

УДК 517.977.1

**ОПТИМАЛЬНЫЕ ПРОТОКОЛЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДЛЯ УПРАВЛЯЕМОЙ МОДЕЛИ РАКОВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ****Е. Н. Хайлов, Э. В. Григорьева, А. Д. Клименкова**

На заданном отрезке времени рассматривается комбинированное лечение ракового заболевания крови, состоящее из двух этапов. На первом этапе такого лечения пациент подвергается терапии, оказывающей мощное воздействие на его организм в целях ликвидации самого заболевания. На втором этапе на организм пациента действует терапия, обеспечивающая поддержание достигнутого положительного эффекта. Момент перехода от первого этапа лечения ко второму не фиксирован и зависит от состояния пациента. Проведение такого лечения математически описывается с помощью двумерной модели конкуренции Лотки — Вольтерры, переменными которой являются концентрации здоровых и раковых клеток. Эта модель содержит две ограниченные управляющие функции, выражающие интенсивность применяемых терапий. Качество такого комбинированного лечения оценивается с помощью минимизации целевой функции, описывающей динамику концентраций здоровых и раковых клеток в конце первого и второго этапов общего периода лечения. Для теоретического анализа этой оптимизационной задачи применяется принцип максимума Понтрягина для гибридных управляемых систем. Также приводятся и детально обсуждаются результаты численных расчетов, выполненных в среде VOCOP-2.2.1.

Ключевые слова: раковое заболевание крови, двумерная модель конкуренции Лотки — Вольтерры, гибридная управляемая система, оптимальное управление, принцип максимума Понтрягина.

E. N. Khailov, E. V. Grigorieva, A. D. Klimentkova. Optimal combination treatment protocols for a controlled model of blood cancer.

A combined treatment of blood cancer is considered on a given time interval. The treatment consists of two stages. At the first stage, the patient undergoes therapy that has a powerful effect on the body in order to eliminate the disease. At the second stage, therapy is aimed at maintaining the achieved positive effect. The moment of transition from the first stage of treatment to the second is not fixed and depends on the patient's condition. The implementation of such treatment is mathematically described by a two-dimensional Lotka–Volterra competition model whose variables are the concentrations of healthy and cancerous cells. The model contains two bounded control functions expressing the intensity of applied therapies. The quality of such combined treatment is assessed by minimizing an objective function that describes the dynamics of the concentrations of healthy and cancerous cells at the ends of the first and second stages of the total treatment period. For the theoretical analysis of this optimization problem, the Pontryagin maximum principle for hybrid control systems is applied. The results of numerical calculations performed in the VOCOP-2.2.1 environment are also presented and discussed in detail.

Keywords: blood cancer, two-dimensional Lotka–Volterra competition model, hybrid control system, optimal control, Pontryagin maximum principle.

MSC: 49J15, 58E25, 92D25

DOI: 10.21538/0134-4889-2022-28-3-222-240

Введение

В настоящее время раковые заболевания входят в число основных причин смерти в мире. При этом 70% смертности от этих заболеваний приходится на страны с низким и средним уровнем доходов [1]. Среди всевозможных раковых заболеваний особое место занимают раковые заболевания крови, которые влияют на образование и функционирование клеток крови. Выживаемость при этих заболеваниях у взрослых пациентов составляет около 50% [2].

Большинство таких раковых заболеваний возникают в костном мозге, где вырабатывается кровь. Нормальный процесс ее развития, начинающийся со стволовых клеток и ведущий к иерархии более дифференцированных клеток, прерывается неконтролируемым аномальным ростом определенных видов клеток крови. Существуют три основных вида раковых заболеваний крови. Первый вид — лейкомия, которая вызывается быстрым образованием аномальных

лейкоцитов (белых кровяных клеток). Второй вид — лимфома, формирующаяся вследствие образования аномальных лимфоцитов (являющихся разновидностью лейкоцитов), которые борются с инфекциями. Данные клетки размножаются и накапливаются в лимфатических узлах и других тканях, нарушая функционирование лимфатической системы, направленное на удаление ненужных жидкостей из организма и борьбу с инфекциями. Наконец, третий вид — это миелома, характеризующаяся неконтролируемым ростом плазматических клеток, которые вырабатывают антитела, борющиеся с болезнями и инфекциями.

Благодаря достижениям в диагностике и лечении раковых заболеваний крови перспективы пациентов с указанными заболеваниями значительно улучшились за последние несколько десятилетий. Это связано не только с совершенствованием традиционных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия, пересадка костного мозга), но и с появлением новых видов лечения (тергентная терапия, иммунотерапия), а также с использованием комбинированных методов лечения раковых заболеваний крови. Следует отметить что, комбинированное лечение подразумевает как одновременное, так и поэтапное применение терапий разных видов. Однако многие вопросы, связанные с лечением таких заболеваний, остаются нерешенными, включая оптимальные сроки и схемы дозирования, преимущества комбинированных методов лечения, способы предотвращения лекарственной устойчивости и неэффективности лечения. Несмотря на это, в настоящее время достигнуты значительные успехи в области комбинированного лечения: большое внимание уделялось поиску наиболее эффективных комбинаций различных терапий. Но и здесь процесс нахождения таких комбинаций сталкивался с трудностями. Высокие затраты на лечение раковых заболеваний и продолжение разработки более эффективных и менее токсичных подходов к их лечению обусловили необходимость использования математического моделирования в качестве ценного и недорогого инструмента для прогнозирования результатов лечения и выявления потенциально наилучших комбинаций терапевтических подходов с минимальными побочными эффектами. В этом не последнюю роль сыграла математическая теория оптимального управления.

Производство новых противораковых препаратов занимает много времени, сопряжено с риском и требует дорогостоящих медицинских экспериментов. Математическое моделирование весьма продуктивно в качестве дополнения к проводимым клиническим испытаниям. Оно позволяет понять различные механизмы раковой активности и предложить эффективное недорогое комбинированное лечение. К настоящему времени было создано и изучено множество самых разнообразных математических моделей раковых заболеваний крови, в том числе использующих теорию оптимального управления, для определения эффективных методов использования как одной терапии, так и комбинированного лечения с применением нескольких терапий [3–7].

Данная статья посвящена проблеме создания математической модели комбинированного лечения ракового заболевания крови, осуществляемого в два этапа. На первом этапе пациент подвергается мощному воздействию терапии, способной ликвидировать заболевание или, по крайней мере, свести к минимуму его последствия. На втором этапе пациент использует лекарственные препараты или терапию, чтобы поддержать свой организм в достигнутом положительном состоянии. Для этого на заданном временном отрезке рассматривается двумерная модель конкуренции Лотки — Вольтерры [7; 8], которая с помощью обыкновенных дифференциальных уравнений описывает взаимодействие между концентрациями здоровых и раковых клеток при двухэтапном комбинированном лечении ракового заболевания крови. В эту модель введены две ограниченные управляющие функции, каждая из которых отражает воздействие на здоровые и раковые клетки терапии, применяемой на соответствующем этапе лечения. Момент перехода от первого этапа лечения ко второму не фиксирован. Он, как и неизвестные управляющие функции, находится в результате решения задачи минимизации целевой функции, которая оценивает качество используемого комбинированного лечения. В статье обосновывается существование оптимального решения в такой задаче минимизации. Теоретический анализ этого решения опирается на применение принципа максимума Понтря-

гина для гибридных систем как необходимого условия оптимальности. Также приводятся и обсуждаются результаты численных расчетов, выполненных в среде VOCOP-2.2.1.

