

УДК 517.977.1

МОДЕЛЬ КОНКУРЕНЦИИ ЛОТКИ – ВОЛЬТЕРРЫ С НЕМОНОТОННОЙ ФУНКЦИЕЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ НАХОЖДЕНИЯ ОПТИМАЛЬНЫХ СТРАТЕГИЙ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРОВИ¹**Н. Л. Григоренко, Е. Н. Хайлов, Э. В. Григорьева, А. Д. Клименкова**

Взаимодействие концентраций здоровых и раковых клеток при заболеваниях, связанных с раком крови, описывается двумерной моделью конкуренции Лотки – Вольтерры. В эту модель добавляется дифференциальное уравнение, задающее изменение концентрации химиотерапевтического препарата во время лечения. Это уравнение включает в себя ограниченную управляющую функцию, определяющую интенсивность поступления такого препарата в кровотоки пациента. Эффективность применяемого лечения описывается с помощью немонотонной функции терапии. Ставится задача минимизации взвешенной разности концентраций раковых и здоровых клеток в конечный момент времени заданного периода лечения для рассматриваемой трехмерной управляемой системы. Применение принципа максимума Понтрягина позволяет аналитически изучить свойства оптимального управления. Выделяются и подробно исследуются случаи, когда такое управление является релейной функцией, а также случаи, когда наряду с релейными участками оно может содержать особые режимы первого и второго порядков. Установленные аналитические результаты подтверждаются численными расчетами, выполненными для различных значений параметров и начальных условий рассматриваемой задачи минимизации.

Ключевые слова: модель конкуренции Лотки – Вольтерры, немонотонная функция терапии, нелинейная управляемая система, принцип максимума Понтрягина, функция переключений, релейное управление, особый режим, четтеринг.

N. L. Grigorenko, E. N. Khailov, E. V. Grigor'eva, A. D. Klimenkova. Lotka–Volterra competition model with nonmonotone therapy function for finding optimal strategies in the treatment of blood cancers.

The interaction of healthy and cancer cell concentrations in diseases associated with blood cancer is described by a two-dimensional Lotka–Volterra competition model. A differential equation specifying the change in the concentration of a chemotherapeutic drug during treatment is added to the model. This equation includes a bounded control function determining the rate at which such a drug enters the patient's bloodstream. The effectiveness of the used treatment is described by a nonmonotone therapy function. The problem is to minimize the weighted difference between the concentrations of cancer and healthy cells at the end of a given treatment period for the considered three-dimensional controlled system. Application of the Pontryagin maximum principle allows to analytically study the properties of the optimal control. We single out and investigate possible cases when such control is a bang-bang function and also the cases when, along with the bang-bang portions, it can contain singular regimes of the first and second orders. The established analytical results are confirmed by numerical calculations performed for different values of parameters and initial conditions of the considered minimization problem.

Keywords: Lotka–Volterra competition model, nonmonotone therapy function, nonlinear control system, Pontryagin maximum principle, switching function, bang-bang control, singular regime, chattering.

MSC: 49J15, 58E25, 92D25

DOI: 10.21538/0134-4889-2021-27-2-79-98

Введение

Кровь человека, составляющая около восьми процентов нормального веса тела, играет важную роль в функционировании его организма. По мере того как кровь циркулирует по сосудистой системе, она снабжает все органы кислородом, питательными веществами, гормонами и антителами. Кровь состоит из почти равной смеси плазмы (жидкости, которая переносит клетки, отходы жизнедеятельности и питательные вещества) и клеток крови (красных кровяных телец, белых кровяных телец и тромбоцитов) [1; 2].

¹Работа последнего автора выполнена при поддержке Московского центра фундаментальной и прикладной математики.

Когда в крови возникает рак, это обычно результат ненормального, чрезмерного воспроизводства белых кровяных телец. Они начинают мешать обычной жизнедеятельности организма. Рак этого типа возникает в костном мозге, где вырабатываются эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Существуют три основных вида рака крови: лейкемия, лимфома и миелома [1; 2].

Лечение рака крови варьируется от активного наблюдения без использования противораковой терапии до применения стандартных методов его лечения, включающих иммунотерапию, химиотерапию и таргетные препараты. На сегодняшний день эти раковые заболевания крови считаются неизлечимыми. Но благодаря использованию современных методов лечения часто оказывается возможным добиться полной ремиссии, избавить пациента от симптомов и улучшить качество его жизни. Такие заболевания удается доводить до состояния, близкого к хронической форме, и лечить при каждом рецидиве. При этом большой вклад здесь вносит математическое моделирование, которое описывает поведение клеток и органов до заболевания, при его развитии и лечении и не требует применения подчас сложнейших и дорогостоящих аппаратуры и наблюдений. При выработке эффективных в том или ином смысле стратегий лечения этих заболеваний активно используется математическая теория оптимального управления.

Здесь мы не приводим обзор работ, связанных как с математическим моделированием раковых заболеваний крови, так и с поиском эффективных стратегий их лечения на основе теории оптимального управления. Такой обзор дан в [3]. Заметим лишь, что в большинстве упомянутых работ основным инструментом описания взаимодействия здоровых и раковых клеток являются обыкновенные дифференциальные уравнения, использующие в своей записи логистический закон и закон Гомперца.

В работах [3–5] для описания взаимодействия концентраций здоровых и раковых клеток при раковых заболеваниях крови мы использовали двумерную математическую модель конкуренции Лотки–Вольтерры, которая в [6–8] была признана вполне приемлемой для описания этого. А потому в работах [4; 5] для рассматриваемой модели были найдены оптимальные программные и позиционные стратегии лечения, как нацеленного на уничтожение раковых клеток, так и способствующего подавлению их деления, а также их комбинированного применения. В работе [3] в эту модель было добавлено дифференциальное уравнение, описывающее изменение концентрации химиотерапевтического препарата при первом виде лечения. Это уравнение включало в себя ограниченную управляющую функцию, которая задавала интенсивность поступления препарата в организм. Эффективность применяемого вида лечения описывалась с помощью монотонной функции терапии. Арсенал используемых функций терапии при моделировании лечения раковых заболеваний крови не ограничивается только монотонными функциями. Поэтому в настоящей работе мы рассматриваем трехмерную систему дифференциальных уравнений из [3] и применяем в ней уже немонотонную функцию терапии. Для возникшей управляемой системы ставим задачу оптимального управления такую же, как и в [3]. После чего к ней применяется принцип максимума Понтрягина как теорема о важных аналитических свойствах соответствующего оптимального управления. В результате нами найдены ситуации, когда такое управление является релейной функцией, а также ситуации, когда наряду с релейными участками оно может содержать особые режимы первого и второго порядков. Одновременным наличием этих особых режимов результаты, представленные в настоящей статье, отличаются от результатов, ранее полученных в [3]. Установленные свойства оптимального управления затем подтверждаются соответствующими численными расчетами.

1. Описание модели и постановка задачи оптимального управления

Для задания взаимодействия между концентрациями здоровых и раковых клеток при математическом описании раковых заболеваний крови (лейкемии, лимфомы, миеломы) мы ис-

пользуем приведенную модель конкуренции Лотки—Вольтерры

$$\begin{cases} x'(t) = r(1 - x(t) - a_{12}y(t))x(t), \\ y'(t) = (1 - y(t) - a_{21}x(t))y(t). \end{cases} \quad (1.1)$$

Здесь фазовые переменные $x(t)$ и $y(t)$ задают соответствующие концентрации здоровых и раковых клеток в момент времени $t \geq 0$. Величины r , a_{12} , a_{21} являются положительными параметрами этой модели. При этом, a_{12} есть скорость инактивации здоровых клеток раковыми, a_{21} — скорость инактивации раковых клеток здоровыми, r — внутренняя скорость роста здоровых клеток по отношению к раковым. Будем считать, что в дальнейших рассуждениях справедливы следующие неравенства:

$$a_{12} \cdot a_{21} \neq 1, \quad r \neq 1. \quad (1.2)$$

Система (1.1) получена в результате масштабирования и переобозначения фазовых переменных, времени и параметров $x = K_1^{-1}N_1$, $y = K_2^{-1}N_2$, $t = r_2\tau$, $r = r_1r_2^{-1}$ в исходной двумерной модели конкуренции Лотки—Вольтерры [9, с. 121; 10, с. 43]

$$\begin{cases} N_1'(\tau) = r_1(1 - K_1^{-1}N_1(\tau) - a_{12}K_2^{-1}N_2(\tau))N_1(\tau), \\ N_2'(\tau) = r_2(1 - K_2^{-1}N_2(\tau) - a_{21}K_1^{-1}N_1(\tau))N_2(\tau), \end{cases} \quad (1.3)$$

которая описывает взаимодействие между популяциями здоровых и раковых клеток. Здесь $N_1(\tau)$ и $N_2(\tau)$ — соответствующие количества здоровых и раковых клеток в момент времени $\tau \geq 0$. Величины r_1 и r_2 — внутренние скорости роста, а K_1 и K_2 — максимальные размеры популяций здоровых и раковых клеток, соответственно. Смысл величин a_{12} и a_{21} не меняется. Анализ устойчивости положений равновесия модели (1.3) представлен в [9, с. 121; 10, с. 43].

Добавим в уравнения системы (1.1) слагаемые, отражающие влияние химиотерапевтического воздействия на здоровые и раковые клетки при лечении, нацеленном на уничтожение раковых клеток. В результате получаем систему уравнений

$$\begin{cases} x'(t) = r(1 - x(t) - a_{12}y(t))x(t) - m_1g(z(t))x(t), \\ y'(t) = (1 - y(t) - a_{21}x(t))y(t) - m_2g(z(t))y(t), \end{cases} \quad (1.4)$$

где $z(t)$ есть концентрация химиотерапевтического препарата в момент времени $t \geq 0$, а $g(z)$ — функция терапии, которая непосредственно описывает влияние химиотерапевтического воздействия на здоровые и раковые клетки. Положительные величины m_1 и m_2 задают уровни смертности популяций соответствующих здоровых и раковых клеток во время лечения. Будем считать, что в дальнейших рассуждениях справедливо неравенство

$$m_2 > m_1, \quad (1.5)$$

которое отражает более сильное воздействие используемого лечения на популяцию раковых клеток, чем на популяцию здоровых клеток.

Будем предполагать, что функция терапии $g(z)$ есть дважды непрерывно дифференцируемая немонотонная функция, обладающая следующими свойствами:

- $g(z) > 0$ при $z > 0$ и $g(0) = 0$;
- $g'(z) > 0$ при $0 < z < \hat{z}$, $g'(\hat{z}) = 0$ и $g'(z) < 0$ при $z > \hat{z}$;
- $g''(\hat{z}) < 0$.

