На правах рукописи

Чумерина Екатерина Сергеевна

Синтез оптимального управления в математических моделях химиотерапии опухоли, растущей по закону Гомперца и логистическому закону

Специальность 05.13.18 — Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2009

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный университет путей сообщения» (МИИТ) на кафедре «Прикладная математика – 1».

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

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
профессор Хаметов Владимир Минирович

доктор физико-математических наук
Овсеевич Александр Иосифович

Ведущая организация: Институт математики и механики
Уральского отделения РАН.

Защита состоится 10 декабря 2009 года в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 218.005.10 в Московском государственном университете путей сообщения (МИИТ) по адресу: 127994, Москва, ул. Образцова, д. 9, стр. 9, ауд. 1235.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного университета путей сообщения.

Автореферат разослан 09 ноября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат технических наук, профессор В. П. Соловьев

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Диссертация посвящена задачам построения синтеза оптимального управления в математических моделях химиотерапии однородной твердой несосудистой опухоли, растущей по нелинейным законам. Анализ оптимальных стратегий терапии, полученных на основе принятых математических моделей, при соответствующей проверке может быть использован в практических целях.

Цель работы заключается в построении синтеза оптимального управления в математических моделях химиотерапии злокачественных клеток, растущих по закону Гомперца или обобщенному логистическому закону, при различных видах функции терапии, описывающей степень эффективности воздействия химиотерапевтического средства на клетки. Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

1. Предложен метод построения классического решения уравнения Гамильтона—Якоби—Беллмана, основанный на отыскании локальных решений, в четырех типичных случаях.

2. Методом динамического программирования решена задача синтеза оптимального управления в математических моделях химиотерапии опухоли, растущей по закону Гомперца и обобщенному логистическому закону, с ограничением на возможную величину количества химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени, при различных видах функции терапии. Получено явное выражение для функции цены.

3. Методом динамического программирования решена задача синтеза оптимального управления в математических моделях химиотерапии опухоли, растущей по закону Гомперца и обобщенному логистическому закону, с интегральным ограничением на величину допустимого запаса химиотерапевтического средства и монотонной функцией терапии. Получена оценка для функции цены.

Научная новизна работы. Полученные результаты являются новыми. В работе впервые рассмотрены задачи синтеза оптимального управления в математических моделях химиотерапии опухоли при наличии одного из двух видов ограничений на управляющее воздействие. В случае ограничения на количество химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в каждый момент времени, найдено классическое решение уравнения Гамильтона—Якоби—Беллмана, в случае интегрального ограничения на управление — получена оценка для функции цены, указана разрешающая стратегия терапии.

В диссертации рассмотрены два типа функции терапии: всюду монотонно возрастающая и немонотонная, имеющая единственный максимум. Доказано, что стратегия терапии существенно зависит от вида функции терапии.

Теоретическая и практическая ценность работы.

В качестве основного метода решения был выбран метод динамического программирования, разработанный Р. Беллманом (Динамическое программирование. М.: ИЛ, 1960). Функция цены находится как решение уравнения в частных производных, называемого уравнением Гамильтона—Якоби—Беллмана (ГЯБ), а синтезирующая стратегия — как множество управлений, на которых достигается экстремум в этом уравнении. Известно, что если функция цены не является всюду гладкой, то используются различные понятия обобщенного решения уравнения Беллмана такие как, вязкостные решения, введенные М. Г. Крэндаллом и П. Л. Лионсом (Crandall M. G., Lions P. L. Viscosity solutions of Hamilton–Jacobi equations // Transactions of American Mathematical Society. 1983. V. 277. P. 1–41), или минимаксные решения, определенные А. И. Субботиным (Обобщенные решения уравнений в частных производных первого порядка. Перспективы динамической оптимизации. М.,И: Институт компьютерных исследований, 2003).

Классические решения уравнения ГЯБ удается найти лишь для некоторых классов задач (например, линейно-квадратичная задача оптимального управления). Основные трудности связаны с тем, что необходимо искать решение задачи Коши для нелинейного уравнения в частных производных во всем пространстве фазовых переменных. В работах (Овсеевич А. И. Локальный принцип Беллмана в задачах оптимального управления // Известия АН СССР. Техническая кибернетика. 1981. № 4. С. 3–9; Братусь А. С., Волосов К. А. Точные решения уравнения Гамильтона–Якоби–Беллмана для задач оптимальной коррекции с ограниченным суммарным ресурсом управления // ПММ. 2004. Т. 68. Вып. 4. С. 819–832) были найдены, так называемые, локальные решения уравнения ГЯБ (то есть решения внутри некоторой подобласти пространства) и доказано, что эти решения аппроксимируют оптимальное значение функционала. В диссертации предложен и реализован метод локальных решений для отыскания классического решения уравнения Гамильтона—Якоби—Беллмана. В зависимости от поведения характеристик уравнения найдены и исследованы четыре возможных случая построения решения.

Полученные на основе принятой математической модели выводы могут быть использованы для построения более сложных математических моделей терапии (в том числе распределенных), а также в практических целях при условии необходимой экспериментальной проверки.

Методы исследования. Решение рассматриваемых в диссертации задач было получено методом динамического программирования. Решения линейных уравнений в частных производных первого порядка были найдены с помощью метода характеристик. При отыскании режимов особого управления использовался принцип максимума Л. С. Понтрягина.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на семинарах и конференциях

– конференция «Ломоносовские чтения», Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова, апрель 2006;

– международная конференция «Тихонов и современная математика», Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова, июнь 2006;

– международная конференция «Дифференциальные уравнения и топология», Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова, июнь 2008;

– семинар под руководством профессора А.С. Шамаева, механико – математический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, апрель 2009;

– семинар под руководством профессора В.Н. Афанасьева, факультет прикладной математики МИЭМ, май 2009;

– семинар под руководством академика РАН А.Б. Куржанского, факультет ВМиК МГУ имени М.В. Ломоносова, июнь 2009;

– международная конференция «Актуальные проблемы теории устойчивости и управления», Екатеринбург, сентябрь 2009.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 4 работы.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы, восьми приложений. Общий объем диссертации 148 страниц. Список литературы включает 50 наименований.

