

УДК:517.977.5

## Оптимальное позиционное управление в математической модели терапии злокачественной опухоли с учетом реакции иммунной системы

©2014 Егоров И. Е.<sup>а1</sup>

<sup>а</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет вычислительной математики и кибернетики, РФ, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 52, 2-й учебный корпус, ВМК

**Аннотация.** Исследуется задача оптимального управления в математической модели, которая описывает динамику роста злокачественной опухоли вместе с соответствующей реакцией иммунной системы при воздействии химиотерапевтического агента и основана на модели Н. В. Степановой. Учитывается негативное влияние химиотерапевтического агента как на опухолевые, так и на иммунокомпетентные клетки; при этом рассматриваются монотонно возрастающие функции терапии. Динамика самого химиотерапевтического агента задается стандартным линейным фармакокинетическим уравнением. Задача состоит в отыскании стратегии лечения, оптимальной с точки зрения минимизации объема опухоли и в то же время поддержания иммунной реакции не ниже фиксированного допустимого уровня настолько, насколько это возможно. Выведены достаточные условия для существования у оптимального управления не более одного и не более двух переключений при отсутствии участков особых режимов. Также получены аналитические представления для поверхностей в расширенном фазовом пространстве, на которых совершается последнее в прямом времени (т. е. первое в обратном времени) переключение оптимального позиционного управления. Приведены результаты численного моделирования.

**Ключевые слова:** динамика роста злокачественной опухоли, реакция иммунной системы, стандартное линейное фармакокинетическое уравнение, принцип максимума Понтрягина, уравнение Гамильтона–Якоби–Беллмана, синтез оптимального управления, поверхности переключений.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что рак является одной из наиболее распространенных причин смерти, математическое моделирование эволюции опухолевых и иммунокомпетентных клеток и соответствующие задачи оптимального планирования терапии составляют достаточно узкий раздел математической биологии. Динамика опухолевых и иммунокомпетентных клеток может описываться разностными уравнениями, обыкновенными дифференциальными уравнениями, распределенными системами, агентными моделями, причем как в детерминированном случае, так и с учетом стохастичности. При этом оценивается эффективность различных методов терапии в

---

<sup>1</sup>[ivanyegorov@gmail.com](mailto:ivanyegorov@gmail.com)

той или иной математической постановке.

Ряд математических моделей, описывающих рост злокачественной опухоли, приведен в [1–3]. В [4–11] исследуются задачи оптимального управления в математических моделях терапии рака, лейкоза и вирусных инфекций. Более того, в [6, 7, 9, 11] геометрические картины оптимального синтеза, т. е. закона оптимального позиционного управления, и соответствующие поверхности переключений найдены аналитически.

В данной работе рассматривается задача оптимального управления в математической модели, которая описывает динамику роста злокачественной опухоли вместе с соответствующей реакцией иммунной системы при воздействии химиотерапевтического агента и основана на модели Н.В. Степановой [3, 4]. Динамика самого химиотерапевтического агента определяется стандартным линейным фармакокинетическим уравнением [5], оперирующим величиной концентрации вместо абсолютного значения дозировки. Тем самым воздействие терапии на рассматриваемые клетки задается так называемыми функциями терапии, которые зависят от меняющейся со временем концентрации химиотерапевтического агента и, вообще говоря, могут быть как монотонными, так и немонотонными [6]. Это более корректно с медицинской точки зрения по сравнению с учетом в модели полностью управляемого абсолютного значения дозировки без отдельного соответствующего уравнения динамики. Вместе с тем, такое добавление в управляемую систему нового уравнения и новой фазовой переменной может сильно изменить структуру оптимального позиционного управления и усложнить его поиск [5]. Поэтому примеры исследования задач оптимального управления для моделей математической биологии и медицины с фармакокинетическими уравнениями слабо распространены в литературе. Например, в работе [4] разбирается математическая модель терапии злокачественной опухоли, которая так же, как и соответствующая задача в настоящей работе, учитывает реакцию иммунной системы и основана на модели Н. В. Степановой, но с целью упрощения не содержит фармакокинетического уравнения и функций терапии.

Здесь для простоты рассматриваются лишь монотонно возрастающие функции терапии, которые, в отличие от немонотонных функций терапии, не могут описывать взаимодействия, обладающие пороговым эффектом, т. е. характеризующиеся снижением эффективности терапии по достижении определенной величины концентрации лекарства [6].

Задача состоит в отыскании стратегии лечения, оптимальной с точки зрения минимизации объема опухоли и в то же время поддержания иммунной реакции не ниже фиксированного допустимого уровня настолько, насколько это возможно. Выведены достаточные условия для существования у оптимального управления не более одного и не более двух переключений при отсутствии участков особых режимов. Также получены аналитические представления для поверхностей в расширенном фазовом пространстве, на которых совершается последнее в прямом времени (т. е. первое в обратном времени) переключение оптимального позиционного управления. Приведены результаты численного моделирования.

## ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Пусть  $x$  — объем опухоли,  $y$  — плотность иммунокомпетентных клеток и  $h$  — концентрация химиотерапевтического агента. Динамика роста злокачественной опухоли вместе с соответствующей реакцией иммунной системы при воздействии

химиотерапевтического агента описывается системой

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \mu_1 x \ln \frac{x_\infty}{x} - \rho_1 xy - f_1(h)x, \\ \frac{dy}{dt} = -(\mu_2 x(\beta x - 1) + \rho_2 + f_2(h))y + \alpha, \\ \frac{dh}{dt} = -\gamma_h h + u(t), \quad 0 \leq t \leq T. \end{cases} \quad (1)$$

Здесь  $x_\infty$  – вместимость (потенциальная емкость) опухоли,  $\mu_1$  и  $\alpha$  определяют скорости роста численностей опухолевых и иммунокомпетентных клеток соответственно,  $\rho_1$  и  $\rho_2$  – показатели их смертности, выражение  $-\mu_2 x(\beta x - 1)y$  с положительными параметрами  $\mu_2, \beta$  описывает взаимодействие между двумя типами клеток, т. е. зависимость иммунной реакции от численности опухолевых клеток. Видно, что по достижении порогового объема  $1/\beta$  растущая опухоль начинает подавлять иммунную систему, причем по нелинейному закону. Негативное влияние химиотерапевтического агента на опухолевые и иммунокомпетентные клетки задается функциями терапии  $f_1(h)$ ,  $f_2(h)$ . В последнем дифференциальном уравнении  $\gamma_h$  можно интерпретировать как параметр диссипации химиотерапевтического агента, а  $u(\cdot) \in \mathcal{L}_\infty([0, T], \mathbb{R})$  – управляющая функция, представляющая поступление препарата в организм пациента. Допустимые управления удовлетворяют ограничению

$$0 \leq u(t) \leq R \quad \forall t \in [0, T] \quad (2)$$

с фиксированной положительной константой  $R$ .

**Предположение 1.** *Предположим, что*

$$\begin{aligned} f_1(h) &\stackrel{\text{def}}{=} a_1 f_0(h), \quad f_2(h) \stackrel{\text{def}}{=} a_2 f_0(h), \\ f_0 : [\underline{h}, +\infty) &\rightarrow \mathbb{R} \quad \text{– непрерывно дифференцируемая функция,} \\ f_0'(h) &> 0 \quad \forall h \geq \underline{h} \end{aligned} \quad (3)$$

(т. е. функции терапии строго возрастают при  $h \geq \underline{h}$ ), где  $a_1, a_2$  – положительные константы,  $\underline{h}$  – отрицательная константа.