1. Описание задачи минимизации

Рассмотрим модель конкуренции Лотки — Вольтерры, задаваемую системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} x'(t) = r(1 - x(t) - a_{12}y(t))x(t), \\ y'(t) = (1 - y(t) - a_{21}x(t))y(t), \\ x(0) = x_0, y(0) = y_0; x_0, y_0 \in (0, 1), \end{cases} \quad (1.1)$$

которая выражает взаимосвязь между соответствующими концентрациями $x(t)$ и $y(t)$ здоровых и раковых клеток в момент времени $t \geq 0$ при математическом описании ракового заболевания крови (лейкемии, лимфомы, миеломы). Величины r , a_{12} , a_{21} являются положительными параметрами системы (1.1): r есть внутренняя скорость роста здоровых клеток по отношению к раковым, a_{12} — скорость инактивации здоровых клеток раковыми, а a_{21} — скорость инактивации раковых клеток здоровыми. Мы считаем, что в дальнейших рассуждениях справедливы следующие ограничения на эти параметры:

$$a_{12} \cdot a_{21} \neq 1, \quad (a_{12} - 1)(a_{21} - 1) < 0, \quad r \neq 1. \quad (1.2)$$

В [7, гл. 1] для решения $(x(t), y(t))$ системы (1.1) при всех $t \geq 0$ обосновывается включение

$$(x(t), y(t)) \in \Lambda = \{(x, y) : 0 < x < 1, 0 < y < 1\},$$

из которого следует положительность и ограниченность компонент $x(t)$ и $y(t)$ этого решения, а также их существование при всех $t \geq 0$.

Опишем математическую модель комбинированного лечения ракового заболевания крови. Считаем, что задан отрезок времени $[0, T]$, определяющий длительность общего периода лечения. Кроме того, пусть $\tau \in [0, T]$ — момент перехода от первого этапа лечения ко второму. Этот момент является неизвестной величиной и устанавливается в процессе решения оптимизационной задачи, которую мы далее поставим.

Теперь предположим, что первый этап лечения (“жесткая” терапия), проходящий на отрезке времени $[0, \tau]$, описывается уравнениями системы (1.1), в которые введена управляющая функция $u_1(t)$, отражающая влияние на здоровые и раковые клетки терапии, нацеленной на уничтожение раковых клеток. Эта управляющая функция удовлетворяет неравенствам

$$0 < u_1^{\min} \leq u_1(t) \leq u_1^{\max} \leq 1. \quad (1.3)$$

В результате имеем управляемую систему

$$\begin{cases} x_1'(t) = r(1 - x_1(t) - a_{12}y_1(t))x_1(t) - m_1u_1(t)x_1(t), \\ y_1'(t) = (1 - y_1(t) - a_{21}x_1(t))y_1(t) - m_2u_1(t)y_1(t), \\ x_1(0) = x_0, \quad y_1(0) = y_0; \quad x_0, y_0 \in (0, 1), \end{cases} \quad (1.4)$$

в которой положительные величины m_1 и m_2 задают уровни смертности соответствующих популяций здоровых и раковых клеток во время лечения. Считаем, что справедливо неравенство $m_2 > m_1$, которое отражает более сильное воздействие применяемой терапии на популяцию раковых клеток, чем на популяцию здоровых клеток.

Далее считаем, что второй этап лечения (“мягкая” терапия), осуществляемый на отрезке времени $[\tau, T]$, задается уравнениями системы (1.1), в которые введена управляющая функция $u_2(t)$, отражающая влияние на здоровые и раковые клетки терапии, нацеленной на подавление деления раковых клеток. Эта управляющая функция подчиняется неравенствам

$$0 < u_2^{\min} \leq u_2(t) \leq u_2^{\max} < \min \left\{ \frac{1}{\kappa_1}; \frac{1}{\kappa_2} \right\}. \quad (1.5)$$

В результате получаем систему уравнений

$$\begin{cases} x_2'(t) = r(1 - \kappa_1 u_2(t))(1 - x_2(t) - a_{12} y_2(t)) x_2(t), \\ y_2'(t) = (1 - \kappa_2 u_2(t))(1 - y_2(t) - a_{21} x_2(t)) y_2(t), \\ x_2(\tau) = x_1(\tau), \quad y_2(\tau) = y_1(\tau), \end{cases} \quad (1.6)$$

в которой положительные величины κ_1 и κ_2 определяют уровни роста соответствующих популяций здоровых и раковых клеток во время лечения. Предположим, что имеет место неравенство $\kappa_2 > \kappa_1$, которое отражает более сильное воздействие используемой терапии на популяцию раковых клеток, чем на популяцию здоровых клеток.

Сделаем два важных замечания.

З а м е ч а н и е 1. Мы видим, что при выполнении на каких-либо временных интервалах равенств $u_1(t) = 0$ и $u_2(t) = 0$ соответствующие управляемые системы (1.4) и (1.6) превращаются в неуправляемую систему (1.1). При этом невозможно понять какому этапу лечения, первому или второму, такие интервалы отвечают. Чтобы устранить эту неоднозначность, в соотношения (1.3) и (1.5) введены ограничения $u_1^{\min} > 0$ и $u_2^{\min} > 0$.

З а м е ч а н и е 2. В [7, гл. 1] приведен подробный анализ устойчивости положений равновесия системы (1.1). Из него следует, что при выполнении неравенства $(a_{12} - 1)(a_{21} - 1) > 0$ положение равновесия

$$(x_*, y_*) = \left(\frac{a_{12} - 1}{a_{12} a_{21} - 1}, \frac{a_{21} - 1}{a_{12} a_{21} - 1} \right)$$

находится в множестве Λ и, более того, постоянные функции $x_2(t) = x_*$ и $y_2(t) = y_*$ образуют решение системы (1.6) при любой управляющей функции $u_2(t)$ и на произвольном отрезке времени. Это означает, что нет смысла рассматривать оптимизационную задачу, если заданы начальные условия

$$x_2(\tau) = x_*, \quad y_2(\tau) = y_*.$$

Чтобы избежать такой ситуации, мы считаем выполненным второе неравенство в (1.2). Легко видеть, что если оно справедливо, то в множестве Λ нет положения равновесия (x_*, y_*) .

Пусть множество допустимых управлений Δ образуют всевозможные пары измеримых по Лебегу функций $(u_1(t), u_2(t))$. В таком случае функция $u_1(t)$ почти всюду на отрезке $[0, \tau]$ удовлетворяет неравенствам (1.3), а функция $u_2(t)$ при почти всех $t \in [\tau, T]$ подчиняется неравенствам (1.5).

Выполняя рассуждения, подобные представленным в [7, гл. 1], мы заключаем, что для произвольной пары управлений $(u_1(t), u_2(t))$ из Δ отвечающие ей решения $(x_1(t), y_1(t))$ и $(x_2(t), y_2(t))$ соответствующих систем (1.4) и (1.6) удовлетворяют включениям

$$(x_1(t), y_1(t)) \in \Lambda, \quad t \in [0, \tau]; \quad (x_2(t), y_2(t)) \in \Lambda, \quad t \in [\tau, T], \quad (1.7)$$

из которых следует положительность и ограниченность компонент $x_1(t), y_1(t)$ и $x_2(t), y_2(t)$ этих решений, а также их существование на соответствующих отрезках $[0, \tau]$ и $[\tau, T]$.

Для описанной выше управляемой математической модели комбинированного лечения ракового заболевания крови, состоящей из систем (1.4) и (1.6), на множестве допустимых управлений Δ и на отрезке $[0, T]$ для момента τ мы рассмотрим задачу минимизации целевой функции

$$J(u_1(\cdot), u_2(\cdot), \tau) = (y_1(\tau) - \alpha x_1(\tau)) + (y_2(T) - \alpha x_2(T)), \quad (1.8)$$

где α — заданный положительный весовой коэффициент. Эта целевая функция одновременно оценивает эффективность лечения пациента в конце первого и второго этапов общего периода лечения. Такая эффективность задается суммой взвешенных разностей концентраций раковых и здоровых клеток, взятых в указанные моменты времени.