Краткое содержание работы

Во **введении** содержится обоснование выбора математических моделей для описания процесса химиотерапии пространственно-однородной твердой несосудистой опухоли и необходимости решения задачи синтеза оптимального управления путем воздействия химиотерапевтического средства на клетки опухоли. Сформулированы цели и кратко описаны основные результаты, полученные в диссертации.

Основной задачей работы является построение синтеза оптимального управления в математических моделях химиотерапии опухоли, в которой рост клеток происходит по закону Гомперца или логистическому закону (Araujo R. P., McElwain D. L. A history of the study of solid tumour growth: The contribution of mathematical modelling // Bull. Math. Biol. 2004. 66. P. 1039–1091). Характер взаимодействия клеток опухоли и химиотерапевтического средства описывается соотношениями, аналогичными принятых в уравнении хищник—жертва Лотка—Вольтерры. Количество химиотерапевтического средства в опухоли регулируется с помощью управляющей функции. Обозначаем через $m(t)$ — число злокачественных клеток в момент времени t, $h(t)$ — количество химиотерапевтического средства, способного убивать клетки опухоли, $f(h)$ — функцию терапии, описывающую степень воздействия средства на клетки опухоли, $u(t)$ — количество химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени. Рассматриваются два варианта функции терапии: монотонно возрастающая всюду при $h > 0$, далее называемая монотонной, и возрастающая до некоторого значения $\bar{h}$, а затем убывающая, обозначаемая как немонотонная. В первом случае увеличение количества химиотерапевтического средства приводит лишь к повышению эффективности терапии. Второй случай соответствует ситуации, когда действенность препарата уменьшается при достижении некоторой пороговой величины $\bar{h}$. Процесс взаимодействия клеток опухоли и химиотерапевтического средства задается уравнениями

$$\frac{dm}{dt} = g(m) - \gamma m f(h), \quad \gamma - \text{const} > 0, \quad m(0) = m_0, \tag{1}$$

$$\frac{dh}{dt} = -\alpha h + u, \quad \alpha - \text{const} > 0, \quad h(0) = h_0, \tag{2}$$

где $g(m) = rm - \theta m \ln m$ (r, θ — const > 0), если рост числа клеток описывается законом Гомперца, и $g(m) = rm\left[1 - \left(\frac{m}{\theta}\right)^{\beta}\right]$ (r, θ, β — const > 0), если логистическим законом. Время изменяется в пределах $t \in [0, T]$, параметр γ определяет эффективность принимаемой терапии, α — коэффициент диссипации, $f(h)$ — заданная функция терапии, принимающая неотрицательные значения при $h \geqslant 0$, $u(t)$ — неотрицательная функция из пространства $L_\infty([0, T])$ существенно ограниченных измеримых на $[0, T]$ функций. Ставится ограничение либо на величину количества химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени

$$0 \leqslant u(t) \leqslant Q, \tag{3}$$

либо на его суммарное количество, используемое за промежуток времени $[0, T]$

$$\int\limits_0^T u^n(t)\,dt \leqslant Q_s. \tag{4}$$

Здесь величины Q, Q_s и $n > 1$ заданы. Требуется решить задачу синтеза оптимального управления с целью минимизации квадрата числа клеток к фиксированному моменту времени T

$$J(u) = m^2(T) \to \inf_u. \tag{5}$$

Оптимальное управление в задачах (1)–(3),(5) и (1),(2),(4),(5) ищется в классе функций, зависящих от времени t и фазовых координат m, h и имеет вид $u = u(m, h, t)$, то есть ищется С-управление (управление по принципу обратной связи или синтез управления).

Задачи решаются методом динамического программирования. В случае ограничения на управление в виде (3) вводится функция цены $S(m, h, t)$, равная точной нижней грани заданного функционала, которая может быть достигнута в задаче оптимального управления при начальных условиях $t_0 = t$, $m_0 = m$, $h_0 = h$. Предполагается, что она непрерывно дифференцируема по своим переменным m, h, t. Тогда функция S удовлетворяет уравнению ГЯБ и условию Коши

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = [g(m) - \gamma m f(h)]\,\frac{\partial S}{\partial m} - \alpha h \frac{\partial S}{\partial h} + \inf_{0 \leqslant u \leqslant Q} u \frac{\partial S}{\partial h}, \tag{6}$$

$$S(m, h, \tau)\big|_{\tau=0} = m^2. \tag{7}$$

Здесь была произведена замена переменной $\tau = T - t$, имеющая смысл обратного времени.

Вычисляя точную нижнюю грань в (6), находим, что она достигается на управлении

$$u(m,h,\tau) = \begin{cases} Q, & \dfrac{\partial S}{\partial h} < 0, \\ 0, & \dfrac{\partial S}{\partial h} > 0, \\ u^* \in [0,Q], & \dfrac{\partial S}{\partial h} = 0. \end{cases} \tag{8}$$

Подставляя его в (6), получаем уравнение ГЯБ и начальное условие в виде

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = [g(m) - \gamma m f(h)]\frac{\partial S}{\partial m} - \alpha h \frac{\partial S}{\partial h} + \Phi\left(\frac{\partial S}{\partial h}\right)\frac{\partial S}{\partial h}, \quad S(m,h,0) = m^2, \tag{9}$$

где

$$\Phi\left(\frac{\partial S}{\partial h}\right) = \begin{cases} Q, & \dfrac{\partial S}{\partial h} < 0, \\ 0, & \dfrac{\partial S}{\partial h} \geqslant 0. \end{cases} \tag{10}$$

Решение уравнения ищется в пространстве Ω переменных m, h, τ

$$\Omega = \{m > 0, h, 0 < \tau \leqslant T\}.$$

Дополнительно предполагается выполненным краевое условие вида

$$\left.\frac{\partial S}{\partial m}\right|_{m=0} = 0, \tag{11}$$

поскольку уравнение ГЯБ и условие Коши инвариантны относительно замены переменной m на $-m$, и функция S, по предположению, удовлетворяет условиям гладкости.

