен тем, что увеличение скорости воспроизводства мутанта становится значительным лишь при достаточно больших значениях лекарственного средства $h(t)$.

В качестве функций терапии рассматриваются функции $f_1(h) = f_2(h) = \frac{h}{B+h}$, $B > 0$. Вид функции терапии отражает тот факт, что предельная эффективность воздействия лекарственного средства имеет конечный предел.

Предполагается, что лекарство активнее воздействует на основной вирус, чем на мутант, поэтому $\alpha_1 f_1(h) > \alpha_2 f_2(h)$.

Модель описывает динамику вирусов, но реальная ситуация является более сложной и включает в себя динамику численности инфицированных клеток [20]. Учет этой динамики значительно усложняет исследование, качественная суть проблемы при этом не меняется.

Ставится задача синтеза оптимального управления — управления с обратной связью. Практическая реализация управления с обратной связью основывается на возможности получения данных о состоянии пациента на основе анализов без запаздывания. Для любого текущего состояния системы, описываемого равенствами $t = \bar{t}$, $u_1 = \bar{u}_1$, $u_2 = \bar{u}_2$, $h = \bar{h}$, найти такое управление

$W^*(t, u_1, u_2, h)$, удовлетворяющее условию

$$0 \leq W^*(t) \leq R,$$

при котором функционал

$$\Phi(t) = u_1^2 + \epsilon u_2^2 \quad (3.2)$$

достигал бы своей нижней грани в заданный момент времени $t = T$.

Числовой параметр ϵ характеризует приоритеты целей терапии.

Для решения поставленной задачи применим метод динамического программирования. Пусть $S(\tau, u_1, u_2, h)$ — функция Беллмана ($\tau = T - t$), задающая нижнюю грань функционала (3.2) в момент времени T при условии, что система (3.1) находится в состоянии, характеризуемом координатами (τ, u_1, u_2, h) . Тогда справедливо следующее уравнение Гамильтона-Якоби-Беллмана (ГЯБ):

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial \tau} = \frac{\partial S}{\partial u_1} (\lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1(h)) + \frac{\partial S}{\partial u_2} (\lambda_2 + \alpha_3 f_3(h) - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2(h)) - \\ - \frac{\partial S}{\partial h} \gamma_3 h + \inf_{W \in [0, R]} \left(\frac{\partial S}{\partial h} W \right), \end{aligned} \quad (3.3)$$

с начальными данными на плоскости $\tau = 0$ ($t = T$):

$$S(u_1, u_2, h, \tau = 0) = (u_1)^2 + \epsilon (u_2)^2. \quad (3.4)$$

Вычисляя нижнюю грань в уравнении (3.3), получим, что оптимальное уравнение определяется равенством:

$$W = \begin{cases} R, & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) < 0; \\ 0, & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) > 0; \\ \text{любое из } [0, R], & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) = 0. \end{cases} \quad (3.5)$$

Таким образом, поставленная задача сводится к отысканию решения уравнения ГЯБ (3.3) с начальным условием (3.4), что полностью решает задачу синтеза оптимального управления [1].

Система (3.1) содержит восемь числовых параметров и три функциональных зависимости. Дальнейшие рассмотрения будут проводится в общем виде. Однако для конкретных вычислений и соответствующих иллюстраций выбираются следующие значения входящих параметров:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 10^5, \quad \gamma_1 = 10^{-3}, \quad \alpha_1 = 10^{-2}, \quad B = 1, \\ \lambda_2 &= 10^5, \quad \gamma_2 = 10^{-2}, \quad \alpha_2 = 10^{-3}, \quad \alpha_3 = 1.7 \cdot 10^6, \quad A = 7.5 \cdot 10^4, \\ \gamma_3 &= 0.01, \quad R = 1. \end{aligned}$$

Выбор указанных значений параметров основывается на результатах работ [30, 31]

Математическая модель динамики вирусов была разработана на базе работы [22] автором и научным руководителем Александром Сергеевичем Братусем. Научному руководителю принадлежит идея для построения функции Гамильтона использовать псевдорешения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (терминология была выработана также им), идея была реализована автором. Было найдено сингулярное управление и доказана непрерывность построенной функции, после чего поставленная задача оказалась решена. На основе данной работы была сделана публикация [55].

3.2 Псевдорешения уравнения ГЯБ.

Введём следующие определения.

Определение 3.1. Псевдорешением уравнения ГЯБ, соответствующему управлению $W = R$, называется функция $S^R(u_1, u_2, h, \tau)$, которая является решением задачи (3.3), (3.4) с $W(t) = R$ в области $D_R = \{u_1, u_2, h, \tau : \frac{\partial S^R}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) < 0\}$.

Определение 3.2. Псевдорешением уравнения ГЯБ, соответствующему управлению $W = 0$, называется функция $S^0(u_1, u_2, h, \tau)$, которая является решением задачи (3.3), (3.4) с $W(t) = 0$ в области $D_0 = \{u_1, u_2, h, \tau : \frac{\partial S^0}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) > 0\}$.

Границы областей D_R и D_0 обозначим через γ_R и γ_0 соответственно.

$$\gamma_R = \{u_1, u_2, h, \tau : \frac{\partial S^R}{\partial h} = 0\}$$

$$\gamma_0 = \{u_1, u_2, h, \tau : \frac{\partial S^0}{\partial h} = 0\}$$

Далее области D_R и D_0 также будем называть областями активного и пассивного управления, порождаемых псевдорешениями S^R, S^0 . Используя метод характеристик, можно получить представление для псевдорешений в явном аналитическом виде.

Введём обозначения

$$h^R(s) = \frac{R}{\gamma_3} + e^{\gamma_3(s-\tau)} \left(h - \frac{R}{\gamma_3} \right), \text{ если } (h, \tau) \in D_R,$$

$$h^R(s) = e^{\gamma_3(s-\tau)} h, \text{ если } (h, \tau) \in D_0.$$

Псевдорешения $S^{R,0}$ определяются по формулам:

$$S^{R,0}(u_1, u_2, h, \tau) = \left(S_1^{R,0} \right)^2 + \epsilon \left(S_2^{R,0} \right)^2.$$

Где $S_1^{R,0} = u_1 A + B$, $S_2^{R,0} = u_2 C + D$,

$$A = F_1^{R,0}(\tau); B = \lambda_1 \int_0^\tau F_1^{R,0}(\xi) d\xi; F_1^{R,0}(\xi) = e^{-\int_0^\xi (\gamma_1 + \alpha_1 f_1(h^{R,0}(\xi_1))) d\xi_1}.$$

$$C = F_2^{R,0}(\tau); D = \int_0^\tau (\gamma_2 + \alpha_2 f_2(h(\xi))) F_2^{R,0}(\xi) d\xi; F_2^{R,0}(\xi) = e^{-\int_0^\xi (\gamma_2 + \alpha_2 f_2(h^{R,0}(\xi_1))) d\xi_1}.$$

Таким образом,

$$S_1^{R,0} = u_1 e^{-\int_0^\tau (\gamma_1 + \alpha_1 f_1(h^{R,0}(s))) ds} + \lambda_1 \int_0^\tau e^{-\int_0^\xi (\gamma_1 + \alpha_1 f_1(h^{R,0}(\xi_1))) d\xi_1} d\xi,$$

$$S_2^{R,0} = u_2 e^{-\int_0^\tau (\gamma_2 + \alpha_2 f_2(h^{R,0}(s))) ds} + \int_0^\tau (\lambda_2 + \alpha_3 f(h^{R,0}(\xi))) e^{-\int_0^\xi (\gamma_2 + \alpha_2 f_2(h^{R,0}(\xi_1))) d\xi_1} d\xi,$$

Следует отметить, что решение S^R и S^0 строится только с помощью характеристик, выходящих с терминальной плоскости $\tau = 0$ ($t = T$), которые, в общем случае, могут не заполнять всё фазовое пространство.