Примерами таких функций являются

- $g(z) = z^a e^{-bz}$, где $a \geq 1$ и $b > 0$;
- $g(z) = z(Az^2 + Bz + C)^{-1}$, где $A, C > 0$ и $B^2 - 4AC < 0$.

Здесь a , b , A , B , C — заданные константы.

Немонотонная функция терапии $g(z)$ описывает воздействие, имеющее пороговый эффект. Если $z < \hat{z}$, то с увеличением z увеличивается и терапевтический эффект. При $z > \hat{z}$ увеличение z приводит к уменьшению эффекта терапии. Максимальный эффект достигается лишь при $z = \hat{z}$. Величина $g(\hat{z})$ интерпретируется как максимально допустимое воздействие, являющееся безвредным для здоровья пациента. Более подробно немонотонные функции терапии обсуждаются в [11–13].

Включим теперь в систему (1.4) дифференциальное уравнение, описывающее изменение концентрации химиотерапевтического препарата с течением времени

$$z'(t) = -\gamma z(t) + u(t); \quad (1.6)$$

здесь $u(t)$ — управляющая функция, задающая интенсивность поступления препарата в организм пациента в момент времени $t \geq 0$, γ — коэффициент диссипации. Будем считать, что множество допустимых управлений $\Omega(T)$ образуют всевозможные измеримые по Лебегу функции $u(t)$, которые при почти всех $t \geq 0$ удовлетворяют ограничениям

$$0 \leq u(t) \leq M, \quad (1.7)$$

где M — заданная положительная константа. Пусть в дальнейших рассуждениях для нее справедливо неравенство

$$\hat{z} < \gamma^{-1}M, \quad (1.8)$$

которое благодаря уравнению (1.6) отражает достижимость состояния $z = \hat{z}$ с помощью допустимого управления $\hat{u} = \gamma\hat{z} \in (0, M)$.

Предположим, что начальные условия для уравнений (1.4) и (1.6) определяются равенствами

$$x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = 0, \quad (1.9)$$

где $x_0, y_0 \in (0, 1)$.

Считаем также, что задан отрезок времени $[0, T]$, определяющий длительность периода лечения.

В работе [3] для управляемой системы (1.4), (1.6) с начальными условиями (1.9) была доказана лемма 1, которая обосновывает для ее решения $(x(t), y(t), z(t))$, отвечающего произвольному управлению $u(\cdot) \in \Omega(T)$, справедливость включения

$$(x(t), y(t), z(t)) \in \{(x, y, z) : 0 < x < 1, 0 < y < 1, 0 \leq z \leq \gamma^{-1}M\}, \quad t \in [0, T]. \quad (1.10)$$

Оно означает положительность компонент $x(t)$ и $y(t)$ и неотрицательность компоненты $z(t)$ этого решения, а также ограниченность таких компонент и их существование на всем отрезке $[0, T]$.

Для системы (1.4), (1.6) с начальными условиями (1.9) на множестве допустимых управлений $\Omega(T)$ мы рассмотрим задачу оптимального управления, заключающуюся в минимизации целевой функции

$$J(u(\cdot)) = y(T) - \alpha x(T). \quad (1.11)$$

Эта функция задает соответствующую взвешенную разность концентраций раковых и здоровых клеток в конечный момент времени T периода лечения $[0, T]$. Здесь α — положительный весовой коэффициент.

Включение (1.10) и теорема 4 [14, гл. 4] гарантируют существование в рассматриваемой задаче минимизации оптимального решения, состоящего из

- оптимального управления $u_*(t)$,
- соответствующего оптимального решения $(x_*(t), y_*(t), z_*(t))$ системы (1.4), (1.6) с начальными условиями (1.9).

Свойства оптимального решения будут подробно изучаться в последующих разделах.

2. Применение принципа максимума Понтрягина

Для того чтобы проанализировать оптимальное решение, состоящее из оптимального управления $u_*(t)$ и отвечающего ему решения $(x_*(t), y_*(t), z_*(t))$, мы используем принцип максимума Понтрягина (см. теорем1 из [15, гл. 6]).

Предварительно выполним два вспомогательных шага. На первом шаге выпишем функцию Гамильтона—Понтрягина

$$H(x, y, z, u, \psi_1, \psi_2, \psi_3) = (r(1-x-a_{12}y) - m_1g(z))x\psi_1 + ((1-y-a_{21}x) - m_2g(z))y\psi_2 + (-\gamma z + u)\psi_3,$$

где ψ_1, ψ_2, ψ_3 — сопряженные переменные.

На втором шаге вычислим частные производные этой функции по переменным x, y, z, u :

$$H'_x(x, y, z, u, \psi_1, \psi_2, \psi_3) = (r(1-x-a_{12}y) - m_1g(z))\psi_1 - rx\psi_1 - a_{21}y\psi_2,$$

$$H'_y(x, y, z, u, \psi_1, \psi_2, \psi_3) = ((1-y-a_{21}x) - m_2g(z))\psi_2 - ra_{12}x\psi_1 - y\psi_2,$$

$$H'_z(x, y, z, u, \psi_1, \psi_2, \psi_3) = -g'(z)(m_1x\psi_1 + m_2y\psi_2) - \gamma\psi_3,$$

$$H'_u(x, y, z, u, \psi_1, \psi_2, \psi_3) = \psi_3.$$

Тогда благодаря принципу максимума Понтрягина определена вектор-функция $\psi(t) = (\psi_1(t), \psi_2(t), \psi_3(t))$, отвечающая управлению $u_*(t)$ и соответствующему решению $(x_*(t), y_*(t), z_*(t))$, такая, что

- функция $\psi(t)$ является решением сопряженной системы

$$\left\{ \begin{array}{l} \psi'_1(t) = -H'_x(x_*(t), y_*(t), z_*(t), u_*(t), \psi_1(t), \psi_2(t), \psi_3(t)) \\ \quad = -(r(1-x_*(t) - a_{12}y_*(t)) - m_1g(z_*(t)))\psi_1(t) \\ \quad \quad + rx_*(t)\psi_1(t) + a_{21}y_*(t)\psi_2(t), \\ \psi'_2(t) = -H'_y(x_*(t), y_*(t), z_*(t), u_*(t), \psi_1(t), \psi_2(t), \psi_3(t)) \\ \quad = -((1-y_*(t) - a_{21}x_*(t)) - m_2g(z_*(t)))\psi_2(t) \\ \quad \quad + ra_{12}x_*(t)\psi_1(t) + y_*(t)\psi_2(t), \\ \psi'_3(t) = -H'_z(x_*(t), y_*(t), z_*(t), u_*(t), \psi_1(t), \psi_2(t), \psi_3(t)) \\ \quad = g'(z_*(t))(m_1x_*(t)\psi_1(t) + m_2y_*(t)\psi_2(t)) + \gamma\psi_3(t), \\ \psi_1(T) = -J'_{x(T)} = \alpha, \quad \psi_2(T) = -J'_{y(T)} = -1, \quad \psi_3(T) = -J'_{z(T)} = 0; \end{array} \right. \quad (2.1)$$

- оптимальное управление $u_*(t)$ доставляет максимум функции Гамильтона—Понтрягина

$$H(x_*(t), y_*(t), z_*(t), u, \psi_1(t), \psi_2(t), \psi_3(t))$$

по переменной $u \in [0, M]$ при почти всех $t \in [0, T]$, а значит, оно удовлетворяет формуле

$$u_*(t) = \begin{cases} M, & \text{если } L_u(t) > 0, \\ \text{любое } u \in [0, M], & \text{если } L_u(t) = 0, \\ 0, & \text{если } L_u(t) < 0, \end{cases} \quad (2.2)$$

где $L_u(t) = \psi_3(t)$ — функция переключений, которая определяет поведение управления $u_*(t)$ в соответствии с формулой (2.2).

Теперь упростим уравнения системы (2.1). Для этого введем новые сопряженные переменные по формулам

$$\phi_1(t) = -x_*(t)\psi_1(t), \quad \phi_2(t) = -y_*(t)\psi_2(t), \quad \phi_3(t) = \psi_3(t). \quad (2.3)$$

После необходимых вычислений получаем новую сопряженную систему

$$\begin{cases} \phi_1'(t) = rx_*(t)\phi_1(t) + a_{21}x_*(t)\phi_2(t), \\ \phi_2'(t) = ra_{12}y_*(t)\phi_1(t) + y_*(t)\phi_2(t), \\ \phi_3'(t) = -g'(z_*(t))(m_1\phi_1(t) + m_2\phi_2(t)) + \gamma\phi_3(t), \\ \phi_1(T) = -\alpha x_*(T), \quad \phi_2(T) = y_*(T), \quad \phi_3(T) = 0. \end{cases} \quad (2.4)$$

Начальные условия в (2.4) находятся с помощью соответствующих начальных условий в системе (2.1) и формул (2.3).

В работе [3] для сопряженных переменных $\phi_1(t)$ и $\phi_2(t)$ доказана лемма 2, устанавливающая справедливость неравенств

$$\phi_1(t) < 0, \quad \phi_2(t) > 0, \quad t \in [0, T]. \quad (2.5)$$

Функция переключений $L_u(t)$ задается через новую переменную $\phi_3(t)$ формулой $L_u(t) = \phi_3(t)$. Тогда перепишем сопряженную систему (2.4) следующим образом:

$$\begin{cases} \phi_1'(t) = rx_*(t)\phi_1(t) + a_{21}x_*(t)\phi_2(t), \\ \phi_2'(t) = ra_{12}y_*(t)\phi_1(t) + y_*(t)\phi_2(t), \\ L_u'(t) = -g'(z_*(t))(m_1\phi_1(t) + m_2\phi_2(t)) + \gamma L_u(t), \\ \phi_1(T) = -\alpha x_*(T), \quad \phi_2(T) = y_*(T), \quad L_u(T) = 0. \end{cases} \quad (2.6)$$

В дальнейших рассуждениях важную роль будет играть вторая производная $L_u''(t)$ функции $L_u(t)$. Поэтому, дифференцируя третье уравнение системы (2.6) и привлекая ее первые два уравнения, находим требуемую формулу

$$\begin{aligned} L_u''(t) &= -g''(z_*(t))z_*'(t)(m_1\phi_1(t) + m_2\phi_2(t)) \\ &\quad - g'(z_*(t))(r(m_1x_*(t) + a_{12}m_2y_*(t))\phi_1(t) + (a_{21}m_1x_*(t) + m_2y_*(t))\phi_2(t)) + \gamma L_u'(t). \end{aligned} \quad (2.7)$$

Теперь изучим формулу (2.2) и систему (2.6) вместе. Их анализ показывает, каким может быть поведение функции переключений $L_u(t)$, а следовательно и отвечающего ей оптимального управления $u_*(t)$. Легко видеть, что $L_u(t)$ является непрерывно дифференцируемой функцией, а значит, она обращается в нуль либо в отдельных точках, либо на некоторых интервалах отрезка $[0, T]$. Если реализуется первая ситуация, то соответствующее управление $u_*(t)$ имеет релейный вид и переключается между значениями 0 и M . Это происходит, если функция $L_u(t)$ меняет знак при переходе через каждый свой нуль. Такие нули этой функции являются переключениями оптимального управления $u_*(t)$. Если же имеет место вторая ситуация, то на упомянутых интервалах могут возникать особые режимы [16, гл. 2.8; 17, с. 393; 18], и управление $u_*(t)$ на таких интервалах будет задаваться специальным образом. Следующий раздел посвящен детальному изучению возможного существования особых режимов у оптимального управления $u_*(t)$.