Легко видеть, что в задаче минимизации целевой функции (1.8) включения (1.7) дают равномерную оценку решений $(x_1(t), y_1(t))$, $t \in [0, \tau]$ и $(x_2(t), y_2(t))$, $t \in [\tau, T]$ соответствующих

систем (1.4) и (1.6), отвечающих произвольной паре управлений $(u_1(t), u_2(t))$ из Δ и любой величине $\tau \in [0, T]$. Кроме того, уравнения систем (1.4) и (1.6) являются линейными по соответствующим управлениям $u_1(t)$ и $u_2(t)$. Эти факты и рассуждения, подобные представленным в [9], показывают существование в рассматриваемой задаче минимизации оптимального решения, состоящего:

- из оптимального момента $\tau_* \in [0, T]$;
- из оптимальных управлений $u_1^*(t)$ и $u_2^*(t)$, определенных на соответствующих отрезках $[0, \tau_*]$ и $[\tau_*, T]$;
- из отвечающих этим управлениям и моменту τ_* оптимальных решений $(x_1^*(t), y_1^*(t))$, $t \in [0, \tau_*]$ и $(x_2^*(t), y_2^*(t))$, $t \in [\tau_*, T]$ соответствующих систем (1.4) и (1.6).

2. Применение принципа максимума Понтрягина

Легко видеть, что поставленная задача минимизации для целевой функции (1.8) является задачей оптимального управления для гибридной системы (1.4), (1.6), а потому для анализа ее оптимального решения мы применим принцип максимума Понтрягина из [10]. Прежде всего мы введем гамильтониан

$$H_1(x_1, y_1, u_1, \psi_1, \phi_1) = (r(1 - x_1 - a_{12}y_1) - m_1u_1)x_1\psi_1 + ((1 - y_1 - a_{21}x_1) - m_2u_1)y_1\phi_1 + \gamma$$

с сопряженными переменными ψ_1 и ϕ_1 для системы (1.4), а затем определим гамильтониан

$$H_2(x_2, y_2, u_2, \psi_2, \phi_2) = r(1 - \kappa_1u_2)(1 - x_2 - a_{12}y_2)x_2\psi_2 + (1 - \kappa_2u_2)(1 - y_2 - a_{21}x_2)y_2\phi_2 + \gamma$$

с сопряженными переменными ψ_2 и ϕ_2 для системы (1.6). Здесь γ есть некоторая константа.

После чего вычислим требуемые частные производные этих гамильтонианов:

$$\frac{\partial H_1}{\partial x_1}(x_1, y_1, u_1, \psi_1, \phi_1) = (r(1 - x_1 - a_{12}y_1) - m_1u_1)\psi_1 - rx_1\psi_1 - a_{21}y_1\phi_1,$$

$$\frac{\partial H_1}{\partial y_1}(x_1, y_1, u_1, \psi_1, \phi_1) = ((1 - y_1 - a_{21}x_1) - m_2u_1)\phi_1 - ra_{12}x_1\psi_1 - y_1\phi_1,$$

$$\frac{\partial H_1}{\partial u_1}(x_1, y_1, u_1, \psi_1, \phi_1) = -m_1x_1\psi_1 - m_2y_1\phi_1,$$

$$\frac{\partial H_2}{\partial x_2}(x_2, y_2, u_2, \psi_2, \phi_2) = r(1 - \kappa_1u_2)(1 - x_2 - a_{12}y_2)\psi_2 - r(1 - \kappa_1u_2)x_2\psi_2 - a_{21}(1 - \kappa_2u_2)y_2\phi_2,$$

$$\frac{\partial H_2}{\partial y_2}(x_2, y_2, u_2, \psi_2, \phi_2) = (1 - \kappa_2u_2)(1 - y_2 - a_{21}x_2)\phi_2 - ra_{12}(1 - \kappa_1u_2)x_2\psi_2 - (1 - \kappa_2u_2)y_2\phi_2,$$

$$\frac{\partial H_2}{\partial u_2}(x_2, y_2, u_2, \psi_2, \phi_2) = -r\kappa_1(1 - x_2 - a_{12}y_2)x_2\psi_2 - \kappa_2(1 - y_2 - a_{21}x_2)y_2\phi_2.$$

Тогда согласно принципу максимума Понтрягина для оптимального момента τ_* , оптимальных управлений $u_1^*(t)$ и $u_2^*(t)$, а также отвечающих им решений $(x_1^*(t), y_1^*(t))$, $t \in [0, \tau_*]$, и $(x_2^*(t), y_2^*(t))$, $t \in [\tau_*, T]$, соответствующих систем (1.4) и (1.6) существуют такие вектор-функции $(\psi_1^*(t), \phi_1^*(t))$, $t \in [0, \tau_*]$ и $(\psi_2^*(t), \phi_2^*(t))$, $t \in [\tau_*, T]$, что:

1. Функция $(\psi_1^*(t), \phi_1^*(t))$, определенная на отрезке $[0, \tau_*]$, является решением сопряженной системы

$$\begin{cases} \psi_1^{*'}(t) = -(r(1 - x_1^*(t) - a_{12}y_1^*(t)) - m_1u_1^*(t))\psi_1^*(t) + rx_1^*(t)\psi_1^*(t) + a_{21}y_1^*(t)\phi_1^*(t), \\ \phi_1^{*'}(t) = -((1 - y_1^*(t) - a_{21}x_1^*(t)) - m_2u_1^*(t))\phi_1^*(t) + ra_{12}x_1^*(t)\psi_1^*(t) + y_1^*(t)\phi_1^*(t). \end{cases} \quad (2.1)$$

2. Функция $(\psi_2^*(t), \phi_2^*(t))$, заданная на отрезке $[\tau_*, T]$, есть решение сопряженной системы

$$\begin{cases} \psi_2^{*'}(t) = -r(1 - \kappa_1 u_2^*(t))(1 - x_2^*(t) - a_{12} y_2^*(t))\psi_2^*(t) \\ \quad + r(1 - \kappa_1 u_2^*(t))x_2^*(t)\psi_2^*(t) + a_{21}(1 - \kappa_2 u_2^*(t))y_2^*(t)\phi_2^*(t), \\ \phi_2^{*'}(t) = -(1 - \kappa_2 u_2^*(t))(1 - y_2^*(t) - a_{21} x_2^*(t))\phi_2^*(t) \\ \quad + r a_{12}(1 - \kappa_1 u_2^*(t))x_2^*(t)\psi_2^*(t) + (1 - \kappa_2 u_2^*(t))y_2^*(t)\phi_2^*(t). \end{cases} \quad (2.2)$$

3. Решение $(\psi_2^*(t), \phi_2^*(t))$ сопряженной системы (2.2) удовлетворяет начальным условиям

$$\psi_2^*(T) = \alpha, \quad \phi_2^*(T) = -1. \quad (2.3)$$

4. Решения $(\psi_1^*(t), \phi_1^*(t))$ и $(\psi_2^*(t), \phi_2^*(t))$ соответствующих сопряженных систем (2.1) и (2.2) подчиняются промежуточным условиям

$$\psi_2^*(\tau_*) - \psi_1^*(\tau_*) = -\alpha, \quad \phi_2^*(\tau_*) - \phi_1^*(\tau_*) = 1. \quad (2.4)$$

5. Оптимальные управления $u_1^*(t)$ и $u_2^*(t)$ при почти всех t доставляют максимум отвечающим им гамильтонианам

$$H_1(x_1^*(t), y_1^*(t), u_1, \psi_1^*(t), \phi_1^*(t)), \quad t \in [0, \tau_*]; \quad H_2(x_2^*(t), y_2^*(t), u_2, \psi_2^*(t), \phi_2^*(t)), \quad t \in [\tau_*, T],$$