Для отыскания классического решения уравнения ГЯБ применяется аналитическая процедура построения решения, основанная на методе локальных решений.

В **первой главе** излагаются модельные примеры, отличающиеся от основной задачи терапии злокачественных клеток (1)–(3),(5) отсутствием некоторых слагаемых в уравнениях динамики m и h. Это позволило описать метод локальных решений и процедуру построения решения во всем пространстве на более простых примерах.

В *разделе 1.1* содержится постановка в общем виде задачи оптимального управления, которая рассматривается в следующих разделах данной главы.

Задается система дифференциальных уравнений, описывающая динамику переменных m и h

$$\frac{dm}{dt} = -mf(h), \quad m(0) = m_0, \tag{12}$$
$$\frac{dh}{dt} = -\alpha h + u, \quad h(0) = h_0, \tag{13}$$

где время изменяется в пределах $t \in [0, T]$, управление $u(t)$ — неотрицательная функция из класса $L_\infty([0,T])$, $f(h)$ — известная функция, принимающая неотрицательные значения при $h \geqslant 0$, параметр $\alpha \geqslant 0$ — произвольная постоянная. Ограничение на управление имеет вид

$$0 \leqslant u(t) \leqslant Q, \tag{14}$$

где Q — заданное значение. Требуется минимизировать функционал

$$J(u) = m^2(T) \to \inf_{0 \leqslant u \leqslant Q}. \tag{15}$$

Задача решается методом динамического программирования. В предположении непрерывной дифференцируемости функции цены $S(m, h, t)$ по своим переменным m, h, t уравнение ГЯБ и условие Коши имеют вид

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = -mf(h)\frac{\partial S}{\partial m} - \alpha h \frac{\partial S}{\partial h} + \inf_{0 \leqslant u \leqslant Q} u \frac{\partial S}{\partial h}, \tag{16}$$
$$S(m, h, \tau)\big|_{\tau=0} = m^2. \tag{17}$$

Здесь $\tau = T - t$.

Точная нижняя грань в (16) достигается на управлении (8). Подставляя его в (16), получаем уравнение ГЯБ и начальное условие в виде

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = -mf(h)\frac{\partial S}{\partial m} - \alpha h \frac{\partial S}{\partial h} + \Phi\left(\frac{\partial S}{\partial h}\right)\frac{\partial S}{\partial h}, \quad S(m, h, 0) = m^2, \tag{18}$$

где $\Phi\left(\frac{\partial S}{\partial h}\right)$ определяется (10). Решение уравнения ищется в пространстве Ω переменных m, h, τ

$$\Omega = \{m > 0, h, 0 < \tau \leqslant T\}$$

и предполагается выполненным краевое условие (11).

В пространстве Ω рассматриваем три множества

$$D_a = \left\{ m > 0, h, 0 < \tau \leqslant T : \frac{\partial S}{\partial h} < 0 \right\},$$

$$D_p = \left\{ m > 0, h, 0 < \tau \leqslant T : \frac{\partial S}{\partial h} > 0 \right\},$$

$$D_n = \left\{ m > 0, h, 0 < \tau \leqslant T : \frac{\partial S}{\partial h} = 0 \right\},$$

соответствующие активному режиму управления ($u = Q$), неуправляемому движению ($u = 0$) и режиму с неопределенным управлением.

В *разделе 1.2* изложена суть метода локальных решений для нахождения классического решения уравнения ГЯБ, применяемого к модельным задачам (12)–(15) и задачам терапии опухоли (1)–(5). Уравнение ГЯБ является нелинейным уравнением в частных производных первого порядка. Сначала отыскивают точные решения псевдоуравнений ГЯБ, удовлетворяющие условию Коши (17), вида

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = -mf(h)\frac{\partial S}{\partial m} - \alpha h \frac{\partial S}{\partial h} + Q\frac{\partial S}{\partial h}, \quad S(m,h,0) = m^2 \tag{19}$$

и

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = -mf(h)\frac{\partial S}{\partial m} - \alpha h \frac{\partial S}{\partial h}, \quad S(m,h,0) = m^2, \tag{20}$$

которые совпадают с уравнением ГЯБ (18), первое, когда $\Phi\left(\frac{\partial S}{\partial h}\right) = Q$, а второе — при условии $\Phi\left(\frac{\partial S}{\partial h}\right) = 0$. Уравнение (19) далее называем псевдоуравнением ГЯБ, соответствующим режиму активного управления ($u = Q$), псевдоуравнение (20) — соответствующим режиму неуправляемого движения ($u = 0$). Они являются однородными линейными уравнениями в частных производных первого порядка. Обозначаем решения (19) и (20) через S_a^l и S_p^l и находим их с помощью метода характеристик. Этот метод сводит решение уравнения с частными производными к интегрированию характеристической системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Функции S_a^l и S_p^l являются локальными решениями уравнения ГЯБ (18), поскольку удовлетворяют уравнению лишь в некоторой подобласти пространства.