3. Особые режимы оптимального управления

В этом разделе мы изучим особые режимы, которые могут возникать у оптимального управления $u_*(t)$. Для этого мы предположим, что функция переключений $L_u(t)$ обращается в нуль на некотором интервале Δ отрезка $[0, T]$. Тогда первая производная $L_u'(t)$ функции $L_u(t)$ также равна нулю всюду на этом интервале. Поэтому из третьего уравнения системы (2.6) мы находим равенство

$$g'(z_*(t))(m_1\phi_1(t) + m_2\phi_2(t)) = 0, \quad t \in \Delta.$$

Его анализ показывает, что возможны следующие три случая:

$$g'(z_*(t)) = 0, \quad m_1\phi_1(t) + m_2\phi_2(t) \neq 0, \quad t \in \Delta; \quad (3.1)$$

$$g'(z_*(t)) \neq 0, \quad m_1\phi_1(t) + m_2\phi_2(t) = 0, \quad t \in \Delta; \quad (3.2)$$

$$g'(z_*(t)) = 0, \quad m_1\phi_1(t) + m_2\phi_2(t) = 0, \quad t \in \Delta. \quad (3.3)$$

Далее рассмотрим каждый из них отдельно.

С л у ч а й 1. Пусть справедливы соотношения (3.1). Из равенства в (3.1) и определения функции терапии $g(z)$ мы заключаем, что $z_*(t) = \widehat{z}$ на интервале Δ . Тогда уравнение (1.6) и ограничение (1.8) приводят к формуле

$$u_{\text{sing}}(t) = \gamma\widehat{z} \in (0, M) \quad (3.4)$$

для оптимального управления $u_*(t)$ на особом режиме. При этом из формулы (2.7) второй производной $L''_u(t)$ функции $L_u(t)$ приходим к соотношению

$$\frac{\partial}{\partial u} L''_u(t) = g''(\widehat{z})(m_1\phi_1(t) + m_2\phi_2(t)), \quad t \in \Delta,$$

из которого следует, что в силу определения функции терапии $g(z)$ и неравенства в (3.1) необходимое условие оптимальности особого режима (условие Келли из [18, с. 40]) либо выполняется в усиленной форме, либо не выполняется совсем. Если оно справедливо, то возможный особый режим имеет порядок $q = 1$. Поскольку особое управление (3.4) принимает значение из интервала $(0, M)$, то благодаря теореме А.3.2 из [17] соединение между интервалом Δ с заданным на нем управлением $u_{\text{sing}}(t)$ и неособыми участками, где оптимальное управление $u_*(t)$ является релейной функцией и принимает значения 0 и M , возможно, и такие соединения могут происходить с обоих концов этого интервала. Если же условие Келли не выполнено, то особого режима у оптимального управления $u_*(t)$ не существует. Оно является релейной функцией, принимающей значения 0 и M .

Изучим расположение интервала Δ на отрезке $[0, T]$. Интересен вопрос о том, может ли этот интервал примыкать к концу T этого отрезка. Справедлива следующая лемма.

Лемма. *Интервал Δ , на котором оптимальное управление $u_*(t)$ способно иметь особый режим первого порядка, может примыкать к концу T отрезка $[0, T]$.*

Д о к а з а т е л ь с т в о. Пусть интервал Δ примыкает к концу T отрезка $[0, T]$. Это означает, что справедливы соотношения (3.1). Тогда в третьем уравнении системы (2.6), являющемся линейным неоднородным дифференциальным уравнением первого порядка, всюду на этом интервале неоднородность обращается в нуль. Использование соответствующего начального условия $L_u(T) = 0$ приводит к заключению, что $L_u(t) = 0$ при всех $t \in \Delta$. Следовательно, согласно условию леммы на рассматриваемом интервале управление $u_*(t)$ может иметь особый режим первого порядка. \square

С л у ч а й 2. Пусть справедливы соотношения (3.2). Из них и обращения в нуль второй производной $L''_u(t)$ функции $L_u(t)$, задаваемой формулой (2.7), мы находим равенство

$$r(m_1x_*(t) + a_{12}m_2y_*(t))\phi_1(t) + (a_{21}m_1x_*(t) + m_2y_*(t))\phi_2(t) = 0, \quad t \in \Delta. \quad (3.5)$$

Рассмотрим при каждом $t \in \Delta$ равенство в (3.2) и равенство (3.5) как линейную однородную систему алгебраических уравнений, которая благодаря неравенствам (2.5) имеет нетривиальное решение $(\phi_1(t), \phi_2(t))$. Тогда определитель матрицы такой линейной системы при всех $t \in \Delta$ равен нулю. Это приводит к соотношению

$$m_1(rm_2 - a_{21}m_1)x_*(t) + m_2(ra_{12}m_2 - m_1)y_*(t) = 0, \quad t \in \Delta. \quad (3.6)$$

Дальнейшие рассуждения требуют выделения различных подслучаев, связанных со знаками выражений $(rm_2 - a_{21}m_1)$ и $(ra_{12}m_2 - m_1)$. Рассмотрим следующие два таких подслучая.

П о д с л у ч а й 2.1. Пусть выполнены либо неравенства

$$rm_2 - a_{21}m_1 \geq 0, \quad ra_{12}m_2 - m_1 \geq 0, \quad (3.7)$$

либо неравенства

$$rm_2 - a_{21}m_1 \leq 0, \quad ra_{12}m_2 - m_1 \leq 0. \quad (3.8)$$

Заметим, что в силу первого неравенства в (1.2), неравенства (3.7) и (3.8) одновременно не обращаются в равенства. А тогда благодаря включению (1.10) равенство (3.6) не имеет места. Следовательно, при выполнении либо неравенств (3.7), либо неравенств (3.8) особый режим на интервале Δ невозможен. Поэтому функция переключений $L_u(t)$ не обращается в нуль всюду на этом интервале, и возможно оценивание числа ее различных нулей. Подробно этот вопрос обсуждается в следующем разделе.

П о д с л у ч а й 2.2. Пусть имеют место либо неравенства

$$rm_2 - a_{21}m_1 > 0, \quad ra_{12}m_2 - m_1 < 0, \quad (3.9)$$

либо неравенства

$$rm_2 - a_{21}m_1 < 0, \quad ra_{12}m_2 - m_1 > 0. \quad (3.10)$$

Легко видеть, что при выполнении либо неравенств (3.9), либо неравенств (3.10) равенство (3.6) непротиворечиво, и формула $m_1(rm_2 - a_{21}m_1)x + m_2(ra_{12}m_2 - m_1)y = 0$ задает прямую, пересекающую множество $\{(x, y) : 0 < x < 1, 0 < y < 1\}$. При этом фазовая точка $(x_*(t), y_*(t))$ окажется на этой прямой, когда оптимальное управление $u_*(t)$ будет иметь на интервале Δ особый режим, реализуемый в рассматриваемом случае.

Далее, анализируя вторую производную $L_u''(t)$ функции $L_u(t)$, задаваемую в (2.7), мы видим, что если на интервале Δ имеют место равенства $L_u(t) = 0$ и $L_u'(t) = 0$, то эта производная не имеет слагаемого, содержащего управление $u_*(t)$, множитель при котором отличен от нуля. Значит, согласно [18, с. 40] порядок q возможного особого режима больше единицы, и следует дальше дифференцировать функцию переключений $L_u(t)$.

При выполнении равенств

$$L_u(t) = 0, \quad L_u'(t) = 0, \quad L_u''(t) = 0, \quad t \in \Delta,$$

вычисление при помощи формулы (2.7) третьей производной $L_u'''(t)$ функции $L_u(t)$ приводит к дифференцированию выражения

$$-g'(z_*(t))(r(m_1x_*(t) + a_{12}m_2y_*(t))\phi_1(t) + (a_{21}m_1x_*(t) + m_2y_*(t))\phi_2(t)).$$

В результате мы находим

$$\begin{aligned} & -g''(z_*(t))z_*'(t)(r(m_1x_*(t) + a_{12}m_2y_*(t))\phi_1(t) + (a_{21}m_1x_*(t) + m_2y_*(t))\phi_2(t)) \\ & + g'(z_*(t))(g(z_*(t))P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) - H(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))), \end{aligned} \quad (3.11)$$

где выражения $P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))$ и $H(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))$ определяются соотношениями

$$\begin{aligned} P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) &= r(m_1^2x_*(t) + a_{12}m_2^2y_*(t))\phi_1(t) + (a_{21}m_1^2x_*(t) + m_2^2y_*(t))\phi_2(t), \\ H(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) &= r((rm_1x_*(t) + a_{12}m_2y_*(t)) + a_{12}(r - a_{21})(m_2 - m_1)x_*(t)y_*(t))\phi_1(t) \\ &+ ((ra_{21}m_1x_*(t) + m_2y_*(t)) + a_{21}(ra_{12} - 1)(m_2 - m_1)x_*(t)y_*(t))\phi_2(t). \end{aligned}$$

Приравняем выражение (3.11) к нулю, что соответствует обращению в нуль третьей производной $L_u'''(t)$ функции $L_u(t)$. Учитывая в нем неравенство из (3.2) и равенство (3.5), получаем

$$g(z_*(t))P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) = H(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)), \quad t \in \Delta. \quad (3.12)$$

Установим знакоопределенность выражения $P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))$ всюду на интервале Δ . Подставляя формулу

$$\phi_2(t) = -m_1 m_2^{-1} \phi_1(t), \quad (3.13)$$

найденную из равенства в (3.2), а также формулу

$$y_*(t) = -m_1 m_2^{-1} (r m_2 - a_{21} m_1) (r a_{12} m_2 - m_1)^{-1} x_*(t) \phi_1(t), \quad (3.14)$$

полученную из (3.6), в определение этого выражения, имеем

$$P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) = -m_1 m_2^{-1} (r m_2 - a_{21} m_1) (m_2 - m_1) x_*(t) \phi_1(t), \quad (3.15)$$

Соотношение (3.15) в силу (1.5), (1.10), (2.5), а также соответствующих неравенств из (3.9) и (3.10) не обращается в нуль на интервале Δ . Значит, из (3.12) выводим формулу

$$g(z_*(t)) = \frac{H(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))}{P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))}, \quad (3.16)$$

которая в силу неравенства из (3.2) определяет на интервале Δ фазовую переменную $z_*(t)$. При этом правая часть равенства (3.16) должна удовлетворять имеющимся ограничениям на $g(z_*(t))$. В противном случае исходное предположение о возможности обращения функции переключений $L_u(t)$ в нуль на интервале Δ будет неверно. Особый режим у оптимального управления $u_*(t)$ будет отсутствовать. Это управление будет являться релейной функцией, принимающей значения 0 и M .

