где

$$I_2(u(\cdot)) = \int_{M_{T,u(\cdot)}} h(y)\,dy,$$

причем функция $h(y)$ непрерывна на $\mathbb{R}^n$ и интеграл понимается в смысле Лебега.

Для задачи минимизации функционала $I_1(u(\cdot))$ на множестве пучков $\mathcal{M}(u(\cdot))$, где $u(\cdot) \in \mathcal{U}$, существование оптимального управления гарантируется при тех же условиях относительно $f(x,u)$, $\phi(t,y)$, о которых было сказано выше (см. (3)), и условии выпуклости компакта U.

Отметим, что при доказательстве теорем мы используем некоторые результаты из [3].

Список литературы

1. *Овсянников Д.А.* Математические методы управления пучками. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1980.
2. *Понтрягин Л.С., Болтянский В.Г., Гамкрелидзе Р.В., Мищенко Е.Ф.* Математическая теория оптимальных процессов. М.: Наука, 1969
3. *Осипов Ю.С., Васильев Ф.П., Потапов М.М.* Основы метода динамической регуляризации. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1999.

Синтез оптимального управления в задаче химиотерапии злокачественных опухолей (Optimal feedback in a mathematical model of chemotherapy of malignant tumours)*

Н. Г. Новоселова (N. G. Novoselova)

Институт математики и механики им. Н.Н. Красовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

n.g.novoselova@gmail.com

В работе изучается математическая модель химиотерапии злокачественных опухолей для немонотонной функции терапии, описывающей степень эффективности воздействия химиотерапевтического средства на клетки. На основе принципа максимума Л.С. Понтрягина [1] описано

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 17-01-00074).

поведение экстремалей в задаче оптимальной химиотерапии. Построена оптимальная позиционная стратегия [2] для рассматриваемой модели терапии.

Введем следующие обозначения: m — число злокачественных клеток; h — количество химиотерапевтического средства (лекарства), способного убивать клетки опухоли; $f(h)$ — функция терапии, описывающая воздействие лекарства на клетки опухоли; $u(t)$ — количество химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени (управление).

Процесс взаимодействия клеток опухоли и химиотерапевтического средства описывается следующей известной моделью [3], где время изменяется в пределах $t \in [0, T]$:

$$\begin{cases} \dfrac{dm}{dt} = -mf(h), \quad m(t_0) = m_0 \\ \dfrac{dh}{dt} = -\alpha h + u(t), \quad h(t_0) = h_0, \quad \alpha = \text{const} > 0, \end{cases} \tag{1}$$

где T — фиксированный конечный момент времени,

$$t_0 \in [0, T], \qquad 0 < m_0 < M, \qquad 0 \leq h_0 \leq L,$$

M — максимальное количество злокачественных клеток в организме, совместимое с жизнью, L — максимальное количество химиотерапевтического средства в организме — предельный допустимый порог интоксикации.

Предполагается, что количество химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени, ограничено:

$$0 \leq u(t) \leq Q. \tag{2}$$

Рассмотрим немонотонную непрерывно дифференцируемую функцию терапии $f(h)$ такую, что ее производная $f'(h) = \frac{df(h)}{dh}$ имеет три различных действительных корня

$$0 < h_1 < h_2 < h_3 \leq L, \qquad f'(h_i) = 0.$$

Предполагаем, что функция терапии $f(h)$ обладает следующими свойствами:

A1. Если $h < h_1$, то $f'(h) > 0$, а если $h > h_3$, то $f'(h) < 0$.

A2. $0 < \alpha h_i < Q,\ i = 1, 2, 3;$

A3. $f(h_1) = f(h_3)$.

Рассмотрим в качестве допустимых управлений измеримые функции $u(\cdot)\colon [t_0, T] \mapsto [0, Q]$. Нетрудно увидеть, что при сделанных предположениях решения системы (1) продолжимы до момента времени T.

Задача оптимальной терапии состоит в построении допустимого управления, минимизирующего терминальную функцию платы:

$$\sigma(m, h) = m^2(T; t_0, m_0, h_0, u(\cdot)) \to \min_{u(\cdot)}, \tag{3}$$

где $m(\cdot) = m(\cdot; t_0, m_0, h_0, u(\cdot))$ — решение системы (1) с начальными условиями (t_0, m_0, h_0), выработанное под воздействием допустимого управления $u(t)$.

