Оптимальные стратегии лечения псориаза путем подавления взаимодействий между Т-лимфоцитами, кератиноцитами и дендритными клетками (Optimal strategies of the psoriasis treatment by suppressing the interactions between T-lymphocytes, keratinocytes and dendritic cells)

Е. Н. Хайлов (E. N. Khailov)[а], Э. В. Григорьева (E. V. Grigorieva)[б]

[а]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

[б]*Техасский женский университет, Дентон, США*

khailov@cs.msu.su, egrigorieva@twu.edu

Рассмотрим на заданном отрезке времени $[0,T]$ следующую нелинейную управляемую систему дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \dot{l}(t) = \sigma - \delta v(t)l(t)m(t) - \gamma_1 u(t)l(t)k(t) - \mu l(t), \\ \dot{k}(t) = (\beta+\delta)v(t)l(t)m(t) + \gamma_2 u(t)l(t)k(t) - \lambda k(t), \\ \dot{m}(t) = \rho - \beta v(t)l(t)m(t) - \nu m(t), \\ l(0) = l_0, \quad k(0) = k_0, \quad m(0) = m_0; \quad l_0, m_0, k_0 > 0, \end{cases} \tag{1}$$

которая описывает взаимодействие различных видов клеток человеческого организма при медикаментозной терапии псориаза [1, 2]. Здесь $l(t)$, $k(t)$, $m(t)$ — фазовые переменные системы (1); l_0, k_0, m_0 — их начальные условия; σ, ρ, δ, β, μ, λ, ν, γ_1, γ_2 — заданные положительные константы; $u(t)$ и $v(t)$ — управления, подчиняющиеся ограничениям

$$0 < u_{\min} \le u(t) \le 1, \qquad 0 < v_{\min} \le v(t) \le 1. \tag{2}$$

Для системы (1) множество допустимых управлений $D(T)$ образуют всевозможные пары измеримых по Лебегу функций $(u(t), v(t))$, которые при почти всех $t \in [0,T]$ удовлетворяют соответствующим неравенствам (2).

Введем область

$$\Omega = \big\{(l,m,k)\colon\ l>0,\ m>0,\ k>0,\ l+m+k<M\big\},$$

где M — положительная константа, зависящая от параметров σ, ρ, γ_1, γ_2, T системы (1) и ее начальных условий l_0, k_0, m_0. Тогда ограниченность, положительность и продолжимость решений системы (1) устанавливаются следующей леммой.

Лемма 1. *Пусть справедливо включение $(l_0, k_0, m_0) \in \Omega$. Тогда для любой пары допустимых управлений $(u(t), v(t))$ отвечающие им решения $l(t)$, $k(t)$, $m(t)$ системы (1) определены на всем отрезке $[0, T]$ и удовлетворяют включению $(l(t), k(t), m(t)) \in \Omega$ при всех $t \in (0, T]$.*

Опираясь на результаты из [1, 2], мы считаем, что в дальнейших рассуждениях выполнены неравенства

$$\gamma_1 \neq \gamma_2, \qquad (\beta + \delta)\gamma_1 > \delta\gamma_2, \qquad \lambda > \mu, \qquad \lambda > \nu.$$

Для системы (1) на множестве допустимых управлений $D(T)$ рассмотрим задачу минимизации функционала

$$J(u(\cdot), v(\cdot)) = k(T). \tag{3}$$

Существование в задаче (1), (3) оптимальных управлений $(u_*(t), v_*(t))$ и отвечающих им оптимальных решений $l_*(t)$, $m_*(t)$, $k_*(t)$ вытекает из леммы 1 и [3, гл. 4, теорема 4]. Для их анализа мы применим принцип максимума Понтрягина [4]. Тогда для управлений $(u_*(t), v_*(t))$ и отвечающих им решений $l_*(t)$, $m_*(t)$, $k_*(t)$ существует такая вектор-функция $\psi_*(t) = (\psi_1^*(t), \psi_2^*(t), \psi_3^*(t))$, что

(i) $\psi_*(t)$ является нетривиальным решением сопряженной системы

$$\begin{cases} \dot{\psi}_1^*(t) = -u_*(t)k_*(t)(\gamma_2\psi_2^*(t) - \gamma_1\psi_1^*(t)) - \\ \qquad\qquad - v_*(t)m_*(t)(-\delta\psi_1^*(t) + (\beta+\delta)\psi_2^*(t) - \beta\psi_3^*(t)) + \mu\psi_1^*(t), \\ \dot{\psi}_2^*(t) = -u_*(t)l_*(t)(\gamma_2\psi_2^*(t) - \gamma_1\psi_1^*(t)) + \lambda\psi_2^*(t), \\ \dot{\psi}_3^*(t) = -v_*(t)l_*(t)(-\delta\psi_1^*(t) + (\beta+\delta)\psi_2^*(t) - \beta\psi_3^*(t)) + \nu\psi_3^*(t), \\ \psi_1^*(T) = 0, \quad \psi_2^*(T) = -1, \quad \psi_3^*(T) = 0; \end{cases} \tag{4}$$