Продолжим дифференцирование функции переключений $L_u(t)$ и получим ее четвертую производную $L_u''''(t)$. При нахождении этой производной нам следует вычислить производную выражения

$$g'(z_*(t)) (g(z_*(t)) P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) - H(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))).$$

В результате выполнения такого дифференцирования получаем

$$\begin{aligned} & g''(z_*(t)) z_*'(t) (g(z_*(t)) P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) - H(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))) \\ & + (g'(z_*(t)))^2 z_*'(t) P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) \\ & + g'(z_*(t)) (g(z_*(t)) P'(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) - H'(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))). \end{aligned} \quad (3.17)$$

Заметим, что в данном соотношении ввиду (3.12) первое слагаемое обращается в нуль, а у слагаемого, содержащего управление $u_*(t)$, соответствующий множитель выглядит следующим образом:

$$(g'(z_*(t)))^2 P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)).$$

Как и в (3.15), это выражение преобразуется к виду

$$-m_1 m_2^{-1} (r m_2 - a_{21} m_1) (r a_{12} m_2 - m_1)^{-1} x_*(t) (g'(z_*(t)))^2 \phi_1(t). \quad (3.18)$$

Оценим знак этого выражения, чтобы проверить выполнение необходимого условия оптимальности особого режима (условие Келли из [18, с. 40]). Благодаря (1.5), (1.10), (2.5), а также неравенству в (3.2) легко видеть, что при $r m_2 - a_{21} m_1 > 0$ выражение (3.18) положительно, что означает невыполнение требуемого условия. Значит, особого режима у оптимального управления $u_*(t)$ не существует. На интервале Δ оно является релейной функцией, принимающей значения 0 и M . Если же $r m_2 - a_{21} m_1 < 0$, то выражение (3.18) отрицательно, что гарантирует выполнение проверяемого условия и, более того, в усиленной форме (имеет место строгое неравенство). Тогда у оптимального управления $u_*(t)$ на интервале Δ может существовать особый режим порядка $q = 2$.

Приравняем к нулю выражение

$$(g'(z_*(t)))^2 z'_*(t) P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) + g'(z_*(t)) (g(z_*(t)) P'(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) - H'(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))),$$

вытекающее из (3.17), что соответствует обращению в нуль четвертой производной $L_u''''(t)$ функции $L_u(t)$. В результате мы находим формулу особого режима для управления $u_*(t)$:

$$u_{\text{sing}}(t) = ((g'(z_*(t)))^2 P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)))^{-1} \times (\gamma z_*(t) (g'(z_*(t)))^2 P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) + g'(z_*(t)) (H'(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)) - g(z_*(t)) P'(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t)))). \quad (3.19)$$

При нахождении производных функций $P(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))$ и $H(x_*(t), y_*(t), \phi_1(t), \phi_2(t))$ в формулу (3.19) подставляются соответствующие уравнения систем (1.4) и (2.6). Тогда числитель и знаменатель дроби (3.19) становятся линейными однородными выражениями относительно $\phi_1(t)$ и $\phi_2(t)$. При подстановке в них формул (3.13) и (3.14) зависимость от сопряженных переменных $\phi_1(t)$ и $\phi_2(t)$, а также $y_*(t)$ исчезает. Поэтому формула (3.19) будет задавать управление $u_{\text{sing}}(t)$ в виде обратной связи, т. е. в виде зависимости только от фазовых переменных $x_*(t)$ и $z_*(t)$. Естественно предположить, что такое управление является допустимым всюду на интервале Δ (справедливы ограничения (1.7)). В противном случае мы снова делаем вывод об отсутствии особого режима у оптимального управления $u_*(t)$. На интервале Δ это управление является релейной функцией, принимающей значения 0 и M .

Если мы будем считать, что управление $u_{\text{sing}}(t)$ допустимо на интервале Δ , важным становится вопрос о расположении этого интервала на отрезке $[0, T]$. В работе [3] была доказана лемма 4, показывающая, что при выполнении неравенства

$$\alpha \neq -\frac{rm_2 - a_{21}m_1}{ra_{12}m_2 - m_1} \quad (3.20)$$

интервал Δ , на котором оптимальное управление $u_*(t)$ может иметь особый режим второго порядка, не примыкает к концу T отрезка $[0, T]$. Будем предполагать далее, что неравенство (3.20) справедливо. Тогда к рассматриваемому концу примыкает интервал, на котором функция переключений $L_u(t)$ либо отрицательна, либо положительна. Соответствующее оптимальное управление $u_*(t)$ в силу (2.2) принимает значение 0 или M . Поэтому далее следует выяснить, каким образом происходит соединение интервала Δ , на котором оптимальное управление $u_*(t)$ может иметь особый режим, с неособыми участками, на которых это управление релейно и имеет значения 0 и M . Считая, что на интервале Δ управление $u_{\text{sing}}(t)$ принимает значения из интервала $(0, M)$, и используя теорему А.3.3 из [17], мы заключаем, что соединение между интервалом Δ с заданным на нем управлением $u_{\text{sing}}(t)$ и неособыми участками, где оптимальное управление $u_*(t)$ является релейной функцией и принимает значения 0 и M , возможно и такие соединения могут происходить с обоих концов интервала Δ . Кроме того, такие неособые участки содержат счетное число переключений управления $u_*(t)$, которые накапливаются к соответствующим точкам соединения особого режима с неособыми участками. У этих точек соединения возникает такое явление, как четтеринг [16, гл. 2.11; 17, с. 401; 18].

З а м е ч а н и е 1. Как показали исследования [3], особый режим второго порядка характерен и в случае монотонной функции терапии $g(z)$. При этом рассуждения, приводящие к такому заключению, не являются полностью идентичными рассуждениям, представленным здесь.

С л у ч а й 3. Пусть справедливы соотношения (3.3). Как и в случае 1, первое равенство в (3.3) приводит к формуле $z_*(t) = \hat{z}$ при всех $t \in \Delta$. Дифференцирование на интервале Δ второго равенства в (3.3) с использованием уравнений из (1.4) дает формулу (3.5). Снова, как

и в случае 2, рассматривая второе равенство в (3.3) и равенство (3.5) как линейную однородную систему алгебраических уравнений с нетривиальным решением $(\phi_1(t), \phi_2(t))$, находим на интервале Δ равенство (3.6). Далее, выделяем неравенства (3.9) и (3.10), при которых такое равенство непротиворечиво. Как и в случае 2, при выполнении неравенств (3.7) или (3.8) равенство (3.6) невозможно, что приводит нас к заключению, что рассматриваемый случай не имеет места.

Теперь на интервале Δ дифференцируем равенство (3.6). В результате после подстановки уравнений из (1.4) получаем

$$\begin{aligned} & m_1(rm_2 - a_{21}m_1)(r(1 - x_*(t) - a_{12}y_*(t)) - m_1g(\hat{z}))x_*(t) \\ & + m_2(ra_{12}m_2 - m_1)((1 - y_*(t) - a_{21}x_*(t)) - m_2g(\hat{z}))y_*(t) = 0, \quad t \in \Delta. \end{aligned} \quad (3.21)$$

Рассмотрим равенства (3.6) и (3.21) как линейную однородную систему алгебраических уравнений с нетривиальным решением $(m_1(rm_2 - a_{21}m_1)x_*(t), m_2(ra_{12}m_2 - m_1)y_*(t))$. Тогда определитель матрицы такой линейной системы при всех $t \in \Delta$ равен нулю, что приводит к выражению

$$r(1 - x_*(t) - a_{12}y_*(t)) - m_1g(\hat{z}) = (1 - y_*(t) - a_{21}x_*(t)) - m_2g(\hat{z}), \quad t \in \Delta. \quad (3.22)$$

Теперь предположим, что нашелся момент $t_0 \in \Delta$, при котором выражения в левой и правой частях равенства (3.22) не обращаются в нуль. Затем перепишем это равенство в виде

$$(r - 1) + (a_{21} - r)x_*(t) + (1 - ra_{12})y_*(t) + (m_2 - m_1)g(\hat{z}), \quad t \in \Delta. \quad (3.23)$$

Заметим, что в (3.23) последнее слагаемое положительно, а множители $(a_{21} - r)$ и $(1 - ra_{12})$ благодаря первому неравенству в (1.2) одновременно не обращаются в нуль. Наконец, первое слагаемое также отлично от нуля.

Далее дифференцируем на интервале Δ равенство (3.23). В результате после подстановки уравнений из (1.4) находим

$$\begin{aligned} & (a_{21} - r)x_*(t)(r(1 - x_*(t) - a_{12}y_*(t)) - m_1g(\hat{z})) \\ & + (1 - ra_{12})y_*(t)((1 - y_*(t) - a_{21}x_*(t)) - m_2g(\hat{z})) = 0, \quad t \in \Delta. \end{aligned}$$

Рассмотрим это выражение при $t = t_0$ и используем предположение, сделанное для (3.22). После необходимых преобразований получаем равенство

$$(a_{21} - r)x_*(t_0) + (1 - ra_{12})y_*(t_0) = 0. \quad (3.24)$$

Заметим, что если выполнено неравенство $(a_{21} - r)(1 - ra_{12}) > 0$, то равенство (3.24) противоречиво и сделанное предположение относительно значения $t_0 \in \Delta$ не имеет места. Значит, дальнейшие рассуждения мы проводим при выполнении неравенства

$$(a_{21} - r)(1 - ra_{12}) < 0. \quad (3.25)$$

Отметим, что случай равенства нулю также невозможен.