Характеристики представляют трёхмерные гиперповерхности в пространстве переменных (τ, h, u_1, u_2) , которые состоят из траекторий системы (3.1) с управлением $W = R$ или $W = 0$.

Если границы γ_0, γ_R совпадают, т.е. $\gamma = \gamma_0 = \gamma_R$, и, кроме того, на общей границе γ совпадают значения функций S^R и S^0 и их соответствующие

производные, то функция

$$S(\tau, u_1, u_2, h) = \begin{cases} S^R, & \text{где } (u_1, u_2, h, \tau) \in D_R; \\ S^0, & \text{где } (u_1, u_2, h, \tau) \in D_0; \end{cases}$$

является гладким решением уравнения ГЯБ и синтез оптимального управления определяется по формуле

$$W^*(\tau, u_1, u_2, h) = \begin{cases} R, & \text{где } (u_1, u_2, h, \tau) \in D_R; \\ 0, & \text{где } (u_1, u_2, h, \tau) \in D_0; \\ \text{любое значение из } [0, R], & \text{где } (u_1, u_2, h, \tau) \in \gamma_R = \gamma_0; \end{cases}$$

Для вычисления положения границ γ_R и γ_0 необходимо вычислить частные производные $\frac{\partial S^R}{\partial h}$, $\frac{\partial S^0}{\partial h}$. Непосредственные вычисления показывают, что

$$\frac{\partial S^{R,0}}{\partial h} = 2S_1^{R,0} \frac{\partial S_1^{R,0}}{\partial h} + 2S_2^{R,0} \frac{\partial S_2^{R,0}}{\partial h},$$

где

$$\frac{\partial S_1^{R,0}}{\partial h} = u_1 K + L, \quad \frac{\partial S_2^{R,0}}{\partial h} = u_2 M + N.$$

$$K = -\alpha_1 F_1^{R,0}(\tau) \int_0^\tau \frac{\partial f_1}{\partial h}(h^{R,0}(s)) e^{\gamma_3(s-\tau)} ds,$$

$$L = -\alpha_1 \lambda_1 \int_0^\tau \left(F_1^{R,0}(\xi) \int_0^\xi \frac{\partial f_1}{\partial h}(h^{R,0}(\xi_1)) e^{\gamma_3(\xi_1-\tau)} d\xi_1 \right) d\xi;$$

$$M = -\alpha_2 F_2^{R,0}(\tau) \int_0^\tau \frac{\partial f_2}{\partial h}(h^{R,0}(s)) e^{\gamma_3(s-\tau)} ds,$$

$$N = \int_0^{\tau} F_2^{R,0}(\xi) N_1(\xi) d\xi, \text{ где}$$

$$N_1(\xi) = -(\lambda_2 + \alpha_3 f_3^{R,0}(h(\xi))) \int_0^{\xi} \frac{\partial f_2}{\partial h}(h^{R,0}(\xi_1)) e^{\gamma_3(\xi_1 - \tau)} d\xi_1 + \alpha_3 \frac{\partial f_3}{\partial h}(h^{R,0}(\xi)) e^{\gamma_3(\xi - \tau)}.$$

То есть,

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_1}{\partial h} &= -\alpha_1 u_1 e^{-\int_0^{\tau} (\gamma_1 + \alpha_1 f_1(h(s))) ds} \int_0^{\tau} \frac{\partial f_1}{\partial h}(h(s)) e^{\gamma_3(s - \tau)} ds - \\ &- \alpha_1 \lambda_1 \int_0^{\tau} \left(e^{-\int_0^{\xi} (\gamma_1 + \alpha_1 f_1(h(\xi_1))) d\xi_1} \int_0^{\xi} \frac{\partial f_1}{\partial h}(h(\xi_1)) e^{\gamma_3(\xi_1 - \tau)} d\xi_1 \right) d\xi, \\ \frac{\partial S_2}{\partial h} &= -\alpha_2 u_2 e^{-\int_0^{\tau} (\gamma_2 + \alpha_2 f_2(h(s))) ds} \int_0^{\tau} \frac{\partial f_2}{\partial h}(h(s)) e^{\gamma_3(s - \tau)} ds + \\ &+ \int_0^{\tau} \left(e^{-\int_0^{\xi} (\gamma_2 + \alpha_2 f_2(h(\xi_1))) d\xi_1} F(\xi) \right) d\xi, \text{ где} \end{aligned}$$

$$F(\xi) = -(\lambda_2 + \alpha_3 f_3(h(\xi))) \int_0^{\xi} \frac{\partial f_2}{\partial h}(h(\xi_1)) e^{\gamma_3(\xi_1 - \tau)} d\xi_1 + \alpha_3 \frac{\partial f_3}{\partial h}(h(\xi)) e^{\gamma_3(\xi - \tau)}.$$

Анализ этих выражений показывает, что границы γ_R и γ_0 совпадают только при $\tau = 0$. На рис. 3.1 изображена динамика движения границ γ_R и γ_0 для трёх моментов времени при фиксированном значении h в осях u_1, u_2 . Границы γ_R и γ_0 представляют эллипсы в области $u_1 \geq 0, u_2 \geq 0$:

$$\begin{aligned} \gamma_{R,0} : \frac{\partial S}{\partial h} &= (u_1 A + B)(u_1 K + L) + \epsilon(u_2 C + D)(u_2 M + N) = 0. \\ \left(u_1 + \frac{BK+LA}{2AK}\right)^2 &+ \epsilon \left(u_2 \sqrt{\frac{CM}{AK}} + \sqrt{\frac{AK}{CM} \frac{DM+CN}{2AK}}\right)^2 = \left(\frac{BK+LA}{2AK}\right)^2 - \frac{BL}{AK} + \end{aligned}$$

$$\epsilon \left(\frac{DM+CN}{2} \right)^2 \frac{1}{CMAK} - \epsilon \frac{DN}{AK}.$$

Здесь величина ϵ определена в формуле (3.4). Переходя к пределу при $\tau \rightarrow 0$, получим равенство, определяющее границу γ_R , которая совпадёт с γ_0 :

$$\frac{\alpha_1}{\alpha_2} u_1^2 + \epsilon \left(u_2 - \frac{1}{2} \frac{\alpha_3 (f_3)'_h}{\alpha_2 (f_2)'_h} \right)^2 = \epsilon \left(\frac{1}{2} \frac{\alpha_3 (f_3)'_h}{\alpha_2 (f_2)'_h} \right)^2. \quad (3.6)$$