по соответствующим переменным $u_1 \in [u_1^{\min}, u_1^{\max}]$ и $u_2 \in [u_2^{\min}, u_2^{\max}]$, а потому справедливы следующие соотношения:

$$u_1^*(t) = \begin{cases} u_1^{\min}, & \text{если } L_{u_1}(t) < 0, \\ \text{любое } u_1 \in [u_1^{\min}, u_1^{\max}], & \text{если } L_{u_1}(t) = 0, \\ u_1^{\max}, & \text{если } L_{u_1}(t) > 0, \end{cases} \quad \text{для } t \in [0, \tau_*]; \quad (2.5)$$

$$u_2^*(t) = \begin{cases} u_2^{\min}, & \text{если } L_{u_2}(t) < 0, \\ \text{любое } u_2 \in [u_2^{\min}, u_2^{\max}], & \text{если } L_{u_2}(t) = 0, \\ u_2^{\max}, & \text{если } L_{u_2}(t) > 0, \end{cases} \quad \text{для } t \in [\tau_*, T], \quad (2.6)$$

где $L_{u_1}(t)$ и $L_{u_2}(t)$ — функции переключений, задаваемые формулами

$$\begin{aligned} L_{u_1}(t) &= -m_1 x_1^*(t)\psi_1^*(t) - m_2 y_1^*(t)\phi_1^*(t), \quad t \in [0, \tau_*]; \\ L_{u_2}(t) &= -r\kappa_1(1 - x_2^*(t) - a_{12}y_2^*(t))x_2^*(t)\psi_2^*(t) \\ &\quad - \kappa_2(1 - y_2^*(t) - a_{21}x_2^*(t))y_2^*(t)\phi_2^*(t), \quad t \in [\tau_*, T], \end{aligned} \quad (2.7)$$

которые описывают поведение управлений $u_1^*(t)$ и $u_2^*(t)$ с помощью соответствующих формул (2.5) и (2.6).

6. При почти всех t имеет место постоянство гамильтонианов

$$\begin{aligned} H_1(x_1^*(t), y_1^*(t), u_1^*(t), \psi_1^*(t), \phi_1^*(t)) &= 0, \quad t \in [0, \tau_*]; \\ H_2(x_2^*(t), y_2^*(t), u_2^*(t), \psi_2^*(t), \phi_2^*(t)) &= 0, \quad t \in [\tau_*, T]. \end{aligned} \quad (2.8)$$

Теперь упростим сопряженные системы (2.1) и (2.2), а также формулы (2.7) для функций переключений $L_{u_1}(t)$ и $L_{u_2}(t)$, введя новые сопряженные переменные

$$\begin{aligned} \mu_1^*(t) &= -x_1^*(t)\psi_1^*(t), \quad \eta_1^*(t) = -y_1^*(t)\phi_1^*(t), \quad t \in [0, \tau_*]; \\ \mu_2^*(t) &= -x_2^*(t)\psi_2^*(t), \quad \eta_2^*(t) = -y_2^*(t)\phi_2^*(t), \quad t \in [\tau_*, T]. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Тогда сопряженная система (2.1) будет иметь вид

$$\begin{cases} \mu_1^*(t) = rx_1^*(t)\mu_1^*(t) + a_{21}x_1^*(t)\eta_1^*(t), & t \in [0, \tau_*], \\ \eta_1^*(t) = ra_{12}y_1^*(t)\mu_1^*(t) + y_1^*(t)\eta_1^*(t), \end{cases} \quad (2.10)$$

а отвечающая сопряженным переменным $\mu_1^*(t)$ и $\eta_1^*(t)$ функция переключений $L_{u_1}(t)$ переписывается следующим образом:

$$L_{u_1}(t) = m_1\mu_1^*(t) + m_2\eta_1^*(t), \quad t \in [0, \tau_*]. \quad (2.11)$$

При этом преобразуем сопряженную систему (2.2):

$$\begin{cases} \mu_2^*(t) = r(1 - \kappa_1 u_2^*(t))x_2^*(t)\mu_2^*(t) + a_{21}(1 - \kappa_2 u_2^*(t))x_2^*(t)\eta_2^*(t), & t \in [\tau_*, T], \\ \eta_2^*(t) = ra_{12}(1 - \kappa_1 u_2^*(t))y_2^*(t)\mu_2^*(t) + (1 - \kappa_2 u_2^*(t))y_2^*(t)\eta_2^*(t), \end{cases} \quad (2.12)$$

а соответствующая сопряженным переменным $\mu_2^*(t)$ и $\eta_2^*(t)$ функция переключений $L_{u_2}(t)$ запишется формулой

$$L_{u_2}(t) = r\kappa_1(1 - x_2^*(t) - a_{12}y_2^*(t))\mu_2^*(t) + \kappa_2(1 - y_2^*(t) - a_{21}x_2^*(t))\eta_2^*(t), \quad t \in [\tau_*, T]. \quad (2.13)$$

Наконец, начальные условия (2.3) приобретут вид

$$\mu_2^*(T) = -\alpha x_2^*(T), \quad \eta_2^*(T) = y_2^*(T), \quad (2.14)$$

а промежуточные условия (2.4) будут выглядеть следующим образом:

$$\mu_2^*(\tau_*) - \mu_1^*(\tau_*) = \alpha X_*, \quad \eta_2^*(\tau_*) - \eta_1^*(\tau_*) = -Y_*, \quad (2.15)$$

где величины X_* и Y_* определяются равенствами

$$X_* = x_1^*(\tau_*) = x_2^*(\tau_*), \quad Y_* = y_1^*(\tau_*) = y_2^*(\tau_*).$$

Рассмотрим сопряженную систему (2.12) с начальными условиями (2.14). Применяя к такой задаче Коши утверждение 1.5 из [7, гл. 1], мы заключаем, что всюду на отрезке $[\tau_*, T]$ справедливы неравенства

$$\mu_2^*(t) < 0, \quad \eta_2^*(t) > 0. \quad (2.16)$$

Промежуточные условия (2.15) можно записать как

$$\mu_1^*(\tau_*) = \mu_2^*(\tau_*) - \alpha X_*, \quad \eta_1^*(\tau_*) = \eta_2^*(\tau_*) + Y_*.$$

Легко видеть, что из положительности величин X_* и Y_* , а также соотношений (2.16), взятых при $t = \tau_*$, следуют неравенства

$$\mu_1^*(\tau_*) < 0, \quad \eta_1^*(\tau_*) > 0. \quad (2.17)$$

Обратим теперь внимание на сопряженную систему (2.10) с начальными условиями (2.17). Используя в этой задаче Коши утверждение 1.3 из [7, гл. 1], мы видим, что при всех $t \in [0, \tau_*]$ выполнены неравенства

$$\mu_1^*(t) < 0, \quad \eta_1^*(t) > 0. \quad (2.18)$$

Таким образом, для решений $(\mu_1^*(t), \eta_1^*(t))$, $t \in [0, \tau_*]$ и $(\mu_2^*(t), \eta_2^*(t))$, $t \in [\tau_*, T]$ соответствующих систем (2.10) и (2.12) с начальными условиями (2.14) и промежуточными условиями (2.15) имеет место следующее утверждение.

Утверждение 1. Компоненты $\mu_1^*(t)$ и $\eta_1^*(t)$, а также $\mu_2^*(t)$ и $\eta_2^*(t)$ решений $(\mu_1^*(t), \eta_1^*(t))$ и $(\mu_2^*(t), \eta_2^*(t))$ сопряженных систем (2.10) и (2.12) с начальными условиями (2.14) и промежуточными условиями (2.15) знакоопределены на соответствующих отрезках $[0, \tau_*]$ и $[\tau_*, T]$, т. е. для них справедливы неравенства (2.18) и (2.16).