Рассмотрим равенства (3.6) (при $t = t_0$) и (3.24) как линейную однородную систему алгебраических уравнений с нетривиальным решением $(x_*(t_0), y_*(t_0))$. Равенство нулю определителя матрицы такой системы приводит к формуле

$$m_1(1 - ra_{12})(rm_2 - a_{21}m_1) - m_2(a_{21} - r)(ra_{12}m_2 - m_1) = 0.$$

После деления на m_1^2 ее можно рассматривать как квадратное уравнение относительно переменной $\lambda = m_1^{-1}m_2 > 0$:

$$ra_{12}(a_{21} - r)\lambda^2 + (r^2a_{12} - a_{21})\lambda + a_{21}(1 - ra_{12}) = 0, \quad (3.26)$$

которое в силу (1.5) имеет решение $\lambda_0 > 1$. Дискриминант этого уравнения

$$D = (r^2 a_{12} - a_{21})^2 - 4ra_{12}a_{21}(a_{21} - r)(1 - ra_{12})$$

положителен в силу (3.25). Следовательно, уравнение (3.26) имеет два различных действительных корня λ_1 и λ_2 . При этом в силу теоремы Виета справедливо соотношение

$$\lambda_1 \lambda_2 = \frac{a_{21}(1 - ra_{12})}{ra_{12}(a_{21} - r)} < 0,$$

которое означает, что уравнение (3.26) имеет только один положительный корень λ_2 ($\lambda_1 < 0$). Очевидно, что $\lambda_2 = \lambda_0 > 1$. С другой стороны, легко видеть, что $\lambda_* = 1$ — корень этого уравнения. Следовательно, $\lambda_2 = \lambda_* = 1$, что противоречиво. Значит, сделанное предположение о существовании значения $t_0 \in \Delta$ неверно. Поэтому, в равенстве (3.22) левая и правая части равны нулю, а потому всюду на интервале Δ справедлива система уравнений

$$\begin{cases} r(1 - x_*(t) - a_{12}y_*(t)) - m_1g(\widehat{z}) = 0, \\ (1 - y_*(t) - a_{21}x_*(t)) - m_2g(\widehat{z}) = 0, \end{cases}$$

из которой мы находим формулы для $x_*(t)$ и $y_*(t)$ на этом интервале в виде

$$\begin{aligned} x_*(t) &= \frac{(a_{12} - 1) - r^{-1}(ra_{12}m_2 - m_1)g(\widehat{z})}{a_{12}a_{21} - 1}, \\ y_*(t) &= \frac{(a_{21} - 1) + r^{-1}(rm_2 - a_{21}m_1)g(\widehat{z})}{a_{12}a_{21} - 1}. \end{aligned} \quad (3.27)$$

Благодаря включению (1.10) естественно предположить, что правые части формул в (3.27) лежат в интервале $(0, 1)$. Иначе, как и раньше, мы приходим к выводу о том, что рассматриваемый случай невозможен.

Наконец, подставим формулы (3.27) в равенство (3.6). После необходимых преобразований мы находим формулу

$$g(\widehat{z}) = r \cdot \frac{m_1(1 - a_{12})(rm_2 - a_{21}m_1) + m_2(1 - a_{21})(ra_{12}m_2 - m_1)}{(m_2 - m_1)(rm_2 - a_{21}m_1)(ra_{12}m_2 - m_1)}, \quad (3.28)$$

которая устанавливает связь между значением функции терапии $g(\widehat{z})$ в точке ее максимума $z = \widehat{z}$ с параметрами r , a_{12} , a_{21} , m_1 , m_2 системы (1.4).

Будем считать, что в дальнейших рассуждениях справедливо неравенство

$$g(\widehat{z}) \neq r \cdot \frac{m_1(1 - a_{12})(rm_2 - a_{21}m_1) + m_2(1 - a_{21})(ra_{12}m_2 - m_1)}{(m_2 - m_1)(rm_2 - a_{21}m_1)(ra_{12}m_2 - m_1)}.$$

Тогда, как следует из (3.28), случай 3 не имеет места.

Таким образом, на основании проделанных рассуждений мы приходим к следующему выводу.

Утверждение 1. *Оптимальное управление $u_*(t)$ наряду с релейными участками может иметь особые режимы первого и второго порядков. При этом*

- *особый режим первого порядка соединяется с неособыми, релейными участками, находясь как внутри отрезка $[0, T]$, так и примыкая к его концу T ;*
- *особый режим второго порядка соединяется с неособыми, релейными участками при помощи четтеринга, располагаясь внутри отрезка $[0, T]$.*

4. Оценка числа переключений релейного оптимального управления

В этом разделе мы обсудим оценку числа переключений оптимального управления $u_*(t)$ на некотором интервале $\Delta \subset [0, T]$, где

$$g'(z_*(t)) \neq 0. \quad (4.1)$$

В силу формулы (2.2) это означает, что нам на этом интервале требуется оценить число различных нулей соответствующей функции переключений $L_u(t)$. Чтобы это сделать, выделим из системы (2.6) дифференциальное уравнение для функции $L_u(t)$ и перепишем его следующими двумя способами:

$$\begin{aligned} -g'(z_*(t))(m_1\phi_1(t) + m_2\phi_2(t)) &= L'_u(t) - \gamma L_u(t), \\ -m_1g'(z_*(t))\phi_1(t) &= L'_u(t) - \gamma L_u(t) + m_2g'(z_*(t))\phi_2(t). \end{aligned} \quad (4.2)$$

Затем ввиду (4.1) домножим уравнение (2.7) на $m_1g'(z_*(t))$. После чего подставим в него формулы из (4.2). Выполнив необходимые преобразования, мы находим линейное неоднородное дифференциальное уравнение второго порядка для функции переключений $L_u(t)$:

$$p(t)L''_u(t) - q(t)L'_u(t) + s(t)L_u(t) = w(t), \quad t \in \Delta, \quad (4.3)$$

где

$$\begin{aligned} p(t) &= m_1g'(z_*(t)), \\ q(t) &= m_1\gamma g'(z_*(t)) + rg'(z_*(t))(m_1x_*(t) + a_{12}m_2y_*(t)) + m_1g''(z_*(t))z'_*(t), \\ s(t) &= r\gamma g'(z_*(t))(m_1x_*(t) + a_{12}m_2y_*(t)) + m_1\gamma g''(z_*(t))z'_*(t), \\ w(t) &= (g'(z_*(t)))^2(m_1(rm_2 - a_{21}m_1)x_*(t) + m_2(ra_{12}m_2 - m_1)y_*(t))\phi_2(t). \end{aligned} \quad (4.4)$$

Анализируя формулы (4.4), легко видеть, что справедливо равенство

$$s(t) = \gamma(q(t) - \gamma p(t)). \quad (4.5)$$

Далее, мы заметим, что функция $v(t) = e^{\gamma t}$ положительна и в силу (4.5) является решением соответствующего линейного однородного дифференциального уравнения

$$p(t)L''_u(t) - q(t)L'_u(t) + s(t)L_u(t) = 0, \quad t \in \Delta. \quad (4.6)$$

Поэтому на интервале Δ выполняется критерий неосцилляции Валле—Пуссена [19, с. 53], а значит, любое нетривиальное решение $G_u(t)$ уравнения (4.6) имеет на этом интервале не более одного нуля. Тогда для левой части этого уравнения, а следовательно, и для левой части уравнения (4.3) справедливо разложение Пойа—Маммана [19, с. 45]:

$$\rho_2(t) \frac{d}{dt} \left(\rho_1(t) \frac{d}{dt} \left(\rho_0(t) L_u(t) \right) \right) = w(t), \quad t \in \Delta, \quad (4.7)$$

где $\rho_i(t)$, $i = 0, 1, 2$, являются положительными функциями, определяемыми формулами

$$\rho_0(t) = e^{-\gamma t}, \quad \rho_1(t) = e^{\gamma t + \int_{t_1}^t (\gamma - p^{-1}(\xi)q(\xi)) d\xi}, \quad \rho_2(t) = p(t) e^{-\int_{t_1}^t (\gamma - p^{-1}(\xi)q(\xi)) d\xi}.$$

Здесь t_1 — левый конец интервала Δ .

Пусть теперь на интервале Δ функция $w(t)$ обращается в нуль в k различных точках τ_i , $i = 1, \dots, k$. Тогда, применяя в разложении (4.7) обобщенную теорему Ролля [19, с. 45], мы, рассуждая от противного, заключаем, что функция переключений $L_u(t)$ имеет не более $(k + 2)$ различных нулей на интервале Δ .

Отдельно рассмотрим ситуацию, возникшую в случае 2 предыдущего раздела, когда для параметров r , a_{12} , a_{21} , m_1 , m_2 выполняются либо неравенства (3.7), либо неравенства (3.8). Поскольку в этих неравенствах одновременное обращение в равенства невозможно из-за первого неравенства в (1.2), то в силу второго неравенства из (2.5) функция $w(t)$ принимает на интервале Δ только положительные значения, если справедливы неравенства (3.7), или только отрицательные значения, если имеют место неравенства (3.8). А тогда, снова применяя в разложении (4.7) обобщенную теорему Ролля и рассуждая от противного, мы приходим к заключению, что функция переключений $L_u(t)$ имеет на интервале Δ не более двух различных нулей.

Таким образом, проделанные рассуждения приводят к следующему выводу.

Утверждение 2. Пусть всюду на интервале $\Delta \subset [0, T]$ выполняется неравенство (4.1). Тогда, если функция $w(t)$ имеет на нем k различных нулей, то число нулей функции переключений $L_u(t)$ не превосходит $(k + 2)$. Если же функция $w(t)$ знакоопределена на интервале Δ , то функция переключений $L_u(t)$ имеет на нем не более двух различных нулей.