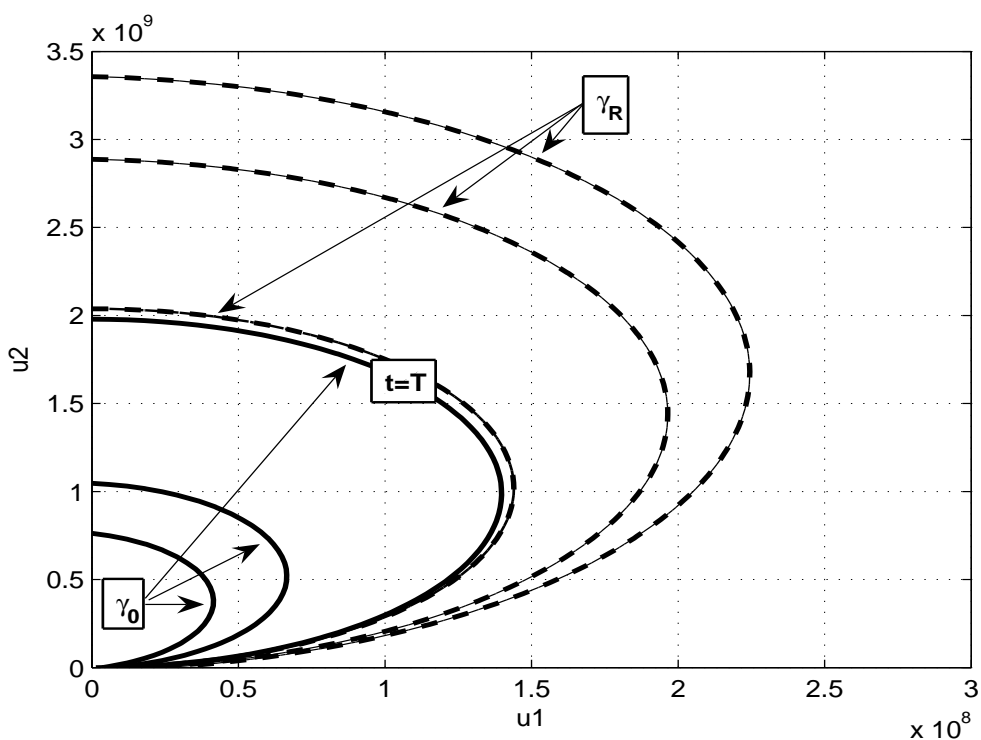


Рис. 3.1. Динамика границ γ_R и γ_0 .

Области D_R и D_0 не занимают всё фазовое пространство, значит, существует область D^* и объединение областей D_R , D_0 и D^* представляет всё фазовое пространство. Синтез оптимального управления будет построен в случае, когда будет найдено гладкое продолжение $S^*(\tau, u_1, u_2, h)$ одного из псевдорешений S^R , S^0 в область D^* , удовлетворяющее уравнению (3.3) в области D^* . То есть $S^*(\tau, u_1, u_2, h)$ должно быть непрерывно вместе с производной по переменной h склеиваться с построенными псевдорешениями на границах γ_R и γ_0 [12]. Так как функция S^* является решением уравнения (3.3), то из гладкой склейки функции по переменной h , будет следовать глад-

кость по всем остальным фазовым переменным задачи.

3.3 Анализ поведения траекторий системы. Сингулярные характеристики. Особое управление.

Для построения решения необходимо знать направление траекторий системы (3.1) при $W = 0$ и $W = R$ по отношению к границам γ_0 и γ_R . Для этого рассмотрим неподвижные точки системы (3.1) при $W = 0$ и при $W = R$. В обоих случаях существует единственная устойчивая неподвижная точка с координатами:

$$A^R : \left(h^* = \frac{R}{\gamma_3}; u_1^* = \frac{\lambda_1}{\gamma_1 + \alpha_1 f_1(h^*)}; u_2^* = \frac{\lambda_2 + \alpha_3 f(h^*)}{\gamma_2 + \alpha_2 f_2(h^*)} \right).$$

$$A^0 : \left(h^* = 0; u_1^* = \frac{\lambda_1}{\gamma_1}; u_2^* = \frac{\lambda_2}{\gamma_2} \right).$$

Собственные значения матриц Якоби в точках A^R и A^0 показывают, что точки A^R и A^0 — устойчивые узлы. Таким образом, с увеличением времени движение будет происходить в направлении точек A^R при $W = R$ и A^0 при $W = 0$. С увеличением τ ($\tau = T - t$) траектории системы будут напротив отдаляться от точек A^R и A^0 .

Если неподвижная точка $A^R \in D_R$, то траектории системы (3.1) в области D_R будут пересекать границу γ_R изнутри. Аналогичная ситуация возникает для траекторий системы (3.1) в области D_0 при $W = 0$ по отношению к границе γ_0 , если неподвижная точка $A^0 \in D_0$. Однако в рассматриваемом случае эти возможности не реализуются. Непосредственной проверкой можно убедиться, что обе неподвижные точки находятся в «чужих» областях: $A^R \in D_0$, $A^0 \in D_R$. (см. рис. 3.3) Это означает, что мы не можем достроить решение в области D^* , воспользовавшись значениями функции Беллмана на одной из границ γ_0 или γ_R так, как это было сделано в примере, поскольку ни одна из границ не заполняется характеристиками системы, стартующими с

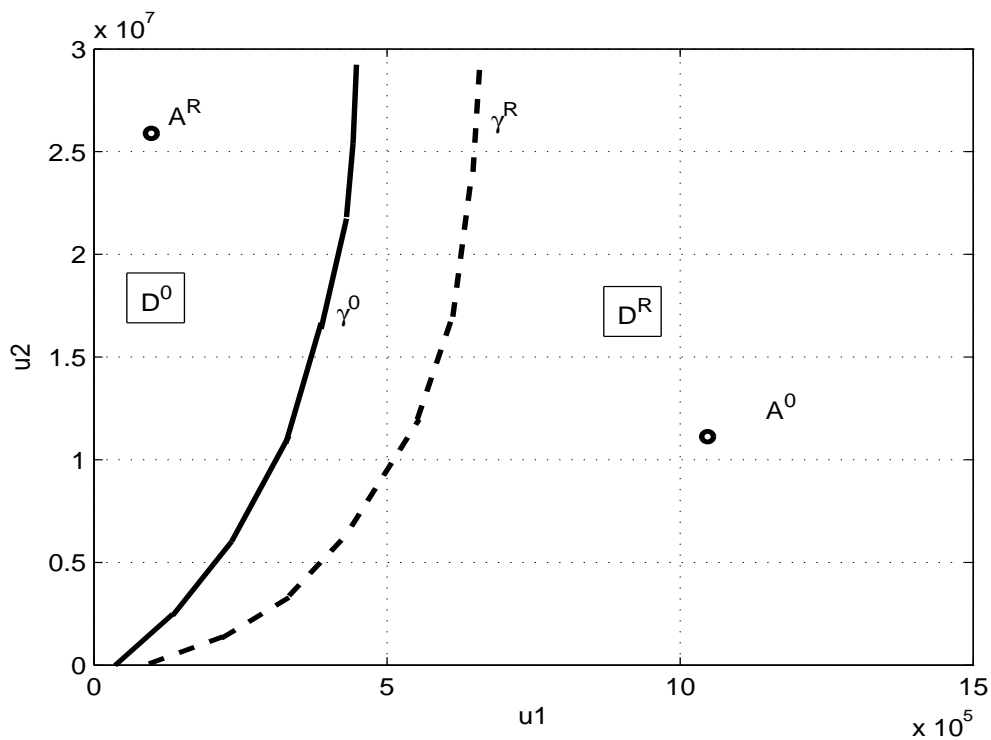


Рис. 3.2. Взаимное расположение границ γ_R , γ_0 и неподвижных точек.

терминального множества, как при $W = R$, так и при $W = 0$.

На рис. 3.3 показано расположение областей D_0 , D_R , границ γ_0 , γ_R и области D^* в осях h , τ при фиксированных значениях u_1 , u_2 .