Множество, на котором S_a^l является локальным решением уравнения ГЯБ, задается в виде

$$D_a^l = \left\{ m > 0, h, 0 < \tau \leqslant T : \frac{\partial S_a^l}{\partial h} < 0 \right\},$$

функция S_p^l является локальным решением уравнения ГЯБ на множестве

$$D_p^l = \left\{ m > 0, h, 0 < \tau \leqslant T : \frac{\partial S_p^l}{\partial h} > 0 \right\}.$$

Через γ_a^l и γ_p^l обозначаем границы этих множеств, исключая $\tau = 0$,

$$\gamma_a^l = \left\{ m > 0, h, 0 < \tau \leqslant T : \frac{\partial S_a^l}{\partial h} = 0 \right\},$$
$$\gamma_p^l = \left\{ m > 0, h, 0 < \tau \leqslant T : \frac{\partial S_p^l}{\partial h} = 0 \right\}.$$

С помощью найденных локальных решений S_a^l и S_p^l, определенных на множествах D_a^l и D_p^l соответственно, удается построить классическое решение уравнения ГЯБ во всем пространстве Ω в рассматриваемых задачах.

Если $\gamma_a^l = \gamma_p^l = \gamma$, $D_a^l \cup D_p^l \cup \gamma = \Omega$ и на γ склеиваются сами функции S_a^l и S_p^l и их производные, то функция, равная

$$S(m,h,\tau) = \begin{cases} S_a^l, & (m,h,\tau) \in D_a^l \cup \gamma, \\ S_p^l, & (m,h,\tau) \in D_p^l, \end{cases}$$

является гладким решением уравнения ГЯБ во всем пространстве Ω, γ — множество переключения управления с $u = Q$ на $u = 0$, и синтез управления имеет вид

$$u(m,h,\tau) = \begin{cases} Q, & (m,h,\tau) \in D_a^l, \\ 0, & (m,h,\tau) \in D_p^l. \end{cases}$$

Если множество D_p^l (или D_a^l) оказывается пустым, а $D_a^l \cup \gamma_a^l$ (или $D_p^l \cup \gamma_p^l$), напротив, совпадает со всем Ω, то $S = S_a^l$ (соответственно $S = S_p^l$) — функция цены, и управление равно $u = Q$ ($u = 0$) в Ω. Данный пример изложен в разделе 1.3 и соответствует общей постановке задачи (12)–(15), в которой функция терапии $f(h) = h/(1+h)$ — монотонно возрастающая на области определения, $\alpha = 0$. Функция цены здесь полностью определяется локальным решением S_a^l. В утверждении 1.1 найдены точные решения S_a^l псевдоуравнения ГЯБ, соответствующего $u = Q$, и S_p^l псевдоуравнения с $u = 0$, удовлетворяющие условию Коши при $\tau = 0$. При этом оказалось, что множество $D_a^l \cup \gamma_a^l$ совпадает со всем пространством Ω, множество D_p^l пусто. Поэтому функция, всюду в Ω равная S_a^l, является функцией цены в задаче, а управление имеет вид $u = Q$ при всех $(m, h, \tau) \in \Omega$.

В противном случае, если $\gamma_a^l \neq \gamma_p^l$ и $D_a^l \cup D_p^l \cup \gamma_a^l \cup \gamma_p^l \neq \Omega$, ищут новые локальные решения уравнения ГЯБ в той части пространства, где решение не известно, но удовлетворяющие уже другому условию вместо (17). Выбор границы, на которой необходимо задавать условие, зависит от поведения характеристик уравнения ГЯБ, уходящих из $\tau = 0$, на множествах D_a^l и D_p^l и обеспечивает гладкое склеивание найденных локальных решений во всем пространстве переменных.

Раздел 1.4 посвящен рассмотрению обнаруженных трех типичных ситуаций, когда такой границей оказывается либо γ_p^l, либо γ_a^l или отличное от них множество. Поступают следующим образом. Рассматривают множество, определяемое начальным условием, которому удовлетворяет функция Беллмана. В нашем случае оно представляет собой гиперповерхность $\tau = 0$. Это множество является граничным для множеств D_a^l и D_p^l. Из него выпускают характеристики псевдоуравнений ГЯБ (19) и (20) на множества D_a^l и D_p^l. Далее характеристики псевдоуравнения ГЯБ, соответствующего $u = Q$, будем называть активными, а характеристики псевдоуравнения ГЯБ, соответствующего $u = 0$, пассивными. В зависимости от поведения характеристик возможны следующие случаи.

Первый случай описывается в пункте 1.4.1. Он характеризуется тем, что пассивные характеристики, уходящие с $\tau = 0$, заполняют все множество D_p^l, а активные характеристики — не все D_a^l. В этом случае отыскивают решение S^l псевдоуравнения ГЯБ, соответствующего активному управлению, удовлетворяющее условию $S^l\big|_\gamma = S^l_p\big|_\gamma$, где $\gamma = \gamma^l_p$. Данная ситуация наблюдается в задаче (12)–(15), в которой функция терапии $f(h) = he^{-h}$ немонотонна, коэффициент диссипации $\alpha = 0$. В утверждении 1.2 найдены точные решения S^l_a и S^l_p псевдоуравнений ГЯБ, удовлетворяющие начальному условию (17). На рис. 1 построены множества D^l_a и D^l_p, на которых S^l_a и S^l_p являются локальными решениями уравнения ГЯБ, и их границы γ^l_a и γ^l_p, на которых возможно переключение управления (для произвольного $m > 0$). При этом $\gamma^l_a \neq \gamma^l_p$ и в области, ограниченной γ^l_a и γ^l_p, решение уравнения ГЯБ пока не известно. В утверждении 1.3 вычисляют еще одно локальное решение S^l, решая псевдоуравнение ГЯБ, соответствующее $u = Q$, удовлетворяющее условию $S^l\big|_{\gamma^l_p} = S^l_p\big|_{\gamma^l_p}$. Доказывается (следствия 1.1–1.6), что функция, определяемая локальными решениями S^l_a, S^l_p и S^l, является классическим решением уравнения ГЯБ, γ^l_p — множество переключения управления с $u = Q$ на $u = 0$. Функции S^l_a и S^l и их соответствующие производные по переменным m, h, τ совпадают на множестве γ_1, представляющем собой активную граничную характеристику, выходящую из $h = 1$. Функции S^l_p и S^l гладко склеиваются на множестве $\gamma_2 = \gamma^l_p$. На рис. 2 построены множества $D^l_{1,a}$, $D^l_{2,a}$, D^l_p, на которых функция цены соответственно равна S^l_a, S^l, S^l_p, и проведены характеристики $h(\tau)$ уравнения ГЯБ (18).