З а м е ч а н и е 2. Может оказаться, что неравенство (4.1) выполняется на всем отрезке $[0, T]$ и при этом функция $w(t)$ нигде не обращается на нем тождественно в нуль. Тогда начальное условие для функции переключений $L_u(t)$ из системы (2.6) и рассуждения, проделанные ранее, уменьшают на единицу число различных нулей этой функции: в первой ситуации до величины $(k + 1)$, а во второй — до единицы. В последней ситуации ввиду формулы (2.2) соответствующее оптимальное управление $u_*(t)$ будет являться либо постоянной функцией,

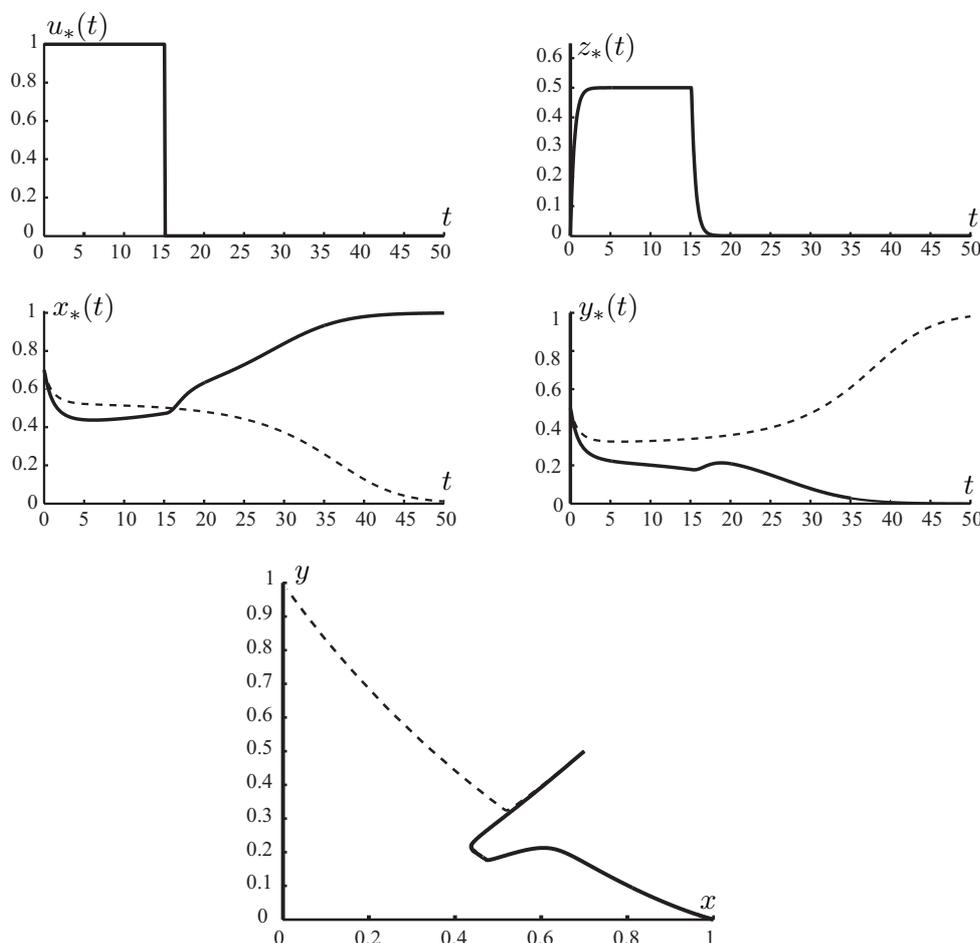


Рис. 1. Начальные условия: $x_0 = 0.7$, $y_0 = 0.5$. Параметры: $r = 0.6$, $a_{12} = 1.5$, $a_{21} = 1.3$, $m_1 = 0.3$, $m_2 = 0.5$, $\gamma = 2.0$, $\alpha = 1.0$, $A = 1.0$, $B = 0.3$, $C = 0.4$, $M = 1.0$, $T = 50$. Значение $J_* = -1.99726$.

принимаяющей значение 0 или M , либо кусочно-постоянной функцией с одним переключением $\theta_* \in (0, T)$ одного из следующих видов. Именно, либо

$$u_*(t) = \begin{cases} M, & \text{если } 0 \leq t \leq \theta_*, \\ 0, & \text{если } \theta_* < t \leq T, \end{cases} \quad \text{либо} \quad u_*(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } 0 \leq t \leq \theta_*, \\ M, & \text{если } \theta_* < t \leq T. \end{cases}$$

Заметим, что в работе [3] подобные результаты были получены для монотонной функции терапии $g(z)$.

5. Результаты численных расчетов

Теперь мы продемонстрируем результаты численных расчетов, выполненных с использованием среды VOCOP-2.0.5 [20], которая представляет собой специальную среду, реализованную в MATLAB, для решения задач оптимального управления с общими концевыми и фазовыми ограничениями со свободным или фиксированным конечным временем. После дискретизации по времени такие задачи аппроксимируются конечномерными задачами оптимизации, которые затем решаются с помощью хорошо известного программного обеспечения IPOPT, являющегося программным пакетом с открытым исходным кодом для решения задач нелинейной оптимизации большой размерности. Подробное описание такой среды дано в [3].

При численных расчетах использовалась функция терапии $g(z) = z(Az^2 + Bz + C)^{-1}$, где $A, C > 0$ и $B^2 - 4AC < 0$. Также рассматривались временные интервалы $[0, T]$ в 30 и

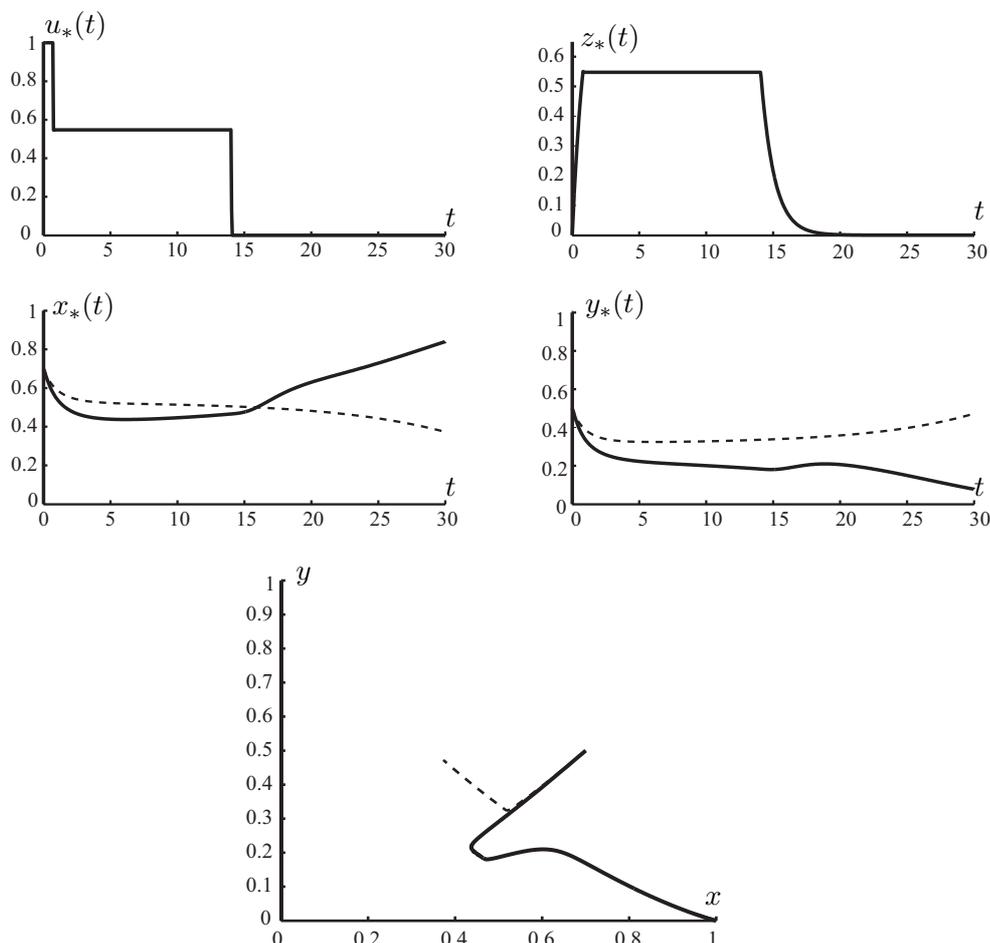


Рис. 2. Начальные условия: $x_0 = 0.7$, $y_0 = 0.5$. Параметры: $r = 0.6$, $a_{12} = 1.5$, $a_{21} = 1.3$, $m_1 = 0.3$, $m_2 = 0.5$, $\gamma = 1.0$, $\alpha = 1.0$, $A = 1.0$, $B = 0.3$, $C = 0.4$, $M = 1.0$, $T = 30$. Значение $J_* = -0.762279$.

50 дней. На рис. 1–4 представлены результаты таких расчетов, показывающие различные виды оптимального управления $u_*(t)$, установленные аналитически в предыдущих двух разделах. На каждом из этих рисунков изображены черными сплошными линиями графики оптимального управления $u_*(t)$ и отвечающих ему оптимальных концентраций $x_*(t)$ и $y_*(t)$ соответствующих здоровых и раковых клеток, а также оптимальной концентрации $z_*(t)$ химиотерапевтического препарата. Для демонстрации преимуществ используемого лечения серыми пунктирными линиями также показаны решения $x(t)$ и $y(t)$ при его отсутствии ($u(t) \equiv 0$). Кроме того, на последнем графике каждого рисунка представлены фазовые портреты траекторий $(x_*(t), y_*(t))$ и $(x(t), y(t))$. Наконец, даны значения параметров и начальных условий, а также наименьшее значение J_* целевой функции $J(u(\cdot))$ в рассматриваемой задаче оптимального управления (1.11).

На рис. 1 представлен случай, когда выражения $(rm_2 - a_{21}m_1)$ и $(ra_{12}m_2 - m_1)$ положительны. В этом случае, как следует из результатов предыдущего раздела, при $g'(z_*(t)) \neq 0$ оптимальное управление $u_*(t)$ является кусочно-постоянной функцией, принимающей значения 0 и M . Сравним оптимальную траекторию $(x_*(t), y_*(t))$ и траекторию $(x(t), y(t))$, отвечающую отсутствию лечения. Нетрудно видеть, что управление $u_*(t)$ переводит эту траекторию из области притяжения устойчивого положения равновесия на вертикальной оси (что соответствует вымиранию здоровых клеток) в область притяжения устойчивого положения равновесия на горизонтальной оси (что соответствует вымиранию раковых клеток). Это означает, что применяемое лечение приводит к полному выздоровлению пациента, “перетягивая” траекторию в выгодное для этого устойчивое положение равновесия.