Например, можно положить

$$f_0(h) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{h}{b+h}, \quad (4)$$

где  $b$  – положительная константа. Тогда

$$f_0'(h) = \frac{b}{(b+h)^2} > 0 \quad \forall h > -b. \quad (5)$$

Оптимальное управление заключается в достижении точной нижней грани гладкой целевой функции  $\Phi_1$  от фазовых координат системы в фиксированный конечный момент времени  $T > 0$ :

$$\begin{aligned} \Phi_1(x(T), y(T)) &\stackrel{\text{def}}{=} \begin{cases} x^2(T), & y(T) \geq \hat{y}, \\ x^2(T) + A(y(T) - \hat{y})^2, & y(T) \leq \hat{y} \end{cases} \longrightarrow \\ &\longrightarrow \inf_{u(\cdot) \in \mathcal{L}_\infty([0, T], [0, R])}. \end{aligned} \quad (6)$$

Здесь параметр  $\hat{y}$  характеризует приемлемый уровень иммунной реакции,  $A$  – достаточно большая положительная константа, слагаемое  $A(y(T) - \hat{y})^2$ , имеющее

смысл штрафной функции, взято квадратичным (а не линейным вида  $A(\hat{y} - y(T))$ ) для того, чтобы обеспечить гладкость функции  $\Phi_1(x, y)$  при  $y = \hat{y}$ , а стало быть, и для всех  $(x, y) \in \mathbb{R}^2$ .

С помощью замены переменных

$$c \stackrel{\text{def}}{=} \ln \frac{x_\infty}{x} \quad (7)$$

мы приходим к задаче

$$\begin{cases} \frac{dc}{dt} = -\mu_1 c + \rho_1 y + f_1(h), \\ \frac{dy}{dt} = -(\mu_y e^{-c}(\beta_y e^{-c} - 1) + \rho_2 + f_2(h)) y + \alpha, \\ \frac{dh}{dt} = -\gamma_h h + u(t), \quad 0 \leq t \leq T, \end{cases} \quad (8)$$

где

$$\mu_y \stackrel{\text{def}}{=} \mu_2 x_\infty, \quad \beta_y \stackrel{\text{def}}{=} \beta x_\infty. \quad (9)$$

При этом целевая функция (6) преобразуется к виду

$$\begin{aligned} \Phi(c(T), y(T)) \stackrel{\text{def}}{=} \begin{cases} x_\infty^2 e^{-2c(T)}, & y(T) \geq \hat{y}, \\ x_\infty^2 e^{-2c(T)} + A(y(T) - \hat{y})^2, & y(T) \leq \hat{y} \end{cases} \longrightarrow \\ \longrightarrow \inf_{u(\cdot) \in \mathcal{L}_\infty([0, T], [0, R])}. \end{aligned} \quad (10)$$

Очевидно, что открытая область

$$\begin{aligned} G \stackrel{\text{def}}{=} \{(c, y, h) \in \mathbb{R}^3 : c > 0, y > 0, \underline{h} < h < \bar{h}\}, \\ \underline{h} = \text{const} < 0, \quad \bar{h} = \text{const} > \frac{R}{\gamma_h}, \end{aligned} \quad (11)$$

сильно инвариантна (см., например, [12, глава 4, §3], [13, определение I.11]) относительно управляемой системы (8), (2). В случае (4) будем считать, что  $-b < \underline{h} < 0$ . Далее рассматриваются только допустимые фазовые траектории, проходящие в  $G$ .

## ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРИНЦИПОМ МАКСИМУМА ПОНТЯГИНА

Выпишем гамильтониан и сопряженную систему исследуемой задачи [14]:

$$\begin{aligned} H(c, y, h, \psi_1, \psi_2, \psi_3, u) = & \psi_1(-\mu_1 c + \rho_1 y + f_1(h)) + \\ & + \psi_2(-(\mu_y e^{-c}(\beta_y e^{-c} - 1) + \rho_2 + f_2(h)) y + \alpha) - \gamma_h h \psi_3 + \psi_3 u, \end{aligned}$$

$$\mathcal{H}(c, y, h, \psi_1, \psi_2, \psi_3) \stackrel{\text{def}}{=} \max_{u \in [0, R]} H(c, y, h, \psi_1, \psi_2, \psi_3, u),$$

$$u^*(t) = \begin{cases} R, & \psi_3(t) > 0, \\ 0, & \psi_3(t) < 0, \\ \text{не определено,} & \psi_3(t) = 0, \end{cases} \quad (12)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\psi_1}{dt} = \mu_1\psi_1 - \mu_y\psi_2ye^{-c} (2\beta_ye^{-c} - 1), \\ \frac{d\psi_2}{dt} = -\rho_1\psi_1 + \psi_2 (\mu_ye^{-c}(\beta_ye^{-c} - 1) + \rho_2 + f_2(h)), \\ \frac{d\psi_3}{dt} = -\psi_1f'_1(h) + \psi_2f'_2(h)y + \gamma_h\psi_3 = \\ \qquad \qquad \qquad = f'_0(h) (-a_1\psi_1 + a_2\psi_2y) + \gamma_h\psi_3, \quad t \in [0, T], \\ \psi_1(T) = -\frac{\partial\Phi}{\partial c}(c(T), y(T)) = 2x_\infty^2 e^{-2c(T)} > 0, \\ \psi_2(T) = -\frac{\partial\Phi}{\partial y}(c(T), y(T)) = \begin{cases} 0, & y(T) \geq \hat{y}, \\ 2A(\hat{y} - y(T)) > 0, & y(T) \leq \hat{y}, \end{cases} \\ \psi_3(T) = 0. \end{array} \right. \quad (13)$$

Следующий результат доказывается аналогично утверждению 1 из [4].

**Утверждение 1.** Пусть  $(c(\cdot), y(\cdot), h(\cdot))$  – допустимая фазовая траектория управляемой системы (8), (2), удовлетворяющая неравенствам

$$e^{-c(t)} > \frac{1}{2\beta_y}, \quad y(t) > 0 \quad \forall t \in [0, T]; \quad (14)$$

здесь первое неравенство равносильно тому, что  $x(t) > 1/2\beta$ , т. е. объем опухоли предполагается не слишком малым на протяжении всего рассматриваемого временного отрезка. Если  $(\psi_1(\cdot), \psi_2(\cdot), \psi_3(\cdot))$  – соответствующее решение сопряженной системы (13), то  $\psi_1(t) > 0$  и  $\psi_2(t) > 0$  для всех  $t \in [0, T)$ .

Из соотношений (8), (13) получаем

$$\psi_3(t)e^{-\gamma_h t} = - \int_t^T e^{-\gamma_h s} f'_0(h(s))(-a_1\psi_1(s) + a_2\psi_2(s)y(s))ds, \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} (-a_1\psi_1 + a_2\psi_2y) &= -a_1 (\mu_1\psi_1 - \mu_y\psi_2ye^{-c} (2\beta_ye^{-c} - 1)) + \\ &+ a_2 (-\rho_1\psi_1 + \psi_2 (\mu_ye^{-c}(\beta_ye^{-c} - 1) + \rho_2 + f_2(h))) y + \\ &+ a_2\psi_2 (- (\mu_ye^{-c}(\beta_ye^{-c} - 1) + \rho_2 + f_2(h)) y + \alpha) = \\ &= -a_1\mu_1\psi_1 + a_1\mu_y\psi_2ye^{-c} (2\beta_ye^{-c} - 1) - a_2\rho_1\psi_1y + \alpha a_2\psi_2 = \\ &= -(a_1\mu_1 + a_2\rho_1y)\psi_1 + (a_1\mu_yye^{-c} (2\beta_ye^{-c} - 1) + \alpha a_2) \psi_2, \end{aligned} \quad (16)$$

$$\begin{aligned} -a_1\psi_1 + a_2\psi_2y = 0 \quad \Rightarrow \quad \frac{d}{dt} (-a_1\psi_1 + a_2\psi_2y) &= \\ = -(a_1\mu_1 + a_2\rho_1y)\psi_1 + (a_1\mu_yye^{-c} (2\beta_ye^{-c} - 1) + \alpha a_2) \frac{a_1\psi_1}{a_2y} &= \\ = \frac{\psi_1}{y} \left( -a_2\rho_1y^2 + a_1 \left( \frac{a_1}{a_2}\mu_ye^{-c} (2\beta_ye^{-c} - 1) - \mu_1 \right) y + \alpha a_1 \right). \end{aligned} \quad (17)$$