3. Свойства оптимальных управлений

Опираясь на утверждение 1, изучим поведение функций переключений $L_{u_1}(t)$ и $L_{u_2}(t)$ на соответствующих отрезках $[0, \tau_*]$ и $[\tau_*, T]$. Сначала обратим внимание на функцию $L_{u_1}(t)$. Используя формулу (2.11) и уравнения системы (2.10), получим выражение для первой производной $L'_{u_1}(t)$ этой функции:

$$L'_{u_1}(t) = r(m_1x_1^*(t) + a_{12}m_2y_1^*(t))\mu_1^*(t) + (a_{21}m_1x_1^*(t) + m_2y_1^*(t))\eta_1^*(t). \quad (3.1)$$

Далее выразим из (2.11) функцию $\mu_1^*(t)$ через функции $\eta_1^*(t)$, $L_{u_1}(t)$ и подставим в (3.1). В результате находим дифференциальное уравнение для функции переключений $L_{u_1}(t)$:

$$L'_{u_1}(t) = a_1(t)L_{u_1}(t) + b_1(t)\eta_1^*(t), \quad (3.2)$$

где функции $a_1(t)$ и $b_1(t)$ определяются формулами

$$a_1(t) = \frac{r}{m_1} (m_1x_1^*(t) + a_{12}m_2y_1^*(t)), \quad b_1(t) = (a_{21}m_1 - rm_2)x_1^*(t) + \frac{m_2}{m_1}(m_1 - ra_{12}m_2)y_1^*(t).$$

Заметим, что благодаря первому включению в (1.7) функция $a_1(t)$ положительна на отрезке $[0, \tau_*]$. Кроме того, в силу первого неравенства в (1.2) выражения $(a_{21}m_1 - rm_2)$ и $(m_1 - ra_{12}m_2)$ одновременно не обращаются в нуль.

Теперь исследуем возможные виды оптимального управления $u_1^*(t)$ в зависимости от знаков этих выражений. Возможны следующие три случая.

С л у ч а й 1.1. Пусть имеют место неравенства

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

Тогда функция $b_1(t)$ положительна на отрезке $[0, \tau_*]$. Учитывая второе неравенство из (2.18), мы делаем вывод о том, что функция переключений $L_{u_1}(t)$ обращается в нуль не более чем в одной точке t_0 отрезка $[0, \tau_*]$. Если это происходит, то выполнено неравенство $L'_{u_1}(t_0) > 0$. Согласно формуле (2.5) соответствующее оптимальное управление $u_1^*(t)$ представляет собой либо постоянную на отрезке $[0, \tau_*]$ функцию, принимающую значение u_1^{\min} или u_1^{\max} , либо кусочно-постоянную функцию с одним переключением вида

$$u_1^*(t) = \begin{cases} u_1^{\min}, & \text{если } 0 \leq t \leq \theta_*, \\ u_1^{\max}, & \text{если } \theta_* < t \leq \tau_*, \end{cases}$$

где $\theta_* \in (0, \tau_*)$ — момент переключения.

С л у ч а й 1.2. Пусть выполнены неравенства

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

Тогда функция $b_1(t)$, наоборот, отрицательна на отрезке $[0, \tau_*]$. Снова используя второе неравенство из (2.18), мы заключаем, что функция переключений $L_{u_1}(t)$ обращается в нуль тоже не более чем в одной точке t_0 отрезка $[0, \tau_*]$. Если это имеет место, то справедливо неравенство $L'_{u_1}(t_0) < 0$. По формуле (2.5) соответствующее оптимальное управление $u_1^*(t)$ является либо постоянной на отрезке $[0, \tau_*]$ функцией, принимающей значение u_1^{\min} или u_1^{\max} , либо кусочно-постоянной функцией с одним переключением вида

$$u_1^*(t) = \begin{cases} u_1^{\max}, & \text{если } 0 \leq t \leq \theta_*, \\ u_1^{\min}, & \text{если } \theta_* < t \leq \tau_*, \end{cases}$$

где $\theta_* \in (0, \tau_*)$ — момент переключения.

С л у ч а й 1.3. Пусть справедливы либо неравенства

$$a_{21}m_1 - rm_2 < 0, \quad m_1 - ra_{12}m_2 > 0, \quad (3.3)$$

либо противоположные неравенства

$$a_{21}m_1 - rm_2 > 0, \quad m_1 - ra_{12}m_2 < 0. \quad (3.4)$$

Тогда функция $b_1(t)$ обращается в нуль либо в отдельных точках, либо на некоторых интервалах отрезка $[0, \tau_*]$. В первой ситуации исходя из уравнения (3.2) функция переключений $L_{u_1}(t)$ также обращается в нуль в отдельных точках. Во второй ситуации функция $L_{u_1}(t)$ способна обращаться в нуль на некоторых интервалах, что может приводить к возникновению у соответствующего оптимального управления $u_1^*(t)$ особого режима первого порядка ([11]). При этом такой особый режим возникает только при выполнении неравенств (3.4). В результате отрезок $[0, \tau_*]$ есть объединение особых интервалов, на которых управление $u_1^*(t)$ имеет особый режим, с неособыми интервалами, на которых оно является релейной функцией, т. е. принимает только значения u_1^{\min} и u_1^{\max} . Если неравенства (3.4) справедливы, но у оптимального управления $u_1^*(t)$ по каким-то причинам отсутствует особый режим, то оно, как и при выполнении неравенств (3.3), представляет собой релейную функцию на отрезке $[0, \tau_*]$.

З а м е ч а н и е 3. Более подробно случай 1.3 разобран в [7, п. 1.3].

Теперь рассмотрим поведение функции переключений $L_{u_2}(t)$ на отрезке $[\tau_*, T]$. Используя формулу (2.13) и уравнения системы (2.12), находим выражение для производной $L'_{u_2}(t)$ этой функции:

$$L'_{u_2}(t) = r(\kappa_2 - \kappa_1) \left(a_{12}(1 - y_2^*(t) - a_{21}x_2^*(t))y_2^*(t)\mu_2^*(t) - a_{21}(1 - x_2^*(t) - a_{12}y_2^*(t))x_2^*(t)\eta_2^*(t) \right). \quad (3.5)$$

Далее исследуем возможные виды оптимального управления $u_2^*(t)$. Исходя из второго неравенства в (1.2), мы видим, что имеют место следующие два случая.

С л у ч а й 2.1. Пусть справедливы неравенства $a_{12} < 1$ и $a_{21} > 1$. Анализ расположения в области Λ прямых $1 - x - a_{12}y = 0$ и $1 - y - a_{21}x = 0$ приводит к следующему утверждению.

Утверждение 2. В области Λ прямая $1 - x - a_{12}y = 0$ расположена выше прямой $1 - y - a_{21}x = 0$.