Второй случай рассмотрен в пункте 1.4.2. Если активные характеристики, уходящие с $\tau = 0$, покрывают все множество D^l_a, а пассивные характеристики — напротив, не все D^l_p, то отыскивают решение S^l псевдоуравнения ГЯБ, соответствующего пассивному управлению, с условием $S^l\big|_\gamma = S^l_a\big|_\gamma$, где теперь $\gamma = \gamma^l_a$. Такая ситуация возникла в задаче (12)– (15), в которой $f(h) = h(2-h)$ — немонотонная функция терапии, $\alpha \neq 0$, $Q \leqslant \alpha$. В утверждении 1.4 найдены точные решения S^l_a и S^l_p псевдоуравнений ГЯБ, удовлетворяющие начальному условию (17), в утверждении 1.5 — решение S^l псевдоуравнения ГЯБ, соответствующего $u = 0$, удовлетворяющее условию $S^l\big|_{\gamma^l_a} = S^l_a\big|_{\gamma^l_a}$. Установлено, что функция, построенная с помощью ло-

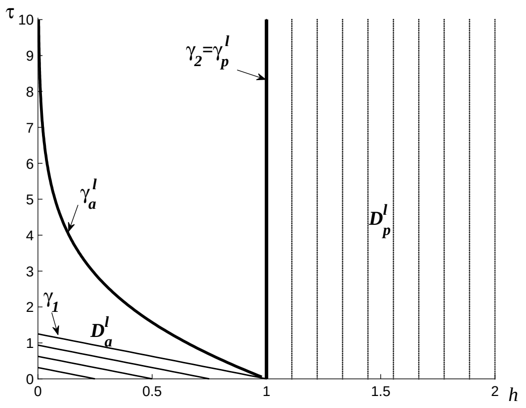

Рис. 1: Множества D_a^l, D_p^l, γ_a^l, γ_p^l. Характеристики уравнения ГЯБ (18) на множествах активного и пассивного управлений D_a^l и D_p^l, уходящие с $\tau = 0$. Проекция на плоскость $(h\,0\,\tau)$.

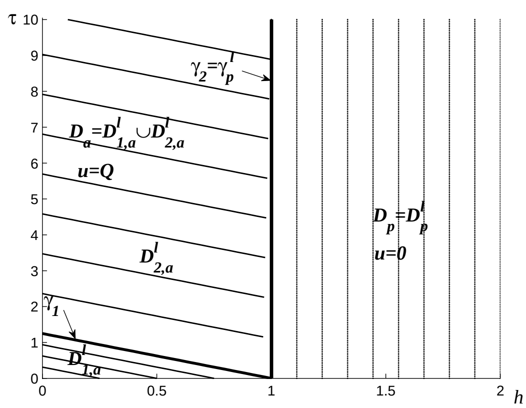

Рис. 2: Множества активного и пассивного управлений D_a, D_p. Характеристики уравнения ГЯБ (18), уходящие с $\tau = 0$ и γ_2. Проекция на плоскость $(h\,0\,\tau)$.

кальных решений S_a^l, S_p^l и S^l, является классическим решением уравнения ГЯБ, γ_a^l — множество переключения управления с $u = Q$ на $u = 0$ (следствия 1.7–1.11). Функции S_p^l и S^l и их первые производные совпадают на множестве γ_2, представляющем собой граничную пассивную характеристику, выходящую из $h = 1$, а S_a^l и S^l вместе с производными — на множестве $\gamma_1 = \gamma_a^l$. На рис. 3 построены множества D_a^l и D_p^l, на которых S_a^l и S_p^l являются локальными решениями уравнения ГЯБ, и их границы γ_a^l и γ_p^l для случая $Q < \alpha$. На рис. 4 построены множества D_a^l, $D_{1,p}^l$, $D_{2,p}^l$, на которых функция цены соответственно равна S_a^l, S^l, S_p^l, и проведены характеристики $h(\tau)$ уравнения ГЯБ (18) для случая $Q < \alpha$.

И, наконец, рассматривается последний случай, когда и активные, и пассивные характеристики, уходящие с $\tau = 0$, заполняют соответствующие множества D_a^l и D_p^l не полностью. Он разобран в пункте 1.4.2 и наблюдается в задаче (12)–(15), в которой $f(h) = h(2 - h)$, $\alpha \neq 0$ и $Q > \alpha$. Тогда отыскивают решения S_1^l и S_2^l псевдоуравнений ГЯБ, отвечающих активному и пассивному управлениям, задавая условие на некотором множестве γ_0,

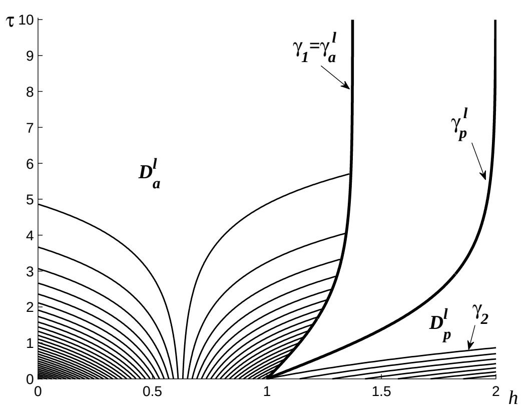

Рис. 3: Множества D_a^l, D_p^l, γ_a^l, γ_p^l. Характеристики уравнения ГЯБ (18) на множествах активного и пассивного управлений D_a^l и D_p^l, уходящие с $\tau = 0$. Случай $Q < \alpha$. Проекция на плоскость $(h\,0\,\tau)$.