Обозначим

$$Q(y; c) \stackrel{\text{def}}{=} -a_2\rho_1y^2 + a_1 \left( \frac{a_1}{a_2}\mu_ye^{-c} (2\beta_ye^{-c} - 1) - \mu_1 \right) y + \alpha a_1. \quad (18)$$

Тогда

$$\begin{aligned}
 P(c, y, h) &\stackrel{\text{def}}{=} \frac{d}{dt} Q(y; c) = \\
 &= \left( -2a_2 \rho_1 y + a_1 \left( \frac{a_1}{a_2} \mu_y e^{-c} (2\beta_y e^{-c} - 1) - \mu_1 \right) \right) \cdot \\
 &\quad \cdot \left( -(\mu_y e^{-c} (\beta_y e^{-c} - 1) + \rho_2 + f_2(h)) y + \alpha \right) - \\
 &\quad - \frac{a_1^2}{a_2} \mu_y e^{-c} (4\beta_y e^{-c} - 1) (-\mu_1 c + \rho_1 y + f_1(h)).
 \end{aligned} \tag{19}$$

Кроме того, единственный положительный корень квадратного трехчлена  $Q(y; c)$  по переменной  $y$  определяется равенством

$$\begin{aligned}
 y_r(c) &\stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{2a_2 \rho_1} \left( a_1 \left( \frac{a_1}{a_2} \mu_y e^{-c} (2\beta_y e^{-c} - 1) - \mu_1 \right) + \right. \\
 &\quad \left. + \sqrt{a_1^2 \left( \frac{a_1}{a_2} \mu_y e^{-c} (2\beta_y e^{-c} - 1) - \mu_1 \right)^2 + 4\alpha a_1 a_2 \rho_1} \right).
 \end{aligned} \tag{20}$$

Приведем несколько лемм. Первая из них очевидна.

**Лемма 1.** Пусть  $\varphi : [t', t''] \rightarrow \mathbb{R}$  — гладкая функция,  $\varphi_1 : [t', t''] \rightarrow \mathbb{R}$  — непрерывная функция и  $\varphi_1(t) = \varphi'(t)$  для всех таких точек  $t \in [t', t'']$ , в которых  $\varphi(t) = 0$ . Если  $\varphi_1(t) < 0$  при любых  $t \in [t', t'']$  ( $\varphi_1(t) > 0$  при любых  $t \in [t', t'']$ ), то на отрезке  $[t', t'']$   $\varphi(\cdot)$  имеет не более одного нуля и неизбежно меняет свой знак с плюса на минус (с минуса на плюс) при прохождении через возможный нуль с увеличением переменной  $t$ .

**Замечание 1.** Фраза “ $\varphi(\cdot)$  имеет не более одного нуля и неизбежно меняет свой знак с плюса на минус (с минуса на плюс) при прохождении через возможный нуль с увеличением переменной  $t$ ” также означает, что:

- в случае  $\varphi(t') = 0$  неравенство  $\varphi(t) < 0$  выполнено для всех  $t \in (t', t'']$  (неравенство  $\varphi(t) > 0$  выполнено для всех  $t \in (t', t'']$ );
- в случае  $\varphi(t'') = 0$  неравенство  $\varphi(t) > 0$  выполнено для всех  $t \in [t', t'')$  (неравенство  $\varphi(t) < 0$  выполнено для всех  $t \in [t', t'')$ ).

Более того, можно обобщить это следующим образом:

- в случае  $\varphi(t') \leq 0$  неравенство  $\varphi(t) < 0$  выполнено для всех  $t \in (t', t'']$  (в случае  $\varphi(t') \geq 0$  неравенство  $\varphi(t) > 0$  выполнено для всех  $t \in (t', t'']$ );
- в случае  $\varphi(t'') \geq 0$  неравенство  $\varphi(t) > 0$  выполнено для всех  $t \in [t', t'')$  (в случае  $\varphi(t'') \leq 0$  неравенство  $\varphi(t) < 0$  выполнено для всех  $t \in [t', t'')$ ).

**Лемма 2.** Пусть  $\varphi : [t', t''] \rightarrow \mathbb{R}$  — дважды непрерывно дифференцируемая функция,  $\varphi_1 : [t', t''] \rightarrow \mathbb{R}$  — гладкая функция и  $\varphi_1(t) = \varphi'(t)$  для всех таких точек  $t \in [t', t'']$ , в которых  $\varphi(t) = 0$ . Пусть также  $\varphi_2 : [t', t''] \rightarrow \mathbb{R}$  — непрерывная функция и  $\varphi_2(t) = \varphi_1'(t)$  для всех таких точек  $t \in [t', t'']$ , в которых  $\varphi_1(t) = 0$ . Если  $\varphi_2(t) < 0$  при любых  $t \in [t', t'']$  или же  $\varphi_2(t) > 0$  при любых  $t \in [t', t'']$ , то на отрезке  $[t', t'']$   $\varphi(\cdot)$  имеет не более двух нулей.

Доказательство. Пусть  $\varphi_2(t) < 0$  для всех  $t \in [t', t'']$  (случай, когда  $\varphi_2(t) > 0$  для всех  $t \in [t', t'']$ , разбирается аналогично). В силу леммы 1 на отрезке  $[t', t'']$   $\varphi_1(\cdot)$  имеет не более одного нуля и неизбежно меняет свой знак с плюса на минус при прохождении через возможный нуль с увеличением переменной  $t$ . Если  $\varphi_1(\cdot)$  не имеет нулей на  $[t', t'']$ , то остается еще раз применить лемму 1, чтобы убедиться в наличии у  $\varphi(\cdot)$  не более одного нуля на  $[t', t'']$ . Теперь предположим, что  $\varphi_1(\cdot)$  имеет единственный нуль на  $[t', t'']$ .