Пусть в рассматриваемой задаче (1)–(3) выполняются условия A1, A2, A3. Рассмотрим случай, когда функция $f'(h)$ удовлетворяет условию

$$\{f'(h) < 0,\, h \in (h_1, h_2)\} \cup \{f'(h) > 0,\, h \in (h_2, h_3)\}. \tag{4}$$

В других возможных случаях исследуемая задача построения оптимального синтеза сводится к задаче с одним или двумя корнями для функции $f'(h)$, которая была решена в работе [3].

Доказаны следующие утверждения.

Теорема 1. *Пусть $h(t_0) = h_0 \geq h_3$. Если $h_0 e^{-\alpha(T - t_0)} \geq h_3$, то управление $u^0(t) \equiv 0$, $t \in [t_0, T]$, является оптимальным; если $h_0 e^{-\alpha(T - t_0)} < h_3$, то оптимальным управлением является*

$$u^0(t) = \begin{cases} 0, & t \in [t_0, t_1], \quad h(t_1) = h_3, \\ \alpha h_3, & t \in [t_1, T]. \end{cases} \tag{5}$$

Теорема 2. *Пусть $h(t_0) = h_0 \leq h_1$. Если $R(t_0, h_0) \leq h_1$, где*

$$R(t_0, h_0) = e^{-\alpha(T - t_0)} \left(h_0 + Q \int_{t_0}^{T} e^{\alpha(\tau - t_0)} d\tau \right),$$

то управление $u_Q(t) \equiv Q$, $t \in [t_0, T]$, является оптимальным; если $R(t_0, h_0) > h_1$, то оптимальное управление имеет вид

$$u_Q(t) = \begin{cases} Q, & t \in [t_0, t_2], \quad h(t_2) = h_1, \\ \alpha h_1, & t \in [t_2, T]. \end{cases} \tag{6}$$

Теорема 3. *Пусть $h(t_0) = h_0\colon h_1 < h_0 < h_3$. Тогда в области $\Gamma = (h_1, h_3) \times [t_0, T]$ оптимальное управление $u^0(t, h)$ имеет вид*

$$u^0(t, h) = \begin{cases} 0, & h_1 < h < x(t), \\ Q, & x(t) < h < h_3, \end{cases} \tag{7}$$

где $x(t)$ *— линия Ранкина–Гюгонио* [4]:

$$\frac{dx(t)}{dt} = -\alpha x(t) - Q\frac{s_2(t)}{s_2(t) - s_1(t)}, \qquad t \in [0, T], \quad x(T) = h_2,$$

$$s_1(t) = \xi_1[f(\xi_2) - f(x(t))], \qquad s_2(t) = \left(\xi_2 - \frac{Q}{\alpha}\right)[f(\xi_1) - f(x(t))],$$

$$\xi_1 = \xi_1(t) = x(t)e^{-\alpha(t_1^* - t)}, \qquad t_1^* = \min(t_1, T) \geq t,$$

$$\xi_1(t_1) = h_1, \qquad h_1 \leq \xi_1(T) < h_2;$$

$$\xi_2 = \xi_2(t) = x(t)e^{-\alpha(t_2^* - t)} - \frac{Q}{\alpha}(e^{-\alpha(t_2^* - t)} - 1), \qquad t_2^* = \min(t_2, T) \geq t,$$

$$\xi_2(t_2) = h_3, \qquad h_2 < \xi_2(T) \leq h_3.$$

Список литературы

1. *Понтрягин Л.С., Болтянский В.Г., Гамкрелидзе Р.В., Мищенко Е.Ф.* Математическая теория оптимальных процессов, М.: Наука, 1961.
2. *Красовский Н.Н., Субботин А.И.* Позиционные дифференциальные игры. М.: Наука. 1974.
3. *Братусь А.С., Чумерина Е.С.* Синтез оптимального управления в задаче выбора лекарственного воздействия на растущую опухоль // ЖВМиМФ. 2008. Т. 48, № 6. С. 946–966.
4. *Субботина Н.Н., Колпакова Е.А., Токманцев Т.Б., Шагалова Л.Г.* Метод характеристик для уравнения Гамильтона–Якоби–Беллмана. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2013.