Отсюда вытекает, что область Λ разбивается указанными прямыми на три подобласти: область Λ_1 лежит ниже прямой $1 - y - a_{21}x = 0$, область Λ_2 расположена между прямыми $1 - y - a_{21}x = 0$ и $1 - x - a_{12}y = 0$, область Λ_3 лежит выше прямой $1 - x - a_{12}y = 0$. Значит, множества Λ_1 , Λ_2 и Λ_3 задаются следующим образом:

$$\begin{aligned} \Lambda_1 &= \{(x, y) \in \Lambda : 1 - x - a_{12}y > 0, 1 - y - a_{21}x > 0\}, \\ \Lambda_2 &= \{(x, y) \in \Lambda : 1 - x - a_{12}y > 0, 1 - y - a_{21}x < 0\}, \\ \Lambda_3 &= \{(x, y) \in \Lambda : 1 - x - a_{12}y < 0, 1 - y - a_{21}x < 0\}. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Учитывая формулы (2.13) и (3.5) для функции переключений $L_{u_2}(t)$ и ее производной $L'_{u_2}(t)$, а также неравенства (2.16) и определения множеств Λ_1 , Λ_2 и Λ_3 в (3.6), мы видим, что для момента времени $t \in [\tau_*, T]$ справедливы следующие заключения:

- если выполнено включение $(x_2^*(t), y_2^*(t)) \in \Lambda_1$, то $L'_{u_2}(t) < 0$; (3.7)

- если выполнено включение $(x_2^*(t), y_2^*(t)) \in \Lambda_2$, то $L_{u_2}(t) < 0$; (3.8)

- если выполнено включение $(x_2^*(t), y_2^*(t)) \in \Lambda_3$, то $L'_{u_2}(t) > 0$. (3.9)

Отметим еще одно свойство функции переключений $L_{u_2}(t)$.

Утверждение 3. Пусть значение $t_* \in [\tau_*, T]$ является нулем функции переключений $L_{u_2}(t)$. Тогда выражения $(1 - x_2^*(t_*) - a_{12}y_2^*(t_*))$ и $(1 - y_2^*(t_*) - a_{21}x_2^*(t_*))$ не обращаются в нуль.

Этот факт и определение множества Λ_2 из (3.6) говорят о том, что функция $L_{u_2}(t)$ обращается в нуль только тогда, когда в момент времени $t \in [\tau_*, T]$ оптимальная траектория $(x_2^*(t), y_2^*(t))$ оказывается в множестве Λ_1 или Λ_3 .

Оценим теперь число нулей функции $L_{u_2}(t)$. Справедливо следующее утверждение.

Утверждение 4. Функция переключений $L_{u_2}(t)$ имеет на отрезке $[\tau_*, T]$ не более одного нуля.

Д о к а з а т е л ь с т в о. Проведем его от противного. Пусть функция $L_{u_2}(t)$ имеет два или более нуля на отрезке $[\tau_*, T]$. При этом считаем, что t_1 и t_2 — два ее соседних нуля. Это означает, что возможны следующие ситуации:

$$\begin{cases} L_{u_2}(t_1) = 0 \text{ и } L'_{u_2}(t_1) < 0, \\ L_{u_2}(t_2) = 0 \text{ и } L'_{u_2}(t_2) > 0, \\ L_{u_2}(t) < 0 \text{ при } t \in (t_1, t_2); \end{cases} \quad (3.10)$$

$$\begin{cases} L_{u_2}(t_1) = 0 \text{ и } L'_{u_2}(t_1) > 0, \\ L_{u_2}(t_2) = 0 \text{ и } L'_{u_2}(t_2) < 0, \\ L_{u_2}(t) > 0 \text{ при } t \in (t_1, t_2). \end{cases} \quad (3.11)$$

Из сравнительного анализа соотношений (3.10), (3.11) и соотношений (3.7), (3.9) мы можем сделать следующие выводы:

- ситуация (3.10) возможна при выполнении включений

$$(x_2^*(t_1), y_2^*(t_1)) \in \Lambda_1, \quad (x_2^*(t_2), y_2^*(t_2)) \in \Lambda_3; \quad (3.12)$$

- ситуация (3.11) возможна, если имеют место включения

$$(x_2^*(t_1), y_2^*(t_1)) \in \Lambda_3, \quad (x_2^*(t_2), y_2^*(t_2)) \in \Lambda_1. \quad (3.13)$$

Включения (3.13) говорят о том, что, находясь на отрезке $[t_1, t_2]$, оптимальная траектория $(x_2^*(t), y_2^*(t))$ начинается при $t = t_1$ в области Λ_3 , а заканчивается при $t = t_2$ в области Λ_1 . Поскольку эти области не пересекаются и между ними расположена область Λ_2 , то существует интервал $\Delta \subset (t_1, t_2)$, на котором данная траектория проходит в этой области. Однако третье соотношение в (3.11) противоречит соотношению (3.8). Значит, ситуация (3.11) невозможна.

Таким образом, остается ситуация (3.10), когда включения (3.12) показывают, что, находясь на отрезке $[t_1, t_2]$, оптимальная траектория $(x_2^*(t), y_2^*(t))$ начинается при $t = t_1$ в области Λ_1 , а заканчивается при $t = t_2$ в области Λ_3 . Кроме того, нетрудно видеть, что она проходит на некотором интервале $\Delta \subset (t_1, t_2)$ в области Λ_2 . Помимо прочего существует такой момент времени $t_0 \in (t_1, t_2)$, при котором траектория $(x_2^*(t), y_2^*(t))$ пересекает прямую $1 - x - a_{12}y = 0$, а далее всюду на интервале $(t_0, t_2]$ она находится в области Λ_3 . Тогда, с одной стороны, эти факты приводят к соотношениям:

$$1 - x_2^*(t_0) - a_{12}y_2^*(t_0) = 0, \quad 1 - x_2^*(t_2) - a_{12}y_2^*(t_2) < 0. \quad (3.14)$$

С другой стороны, привлекая уравнения системы (1.6), мы находим цепочку равенств

$$\begin{aligned} 1 - x_2^*(t_2) - a_{12}y_2^*(t_2) &= - (x_2^*(t_2) - x_2^*(t_0)) - a_{12}(y_2^*(t_2) - y_2^*(t_0)) \\ &= - r \int_{t_0}^{t_2} (1 - \kappa_1 u_2^*(\xi))(1 - x_2^*(\xi) - a_{12}y_2^*(\xi))x_2^*(\xi) d\xi \\ &\quad - a_{12} \int_{t_0}^{t_2} (1 - \kappa_2 u_2^*(\xi))(1 - y_2^*(\xi) - a_{21}x_2^*(\xi))y_2^*(\xi) d\xi, \end{aligned}$$

из которой, согласно определению области Λ_3 в (3.6), следует неравенство:

$$1 - x_2^*(t_2) - a_{12}y_2^*(t_2) > 0,$$

противоположное второму соотношению в (3.14). Значит, исходное предположение неверно. Функция переключений $L_{u_2}(t)$ имеет не более одного нуля на отрезке $[\tau_*, T]$.

Утверждение доказано.

Утверждение 4 и формула (2.6) позволяют сделать вывод о возможных видах отвечающего функции переключений $L_{u_2}(t)$ оптимального управления $u_2^*(t)$. А именно: оно может быть либо постоянной на отрезке $[\tau_*, T]$ функцией, принимающей значение u_2^{\min} или u_2^{\max} , либо кусочно-постоянной функцией с одним переключением вида

$$u_2^*(t) = \begin{cases} u_2^{\min}, & \text{если } \tau_* \leq t \leq \chi_*, \\ u_2^{\max}, & \text{если } \chi_* < t \leq T, \end{cases}$$

или

$$u_2^*(t) = \begin{cases} u_2^{\max}, & \text{если } \tau_* \leq t \leq \chi_*, \\ u_2^{\min}, & \text{если } \chi_* < t \leq T, \end{cases}$$

где $\chi_* \in (\tau_*, T)$ — момент переключения.

С л у ч а й 2.2. Пусть выполнены неравенства $a_{12} > 1$ и $a_{21} < 1$. Проводя рассуждения, подобные рассуждениям случая 2.1, мы приходим к тому же выводу относительно возможных видов оптимального управления $u_2^*(t)$. А потому здесь их не приводим.

З а м е ч а н и е 4. Обоснования утверждения 4 в случае 2.1 и подобного ему утверждения в случае 2.2 отличаются от соответствующих рассуждений, представленных в [7, п. 1.4].