Докажем, что каждый нуль  $\varphi(\cdot)$  на  $[t', t'']$  является изолированным. Пусть  $t_0 \in [t', t'']$ ,  $\varphi(t_0) = 0$ . Если  $\varphi'(t_0) = \varphi_1(t_0) \neq 0$ , то изолированность нуля  $t_0$  очевидна. Перейдем к случаю  $\varphi'(t_0) = \varphi_1(t_0) = 0$ . Предположим существование такой последовательности  $[t', t''] \setminus \{t_0\} \ni t_{0i} \xrightarrow{i \rightarrow \infty} t_0$ , что  $\varphi(t_{0i}) = 0, i = 1, 2, 3, \dots$ . Раскладывая  $\varphi(\cdot)$  в ряд Тейлора в окрестности  $t_0$ , получаем

$$\varphi(t_{0i}) - \varphi(t_0) = \varphi'(t_0)(t_{0i} - t_0) + \frac{\varphi''(t_0)}{2}(t_{0i} - t_0)^2 + o_i,$$

$$\frac{o_i}{(t_{0i} - t_0)^2} \xrightarrow{i \rightarrow \infty} 0.$$

В этом равенстве левая часть и первое слагаемое правой части обнуляются. Кроме того, поскольку  $\varphi''(t_0) = \varphi_2(t_0) < 0$ , то мы приходим к противоречию:

$$0 > \varphi''(t_0) = -\frac{2o_i}{(t_{0i} - t_0)^2} \xrightarrow{i \rightarrow \infty} 0.$$

Следовательно, полагая, что  $t_1 < t_2 < t_3$  — три нуля  $\varphi(\cdot)$  на  $[t', t'']$ , мы можем выбрать их последовательными (так как они изолированы). Для последовательных нулей  $t_1, t_2, t_3$  функция  $\varphi(\cdot)$  не принимает нулевых значений на  $(t_1, t_2) \cup (t_2, t_3)$ , и, стало быть, возможны лишь следующие два случая:

$$\varphi_1(t_1) \leq 0, \varphi_1(t_2) \geq 0, \varphi_1(t_3) \leq 0 \quad \text{или} \quad \varphi_1(t_1) \geq 0, \varphi_1(t_2) \leq 0, \varphi_1(t_3) \geq 0.$$

Напомним, что на  $[t', t'']$   $\varphi_1(\cdot)$  имеет не более одного нуля и неизбежно меняет свой знак с плюса на минус при прохождении через возможный нуль с увеличением переменной  $t$ . Поэтому  $\varphi_1(t_1) > 0$  (если  $\varphi_1(t_1) \leq 0$ , то  $\varphi_1(t_2) < 0$  и  $\varphi_1(t_3) < 0$  ввиду замечания 1). Таким образом, первый случай невозможен, т. е.  $\varphi_1(t_1) > 0, \varphi_1(t_2) \leq 0, \varphi_1(t_3) \geq 0$ . Однако из  $\varphi_1(t_3) \geq 0$  следует, что  $\varphi_1(t_2) > 0$  (с учетом замечания 1). Полученное противоречие завершает доказательство леммы.

**Замечание 2.** Пусть  $d_1 : [t', t''] \rightarrow \mathbb{R}$  и  $d_2 : [t', t''] \rightarrow \mathbb{R}$  — положительные непрерывные функции. леммы 1,2 останутся справедливыми, если взять такие функции  $\varphi_1(\cdot), \varphi_2(\cdot)$ , что  $\varphi_1(t) = d_1(t)\varphi'(t)$  для всех таких точек  $t \in [t', t'']$ , в которых  $\varphi(t) = 0$ , и  $\varphi_2(t) = d_2(t)\varphi_1'(t)$  для всех таких точек  $t \in [t', t'']$ , в которых  $\varphi_1(t) = 0$ .

**Лемма 3.** Если  $\eta : [t', t''] \rightarrow \mathbb{R}$  — непрерывная функция, имеющая не более  $k$  нулей на  $[t', t'']$ , то функция  $\xi(t) := \int_t^{t''} \eta(s)ds, t \in [t', t'']$ , имеет не более  $k$  нулей на  $[t', t'']$ .

Доказательство. Имеем  $\xi(t'') = 0, \xi'(t) = -\eta(t), t \in [t', t'']$ . Если число нулей  $\xi(\cdot)$  на  $[t', t'']$  не меньше  $k + 1$ , то по теореме Ролля число нулей  $\eta(\cdot)$  на  $(t', t'')$  не меньше  $k + 1$ . Полученное противоречие завершает доказательство леммы.

С помощью указанных лемм и замечаний мы получаем следующие теоремы.

**Теорема 1.** Допустим, что предположение 1 выполнено и  $(c(\cdot), y(\cdot), h(\cdot))$  есть допустимая фазовая траектория управляемой системы (8), (2), удовлетворяющая неравенствам (14) и одному из следующих двух условий:

$$P(c(t), y_r(c(t)), h(t)) < 0 \quad \forall t \in [0, T], \quad (21)$$

$$P(c(t), y_r(c(t)), h(t)) > 0 \quad \forall t \in [0, T]. \quad (22)$$

Пусть  $(\Psi_1(\cdot), \Psi_2(\cdot), \Psi_3(\cdot))$  — соответствующее решение сопряженной системы (13). Тогда  $\Psi_3(\cdot)$  имеет не более двух нулей на  $[0, T]$ .

**Теорема 2.** Допустим, что предположение 1 выполнено и  $(c(\cdot), y(\cdot), h(\cdot))$  есть допустимая фазовая траектория управляемой системы (8), (2), удовлетворяющая неравенствам (14) и одному из следующих двух условий:

$$y(t) < y_r(c(t)) \quad \forall t \in [0, T], \quad (23)$$

$$y(t) > y_r(c(t)) \quad \forall t \in [0, T]. \quad (24)$$

Пусть  $(\Psi_1(\cdot), \Psi_2(\cdot), \Psi_3(\cdot))$  — соответствующее решение сопряженной системы (13). Тогда имеет место следующее:

- $\Psi_3(\cdot)$  имеет не более одного нуля на  $[0, T]$ ;
- если условие (23) выполнено и  $-a_1\Psi_1(T) + a_2\Psi_2(T)y(T) \leq 0$ , то  $-a_1\Psi_1(t) + a_2\Psi_2(t)y(t) < 0$  для всех  $t \in [0, T]$  и, следовательно,  $\Psi_3(t) > 0$  для всех  $t \in [0, T]$ ;
- если условие (24) выполнено и  $-a_1\Psi_1(T) + a_2\Psi_2(T)y(T) \geq 0$ , то  $-a_1\Psi_1(t) + a_2\Psi_2(t)y(t) > 0$  для всех  $t \in [0, T]$  и, следовательно,  $\Psi_3(t) < 0$  для всех  $t \in [0, T]$ .

Теорема 1 дает достаточные условия существования у оптимального управления не более двух переключений. Теорема 2 дает достаточные условия существования у оптимального управления не более одного переключения и достаточные условия отсутствия таких переключений.

Пусть  $(c_0, y_0, h_0) \stackrel{\text{def}}{=} (c(0), y(0), h(0))$  — фиксированная точка множества  $G$ , определенного равенством (11).

Поскольку область  $G$  сильно инвариантна относительно управляемой системы (8), (2), то  $y(t; 0, (c_0, y_0, h_0), u(\cdot)) > 0$  для любого  $t \in [0, T]$  и любого допустимого управления  $u(\cdot)$ .

Для проверки условий (14), (23), (24) необходимо найти такие функции  $c_{\min}(\cdot)$ ,  $c_{\max}(\cdot)$ ,  $y_{\min}(\cdot)$ ,  $y_{\max}(\cdot)$ ,  $h_{\min}(\cdot)$ ,  $h_{\max}(\cdot)$ , что для любого  $t \in [0, T]$  и любого допустимого управления  $u(\cdot)$

$$\begin{aligned} c_{\min}(t) &\leq c(t; 0, (c_0, y_0, h_0), u(\cdot)) \leq c_{\max}(t), \\ y_{\min}(t) &\leq y(t; 0, (c_0, y_0, h_0), u(\cdot)) \leq y_{\max}(t), \\ h_{\min}(t) &\leq h(t; 0, (c_0, y_0, h_0), u(\cdot)) \leq h_{\max}(t). \end{aligned} \quad (25)$$

Соответствующие выкладки проделаны в приложении 1.

## ОПТИМАЛЬНОЕ ПОЗИЦИОННОЕ УПРАВЛЕНИЕ

Выведем аналитические представления для поверхностей в расширенном фазовом пространстве (фазовые переменные вместе с обратным временем), на которых совершаются последние переключения допустимых интегральных кривых, удовлетворяющих принципу максимума Понтрягина.