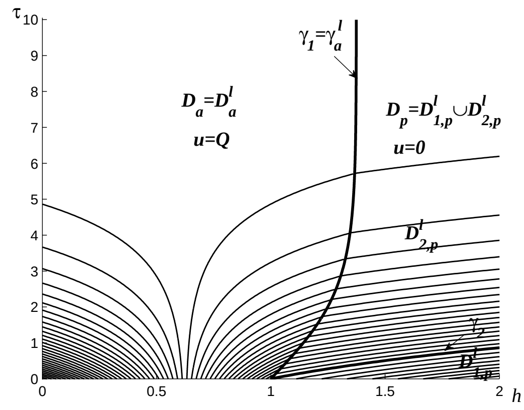

Рис. 4: Множества активного и пассивного управлений D_a, D_p. Характеристики уравнения ГЯБ (18), уходящие с $\tau = 0$ и γ_1. Случай $Q < \alpha$. Проекция на плоскость $(h\,0\,\tau)$.

не совпадающем ни с γ_a^l, ни с γ_p^l, как это было в предыдущих двух случаях, вида $S_1^l\big|_{\gamma_0} = S_0^l$, $S_2^l\big|_{\gamma_0} = S_0^l$. Здесь S_0^l — значения функции цены S на γ_0. При этом в качестве γ_0 выбирается множество, не пересекающееся с D_a^l, D_p^l и их границами, на котором функция цены известна или её можно найти, проведя дополнительный анализ (например, рассмотрев уравнения динамики переменных или отыскав особое управление). В данном модельном примере при $h = 1$ достигается максимум функции $f(h) = h(2-h)$ и, как видно из уравнения динамики (12), обеспечивается наименьшее значение функции $m(t)$. Чтобы оставаться на множестве γ_0 (при $h = 1$) и тем самым держать минимальное $m(t)$, необходимо положить $\dfrac{dh}{dt} = -\alpha h + u = 0$. Откуда управление равно $u = \alpha h|_{h=1} = \alpha < Q$ (допустимое). Тогда уравнение (12) для функции $m(t)$ принимает вид

$$\frac{dm}{dt} = -mh(2-h)|_{h=1} = -m,\ m(t_0) = m_0,$$

интегрируя которое, находим

$$m(T) = m_0 e^{t_0 - T}.$$

Следовательно, функция цены на γ_0 (при $h = 1$) равна

$$S(m,h,t)|_{\gamma_0} = m^2 e^{2(t-T)}$$

или в обратном времени $\tau = T - t$

$$S(m,1,\tau) = \ m^2 e^{-2\tau}.$$

В утверждении 1.6 найдены решения S_1^l и S_2^l псевдоуравнений ГЯБ, отвечающих активному и пассивному управлениям, удовлетворяющие условию $S(m,1,\tau) = m^2 e^{-2\tau}$. Доказано (следствия 1.12–1.16), что функция, построенная с помощью локальных решений S_a^l, S_p^l, S_1^l и S_2^l, является гладким решением уравнения ГЯБ, γ_0 — множество переключения управления с $u = Q$ на $u = 0$. Функции S_a^l и S_1^l гладко склеиваются на множестве γ_1 (граничная активная характеристика, выходящая из $h = 1$), функции S_p^l и S_2^l — на множестве γ_2 (граничная пассивная характеристика, выходящая из $h = 1$), S_1^l и S_2^l — на γ_0. На рис.5 построены множества D_a^l и D_p^l, на которых S_a^l и S_p^l являются локальными решениями уравнения ГЯБ, и их границы γ_a^l и γ_p^l. На рис. 6 построены множества $D_{1,a}^l$, $D_{2,a}^l$, $D_{1,p}^l$, $D_{2,p}^l$, на которых функция цены соответственно равна S_a^l, S_1^l, S_p^l, S_2^l, и проведены характеристики $h(\tau)$ уравнения ГЯБ (18) для случая $Q > \alpha$.

Таким образом, были найдены три разных варианта построения классического решения уравнения ГЯБ в Ω с помощью локальных решений, если $D_a^l \cup D_p^l \cup \gamma_a^l \cup \gamma_p^l \neq \ \Omega$ и $\gamma_a^l \neq \gamma_p^l$. В первом из них множеством переключения управления является γ_p^l, во втором — γ_a^l и, наконец, в третьем — множество, не совпадающее ни с γ_a^l, ни с γ_p^l. Какой вариант реализуется в конкретной ситуации, зависит от поведения характеристик уравнения ГЯБ, выходящих из $\tau = 0$.

Данный метод был также применен к решению задач синтеза оптимального управления в математических моделях терапии опухоли.

Вторая глава посвящена решению задачи синтеза оптимального управления в математической модели химиотерапии опухоли, растущей по

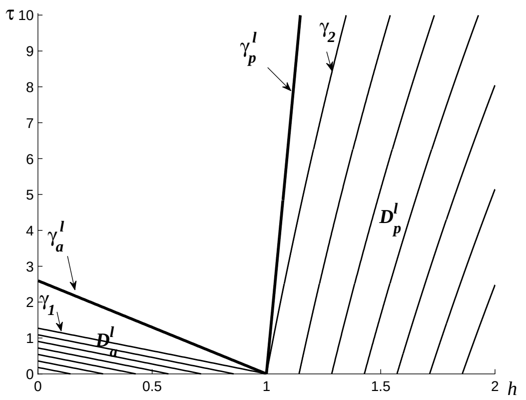

Рис. 5: Множества D_a^l, D_p^l, γ_a^l, γ_p^l. Характеристики уравнения ГЯБ (18) на множествах активного и пассивного управлений D_a^l и D_p^l, уходящие с $\tau = 0$. Случай $Q > \alpha$. Проекция на плоскость $(h\,0\,\tau)$.