На рис. 2 рассмотрен случай, когда длительность лечения T уменьшена, а коэффициент

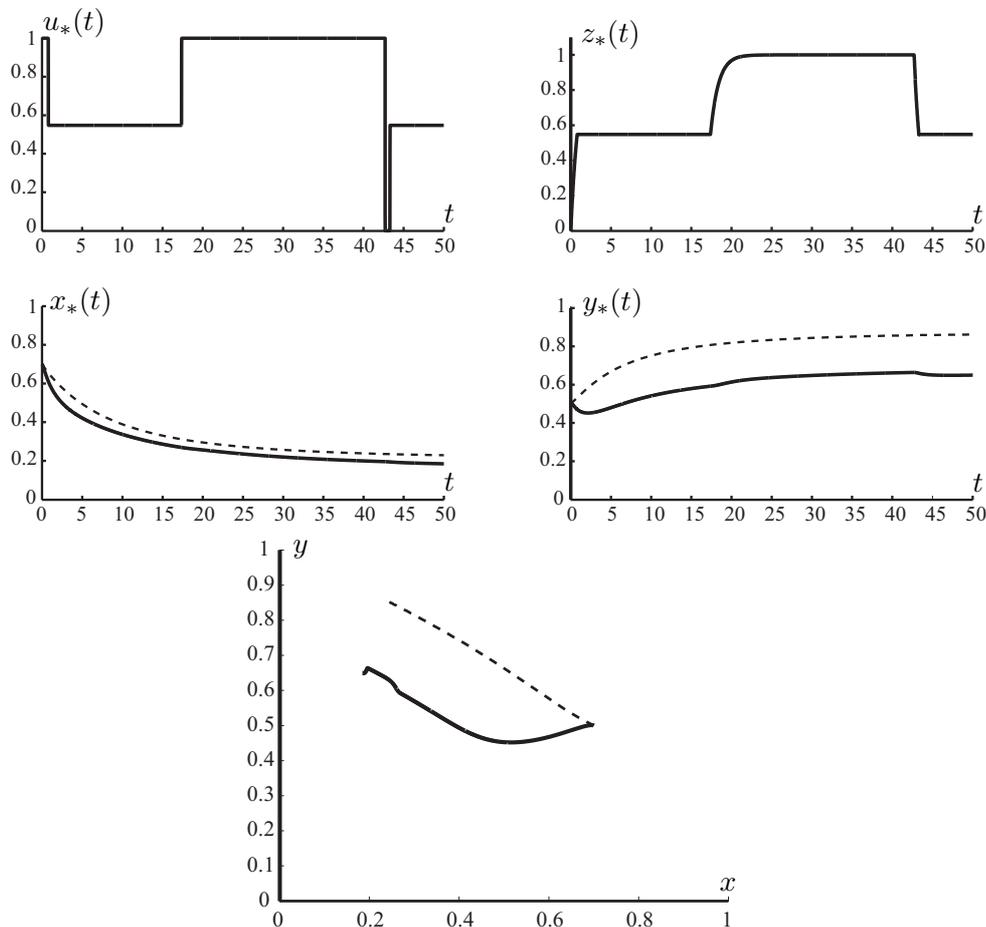


Рис. 3. Начальные условия: $x_0 = 0.7$, $y_0 = 0.5$. Параметры: $r = 0.6$, $a_{12} = 0.9$, $a_{21} = 0.6$, $m_1 = 0.3$, $m_2 = 0.5$, $\gamma = 1.0$, $\alpha = 1.0$, $A = 1.0$, $B = 0.3$, $C = 0.3$, $M = 1.0$, $T = 50$. Значение $J_* = 0.464907$.

диссипации γ увеличен по сравнению с предыдущим случаем. При этом оптимальное управление $u_*(t)$ имеет особый режим первого порядка, который соединяется с неособыми релейными участками. Отметим, что такой особый режим отвечает лечению с максимальным терапевтическим эффектом. Здесь, как и в предыдущем случае, оптимальное управление $u_*(t)$ переводит соответствующую траекторию $(x_*(t), y_*(t))$ из области притяжения устойчивого положения равновесия на вертикальной оси в область притяжения устойчивого положения равновесия на горизонтальной оси, что снова означает полное выздоровление пациента.

Важно заметить, что на последних графиках каждого из рис. 1 и 2 оптимальная траектория $(x_*(t), y_*(t))$ и траектория $(x(t), y(t))$, отвечающая отсутствию лечения, сначала сливаются на некотором начальном участке, а затем расходятся к соответствующим положениям равновесия. Первая траектория оказывается в окрестности положения равновесия на горизонтальной оси, которое отвечает вымиранию раковых клеток, а вторая — в окрестности подобного положения равновесия на вертикальной оси, которое соответствует вымиранию здоровых клеток.

На рис. 3 демонстрируется случай, когда выражения $(rm_2 - a_{21}m_1)$ и $(ra_{12}m_2 - m_1)$ принимают положительное и отрицательное значения соответственно. Здесь оптимальное управление $u_*(t)$ имеет два особых режима первого порядка, которые соединяются с неособыми релейными участками. Кроме того, отметим, что второй такой особый режим примыкает к концу T отрезка $[0, T]$. Несмотря на то что оба этих особых режима отвечают лечению с максимальным терапевтическим эффектом, оптимальное управление $u_*(t)$ не способствует переводу соответствующей траектории $(x_*(t), y_*(t))$ в выгодное для пациента устойчивое положение равновесия, оно лишь сдерживает развитие болезни.

На рис. 4 показан случай, когда выражения $(rm_2 - a_{21}m_1)$ и $(ra_{12}m_2 - m_1)$ имеют отрица-

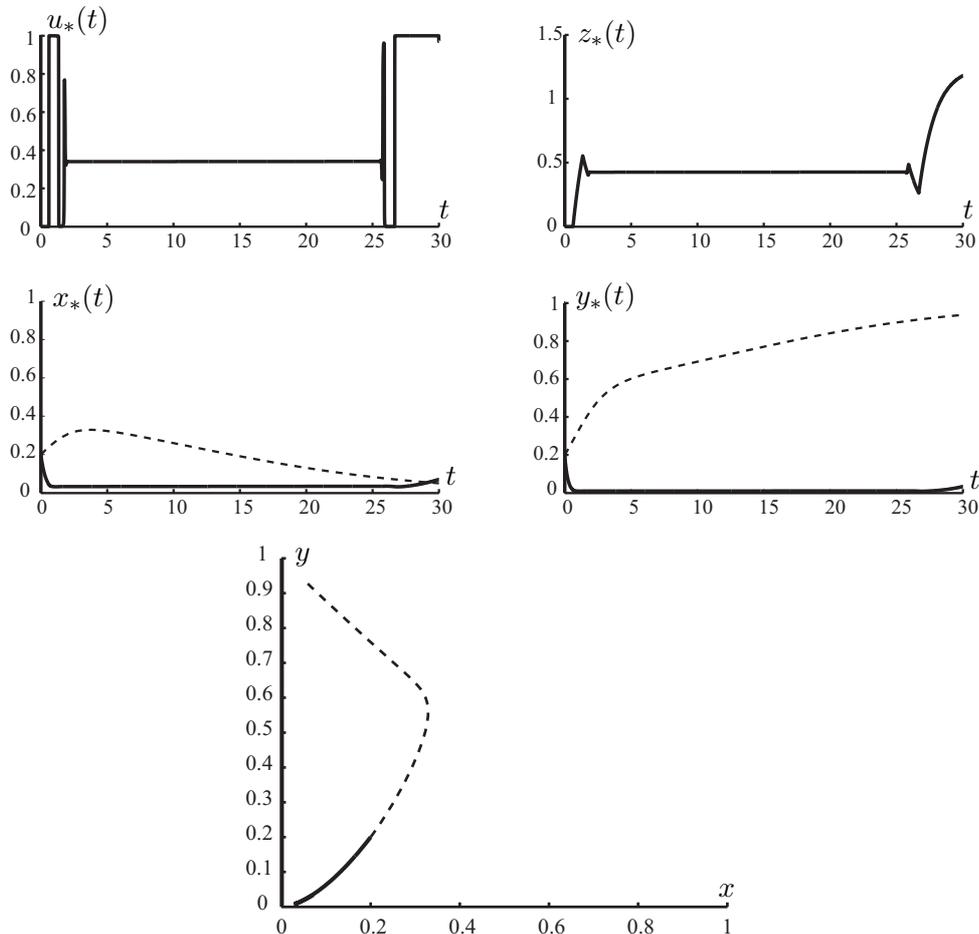


Рис. 4. Начальные условия: $x_0 = 0.2, y_0 = 0.2$. Параметры: $r = 0.6, a_{12} = 1.2, a_{21} = 1.1, m_1 = 0.3, m_2 = 0.5, \gamma = 0.2, \alpha = 1.0, A = 0.1, B = 0.0, C = 0.3, M = 1.0, T = 30$. Значение $J_* = -0.000702237$.