Выпишем задачу Коши для уравнения Гамильтона–Якоби–Беллмана, соответствующую рассматриваемой задаче оптимального управления (8), (2), (10):

$$\begin{cases} S = S(c, y, h, \tau), \quad \tau \stackrel{\text{def}}{=} T - t, \\ \frac{\partial S}{\partial \tau} = F_1(c, y, h) \frac{\partial S}{\partial c} + F_2(c, y, h) \frac{\partial S}{\partial y} - \gamma_h h \frac{\partial S}{\partial h} + \min_{\bar{u} \in [0, R]} \left\{ \bar{u} \frac{\partial S}{\partial h} \right\}, \\ (c, y, h, \tau) \in G \times [0, T], \\ F_1(c, y, h) \stackrel{\text{def}}{=} -\mu_1 c + \rho_1 y + f_1(h), \\ F_2(c, y, h) \stackrel{\text{def}}{=} -(\mu_y e^{-c} (\beta_y e^{-c} - 1) + \rho_2 + f_2(h)) y + \alpha, \\ S(c, y, h, 0) = \Phi(c, y), \quad (c, y, h) \in G. \end{cases} \quad (26)$$

Для оптимального позиционного управления имеем

$$u_{\text{opt}}(c, y, h, \tau) \stackrel{\text{def}}{=} \begin{cases} R, & \frac{\partial S}{\partial h}(c, y, h, \tau) < 0, \\ 0, & \frac{\partial S}{\partial h}(c, y, h, \tau) > 0, \\ \text{не определено,} \\ \neq \frac{\partial S}{\partial h}(c, y, h, \tau) \quad \text{или} \quad \frac{\partial S}{\partial h}(c, y, h, \tau) = 0. \end{cases} \quad (27)$$

Зафиксируем произвольные числа  $T_- < 0$ ,  $T_+ > T$ . Пусть  $S^R$  и  $S^0$  – решения задач Коши

$$\begin{cases} \frac{\partial S^R}{\partial \tau} = F_1(c, y, h) \frac{\partial S^R}{\partial c} + F_2(c, y, h) \frac{\partial S^R}{\partial y} - \gamma_h h \frac{\partial S^R}{\partial h} + R \frac{\partial S^R}{\partial h}, \\ S^R(c, y, h, 0) = \Phi(c, y), \end{cases} \quad (28)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial S^0}{\partial \tau} = F_1(c, y, h) \frac{\partial S^0}{\partial c} + F_2(c, y, h) \frac{\partial S^0}{\partial y} - \gamma_h h \frac{\partial S^0}{\partial h}, \\ S^0(c, y, h, 0) = \Phi(c, y) \end{cases} \quad (29)$$

в  $G \times (T_-, T_+)$ . Обозначим

$$\begin{aligned} D^R &\stackrel{\text{def}}{=} \text{cl} \left\{ (c, y, h, \tau) \in G \times (T_-, T_+) : \frac{\partial S^R}{\partial h}(c, y, h, \tau) < 0 \right\}, \\ D^0 &\stackrel{\text{def}}{=} \text{cl} \left\{ (c, y, h, \tau) \in G \times (T_-, T_+) : \frac{\partial S^0}{\partial h}(c, y, h, \tau) > 0 \right\}, \\ \gamma^R &\stackrel{\text{def}}{=} \left\{ (c, y, h, \tau) \in G \times (T_-, T_+) : \frac{\partial S^R}{\partial h}(c, y, h, \tau) = 0 \right\} \cap D^R, \\ \gamma^0 &\stackrel{\text{def}}{=} \left\{ (c, y, h, \tau) \in G \times (T_-, T_+) : \frac{\partial S^0}{\partial h}(c, y, h, \tau) = 0 \right\} \cap D^0. \end{aligned} \quad (30)$$

Тогда  $S^R$  – решение задачи (26) в  $D^R$  и  $S^0$  – решение задачи (26) в  $D^0$ .

Следующая теорема очевидна.

**Теорема 3.** Пусть  $(c(\cdot), y(\cdot), h(\cdot), u(\cdot))$  – допустимый процесс управляемой системы (8), (2), удовлетворяющий принципу максимума Понтрягина, и  $(\Psi_1(\cdot), \Psi_2(\cdot), \Psi_3(\cdot))$  – соответствующее решение сопряженной системы (13). Если найдется такое  $\delta \in (0, T]$ , что для всех  $t \in [T - \delta, T)$  имеем  $\Psi_3(t) > 0$  и

$u(t) = R$  (соответственно для всех  $t \in [T - \delta, T)$  имеем  $\Psi_3(t) < 0$  и  $u(t) = 0$ ), то первое переключение интегральной кривой, соответствующей данному процессу и рассматриваемой в обратном времени  $\tau \stackrel{\text{def}}{=} T - t$ , может быть совершено только на множестве  $\Upsilon^R$  (соответственно только на множестве  $\Upsilon^0$ ) в расширенном фазовом пространстве переменных  $(c, y, h, \tau)$ .

С целью отыскания аналитических выражений для  $S^{R,0}$  выпишем первые интегралы  $\Psi_i^{R,0}$ ,  $i = 1, 2, 3$ , для расширенной системы (8),  $d\tau/dt = -1$  с  $u \equiv R$  и  $u \equiv 0$ :

$$\begin{aligned} \Psi_1^{R,0}(h, \tau) &= h e^{-\gamma h \tau} + \frac{u^{R,0}}{\gamma h} (1 - e^{-\gamma h \tau}), \quad u^R \stackrel{\text{def}}{=} R, \quad u^0 \stackrel{\text{def}}{=} 0, \\ Z_1^{R,0}(h, \tau, s) &\stackrel{\text{def}}{=} \Psi_1^{R,0}(h, \tau) e^{\gamma h s} - \frac{u^{R,0}}{\gamma h} (e^{\gamma h s} - 1), \\ g^{R,0}(c, h, \tau, s) &\stackrel{\text{def}}{=} -\mu_y e^{-c} (\beta_y e^{-c} - 1) - \rho_2 - f_2 \left( Z_1^{R,0}(h, \tau, s) \right), \\ \Psi_2^{R,0}(c, y, h, \tau) &= y \exp \left( \int_0^\tau g^{R,0}(c, h, \tau, s) ds \right) - \\ &\quad - \alpha \int_0^\tau \exp \left( \int_0^s g^{R,0}(c, h, \tau, \xi) d\xi \right) ds, \\ \Psi_3^{R,0}(c, y, h, \tau) &= c (\gamma h + u^{R,0})^{-\mu_1/\gamma h} - \\ &\quad - \int_0^h (\rho_1 y + f_1(\eta)) (\gamma h \eta - u^{R,0})^{1-\mu_1/\gamma h} d\eta. \end{aligned} \quad (31)$$

Отсюда получаем

$$\begin{aligned} S^{R,0}(c, y, h, \tau) &= \\ &= \begin{cases} x_\infty^2 \exp \left( -2 \frac{\rho_1}{\mu_1} \Psi_2^{R,0}(c, y, h, \tau) - \right. \\ \quad \left. - 2 \Psi_3^{R,0}(c, y, h, \tau) \left( \Psi_1^{R,0}(c, y, h, \tau) \right)^{\mu_1/\rho_1} \right), & \Psi_2^{R,0}(c, y, h, \tau) \geq \hat{y}, \\ x_\infty^2 \exp \left( -2 \frac{\rho_1}{\mu_1} \Psi_2^{R,0}(c, y, h, \tau) - \right. \\ \quad \left. - 2 \Psi_3^{R,0}(c, y, h, \tau) \left( \Psi_1^{R,0}(c, y, h, \tau) \right)^{\mu_1/\rho_1} \right) + \\ \quad \left. + A \left( \Psi_2^{R,0}(c, y, h, \tau) - \hat{y} \right)^2, & \Psi_2^{R,0}(c, y, h, \tau) \leq \hat{y}. \end{cases} \end{aligned} \quad (32)$$

Заметим, что функции  $S^{R,0}$  являются гладкими в  $\bar{G} \times [T_-, T_+]$ .