(ii) управления $(u_*(t), v_*(t))$ максимизируют гамильтониан

$$\begin{aligned} H(l_*(t), k_*(t), m_*(t), u, v, \psi_1^*(t), \psi_2^*(t), \psi_3^*(t)) = \\ = (\sigma - \delta v l_*(t)m_*(t) - \gamma_1 u l_*(t)k_*(t) - \mu l_*(t))\psi_1^*(t) + \\ + ((\beta+\delta)v l_*(t)m_*(t) + \gamma_2 u l_*(t)k_*(t) - \lambda k_*(t))\psi_2^*(t) + \\ + (\rho - \beta v l_*(t)m_*(t) - \nu m_*(t))\psi_3^*(t) \end{aligned}$$

по переменным $u \in [u_{\min}, 1]$, $v \in [v_{\min}, 1]$ при почти всех $t \in [0, T]$, а значит, они удовлетворяют соотношениям

$$u_*(t) = \begin{cases} 1, & \text{если} \;\; L_u(t) > 0, \\ \forall u \in [u_{\min}, 1], & \text{если} \;\; L_u(t) = 0, \\ u_{\min}, & \text{если} \;\; L_u(t) < 0, \end{cases} \tag{5}$$

$$v_*(t) = \begin{cases} 1, & \text{если} \;\; L_v(t) > 0, \\ \forall v \in [v_{\min}, 1], & \text{если} \;\; L_v(t) = 0, \\ v_{\min}, & \text{если} \;\; L_v(t) < 0, \end{cases} \tag{6}$$

где функции

$$L_u(t) = l_*(t)k_*(t)(\gamma_2\psi_2^*(t) - \gamma_1\psi_1^*(t)),$$
$$L_v(t) = l_*(t)m_*(t)(-\delta\psi_1^*(t) + (\beta+\delta)\psi_2^*(t) - \beta\psi_3^*(t))$$

являются функциями переключений, которые описывают с помощью формул (5) и (6) поведение соответствующих управлений $u_*(t)$ и $v_*(t)$.

Теперь введем положительную константу $\alpha = \gamma_2^{-1}((\beta+\delta)\gamma_1 - \delta\gamma_2)$ и вспомогательную функцию $G(t) = \psi_1^*(t)$, а также определим функции

$$a_u(t) = l_*^{-1}(t)(\sigma - \mu l_*(t)), \qquad a_v(t) = \gamma_2^{-1}(\beta+\delta)(\lambda-\nu)k_*^{-1}(t)m_*(t),$$
$$b_v(t) = (l_*(t)m_*(t))^{-1}(\rho l_*(t) + \sigma m_*(t) - \mu l_*(t)m_*(t)),$$
$$c_u(t) = \gamma_1(\lambda-\mu)l_*(t)k_*(t), \qquad c_v(t) = (\alpha(\lambda-\nu) + \delta(\lambda-\mu))l_*(t)m_*(t),$$
$$f(t) = k_*^{-1}(t)m_*(t)((\beta+\delta)l_*(t) - \delta k_*(t)), \qquad g(t) = \gamma_1 k_*(t).$$

Тогда, используя уравнения систем (1) и (4), мы получим задачу Коши для функций переключений $L_u(t)$, $L_v(t)$ и функции $G(t)$:

$$\begin{cases} \dot{L}_u(t) = a_u(t)L_u(t) + c_u(t)G(t) + v_*(t)(f(t)L_u(t) + g(t)L_v(t)), \\ \dot{L}_v(t) = a_v(t)L_u(t) + b_v(t)L_v(t) + c_v(t)G(t) - \\ \qquad\qquad - u_*(t)(f(t)L_u(t) + g(t)L_v(t)), \\ \dot{G}(t) = -u_*(t)l_*^{-1}(t)L_u(t) - v_*(t)l_*^{-1}(t)L_v(t) + \mu G(t), \\ L_u(T) = -\gamma_2 l_*(T)k_*(T), \;\; L_v(T) = -(\beta+\delta)l_*(T)m_*(T), \;\; G(T) = 0. \end{cases} \tag{7}$$

Формулы (5), (6) показывают возможные виды оптимальных управлений $u_*(t)$ и $v_*(t)$. Они могут иметь только релейный вид и переключаться между соответствующими значениями $u_{\min}$ и 1, $v_{\min}$ и 1. Это происходит, когда в тех точках, где функции переключений $L_u(t)$ и $L_v(t)$ обращаются в нуль, их производные $\dot{L}_u(t)$ и $\dot{L}_v(t)$ не равны нулю. Или, помимо участков релейного вида, управления $u_*(t)$ и $v_*(t)$ могут также содержать особые участки [5, 6]. Это имеет место, когда функции переключений $L_u(t)$ и $L_v(t)$ по отдельности или обе одновременно обращаются в нуль тождественно на некоторых интервалах отрезка $[0, T]$.