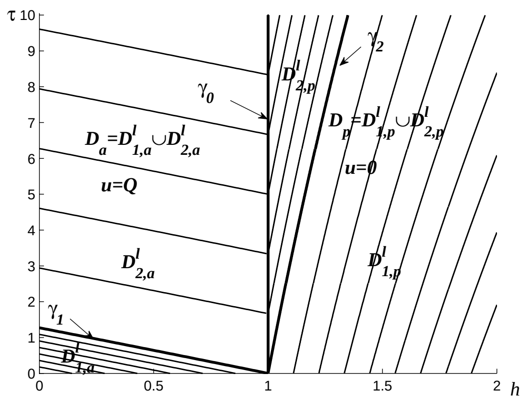

Рис. 6: Множества активного и пассивного управлений D_a, D_p. Характеристики уравнения ГЯБ (18) на множествах D_a и D_p, уходящие с $\tau = 0$ и γ_0. Проекция на плоскость $(h\,0\,\tau)$.

закону Гомперца

$$\frac{dm}{dt} = rm - \theta m \ln m - \gamma m f(h), \quad m(0) = m_0, \tag{21}$$

$$\frac{dh}{dt} = -\alpha h + u, \quad h(0) = h_0, \tag{22}$$

$$0 \leqslant u(t) \leqslant Q, \tag{23}$$

$$\int_0^T u^n(t)\,dt \leqslant Q_s, \tag{24}$$

$$J(u) = m^2(T) \to \inf_u, \tag{25}$$

где ограничение на управление задается либо в виде (23), либо (24).

Раздел 2.1 содержит постановку задачи. Исследуется вопрос выбора параметра Q — интенсивности управления в зависимости от максимально возможного количества химиотерапевтического средства в опухоли. Проводится анализ динамики системы (21), (22) в области $m > 0$, $h \geqslant 0$ в предположении, что управление u является параметром $0 \leqslant u \leqslant Q$. Найдено единственное положение равновесия, которое является устойчивым узлом.

Содержится вывод уравнения ГЯБ для задачи с ограничением (23), классическое решение которого находится в следующих разделах с помощью метода локальных решений.

В *разделах 2.2–2.4* рассматриваемое ограничение на управление имеет вид (23), в *разделе 2.5* — (24).

В *разделе 2.2* решена задача синтеза оптимального управления в случае монотонной функции терапии $f(h)$ (утверждение 2.1). Доказано, что $u = Q$ при любых $0 \leqslant t < T$ и положениях системы (m, h), то есть стратегия управления состоит в постоянном применении максимально возможного количества химиотерапии.

Раздел 2.3 посвящен решению задачи синтеза оптимального управления, когда функция терапии $f(h)$ немонотонна и имеет пороговый эффект. В этом случае оптимальная стратегия терапии иная: постоянное применение максимально возможного количества химиотерапевтического средства не требуется. Найдены области активного ($u = Q$) и пассивного ($u = 0$) управлений. Если $\bar{h} \leqslant Q/\alpha$, где $\bar{h} = \arg\max\limits_h f(h)$ — единственная точка максимума функции терапии, то $u = Q$ при $h < \bar{h}$, $u = 0$ при $h > \bar{h}$ и $u = \alpha\bar{h}$ при $h = \bar{h}$. Для случая $\bar{h} > Q/\alpha$ найдено множество переключения управления с $u = 0$ на $u = Q$. Соответствующие доказательства приведены в утверждениях 2.2–2.6.

Режим особого управления (Габасов Р., Кириллова Ф. М. Особые оптимальные управления. М.: Наука, 1973) найден в *разделе 2.4*. Под особым управлением понимают оптимальное управление, при отыскании которого с помощью различных условий экстремума, например на основании принципа максимума Понтрягина, решение системы уравнений принципа максимума не определяет однозначно управление на траектории. Данный режим реализуется в случае немонотонной функции терапии и ограничении на управление в виде (23), когда $\bar{h} \leqslant Q/\alpha$. С помощью него было найдено значение функции цены при $h = \bar{h}$.

В *разделе 2.5* рассматривается задача синтеза оптимального управления с ограничением на суммарный ресурс управления в виде (24), когда функция терапии $f(h)$ является монотонно возрастающей. С учетом интегрального ограничения вводится новая фазовая переменная

$$q(t) = Q_s - \int\limits_0^t u^n(s)\, ds,$$

имеющая смысл убывания химиотерапевтического средства, для которой уравнение динамики имеет вид

$$\frac{dq}{dt} = -u^n(t), \quad q(0) = Q_s,\ q(T) \geqslant 0.$$

Задача также решена методом динамического программирования. Уравнение ГЯБ имеет вид

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = [rm - \theta m \ln|m| - \gamma m f(h)]\,\frac{\partial S}{\partial m} - \alpha h \frac{\partial S}{\partial h} + \inf_{u \geqslant 0} \left\{ u \frac{\partial S}{\partial h} - u^n \frac{\partial S}{\partial q} \right\}.$$

Применен метод локальных решений для отыскания функции цены как решения уравнения ГЯБ. В этом случае не удалось найти точное решение S_a^l псевдоуравнения ГЯБ, соответствующего активному управлению ($u > 0$). Однако, было построено приближенное решение уравнения ГЯБ и получена оценка по функционалу (утверждение 2.7). В качестве такого решения берется локальное решение S_p^l, являющееся решением псевдоуравнения ГЯБ, соответствующего неуправляемому движению (оно совпадает с S_p^l для задачи с ограничением (23)), в котором вместо переменной h подставлена автомодельная переменная вида $w(h,q,t) = h + q^{\frac{1}{n}}\,(T-t)^{1-\frac{1}{n}}$. Синтез оптимального управления равен $u = (Q_s/T)^{1/n}$ при всех $0 \leqslant t < T$ и значениях фазовых переменных.