Представления множеств  $D^{R,0}, \Upsilon^{R,0}$  получаются из определений (30) с использованием соотношений (31), (32). Обозначим

$$v(c, y) \stackrel{\text{def}}{=} \begin{cases} -2a_1 x_\infty^2 e^{-2c}, & y \geq \hat{y}, \\ -2a_1 x_\infty^2 e^{-2c} + 2a_2 A y (\hat{y} - y), & y \leq \hat{y}. \end{cases} \quad (33)$$

В силу соотношений (13) имеем  $v(c(T), y(T)) = -a_1\psi_1(T) + a_2\psi_2(T)y(T)$ . Поэтому из равенства (15) вытекает, что  $\psi_3(\cdot)$  положительна вблизи  $T$  при  $v(c(T), y(T)) < 0$  и отрицательна вблизи  $T$  при  $v(c(T), y(T)) > 0$ , т. е. справедливо следующее утверждение.

**Утверждение 2.** *Имеют место представления*

$$\begin{aligned} D_0^0 &= \{(c, y, h) \in G: v(c, y) \geq 0\}, \\ D_0^R &= \{(c, y, h) \in G: v(c, y) \leq 0\}, \\ \gamma_0^0 &= \gamma_0^R = \{(c, y, h) \in G: v(c, y) = 0\}. \end{aligned} \quad (34)$$

Пусть  $(c_0, y_0, h_0) \stackrel{\text{def}}{=} (c(0), y(0), h(0))$  – фиксированная точка из  $G$ . Рассмотрим случай, когда каждый допустимый процесс  $(c(\cdot), y(\cdot), h(\cdot), u(\cdot))$ , удовлетворяющий этому начальному условию и принципу максимума Понтрягина, обладает не более чем одним переключением. Достаточным условием для этого является, например, выполнение неравенства (44) и одного из неравенств (45), (46) (см. приложение 1). Для определенности предположим, что выполнено неравенство (45) (случай (46) рассматривается аналогично). Тогда ввиду теоремы 2 и утверждения 3 (см. приложение 1) единственное переключение может быть совершено только с  $u = R$  на  $u = 0$  при увеличении переменной  $t$ . Поэтому с использованием теоремы 3 мы получаем следующий результат, описывающий алгоритм синтеза оптимального управления.

**Теорема 4.** *Допустим, что для фиксированного состояния  $(c_0, y_0, h_0) \stackrel{\text{def}}{=} (c(0), y(0), h(0)) \in G$  выполнены предположения 1,4 и неравенство (45) (предположение 4 и неравенство (45) даны в приложении 1). Обозначим*

$$\begin{aligned} J^R &\stackrel{\text{def}}{=} \Phi(c(T), y(T)) \Big|_{(c(0), y(0), h(0))=(c_0, y_0, h_0), u \equiv R}, \\ J^0 &\stackrel{\text{def}}{=} \Phi(c(T), y(T)) \Big|_{(c(0), y(0), h(0))=(c_0, y_0, h_0), u \equiv 0}. \end{aligned}$$

Если интегральная кривая

$$\left( (c(t), y(t), h(t)) \Big|_{(c(0), y(0), h(0))=(c_0, y_0, h_0), u \equiv R}, T - t \right), \quad t \in (0, T), \quad (35)$$

не пересекает  $\gamma^0$ , то

$$\begin{aligned} S(c_0, y_0, h_0, T) &= \min(J^R, J^0), \\ u_{\text{opt}} \Big|_{(c(0), y(0), h(0))=(c_0, y_0, h_0)}(t) &= \begin{cases} R & \forall t \in [0, T], \quad J^R < J^0, \\ 0 & \forall t \in [0, T], \quad J^R > J^0. \end{cases} \end{aligned}$$

Допустим, что интегральная кривая (35) пересекает  $\gamma^0$  в моменты времени  $t_i \in (0, T)$ ,  $i = \overline{1, m}$ . Рассмотрим управления

$$u_i(t) \stackrel{\text{def}}{=} \begin{cases} R, & t \in [0, t_i), \\ 0, & t \in (t_i, T], \end{cases} \quad i = \overline{1, m}.$$

Обозначим

$$J_i \stackrel{\text{def}}{=} \Phi(c(T), y(T)) \Big|_{(c(0), y(0), h(0))=(c_0, y_0, h_0), u(\cdot)=u_i(\cdot)}, \quad i = \overline{1, m}.$$

Тогда

$$S(c_0, y_0, h_0, T) = \min(J^R, J^0, J_1, J_2, \dots, J_m)$$

и, следовательно, можно взять

$$u_{\text{opt}} \Big|_{(c(0), y(0), h(0)) = (c_0, y_0, h_0)} (t) = \begin{cases} R & \forall t \in [0, T], & S(c_0, y_0, h_0, T) = J^R, \\ 0 & \forall t \in [0, T], & S(c_0, y_0, h_0, T) = J^0, \\ u_i(t) & \forall t \in [0, T], & S(c_0, y_0, h_0, T) = J_i, \quad i \in \{1, 2, \dots, m\}. \end{cases}$$

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Выберем следующие значения параметров [4]:  $x_\infty = 780$ ,  $\alpha = 0.1181$ ,  $\beta = 0.00264$  ( $1/2\beta \approx 189.4$ ),  $\rho_1 = 1$ ,  $\rho_2 = 0.37451$ ,  $\mu_1 = 0.5618$ ,  $\mu_2 = 0.00484$ . Также возьмем  $T = 1.5$ ,  $R = 1$ ,  $\gamma_h = 0.1$ ,  $b = 1$ ,  $A = 10^7$ ,  $\hat{y} = 0.4$ ,  $a_1 = 1$ . Будем рассматривать два случая:  $a_2 = 0.5$  и  $a_2 = 0.8$  (напомним, что увеличение параметра  $a_2$  влечет за собой увеличение негативного влияния химиотерапевтического агента на иммунную реакцию). В обоих случаях для начальной точки  $x_0 = 490$  ( $c_0 \stackrel{\text{def}}{=} \ln[x_\infty/x_0]$ ),  $y_0 = 0.466$ ,  $h_0 = 0$  условия теоремы 4 выполнены. Результаты соответствующего численного моделирования представлены на рисунках 1 и 2. Видно, что при большем значении  $a_2$  время “активной” терапии (когда  $u = R$ ) сокращается и соответственно длительность режима “релаксации” (когда  $u = 0$ ) увеличивается.

Поскольку определенная равенством (10) функция  $\Phi$ , будучи положительной, имеет очень большой разброс значений для указанных параметров, то для численного моделирования мы берем целевую функцию  $\ln \Phi$ , эквивалентную  $\Phi$  с точки зрения отношения порядка.