Через G^* обозначим область фазовых переменных, которая не заполняется ни траекториями системы при $W = R$ (активными характеристиками), ни траекториями системы при $W = 0$ (пассивными характеристиками), выходящими с терминального множества $\tau = 0$. На рис. 3.3 область G^* включает в себя не только область D^* , но и то пространство, которое находится между активной характеристикой Γ_R выходящей из точки M влево и пассивной характеристикой Γ_0 , выходящей из этой же точки вправо, с терминального множества $\tau = 0$.

Как уже отмечалось ранее, для построения решения уравнения ГЯБ необходимо заполнить область G^* траекториями (характеристиками) системы (3.1).

В случае системы (3.1) эта задача не может быть решена с помощью толь-

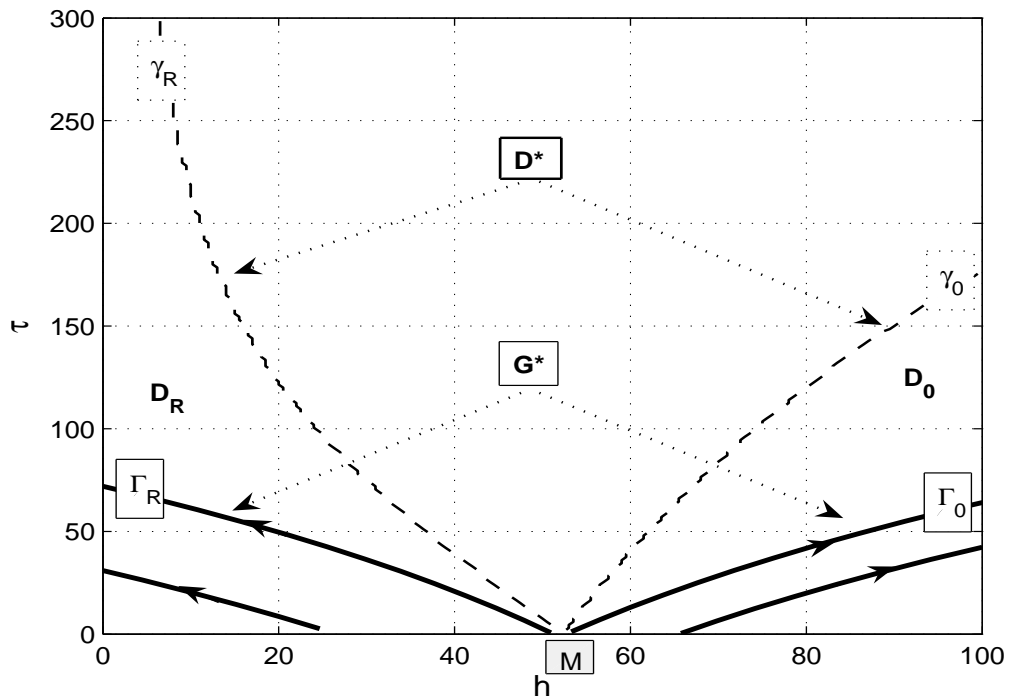


Рис. 3.3. Характеристики функций S^R, S^0 и границы γ_R, γ_0 .

ко активных и пассивных характеристик, стартующих с терминального множества $\tau = 0$, поскольку эти характеристики ни при каких условиях не могут заполнить область G^* . Подобная ситуация была изучена А.А.Меликяном в работе, посвященной решениям уравнения ГЯБ для дифференциальных игр [16, 17, 18, 19], где было доказано, что в этом случае существует, так называемая, *сингулярная характеристика* (поверхность в фазовом пространстве), на которой можно однозначно определить значение функции цены и управления W . Появление сингулярной характеристики связано с тем, что в этом случае возникает особое оптимальное управление [2]. Особым управлением будем называть оптимальное управление, при отыскании которого с помощью различных условий экстремума (в том числе и принципа максимума Понтрягина) вид управления определяется неоднозначно. Для отыскания особого режима управления составим Гамильтониан системы:

$$H(\psi_1, \psi_2, \psi_3, u_1, u_2, h, W) = \psi_1 (\lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1(h)) + \\ + \psi_2 (\lambda_2 + \alpha_3 f_3(h) - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2(h)) + \psi_3 (-\gamma_3 h + W).$$

Здесь ψ_1, ψ_2, ψ_3 — сопряженные переменные, удовлетворяющие условиям:

$$\begin{cases} \dot{\psi}_1 = -\frac{\partial H}{\partial u_1} = \psi_1(\lambda_1 + \alpha_1 f_1(h)) \\ \dot{\psi}_2 = -\frac{\partial H}{\partial u_2} = \psi_2(\lambda_2 + \alpha_2 f_2(h)) \\ \dot{\psi}_3 = -\frac{\partial H}{\partial h} = \psi_1 \alpha_1 u_1 f_1'(h) + \psi_2 (\alpha_2 u_2 f_2'(h) - \alpha_3 f_3'(h)) + \psi_3 \gamma_3, \end{cases} \quad (3.7)$$

$$\begin{cases} \psi_1^T = -2u_1 \\ \psi_2^T = -2u_2 \\ \psi_3^T = 0. \end{cases}$$

Если W^* — оптимальное управление, то

$$\inf_{W \in [0, R]} (H(\psi_1, \psi_2, \psi_3, u_1, u_2, h, W)) = H(\psi_1, \psi_2, \psi_3, u_1, u_2, h, W^*).$$

Откуда

$$W^* = \begin{cases} R, & \text{где } \psi_3 > 0; \\ 0, & \text{где } \psi_3 < 0; \end{cases}$$

Если W^{**} — *особое* оптимальное управление, то [2]

$$\begin{cases} \psi_3 = 0, \\ \frac{d\psi_3}{dt} = 0, \\ \frac{d\psi_3^2}{dt^2} = 0, \\ \dots \end{cases}$$

Полные производные берутся вдоль траектории системы (3.1).

$$\left\{ \begin{array}{l} \psi_3 = 0, \\ \psi_1 \alpha_1 u_1 f_1'(h) + \psi_2 (\alpha_2 u_2 f_2'(h) - \alpha_3 f_3'(h)) + \psi_3 \gamma_3 = 0, \\ \psi_1 \alpha_1 u_1 f_1'(h) (\gamma_1 + \alpha_1 f_1(h)) + (\alpha_2 u_2 f_2' - \alpha_3 f_3') \psi_2 (\gamma_2 + \alpha_2 f_2(h)) + \\ + \alpha_1 f_1'(h) \psi_1 (\lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1(h)) + \\ + \alpha_2 f_2'(h) \psi_2 (\lambda_2 + \alpha_3 f_3(h) - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2(h)) + \\ + (\psi_1 \alpha_1 u_1 f_1''(h) + \psi_2 \alpha_2 u_2 f_2''(h) - \psi_2 \alpha_3 f_3''(h)) (-\gamma_3 h + W^{**}) = 0. \end{array} \right.$$

Остановимся на выражении для второй производной. Из системы (3.7) следует, что величины ψ_1 и ψ_2 отрицательны и $\psi_1 \neq 0$, $\psi_2 \neq 0$.

$$\psi_1 = \psi_2 \frac{\alpha_3 f_3'(h) - \alpha_2 u_2 f_2'(h)}{\alpha_1 u_1 f_1'(h)}.$$

$$W^{**} = \gamma_3 h - \frac{(\frac{\alpha_3 f_3'(h) - \alpha_2 f'(h) u_2}{u_1}) \lambda_1 + \alpha_2 f'(h) (\alpha_3 f_3(h) + \lambda_2) - \alpha_3 f_3'(h) (\gamma_2 + f(h) \alpha_2)}{\alpha_3 (\frac{f''(h) f_3'(h)}{f'(h)} - f_3''(h))}. \quad (3.8)$$

Обозначим правую часть равенства (3.8) через $P(u_1, u_2, h, \tau)$.