В **третьей главе** решена задача синтеза оптимального управления в математической модели химиотерапии опухоли, растущей по обобщенному логистическому закону

$$\frac{dm}{dt} = rm\left[1 - \left(\frac{m}{\theta}\right)^{\beta}\right] - \gamma m f(h), \quad m(0) = m_0, \tag{26}$$

$$\frac{dh}{dt} = -\alpha h + u, \quad h(0) = h_0, \tag{27}$$

$$0 \leqslant u(t) \leqslant Q, \tag{28}$$

$$J(u) = m^2(T) \to \inf_u . \tag{29}$$

Раздел 3.1 начинается с постановки задачи. Проводится анализ динамики системы (26), (27) в области $m \geqslant 0$, $h \geqslant 0$ в предположении, что управление u является параметром $0 \leqslant u \leqslant Q$. Найдено единственное положение равновесия. Доказано, что оно является предельной точкой системы. Задача синтеза решается методом динамического программирования. Получено уравнение ГЯБ, классическое решение которого находится методом локальных решений в следующих разделах данной главы.

В *разделе 3.2* рассматривается задача синтеза оптимального управления для монотонной функции терапии $f(h)$. Доказано (утверждение 3.1), что $u = Q$ при любых $0 \leqslant t < T$ и положениях системы (m, h).

Раздел 3.3 посвящен решению задачи синтеза оптимального управления в модели с немонотонной функцией терапии $f(h)$, имеющей единственный максимум $\bar{h} = \arg\max_h f(h)$. В этом случае постоянное применение максимально возможного количества химиотерапевтического средства не является оптимальным. Найдены области активного ($u = Q$) и пассивного ($u = 0$) управлений. Если $\bar{h} \leqslant Q/\alpha$, то синтез оптимального управления повторяет случай математической модели, в которой рост клеток происходит по закону Гомперца. Если $\bar{h} > Q/\alpha$, то также найдено множество переключения управления с $u = 0$ на $u = Q$. Соответствующие доказательства проведены в утверждениях 3.2–3.6.

В **заключении** сформулированы основные результаты, полученные в диссертации.

В конце приводятся **приложения**, в которых подробно выполнены математические расчеты, используемые в доказательствах утверждений третьей и четвертой глав.

Основные результаты работы

В диссертации решена задача синтеза оптимального управления в математических моделях химиотерапии опухоли. Предполагается, что клетки опухоли растут по закону Гомперца или по обобщенному логистическому закону. Задается ограничение либо на величину количества химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени, либо на его суммарное количество, используемое за указанный промежуток времени. Доказано, что вид закона роста клеток качественно не влияет на стратегию терапии. Синтез оптимального управления существенно зависит от типа функции терапии, описывающей степень воздействия средства на клетки опухоли (монотонно возрастающая или возрастающая до некоторого значения, а затем убывающая). В случае ограничения на количество вводимого в единицу времени химиотерапевтического средства получено явное выражение для функции цены. Для интегрального ограничения на управляющее воздействие найдена оценка для функции цены.

Если функции терапии является монотонно возрастающей, то есть оказываемое воздействие на опухоль тем сильнее, чем больше химиотерапевтического средства, то оптимальная стратегия терапии тривиальна и состоит в постоянном применении максимально возможного количества средства.

Для немонотонной функции терапии, когда оказываемое на опухоль химиотерапевтическое воздействие уменьшается при достижении его количеством некоторого порогового значения $\bar{h}$, стратегия терапии иная. Построен синтез оптимального управления. В случае ограничения $\bar{h} \leqslant Q/\alpha$ на параметры задачи, необходимо сначала довести количество химиотерапевтического средства в опухоли до предельного значения $\bar{h}$ и затем поддерживать его на этом уровне с помощью управления $u = \alpha\bar{h}$ до конца процесса. Если же $\bar{h} > Q/\alpha$, то найдено множество точек переключения управления с $u = Q$ на $u = 0$, представляющее собой поверхность в фазовом пространстве, разделяющую его на две области, в одной из которых необходимо управлять с $u = Q$, а в другой — положить $u = 0$. Таким образом, по заданному состоянию фазовых переменных в каждый момент времени, зная положение поверхности переключения в пространстве, можно указать оптимальную стратегию терапии.

Сформулирован метод локальных решений для нахождения классического решения уравнения Гамильтона—Якоби—Беллмана. Обнаружены четыре различные ситуации, возникающие при склеивании локальных решений, которые разобраны на примерах модельных задач.

Публикации по теме диссертации

1. Чумерина Е. С. Выбор оптимальной стратегии химиотерапии в модели Гомперца // Известия РАН. Теория и системы управления. 2009. № 2. С. 170–176.

2. Братусь А. С.,Чумерина Е. С. Синтез оптимального управления в задаче выбора лекарственного воздействия на растущую опухоль // ЖВММФ. 2008. Т. 48. Вып. 6. С. 946–966.

3. Bratus A. S., Chumerina K. S. Optimal control synthesis in the problem of drug therapy of vascular tumour growth // Abstracts international conference «Differential equations and topology», Moscow. 2008. P.230–231.

4. Братусь А. С., Чумерина Е. С., Антипов А. В. Задачи оптимальной терапии в биологических моделях // Тезисы докладов Международной конференции «Актуальные проблемы теории устойчивости и управления», Екатеринбург. 2009. С. 37–38.

Чумерина Екатерина Сергеевна

Синтез оптимального управления в математических моделях химиотерапии опухоли, растущей по закону Гомперца и логистическому закону

Специальность 05.13.18 — Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Подписано в печать 21.10.09 Формат 60х84 1/16.

Усл. печ. л. – 1.5 Тираж 80 экз.

Заказ №641

127994, Москва, ул. Образцова, 9, стр. 9

Типография МИИТ