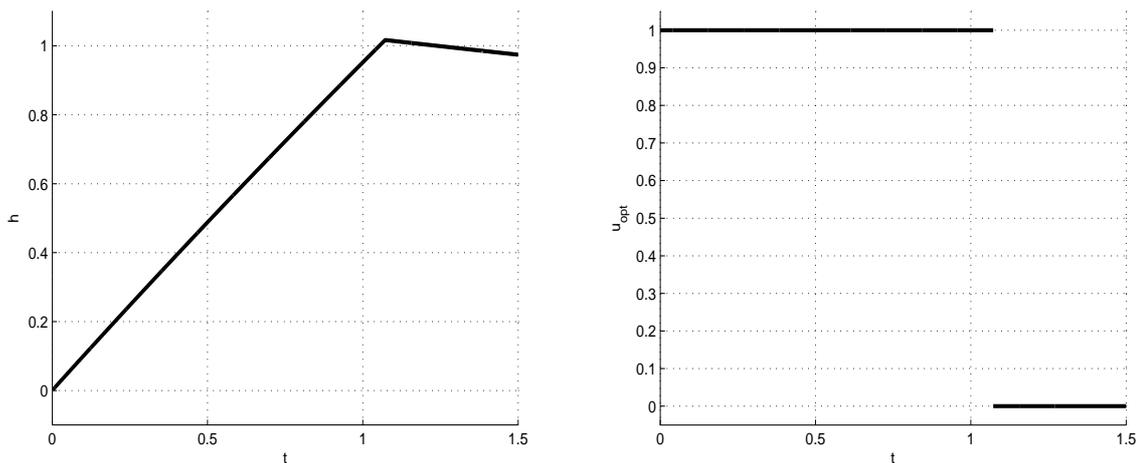


Рис. 1. Зависимость концентрации химиотерапевтического агента и оптимального управления от времени в случае  $a_2 = 0.5$ .

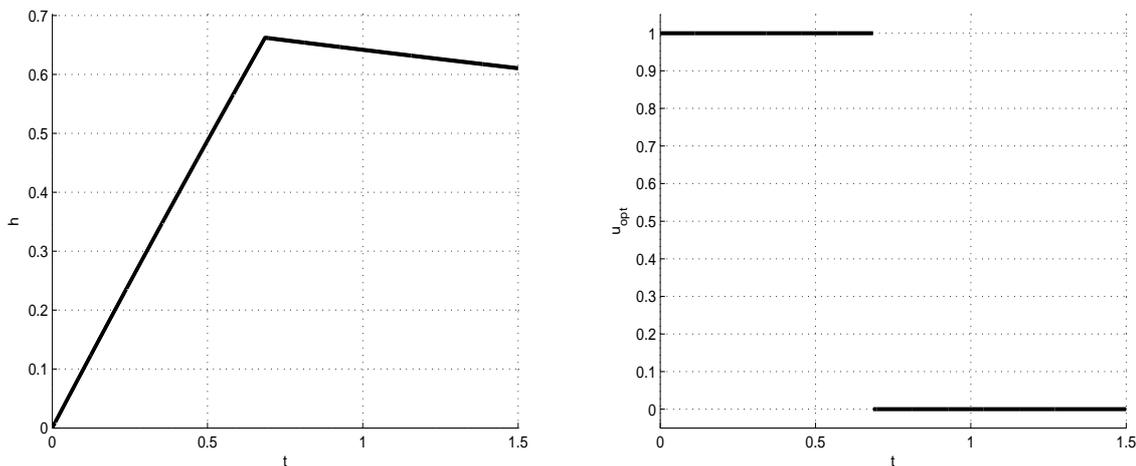


Рис. 2. Зависимость концентрации химиотерапевтического агента и оптимального управления от времени в случае  $a_2 = 0.8$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследована задача синтеза оптимального управления в математической модели терапии злокачественной опухоли, учитывающей реакцию иммунной системы, основанной на модели Н. В. Степановой и содержащей стандартное линейное фармакокинетическое уравнение. Проведено численное моделирование, результаты которого подтвердили выявленную теоретически качественную структуру оптимальной стратегии терапии. Было получено, что соответствующий процесс лечения должен состоять из двух этапов. На первом из них (называемом этапом “активной”, “интенсивной” терапии) поступление препарата в организм пациента максимально. Это связано с необходимостью скорейшего выведения пациента из “острого” состояния, при котором растущая опухоль стремительно ослабляет иммунную систему. Однако в дальнейшем начинает сказываться тот факт, что химиотерапевтический агент по мере роста своей концентрации в организме пациента оказывает негативное влияние не только на опухолевые, но и на иммунокомпетентные клетки. Таким образом, стадия “активной” терапии в определенный момент прерывается (соответствующая поверхность переключений в расширенном фазовом пространстве управляемой динамической системы, описывающей данный процесс, найдена аналитически) и сменяется вторым этапом — режимом “релаксации”. В течение последнего иммунная система сохраняет достаточную силу для того, чтобы эффективно справляться самой с уже существенно подавленной в результате “интенсивной” терапии опухолью. При этом чем больше параметр во второй функции терапии, характеризующий степень негативного влияния химиотерапевтического агента на реакцию иммунной системы, тем меньше время “активной” терапии и соответственно больше длительность режима “релаксации”. Комбинации подобных “релейных” стратегий терапии имеют большое значение в биомедицинской практике [5, 15].

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Зафиксируем точку  $(c_0, y_0, h_0) \stackrel{\text{def}}{=} (c(0), y(0), h(0)) \in G$  и получим такие функции  $c_{\min}(\cdot)$ ,  $c_{\max}(\cdot)$ ,  $y_{\min}(\cdot)$ ,  $y_{\max}(\cdot)$ ,  $h_{\min}(\cdot)$ ,  $h_{\max}(\cdot)$ , что для любого  $t \in [0, T]$  и любого допустимого управления  $u(\cdot)$  справедливы неравенства (25).

Функции  $h_{\min}(\cdot)$ ,  $h_{\max}(\cdot)$  находятся тривиально:

$$\begin{aligned} h_{\min}(t) &\stackrel{\text{def}}{=} h(t; 0, (c_0, y_0, h_0), u \equiv 0) = h_0 e^{-\gamma_h t}, \\ h_{\max}(t) &\stackrel{\text{def}}{=} h(t; 0, (c_0, y_0, h_0), u \equiv R) = \frac{R}{\gamma_h} - \left( \frac{R}{\gamma_h} - h_0 \right) e^{-\gamma_h t}. \end{aligned} \quad (36)$$

Покажем, как могут быть выбраны  $c_{\min}(\cdot)$ ,  $y_{\min}(\cdot)$ ,  $c_{\max}(\cdot)$ ,  $y_{\max}(\cdot)$ .

Заметим, что  $\mathbb{R} \ni z \rightarrow z(\beta_y z - 1)$  есть парабола с ветвями, направленными вверх, и вершиной  $(1/2\beta_y, -1/4\beta_y)$ .

**Предположение 2.** Предположим, что  $1/2\beta_y < 1$ ; это равносильно тому, что  $x_\infty > 1/2\beta$ .

Пусть  $y_{\min}^0(\cdot)$  – решение задачи Коши

$$\frac{dy_{\min}^0}{dt} = -(\mu_y(\beta_y - 1) + \rho_2 + f_2(h_{\max}(t))) y_{\min}^0 + \alpha, \quad y_{\min}^0(0) = y_0. \quad (37)$$

По индукции через  $c_{\min}^i(\cdot)$  и  $y_{\min}^i(\cdot)$  обозначим решения задач Коши

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\min}^i}{dt} &= -\mu_1 c_{\min}^i + \rho_1 y_{\min}^{i-1}(t) + f_1(h_{\min}(t)), \quad c_{\min}^i(0) = c_0, \\ \frac{dy_{\min}^i}{dt} &= -\left( \mu_y e^{-c_{\min}^i(t)} (\beta_y e^{-c_{\min}^i(t)} - 1) + \rho_2 + f_2(h_{\max}(t)) \right) y_{\min}^i + \alpha, \\ & y_{\min}^i(0) = y_0, \quad i = 1, 2, 3, \dots, \end{aligned} \quad (38)$$

при следующем предположении.