Здесь учтено, что $f_1(h) = f_2(h) = f(h)$. Так как коэффициент A в определении функции $f_3(h)$ представляет достаточно большую величину, то знаменатель выражения (3.8) не обращается в ноль.

3.4 Проверка гладкой склейки функции цены.

Вернёмся теперь к формуле (3.6), которая определяет границу переключения при $\tau = 0$. Обозначим её как G_0 :

$$G_0 : G(u_1, u_2, h, \tau = 0) = \frac{\alpha_1}{\alpha_2} u_1^2 + \epsilon \left(u_2 - \frac{1}{2} \frac{\alpha_3}{\alpha_2} \frac{(f)'_h}{(f_2)'_h} \right)^2 - \epsilon \left(\frac{1}{2} \frac{\alpha_3}{\alpha_2} \frac{(f)'_h}{(f_2)'_h} \right)^2 = 0. \quad (3.9)$$

Если эту границу перемещать в обратном времени в направлении

$$\begin{cases} \frac{du_1}{d\tau} = -\lambda_1 + \gamma_1 u_1 + \alpha_1 u_1 f_1(h) \\ \frac{du_2}{d\tau} = -\lambda_2 - \alpha_3 f_3(h) + \gamma_2 u_2 + \alpha_2 u_2 f_2(h) \\ \frac{dh}{d\tau} = \gamma_3 h - W^{**} = \gamma_3 h - P(u_1, u_2, h, \tau) \\ \frac{dt}{d\tau} = -1, \end{cases} \quad (3.10)$$

мы получим искомую гиперповерхность переключения в расширенном фазовом пространстве (u_1, u_2, h, t) , её обозначим как G_τ :

$$G_\tau = \{u_1, u_2, h, \tau : G(u_1, u_2, h, \tau) = 0\}.$$

То есть гиперповерхность G_τ определяется системой (3.10) и начальным условием (3.9).

Не умаляя общности, положим, что область D_0 содержится в множестве $G(u_1, u_2, h, \tau) \geq 0$. Часть фазового пространства $u_1, u_2, h, \tau : G(u_1, u_2, h, \tau) > 0$ обозначим через D_0^* , а часть пространства $u_1, u_2, h, \tau : G(u_1, u_2, h, \tau) < 0$ — через D_R^* . Таким образом, объединение D_0^* , D_R^* и границы переключения G_τ даёт все задаёт всё фазовое пространство (см. рис. 3.4).

Определим синтез оптимального управления равенством:

$$W^* = \begin{cases} R, & \text{в подпространстве } D_R^*; \\ 0, & \text{в подпространстве } D_0^*; \\ W^{**}, & \text{на гиперповерхности } G_\tau. \end{cases} \quad (3.11)$$

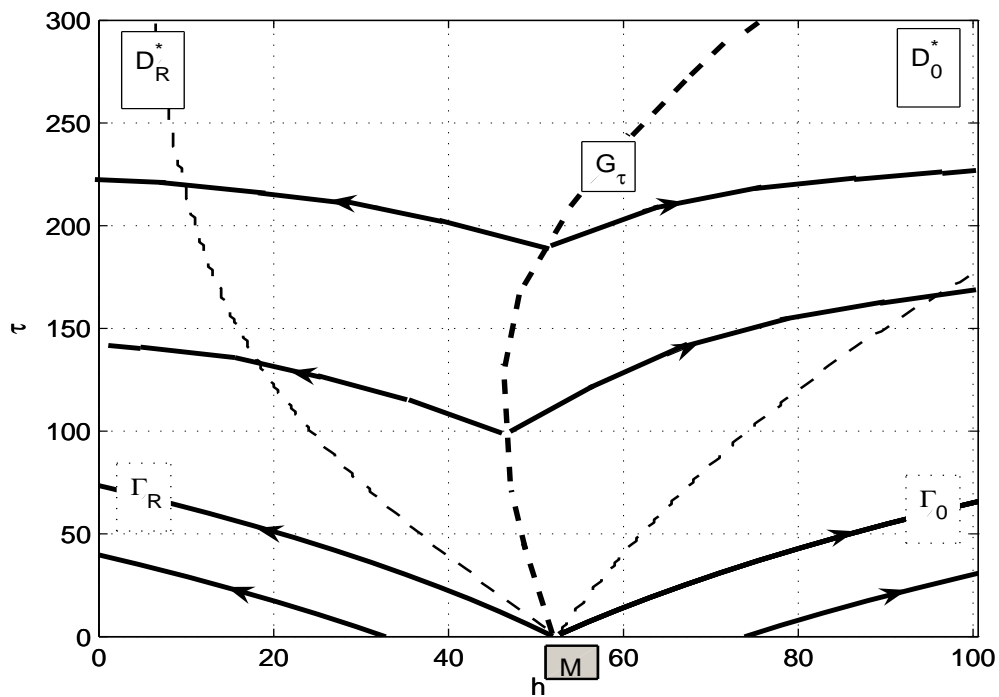


Рис. 3.4. Граница переключения G_τ .

Проверим гладкость соответствующего решения уравнения ГЯБ.

Имеем три функции - S^R , S^0 и S^* , удовлетворяющие соответственно в D_R^* , в D_0^* , на G_τ уравнениям Гамильтона-Якоби-Беллмана:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S^R}{\partial t} + \frac{\partial S^R}{\partial u_1} (\lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1) + \frac{\partial S^R}{\partial u_2} (\lambda_2 + \alpha_3 f_3 - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2) + \frac{\partial S^R}{\partial h} (R - \gamma_3 h) &= 0; \\ \frac{\partial S^0}{\partial t} + \frac{\partial S^0}{\partial u_1} (\lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1) + \frac{\partial S^0}{\partial u_2} (\lambda_2 + \alpha_3 f_3 - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2) + \frac{\partial S^0}{\partial h} (-\gamma_3 h) &= 0; \\ \frac{\partial S^*}{\partial t} + \frac{\partial S^*}{\partial u_1} (\lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1) + \frac{\partial S^*}{\partial u_2} (\lambda_2 + \alpha_3 f_3 - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2) + \frac{\partial S^*}{\partial h} (R^* - \gamma_3 h) &= 0. \end{aligned} \quad (3.12)$$

Докажем, что S^R в области активного управления и S^0 в области пассивного управления **гладко** склеиваются на поверхности переключения G_τ , на