Особую роль при анализе функций $L_u(t)$ и $L_v(t)$ играет задача Коши (7). Ее изучение приводит к следующим леммам.

Лемма 2. *Существуют такие значения* $t_0^u, t_0^v \in [0, T)$, *что на интервалах* $(t_0^u, T]$ *и* $(t_0^v, T]$ *соответствующие функции переключений* $L_u(t)$ *и* $L_v(t)$ *принимают отрицательные значения.*

Следствие. *Из леммы* 2 *и формул* (5), (6) *вытекают соотношения*

$$u_*(t) = u_{\min}, \quad t \in (t_0^u, T]; \qquad v_*(t) = v_{\min}, \quad t \in (t_0^v, T].$$

Лемма 3. *Не существует интервала* $\Delta_{u,v} \subset [0, T]$, *на котором одновременно обе функции переключений* $L_u(t)$ *и* $L_v(t)$ *тождественно обращаются в нуль.*

Лемма 4. *Пусть интервал* $\Delta_u = (t_1^u, t_2^u) \subset [0, T]$ *является особым для оптимального управления* $u_*(t)$. *Тогда существует такое число* $\epsilon_u > 0$, *что на интервале* $(t_1^u - \epsilon_u, t_2^u + \epsilon_u)$ *оптимальное управление* $v_*(t)$ *постоянно и принимает одно из двух значений* $v_{\min}$ *или* 1.

Пусть интервал $\Delta_v = (t_1^v, t_2^v) \subset [0, T]$ *является особым для оптимального управления* $v_*(t)$. *Тогда существует такое число* $\epsilon_v > 0$, *что на интервале* $(t_1^v - \epsilon_v, t_2^v + \epsilon_v)$ *оптимальное управление* $u_*(t)$ *постоянно и принимает одно из двух значений* $u_{\min}$ *или* 1.

Следствие. *При возникновении особого участка у одного из оптимальных управлений* $u_*(t)$ *или* $v_*(t)$ *система* (1) *становится на этом участке системой с одним управлением.*

Особые участки системы (1) с управлением $u(t)$ при фиксированном постоянном управлении $v(t)$ в задаче минимизации (3) были изучены в [7]; особые участки этой системы с управлением $v(t)$ при фиксированном постоянном управлении $u(t)$ в такой задаче минимизации были исследованы в [8].

Одновременное поведение оптимальных управлений $u_*(t)$ и $v_*(t)$ в рассматриваемой задаче (1), (3) далее изучается численно с помощью расчетов в среде “BOCOP-2.0.5”. Результаты этих расчетов и их подробный анализ представлены в докладе.

Список литературы

1. *Roy P.K., Datta A.* Impact of cytokine release in psoriasis: a control based mathematical approach // J. Nonlinear Evol. Eqns. Appl. 2013. V. 2013, N 3. P. 23–42.
2. *Datta A., Li X.-Z., Roy P.K.* Drug therapy between T-cells and DCs reduces the excess production of keratinicytes: ausal effect of psoriasis // Math. Sci. Int. Res. J. 2014. V. 3, N 1. P. 452–456.
3. *Ли Э.Б., Маркус Л.* Основы теории оптимального управления. М.: Наука, 1972.
4. *Понтрягин Л.С., Болтянский В.Г., Гамкрелидзе Р.В., Мищенко Е.Ф.* Математическая теория оптимальных процессов. М.: Наука, 1961.
5. *Schättler H., Ledzewicz U.* Optimal control for mathematical models of cancer therapies: an application of geometric methods. Springer: New York, 2015.
6. *Зеликин М.И., Борисов В.Ф.* Особые оптимальные режимы в задачах математической экономики // Современная математика и ее приложения. 2003. Т. 11. С. 3–161.
7. *Хайлов Е.Н., Григорьева Э.В.* Оптимальные стратегии лечения в математической модели псориаза // Ломоносовские чтения: Научная конференция, Москва, фак. ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова, 17–26 апр. 2017 г.: Тез. докл. М.: МАКС Пресс, 2017. С. 53–54.
8. *Хайлов Е.Н., Григорьева Э.В.* Исследование задачи оптимального управления для математической модели лечения псориаза // Тихоновские чтения: Научная конференция, Москва, фак. ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова, 23–27 окт. 2017 г.: Тез. докл. М.: МАКС Пресс, 2017. С. 85.