Наконец, изучим поведение оптимальных управлений $u_1^*(t)$ и $u_2^*(t)$ в окрестности оптимального момента τ_* . Для этого используем равенства (2.8). Рассматривая их при $t = \tau_*$ и привлекая уравнения систем (1.4) и (1.6), а также формулы (2.9), (2.11), (2.13) и (2.15), мы приходим к выражению

$$L_{u_1}(\tau_*)u_1^*(\tau_*) - L_{u_2}(\tau_*)u_2^*(\tau_*) = \Phi(X_*, Y_*), \quad (3.15)$$

где функция $\Phi(X, Y)$ определяется соотношением

$$\Phi(X, Y) = -\alpha r(1 - X - a_{12}Y)X + (1 - Y - a_{21}X)Y.$$

Анализируя уравнение $\Phi(X, Y) = 0$, мы видим, что задаваемая им кривая проходит в области Λ . Поэтому в зависимости от расположения точки (X_*, Y_*) в множестве Λ величина $\Phi(X_*, Y_*)$ может принимать как положительные, так и отрицательные значения, а также обращаться в нуль. Исходя из этого, возможны следующие три случая.

С л у ч а й 3.1. Пусть $\Phi(X_*, Y_*) > 0$. Тогда из равенства (3.15) мы получаем неравенство

$$L_{u_1}(\tau_*)u_1^*(\tau_*) > L_{u_2}(\tau_*)u_2^*(\tau_*),$$

которое в силу положительности значений $u_1^*(\tau_*)$ и $u_2^*(\tau_*)$ приводит к следующим выводам:

(i_1) если $L_{u_2}(\tau_*) \geq 0$, то $L_{u_1}(\tau_*) > 0$;

(ii_1) если $L_{u_1}(\tau_*) \leq 0$, то $L_{u_2}(\tau_*) < 0$.

Отсюда с учетом формул (2.5) и (2.6) мы заключаем, что в ситуации (i_1) из существования правой окрестности момента τ_* , где управление $u_2^*(t)$ принимает значение u_2^{\max} , следует наличие левой окрестности этого момента, где управление $u_1^*(t)$ принимает значение u_1^{\max} . В ситуации (ii_1) из существования левой окрестности момента τ_* , где управление $u_1^*(t)$ принимает значение u_1^{\min} , вытекает наличие правой окрестности этого момента, где управление $u_2^*(t)$ принимает значение u_2^{\min} .

С л у ч а й 3.2. Пусть $\Phi(X_*, Y_*) < 0$. Тогда соотношение (3.15) приводит к неравенству

$$L_{u_1}(\tau_*)u_1^*(\tau_*) < L_{u_2}(\tau_*)u_2^*(\tau_*),$$

которое вследствие положительности значений $u_1^*(\tau_*)$ и $u_2^*(\tau_*)$ позволяет заключить:

(i₂) если $L_{u_1}(\tau_*) \geq 0$, то $L_{u_2}(\tau_*) > 0$;

(ii₂) если $L_{u_2}(\tau_*) \leq 0$, то $L_{u_1}(\tau_*) < 0$.

Соответственно, согласно формулам (2.5) и (2.6) мы видим, что в ситуации (i₂) из существования левой окрестности момента τ_* , где управление $u_1^*(t)$ принимает значение u_1^{\max} , следует наличие правой окрестности этого момента, где управление $u_2^*(t)$ принимает значение u_2^{\max} . В ситуации (ii₂) из существования правой окрестности момента τ_* , где управление $u_2^*(t)$ принимает значение u_2^{\min} , вытекает наличие левой окрестности этого момента, где управление $u_1^*(t)$ принимает значение u_1^{\min} .

С л у ч а й 3.3. Пусть $\Phi(X_*, Y_*) = 0$. Тогда соотношение (3.15) переписывается в виде равенства

$$L_{u_1}(\tau_*)u_1^*(\tau_*) = L_{u_2}(\tau_*)u_2^*(\tau_*),$$

которое в силу положительности значений $u_1^*(\tau_*)$ и $u_2^*(\tau_*)$ дает возможность говорить о том, что величины $L_{u_1}(\tau_*)$, $L_{u_2}(\tau_*)$ одновременно либо положительны, либо отрицательны, либо обращаются в нуль. Отсюда ввиду формул (2.5) и (2.6) вытекает существование левой и правой окрестностей момента τ_* , в которых соответствующие оптимальные управления $u_1^*(t)$ и $u_2^*(t)$ одновременно принимают либо значения u_1^{\max} и u_2^{\max} , либо значения u_1^{\min} и u_2^{\min} .

З а м е ч а н и е 5. При анализе формулы (3.15) мы исключили из рассмотрения ситуацию, когда оптимальное управление $u_1^*(t)$ имеет особый режим на интервале, примыкающем слева к моменту τ_* , а также ситуации, когда этот момент является нулем либо функции $L_{u_1}(t)$, либо функции $L_{u_2}(t)$, либо сразу обеих этих функций.

4. Результаты численных расчетов и их обсуждение

Численный анализ задачи минимизации для целевой функции (1.8) мы проводим, используя VOCOP–2.2.1, который 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 нелинейной оптимизации большой размерности. Подробное описание такой среды дано в [12].

Для выполнения численных расчетов мы осуществим преобразования в рассматриваемой задаче минимизации, которые приведут ее к виду, требуемому средой VOCOP–2.2.1. Они заключаются в замене времени t на временных отрезках $[0, \tau]$ и $[\tau, T]$ в соответствующих системах (1.4) и (1.6): эти отрезки переводятся в отрезок $[0, 1]$ с переменной s . При этом такие замены обуславливают необходимость определения новых фазовых переменных и управляющих функций. Именно, для системы (1.4) мы вводим следующие фазовые переменные и управляющую функцию:

$$w_1(s) = x_1(\tau s), \quad w_2(s) = y_1(\tau s), \quad v_1(s) = u_1(\tau s),$$

а для системы (1.6) определяем следующие фазовые переменные и управляющую функцию:

$$w_3(s) = x_2((T - \tau)s + \tau), \quad w_4(s) = y_2((T - \tau)s + \tau), \quad v_2(s) = u_2((T - \tau)s + \tau).$$

Отметим, что описанное преобразование времени t использовалось в [10] для обоснования принципа максимума Понтрягина в задачах минимизации, подобных (1.8).

В результате системы (1.4) и (1.6) приводят к системе

$$\begin{cases} w_1'(s) = \tau[r(1 - w_1(s) - a_{12}w_2(s)) - m_1v_1(s)]w_1(s), & s \in [0, 1], \\ w_2'(s) = \tau[(1 - w_2(s) - a_{21}w_1(s)) - m_2v_1(s)]w_2(s), \\ w_3'(s) = r(T - \tau)(1 - \kappa_1v_2(s))(1 - w_3(s) - a_{12}w_4(s))w_3(s), \\ w_4'(s) = (T - \tau)(1 - \kappa_2v_2(s))(1 - w_4(s) - a_{21}w_3(s))w_4(s), \\ w_1(0) = x_0, w_2(0) = y_0; x_0, y_0 \in (0, 1), \\ w_3(0) = w_1(1), w_4(0) = w_2(1), \end{cases} \quad (4.1)$$

а целевая функция (1.8) переходит в следующую целевую функцию:

$$J(v_1(\cdot), v_2(\cdot), \tau) = (w_2(1) - \alpha w_1(1)) + (w_4(1) - \alpha w_3(1)). \quad (4.2)$$

Кроме того, множество допустимых управлений Δ преобразуется в множество допустимых управлений Ω . Оно состоит из всевозможных пар измеримых по Лебегу функций $(v_1(s), v_2(s))$, которые при почти всех $s \in [0, 1]$ удовлетворяют неравенствам

$$\begin{aligned} 0 < u_1^{\min} \leq v_1(s) \leq u_1^{\max} \leq 1, \\ 0 < u_2^{\min} \leq v_2(s) \leq u_2^{\max} < \min \left\{ \frac{1}{\kappa_1}; \frac{1}{\kappa_2} \right\}. \end{aligned}$$

Таким образом, для системы (4.1) и целевой функции (4.2) мы окончательно имеем задачу минимизации

$$J(v_1(\cdot), v_2(\cdot), \tau) \rightarrow \min_{(v_1(\cdot), v_2(\cdot)) \in \Omega, \tau \in [0, T]}, \quad (4.3)$$

отвечающую требованиям среды ВОСОР-2.2.1.