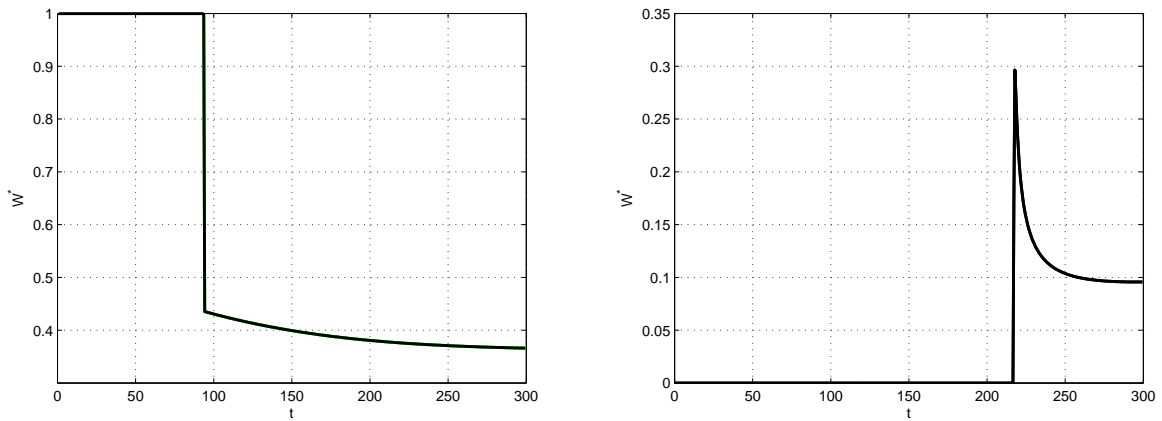


Рис. 3.5. Оптимальное управление. Начальные условия слева: $u_1^0 = 10^8$; $u_2^0 = 10^6$; $h^0 = 0$; Коэффициент приоритета слева: $\epsilon = \frac{1}{5}$. Начальные условия справа: $u_1^0 = 10^6$; $u_2^0 = 10^8$; $h^0 = 0$; Коэффициент приоритета справа: $\epsilon = 1$.

которой функция цены задаётся равенством $S = S^*$.

Для упрощения записи, введём некоторые обозначения:

обозначим направляющие вектора характеристических поверхностей (скорости фазовой точки) следующим образом:

$$\vec{F}^R = (1, F_1, F_2, R - \gamma_3 h),$$

$$\vec{F}^0 = (1, F_1, F_2, -\gamma_3 h),$$

$$\vec{F}^* = (1, F_1, F_2, W^{**} - \gamma_3 h).$$

Введём также следующие обозначения для частных производных:

$$\frac{\partial S^i}{\partial h} = p_h^i, \quad \frac{\partial S^i}{\partial u_1} = p_{u_1}^i, \quad \frac{\partial S^i}{\partial u_2} = p_{u_2}^i, \quad \frac{\partial S^i}{\partial t} = p_t^i,$$

здесь значению индекса $i = 1$ соответствует функция S^R , значению индекса $i = 2$ — функция S^0 , а значению индекса $i = 3$ — функция S^* . Тогда

$$\nabla S^i = \vec{p}^i = (p_t^i, p_{u_1}^i, p_{u_2}^i, p_h^i).$$

Требуется доказать, что выполнено равенство $\vec{p}^R = \vec{p}^0$ на поверхности G_τ .

Обозначим нормаль к трехмерной гиперповерхности G_τ : $\vec{n} = (n_t, n_{u_1}, n_{u_2}, n_h)$. Этой гиперповерхности принадлежат поверхности уровня функции S^* . Вектор градиента функции S^* ортогонален нормали \vec{n} к G_τ . Обозначим вектор градиента через $\nabla S^* = \vec{p}^* = (p_{\xi_1}^*, p_{\xi_2}^*, p_{\xi_3}^*)$, где (ξ_1, ξ_2, ξ_3) — базис поверхности G_τ . Добавим к этому базису ещё один неколлинеарный вектор и получим базис $(\xi_1, \xi_2, \xi_3, \xi_4)$ нашего четырёхмерного фазового пространства.

Трёхмерные гиперповерхности уровня функций $S^{R,0}$ пересекаются по построению с гиперповерхностью G_τ по двумерным поверхностям, являющихся поверхностями уровня функции S^* . Градиенты функций $S^{R,0}$ в проекции на G_τ зададут градиент S^* : $\nabla S^* = \vec{p}^*$. Вектор градиента может быть представлен как $\vec{p}^{R,0} = \vec{p}^* + k^{R,0}\vec{n}$, где $k^{R,0}$ — некоторые константы. Пооординатная запись градиента примет вид:

$$\vec{p}^{R,0} = (p_t^* + k^{R,0}n_1, p_{u_1}^* + k^{R,0}n_2, p_{u_2}^* + k^{R,0}n_3, p_h^* + k^{R,0}n_4). \quad (3.13)$$

Докажем, что константы k^0 и k^R равны.

Подставим представление (3.13) в первые два уравнения (3.12) и выразим искомые значения постоянных $k^{R,0}$:

$$k^0 = \frac{p_t^* + p_{u_1}^*F_1 + p_{u_2}^*F_2 + p_h^*(-\gamma_3h)}{-(n_1 + n_2F_1 + n_3F_2 + n_4(-\gamma_3h))} = \frac{A}{B} \quad (3.14)$$

$$k^R = \frac{p_t^* + p_{u_1}^*F_1 + p_{u_2}^*F_2 + p_h^*(-\gamma_3h + R)}{-(n_1 + n_2F_1 + n_3F_2 + n_4(-\gamma_3h + R))} = \frac{A + Rp_h^*}{B - Rn_4}$$

Здесь A и B обозначают соответственно числитель и знаменатель выражения для k^0 (3.14).

Равенство $k^0 = k^R$ будет следовать из выполнения условия $Bp_h^* + An_4 = 0$.

Докажем равенство $Bp_h^* + An_4 = 0$.

С учетом значений величин A и B , задаваемых равенством (3.14) и тре-

того уравнения (3.12) получим:

$$\begin{aligned}
& [p_t^* + p_{u_1}^* F_1 + p_{u_2}^* F_2 + p_h^*(-\gamma_3 h)] n_4 + p_h^* [-n_1 - n_2 F_1 - n_3 F_2 - n_4(-\gamma_3 h)] = \\
& = [p_t^* + p_{u_1}^* F_1 + p_{u_2}^* F_2 + p_h^*(-\gamma_3 h) \pm p_h^*(W^* - \gamma_3 h)] n_4 + \\
& \quad + p_h^* [-n_1 - n_2 F_1 - n_3 F_2 - n_4(-\gamma_3 h)] = \\
& = -W^* n_4 p_h^* + p_h^* [-n_1 - n_2 F_1 - n_3 F_2 - n_4(-\gamma_3 h)] = \\
& = p_h^* [-W^* n_4 - n_1 - n_2 F_1 - n_3 F_2 - n_4(-\gamma_3 h)] = \\
& \quad = p_h^* (\vec{n}, \vec{F}^*) = 0.
\end{aligned}$$

Что и требовалось доказать.

Таким образом, доказано, что синтез оптимального управления в поставленной задаче определяется формулой (3.11). Для реализации этого управления необходимо в каждый момент времени $t = T - \tau$ знать положение поверхности G_τ , определяемой системой (3.10) и начальным условием (3.9) в фазовом пространстве (u_1, u_2, h) . Если фазовая точка принадлежит гиперповерхности G_τ , то величина особого управления W^{**} вычисляется по формуле (3.8).

При указанных выше значениях числовых параметров и вида функций $f_i(h)$, $i = 1, 2, 3$ задача решалась численно.

На рис. 3.5 слева приведен график управляющей функции (количества терапевтического средства, вводимого во время лечения) в зависимости от времени для начальных данных $u_1(0) = 10^8$, $u_2(0) = 10^6$, $h(0) = 0$.