тельное и положительное значения соответственно (реализуется ситуация, противоположная предыдущему случаю). Оптимальное управление $u_*(t)$ имеет особый режим второго порядка, который с помощью четтеринга соединяется с неособыми релейными участками. Здесь управление $u_*(t)$ переводит оптимальную траекторию $(x_*(t), y_*(t))$ из области притяжения устойчивого положения равновесия на вертикальной оси в область притяжения неустойчивого положения равновесия в начале координат. Но после окончания лечения раковые клетки снова начинают активно размножаться. Это означает, что применяемое лечение лишь сдерживает развитие болезни, не приводя к полному выздоровлению пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дроздова М.В., Дроздов А.А. Заболевания крови. Полный справочник. М.: Эксмо, 2008. 15 с.
2. Козинец Г.И., Стуклов Н.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. М.: Практическая медицина, 2018. 336 с.
3. Григоренко Н.Л., Хайлов Е.Н., Григорьева Э.В., Клименкова А.Д. Оптимальные стратегии лечения раковых заболеваний в математической модели конкуренции Лотки—Вольтерры // Тр. Ин-та математики и механики УрО РАН. 2020. Т. 26, № 1. С. 71–88. doi: 10.21538/0134-4889-2020-26-1-71-88.
4. Khailov E.N., Klimenkova A.D., Korobeinikov A. Optimal control for anticancer therapy // Extended abstracts spring 2018 / eds. A. Korobeinikov, M. Caubergh, T. Lázaro, J. Sardanyés. Basel: Birkhäuser, 2019. P. 35–43. (Trends in Math.; vol. 11). doi: 10.1007/978-3-030-25261-8_6.
5. Grigorenko N.L., Khailov E.N., Klimenkova A.D., Korobeinikov A. Program and positional control strategies for the Lotka-Volterra competition model // Stability, control and differential games / eds. A. Tarasyev, V. Maksimov, T. Filippova. Proc. Intern. Conf. “Stability, Control, Diff. Games” (SCDG2019). Cham, Switzerland AG: Springer Nature, 2020. P. 39–49. doi: 10.1007/978-3-030-42831-0_4.
6. Solé R.V., Deisboeck T.S. An error catastrophe in cancer? // J. Theor. Biol. 2004. Vol. 228. P. 47–54. doi: 10.1016/j.jtbi.2003.08.018.
7. Solé R.V., Gonzalez-Garcia I., Costa J. Spatial dynamics in cancer // Complex Systems Science in Biomedicine / eds. T.S. Deisboeck, J.Y. Kresh. N Y: Springer, 2006. P. 557–572. (Topics in Biomedical Engineering International Book Series).
8. Кучумов А.Г. Математическое моделирование и биомеханический подход к описанию развития, диагностике и лечения онкологических заболеваний // Российский журнал биомеханики. 2010. Т. 14, № 4. С. 42–69.
9. Брагусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели биологии. М.: Физматлит, 2010. 400 с.
10. Тарасевич Ю.Ю. Математическое и компьютерное моделирование. Вводный курс. М.: Либроком, 2013. 152 с.
11. Todorov Y., Fimmel E., Bratus A.S., Semenov Y.S., Nuernberg F. An optimal strategies for leukemia therapy: a multi-objective approach // Russ. J. Numer. Anal. Math. Model. 2011. Vol. 26, no. 6. P. 589–604. doi: 10.1515/rjnamm.2011.035.
12. Bratus A.S., Fimmel E., Todorov Y., Semenov Y.S., Nürnberg F. On strategies on a mathematical model for leukemia therapy // Nonlinear Analysis: Real World Appl. 2012. Vol. 13. P. 1044–1059. doi: 10.1016/j.nonrwa.2011.02.027.
13. Fimmel E., Semenov Y.S., Bratus A.S. On optimal and suboptimal treatment strategies for a mathematical model of leukemia // Math. Biosci. Eng. 2013. Vol. 10, no. 1. P. 151–165. doi: 10.3934/mbe.2013.10.151.
14. Ли Э.Б., Маркус Л. Основы теории оптимального управления. М.: Наука, 1972. 576 с.
15. Васильев Ф.П. Методы оптимизации. М.: Факториал Пресс, 2002. 824 с.
16. Schättler H., Ledzewicz U. Geometric optimal control: theory, methods and examples. N Y; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2012. 640 p. doi: 10.1007/978-1-4614-3834-2.
17. Schättler H., Ledzewicz U. Optimal control for mathematical models of cancer therapies: an applications of geometric methods. N Y; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2015. 496 p. doi: 10.1007/978-1-4939-2972-6.
18. Zelikin M.I., Borisov V.F. Theory of chattering control with applications to astronautics, robotics, economics, and engineering. Boston: Birkhäuser, 1994. 244 p. doi: 10.1007/978-1-4612-2702-1.

19. Левин А.Ю. Неосцилляция решений уравнения $x^{(n)} + p_1(t)x^{(n-1)} + \dots + p_n(t)x = 0$ // Успехи мат. наук. 1969. Т. 24, вып. 2. С. 43–96.
20. Bonnans F., Martinon P., Giorgi D., Grélard V., Maindrault S., Tissot O., Liu J. VOCOP 2.0.5 — user guide [e-resource]. February 8, 2017. URL <http://bocop.org>.

Поступила 16.12.2020
 После доработки 18.01.2021
 Принята к публикации 1.02.2021

Григоренко Николай Леонтьевич
 д-р физ.-мат. наук, профессор
 фак. ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
 e-mail: grigor@cs.msu.su

Хайлов Евгений Николаевич
 канд. физ.-мат. наук, доцент
 фак. ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
 e-mail: khailov@cs.msu.su

Григорьева Элина Валерьевна
 канд. физ.-мат. наук, профессор
 Техасский женский университет, США
 e-mail: egrigorieva@mail.twu.edu

Клименкова Анна Дмитриевна
 студент
 фак. ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
 e-mail: klimenkovaad@mail.ru

REFERENCES

1. Drozdova M.V., Drozdov A.A. *Zabolevaniya krovi. Polnyi spravochnik* [Blood diseases. Complete reference]. Moscow: Eksmo, 2008. 15 p. ISBN: 978-5-699-29525-8.
2. Kozinets G.I., Stuklov N.I., Tyurina N.G. *Uchebnik po gematologii* [Textbook on hematology]. Moscow: Prakticheskaya Meditsina Publ., 2018. 336 p.
3. Grigorenko N.L., Khailov E.N., Grigorieva E.V., Klimenkova A.D. Optimal strategies in the treatment of cancers in the Lotka-Volterra mathematical model of competition // Trudy Instituta Matematiki i Mekhaniki URO RAN. 2020. Vol. 26, № 1. P. 71–88 (in Russian).
doi: 10.21538/0134-4889-2020-26-1-71-88.
4. Khailov E.N., Klimenkova A.D., Korobeinikov A. Optimal control for anticancer therapy // Extended abstracts spring 2018 / eds. A. Korobeinikov, M. Caubergh, T. Lázaro, J. Sardanyés, Ser. Trends in Math., vol. 11, Basel: Birkhäuser, 2019, pp. 35–43. doi: 10.1007/978-3-030-25261-8_6.
5. Grigorenko N.L., Khailov E.N., Klimenkova A.D., Korobeinikov A. Program and positional control strategies for the Lotka-Volterra competition model. Proc. Intern. Conf. “Stability, Control, Differential Games” (SCDG2019): *Stability, control and differential games* / eds. A. Tarasyev, V. Maksimov, T. Filippova, Cham, Switzerland AG: Springer Nature, 2020. P. 39–49.
doi: 10.1007/978-3-030-42831-0_4.
6. Solé R.V., Deisboeck T.S. An error catastrophe in cancer? *J. Theor. Biol.*, 2004, vol. 228, pp. 47–54. doi: 10.1016/j.jtbi.2003.08.018.
7. Solé R.V., Gonzalez-Garcia I., Costa J. Spatial dynamics in cancer. *Complex Systems Science in Biomedicine* / eds. T.S. Deisboeck, J.Y. Kresh, Topics in Biomedical Engineering International Book Series, N Y: Springer, 2006, pp. 557–572. doi: 10.1007/978-0-387-33532-2_24.

8. Kuchumov A.G. Mathematical modelling and biomechanical approach to describe the development, the diagnostics, and the treatment of oncological diseases. *Rossiiskii Zhurnal Biomekhaniki*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 42–69.
9. Bratus' A.S., Novozhilov A.S., Platonov A.P. Dinamicheskie sistemy i modeli biologii [Dynamical systems and models of biology]. Moscow: Fizmatlit Publ., 2010, 400 p. ISBN: 978-5-9221-1192-8.
10. Tarasevich Yu.Yu. Matematicheskoe i komp'yuternoe modelirovanie. Vvodnyi kurs [Mathematical and computer modeling. Introductory course]. Moscow: Librokom Publ., 2013, 152 p. ISBN: 978-5-397-02519-5.
11. Todorov Y., Fimmel E., Bratus A.S., Semenov Y.S., Nuernberg F. An optimal strategies for leukemia therapy: a multi-objective approach. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.*, 2011, vol. 26, no 6, pp. 589–604. doi: 10.1515/rjnamm.2011.035.
12. Bratus A.S., Fimmel E., Todorov Y., Semenov Y.S., Nürnberg F. On strategies on a mathematical model for leukemia therapy. *Nonlinear Analysis: Real World Appl.*, 2012, vol. 13, pp. 1044–1059. doi: 10.1016/j.nonrwa.2011.02.027.
13. Fimmel E., Semenov Y.S., Bratus A.S. On optimal and suboptimal treatment strategies for a mathematical model of leukemia. *Math. Biosci. Eng.*, 2013, vol. 10, no. 1, pp. 151–165. doi: 10.3934/mbe.2013.10.151.
14. Lee E.B., Markus L. *Foundations of optimal control theory*. N Y; London; Sydney: John Wiley & Sons, Inc., 1967. 576 p. Translated to Russian under the title Osnovy teorii optimal'nogo upravleniya. Moscow: Nauka Publ., 1972, 576 p. ISBN: 0471522635.
15. Vasil'ev F.P. *Metody optimizatsii* [Optimization methods]. Moscow: Factorial Press, 2002. 824 p.
16. Schättler H., Ledzewicz U. *Geometric optimal control: theory, methods and examples*. N Y; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2012, 640 p. doi: 10.1007/978-1-4614-3834-2.
17. Schättler H., Ledzewicz U. *Optimal control for mathematical models of cancer therapies: an applications of geometric methods*, N Y; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2015, 496 p. doi: 10.1007/978-1-4939-2972-6.
18. Zelikin M.I., Borisov V.F. Theory of chattering control with applications to astronautics, robotics, economics, and engineering. Boston: Birkhäuser, 1994. 244 p. doi: 10.1007/978-1-4612-2702-1.
19. Levin A.Yu. Non-oscillation of solutions of the equation $x^{(n)} + p_1(t)x^{(n-1)} + \dots + p_n(t)x = 0$. *Russian Math. Surveys*, 1969, vol. 24, no. 2, pp. 43–99. doi: 10.1070/RM1969v024n02ABEH001342.
20. Bonnans F., Martinon P., Giorgi D., Grélard V., Mairault S., Tissot O., Liu J. BOCOP 2.0.5 — user guide [e-resource]. February 8, 2017. Available on: <http://bocop.org>.

Received December 16, 2020

Revised January 18, 2021

Accepted February 1, 2021

Funding Agency: The research of A.D. Klimenkova is supported by the Moscow Center for Fundamental and Applied Mathematics.

Nikolai Leont'evich Grigorenko, Dr. Phys.-Math. Sci., Prof., Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119992, Russia,
e-mail: grigor@cs.msu.ru.

Evgenii Nikolaevich Khailov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119992, Russia,
e-mail: khailov@cs.msu.ru.

Ellina Valer'evna Grigorieva, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Department of Mathematics and Computer Sciences, Texas Woman's University, TX 76204, USA,
e-mail: egrigorieva@mail.twu.edu.

Anna Dmitrievna Klimenkova, undergraduate student, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119992, Russia,
e-mail: klimenkovaad@mail.ru.

Cite this article as: N. L. Grigorenko, E. N. Khailov, E. V. Grigorieva, A. D. Klimenkova. Lotka–Volterra competition model with nonmonotone therapy function for finding optimal strategies in the treatment of blood cancers. *Trudy Instituta Matematiki i Mekhaniki UrO RAN*, 2021, vol. 27, no. 2, pp. 79–98.