**Предположение 3.** Предположим, что

$$\min_{t \in [0, T]} e^{-c_{\min}^i(t)} > \frac{1}{2\beta_y}, \quad i = 1, 2, 3, \dots \quad (39)$$

Для произвольного фиксированного номера  $i \in \mathbb{N}$  мы можем положить

$$c_{\min}(\cdot) \stackrel{\text{def}}{=} c_{\min}^i(\cdot), \quad y_{\min}(\cdot) \stackrel{\text{def}}{=} y_{\min}^i(\cdot) \quad (40)$$

(чем больше  $i$ , тем точнее оценки).

Пусть  $y_{\max}^0(\cdot)$  – решение задачи Коши

$$\frac{dy_{\max}^0}{dt} = -\left( -\frac{\mu_y}{4\beta_y} + \rho_2 + f_2(h_{\min}(t)) \right) y_{\max}^0 + \alpha, \quad y_{\max}^0(0) = y_0. \quad (41)$$

По индукции через  $c_{\max}^i(\cdot)$  и  $y_{\max}^i(\cdot)$  обозначим решения задач Коши

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\max}^i}{dt} &= -\mu_1 c_{\max}^i + \rho_1 y_{\max}^{i-1}(t) + f_1(h_{\max}(t)), \quad c_{\max}^i(0) = c_0, \\ \frac{dy_{\max}^i}{dt} &= \begin{cases} -\left(\mu_y e^{-c_{\max}^i(t)} (\beta_y e^{-c_{\max}^i(t)} - 1) + \rho_2 + f_2(h_{\min}(t))\right) y_{\max}^i + \\ \quad + \alpha, & e^{-c_{\max}^i(t)} \geq \frac{1}{2\beta_y}, \\ -\left(-\frac{\mu_y}{4\beta_y} + \rho_2 + f_2(h_{\min}(t))\right) y_{\max}^i + \alpha, & e^{-c_{\max}^i(t)} \leq \frac{1}{2\beta_y}, \end{cases} \\ y_{\max}^i(0) &= y_0, \quad i = 1, 2, 3, \dots \end{aligned} \quad (42)$$

Для произвольного фиксированного номера  $i \in \mathbb{N}$  мы можем положить

$$c_{\max}(\cdot) \stackrel{\text{def}}{=} c_{\max}^i(\cdot), \quad y_{\max}(\cdot) \stackrel{\text{def}}{=} y_{\max}^i(\cdot) \quad (43)$$

(чем больше  $i$ , тем точнее оценки).

**Предположение 4.** *Предположим, что*

$$\min_{t \in [0, T]} e^{-c_{\max}(t)} > \frac{1}{2\beta_y}. \quad (44)$$

Из справедливости предположения 4 вытекает справедливость первого неравенства из (14) и предположений 2, 3.

Теперь получим условия для проверки неравенств (23), (24). Обозначим

$$\zeta(c) \stackrel{\text{def}}{=} a_1 \left( \frac{a_1}{a_2} \mu_y e^{-c} (2\beta_y e^{-c} - 1) - \mu_1 \right).$$

Нетрудно убедиться в том, что  $\zeta'(c) < 0$  при  $e^{-c} > 1/2\beta_y$ . Поэтому

$$y_r'(c) = \frac{1}{2a_2\rho_1} \left( 1 + \frac{\zeta(c)}{\sqrt{\zeta^2(c) + 4\alpha a_1 a_2 \rho_1}} \right) \zeta'(c) < 0, \quad e^{-c} > \frac{1}{2\beta_y},$$

т. е.  $y_r(c)$  строго убывает при  $e^{-c} > 1/2\beta_y$ . Отсюда вытекают следующие утверждения.

**Утверждение 3.** *Допустим, что  $(c_0, y_0, h_0) \in G$  и предположения 1, 4 выполнены. Тогда условие (23) выполнено при*

$$\max_{t \in [0, T]} \{y_{\max}(t) - y_r(c_{\max}(t))\} < 0. \quad (45)$$

**Утверждение 4.** *Допустим, что  $(c_0, y_0, h_0) \in G$  и предположения 1–3 выполнены. Тогда условие (24) выполнено при*

$$\min_{t \in [0, T]} \{y_{\min}(t) - y_r(c_{\min}(t))\} > 0. \quad (46)$$

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aranjó R.P., McElwain D.G. A history of the study of solid tumour growth: The contribution of mathematical modelling. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2004. V. 66. P. 1039–1091.
2. *Handbook of Cancer Models with Applications*. Eds. Tan W.-Y., Hanin L. World Scientific Publishing, 2008.
3. Степанова Н.В. Динамика иммунной реакции при развитии злокачественной опухоли. *Биофизика*. 1979. Т. 24. № 5. С. 890.
4. Ledzewicz U., Nagnhnaeian M., Schattler H. An optimal control approach to cancer treatment under immunological activity. *Applicationes Mathematicae*. 2011. V. 38. N 1. P. 17–31.
5. Ledzewicz U., Schattler H. The influence of PK/PD on the structure of optimal controls in cancer chemotherapy models. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2005. V. 2. N 3. P. 561–578.
6. Братусь А.С., Чумерина Е.С. Синтез оптимального управления в задаче выбора лекарственного воздействия на растущую опухоль. *Журнал вычислительной математики и математической физики*. 2008. Т. 48. № 6. С. 946–966.
7. Чумерина Е.С. Выбор оптимальной стратегии химиотерапии в модели Гомперца. *Известия РАН. Теория и системы управления*. 2009. Т. 2. С. 170–176.
8. Антипов А.В., Братусь А.С. Математическая модель оптимальной стратегии химиотерапии с учетом динамики числа клеток неоднородной опухоли. *Журнал вычислительной математики и математической физики*. 2009. Т. 49. № 11. С. 1907–1919.
9. Братусь А.С., Зайчик С.Ю. Гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана в математической модели оптимальной терапии вирусных инфекций. *Дифференциальные уравнения*. 2010. Т. 46. № 11. С. 1571–1583.
10. Bratus A.S., Fimmel E., Todorov Y., Semenov Y.S., Nuernberg F. On strategies on a mathematical model for leukaemia therapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2012. V. 13. P. 1044–1059.
11. Bratus A., Todorov Y., Yegorov I., Yurchenko D. Solution of the feedback control problem in the mathematical model of leukaemia therapy. *Journal of Optimization Theory and Applications*. 2013. V. 159. N 3. P. 590–605.
12. Clarke F.H., Ledyaev Yu.S., Stern R.J., Wolenski P.R. *Nonsmooth Analysis and Control Theory*. New York: Springer-Verlag, 1998. 278 p.
13. Субботина Н.Н. Метод характеристик для уравнений Гамильтона-Якоби и его приложения в динамической оптимизации. *Современная математика и ее приложения*. 2004. Т. 20. С. 3–132.
14. Понтрягин Л.С., Болтянский В.Г., Гамкрелидзе Р.В., Мищенко Е.Ф. *Математическая теория оптимальных процессов*. М.: Наука, 1976. 392 с.
15. De Pillis L.G., Radunskaya A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: An optimal control approach. *Journal of Theoretical Medicine*. 2001. V. 3. P. 79–100.

Материал поступил в редакцию 14.03.2014, опубликован 02.06.2014.