На первом этапе, этапе интенсивной терапии, $0 \leq t \leq t^*$ оптимальное количество терапевтического средства, вводимого в пациента в единицу времени, достигает максимально возможной величины ($W = R$). В этом случае фазовая переменная находится в части фазового пространства D_R^* . В момент

времени t^* фазовая точка попадает на границу G_τ и происходит переключение на особое управление W^{**} . На гиперповерхности G_τ реализуется скользящий режим управления с бесконечным числом переключений.

На рис. 3.5 справа приведен график управляющей функции в зависимости от времени для начальных данных $u_1(0) = 10^6$, $u_2(0) = 10^8$, $h(0) = 0$.

В этом случае сначала реализуется управление $W^* = 0$, этап релаксации. После чего фазовая точка попадает на гиперповерхность G_τ и возникает режим скользящего управления.

Таким образом в рассматриваемой модели оптимальная терапия разбивается на два этапа: этап интенсивной терапии или релаксации (в зависимости от начальных условий) и этап введения дозы лекарства, определяемой особым управлением W^{**} .

Результаты, представленные в этой главе, опубликованы в статье [55].

3.5 Пакет программ

Пакет программ включает в себя набор функций, написанных и реализованных в среде MatLab, решающих на основе заданных через интерфейс начальных значений и параметров модели, следующие задачи:

1. Визуализация границы переключения для заданного момента времени.
2. Визуализация оптимальной траектории системы и графика оптимального управления.
3. Визуализация границ существования псевдорешений уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана и их характеристик.
4. Нахождение и визуализация неподвижных точек системы и собственных чисел при максимальном и минимальном управлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В первой части предложена распределенная математическая модель терапии глиомы и найдена оценить сверху и снизу функционала качества.

Во второй части работы для модели глиомы поставлена задача выживаемости, которую можно рассматривать как частный случай задачи оптимального управления. Найдены циклические режимы для соответствующей сосредоточенной задачи, сделана попытка расширить результат на изначальную задачу. Предложен алгоритм поиска циклических режимов, приведены примеры результатов моделирования. Результатами проведенного исследования можно считать следующие выводы:

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Существенной характеристикой процесса является отношение времени релаксации ко времени активной терапии $\frac{\tau_2}{\tau_1}$, а также само время активной терапии. Уменьшение этого отношения приводит к нарушению ограничения на здоровые клетки, увеличение — ограничения на больные клетки. В результате численного поиска было найдено оптимальное значение $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ (при заданной фиксированной величине разовой дозы q), позволяющее фазовой точке находиться максимально возможное время внутри области выживаемости. Был проведён поиск оптимальных соотношений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ для различных значений разовой дозы q . Тогда как оптимальное значение отношения $\frac{\tau_2}{\tau_1}$, позволяющее получить максимальное время выживания, не зависит от выбора τ_1 и τ_2 , время выживания зависит от значения времени активного лечения τ_1 .
2. Процесс существенно зависит от величины заданного ресурса Q . Для достаточно больших значений Q существуют режимы, при которых стабилизация происходит вне пределов области выживаемости.

В третьей части работы сформулирована задача оптимального управления в случае моделирования терапии ВИЧ. Задача решена с помощью

построения решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана, для функции Гамильтона доказана гладкость.

Литература

1. *Субботин А. И.* Обобщенные решения уравнений в частных производных первого порядка: перспективы динамической оптимизации. — Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003.
2. *Габасов Р., Кириллова Ф. М.* Особые оптимальные управления. — М.: Наука, 1973.
3. *Камке Э.* Справочник по решению уравнений в частных производных первого порядка. — М.: Наука, 1966.
4. *Бутковский А. Г.* Теория оптимального управления системами с распределенными параметрами. — М.: Наука, 1965.
5. *Бутковский А. Г.* Методы управления системами с распределенными параметрами. — М.: Наука, 1975.
6. *Фурсиков А. В.* Оптимальное управление распределенными системами. Теория и приложения. Новосибирск, Научная книга, 1999. (Университетская серия. Т.5).
7. *Васильев Ф. П.* Методы оптимизации I. Москва, МЦНМО, 2011.
8. *Васильев Ф. П.* Методы оптимизации II. Москва, МЦНМО, 2011.
9. *Галактионов В. Г.* Иммунология. Москва, Academia, 2004.
10. *Ж.-П. Обен* Нелинейный анализ и его экономические приложения. — М.: Мир, 1988
11. *Бабичев А. В., Бутковский А. Г. Сеппо Похьолайнен* К единой геометрической теории управления. — М.: Наука, 2001
12. *Братусь А. С., Чумерина Е. С.* Синтез оптимального управления в задаче выбора лекарственного воздействия на растущую опухоль// Журнал Вычислительной Математики и Математической Физикой, 2008.- Т. 48, № 6. — С. 946-966.

13. *Чумерина Е. С.* Выбор оптимальной стратегии химиотерапии в модели Гомперца // Известия РАН. Теория и системы управления. № 6. — С. 170-176.
14. *Аввакумов С. Н. Киселев Ю. Н., Орлов М. В.* Методы решения задач оптимального управления на основе принципа максимума Понтрягина // Труды МИРАН им. В.А. Стеклова, 1995, т. 211, с. 3–31
15. *Аввакумов С. Н. Киселев Ю. Н.* Некоторые алгоритмы оптимального управления // Управление, устойчивость и обратные задачи динамики, Сборник научных трудов, Тр. ИММ УрО РАН, 12, № 2, 2006, 3–17
16. *Melikyan A.* A Generalized Characteristics of First Order PDEs: Applications in Optimal Control and Differential Games. — Boston: Birkhäuser, 1998.
17. *Melikyan A.* A Singular characteristics of HJBI equation in state constraint optimal control problems. // Preprints of IFAC Symposium "Modeling and control of economic system September 6-8, 2001, Klagenfurt, Austria. — P. 155-156.
18. *Melikyan A.* A Some Properties of the Belman-Isaacs equation for the games on the surfaces of revolution. // International Games Theory Review. — 2001.—Vol.6, №1. — P. 155-156.
19. *Akhmetzharov A.* Some geometrical properties of the phase space structure in games on manifolds // P.Bernhard, V.Gaitsgory, O.Pourtallier (eds.) Annals of the International Society of Dynamic Games. — Boston: Birkhäuser, 2009. — Vol. 10. — P. 109-122.
20. *Nowak M., May R.* Virus Dynamics. Oxford University. New York, 2000.
21. *D. Murray,* Mathematical Biology, Vol. 2: Spatial Models and Biomedical Applications. Springer, 3. Edition
22. *D. Murray,* Mathematical Biology, Vol. 1: An Introduction. Springer, 3. Edition

23. *K. R. Swanson* Mathematical Modeling of the Growth and Control of Tumours. PhD thesis, University of Washington, Seattle, WA, 1999
24. *K. R. Swanson* , *E. C. Alvord* , *Jr*, *J. D. Murray* A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. //Cell Proliferation, 33:317-329, 2000
25. *K. R. Swanson*, *E. C. Alvord Jr.*, *J. D. Murray*. Virtual Resection of Gliomas: Effect of Extent of Resection on Recurrence// Mathematical and Computer Modelling, 37(11):1177-1190, 2003
26. *P.K. Burgess*, *P.M. Kulesa*, *J.D. Murray*, *E.C. Alvord Jr.*The Interaction of Growth Rates and Diffusion Coefficients in a Three-dimensional Mathematical Model of Gliomas, Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 56(6): 704-713, June 1997
27. *Roger M.*, *Clavreul A.*, *Venier-Julienne MC.*, *Passirani C.*, *Montero-Menei C.*, *Menei P.* The potential of combinations of drug-loaded nanoparticle systems and adult stem cells for glioma therapy // Biomaterials, Volume 32, Issue 8, March 2011, Pages 2106–2116
28. *Deforche K.*, *Camacho R.*, *Van Laethem K.*, *Shapiro B.*, *Moreau Y.*, *Rambaut A.*, *Vandamme A.*, *Lemey P.* Estimating the Relative Contribution of dNTP Pool Imbalance and APOBEC3G/3F Editing to HIV Evolution In Vivo // Journal of Computational Biology, 2007. - 14(8). — P. 1105-1114.
29. *Marier J.F. and others* Pharmacokinetics of Lamivudine, Zidovudine, and Nevirapine Administered as a Fixed-Dose Combination Formulation Versus Coadministration of the Individual Products// Journal of Clinical Pharmacology, 2007. - Vol. 47.— P. 1381-1389.
30. *Burden T.*, *Ernstberger J.*, *Fister K.R.* Optimal Control Applied to Immunotherapy. // Discrete and Continuous Dynamical System-Series B. — Vol. 4, №1, 2004. — P. 135-146.
31. *Kirschner D.*, *Panetta J.C.* Modelling Immunotherapy of the Tumor-Immune Interaction. // J. Math. Biol. 37, 1998. — P. 235-252.

32. *Y. Matsukado, C. S. McCarthy, J. W. Kernohan* The Growth of glioblastoma multiforme (astrocytomas, grades 3 and 4) in neurosurgical practice. // *J. Neurol.*, 18:636-644, 1961
33. *D. L. Shilbergeld, M. R. Chicoine* Isolation and Characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. // *J. Neurosurg.*, 86:525-531, March 1997.
34. *M. R. Chicoine, D. L. Shilbergeld* Assessment of brain tumour cell motility in vivo and in vitro. // *J. Neurosurgery*, 82:615-622, 1995
35. *E. K. Afenya, C. P. Calderón* Growth kinetic of cancer cells prior to detection and treatment an alternative view. *Discrete and Continuous Dynamical Systems- Series B*, Volume 4, Nr. 1, 2004
36. *E. K. Afenya, C. P. Calderón* Diverse ideas on the growth kinetics of disseminated cancer cells.// *Bulletin of Mathematical Biology*, Volume: 62, Issue: 3, Pages: 527-542, 2000
37. *D. E. Woodward, J. Cook, P. Traqui, G. C. Cruywagen, J. D. Murray, E. C. Alword, Jr* A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection. // *Cell Proliferation*, 29:269-288, 1996
38. *A. Giese, M. Westphal* Glioma invasion in the central nervous system. // *J. Neurosurgery*, 39(2):235-252, 1996
39. *D. L. Collins, A. P. Zijdenbos, V. Kollokian, J. G. Sled, N. J. Kabani, C. J. Holmes, A. C. Evans.* Design and construction of realistic digital brain phantom. // *IEEE Trans. Medical Imaging*, 17(3):463-468, June 1998
40. *E. C. Alword, C. M. Show* Neoplasms affecting the nervous system in the elderly. // In S. Duckett, editor, *The Pathology of the Aging Human Nervous System*, pages 210-281. Lea and Febiger, Philadelphia, 1991.
41. *P. Traqui.* From passive diffusion to active cellular migration in mathematical models of tumour invasion. // *Acta Biotheoretica*, 43:443-464, 1995.

42. *Jbabdi S., Mandonnet E., Durrleman H., Capelle L., Swanson K. R., Pelegrini-Issac M., Gillette R., Benali H.* Simulation of Anisotropic Growth of Low-Grade Gliomas Using Diffusion Tensor Imaging. // *Magnetic Resonance in Medicine*, 54, 616-624, 2005.
43. *Rockne R., Hendrickson K., Lai A., Cloughesy T., Alvord E.C., Jr., Swanson K.R.* Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach. // *Phys. Med. Biol.* 55, 3271-3285, 2010
44. *Van der Kogel A., Joiner M.*, Basic clinical radiobiology // Oxford University Press, 2009
45. *Bondiau P.Y., Frenay M., Ayache N.* Biocomputing: numerical simulation of glioblastoma growth using diffusion tensor imaging. // *Phys. Med. Biol.* 53, 879-893, 2008
46. *Konukoglu E., Clatz O., Bondiau P.Y., Delingette H., Ayache N.* Extrapolating glioma invasion margin in brain magnetic resonance images: suggesting new irradiation margins. // *Med. Image Anal.* 14, 111-125, 2010
47. *Barazzuol L., Burnet N. G., Jena R., Jones B., Jerries S. J., Kirkby N. F.* A mathematical model of brain tumour response to radiotherapy and chemotherapy considering radiobiological aspects // *Journal of Theoretical Biology*, 262, 553-565, 2010
48. *Deroulers C., Aubert M., Badoual M., Grammaticos B.* Modeling tumor cell migration: From microscopic to macroscopic models. // *Phys. Rev. E* 79, 031917, 2009
49. *Ho D.D., Neuman A.U., Perelson A.S., Chen W., Leonard J.M., Markowitz M.* Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. // *Nature*, 373:123-126, 1995
50. *Perelson A.S., Neuman A.U., Markowitz M., Leonard J.M., Ho D.D.* HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected life-span and viral generation time. // *Science*, 271: 1582-1586, 1996

51. *Kirschner D.E., Webb G.F.* Understanding drug resistance for monography treatment of HIV infection.// Bull. Math. Biol., 59:763-785, 1997
52. *McLean A.R., Mitchie C.R.* In vivo estimates of division and death ate of human lymphocytes.// Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 92:3707-3711, 1995
53. *Nelson P.W.* Mathematical Models in Immunology and HIV Pathogenesis.// PhD thesis, Department of Applied Mathematics, University of Washington, Seattle, WA, 1998
54. *Mittler J.E., Markowitz M., Ho D.D., Perelson A.S.* Refined estimates for HIV-1 clearance rate and intracellular delay.// AIDS, 13:1415-1417, 1999
55. *Братусь А. С., Зайчик С. Ю.* Гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана в математической модели оптимальной терапии вирусных инфекций // Дифференциальные уравнения. т. **46** (2010), №11, с. 1571—1583
56. *Коваленко С. Ю., Братусь А. С.* Задача выживаемости в распределённой математической модели терапии глиомы // Компьютерные исследования и моделирование. т. **5** (2013), №4, с. 749—765
57. *Bratus A. S., Fimmel E., Kovalenko S. Yu.* On accessing quality of therapy in non-linear distributed mathematical models for brain tumor growth dynamics //Mathematical Biosciences. Vol. **248**, February, 2014, p. 88—96
58. *Коваленко С. Ю., Братусь А. С.* Оценки критерия оптимальности в задаче моделирования терапии глиом // Математическая биология и биоинформатика. т. **9** (2014), №1, с. 20—32.
59. *Зайчик С. Ю.* Синтез оптимального управления в математической модели терапии вирусных инфекций // Тезисы конференции «Ломоносов-2010» с. 48
60. *Братусь А. С., Фиммель Е., Зайчик С. Ю.* Оценка качества терапии в нелинейной распределенной модели роста злокачественных клеток // Тезисы конференции «Математика. Компьютер. Образование-2012»

61. *Коваленко С. Ю., Братусь А. С.* Задача оптимального управления с фазовыми ограничениями в распределенной нелинейной модели роста злокачественных клеток // Тезисы конференции «Математика. Компьютер. Образование-2014»