Результаты численных расчетов в задаче минимизации целевой функции (1.8) (или, что то же самое, в задаче (4.3)), отвечающей комбинированному лечению, демонстрируются на рис. 1–3 слева по вертикали. Также мы сравниваем их с численными расчетами в подобной задаче минимизации, соответствующей только “жесткой” терапии, которые представлены в [7] и показаны на тех же рисунках справа по вертикали.

На рис. 1–3 слева и справа изображены графики оптимальных управлений, отвечающих им компонент оптимальных траекторий, а также фазовые портреты этих траекторий для соответствующих комбинированного лечения и “жесткой” терапии. Для демонстрации преимущества лечения серой пунктирной линией обозначена траектория неуправляемой системы (1.1) (отсутствие какой-либо терапии). Вертикальные пунктирные линии отвечают оптимальному моменту $\tau_* \in [0, T]$ перехода от этапа проведения “жесткой” терапии к этапу осуществления “мягкой” терапии.

Во всех приведенных численных расчетах величина $T = 30$, весовой коэффициент в целевой функции (1.8) или же в (4.2) принимает значение $\alpha = 1.0$. Границы для управлений $u_1(t)$ и $u_2(t)$ взяты следующие: $u_1^{\min} = 0.1$, $u_2^{\min} = 0.1$, $u_1^{\max} = 1.0$, $u_2^{\max} = 1.0$.

Справа на рис. 1 показаны результаты использования “жесткой” терапии. Поскольку при взятых параметрах раковое заболевание является устойчивым, лечение направлено лишь на уменьшение концентрации раковых клеток к концу терапии, что осуществляется с помощью перехода с минимальной интенсивности ее проведения на максимальную. Рисунок 1 описывает случай, в котором скорость деления здоровых клеток по сравнению с раковыми клетками довольно низкая ($r = 0.4$). Может быть, поэтому просто “жесткая” терапия дает оптимальный результат, когда ее максимальная интенсивность используется только в последние пять дней. Ведь иначе ослабленный раком больной просто не выживет. Такая терапия приводит к ситуации, в которой концентрация раковых клеток резко падает, одновременно концентрация здоровых клеток постоянно уменьшается. Конечно, эта терапия все же лучше, чем ее полное отсутствие (поведение серой пунктирной линии), однако она вовсе не является лучшим вариантом лечения.

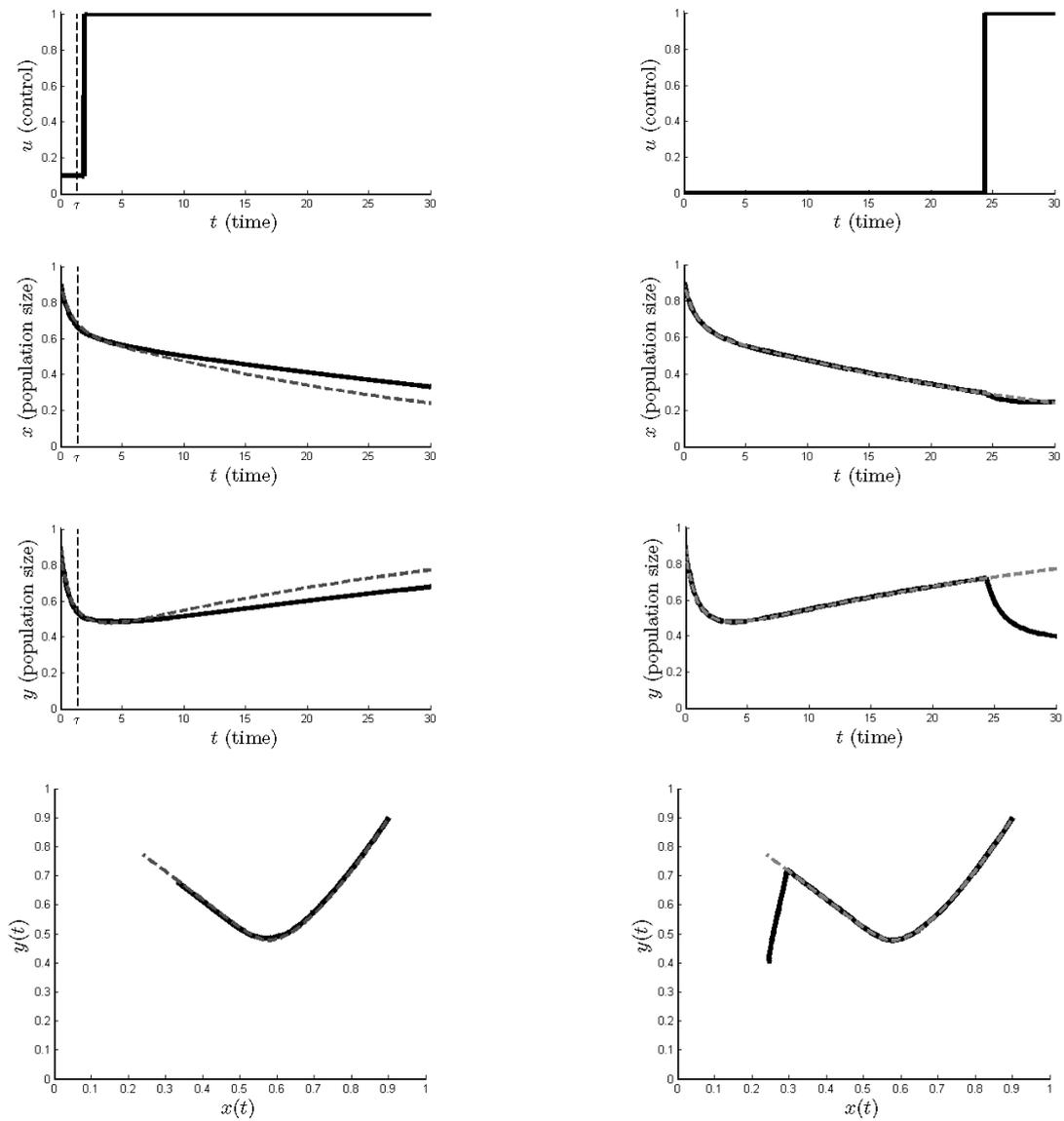


Рис. 1. $x(t)$, $y(t)$ — концентрации здоровых и раковых клеток. Начальные условия: $x_0 = 0.9$, $y_0 = 0.9$. Параметры: $r = 0.4$, $a_{12} = 1.1$, $a_{21} = 0.9$, $m_1 = 0.3$, $m_2 = 0.4$, $\kappa_1 = 0.3$, $\kappa_2 = 0.5$. Слева по вертикали представлены результаты расчетов для комбинированного лечения. Оптимальный момент переключения с “жесткой” терапии на “мягкую” терапию $\tau_* = 1.40764$. Справа по вертикали даны результаты расчетов только для “жесткой” терапии.

Слева на рис. 1 изображены результаты комбинированного лечения: во время “жесткой” терапии лечение производится с минимально возможной интенсивностью в течение первых полутора дней, а после переключения на “мягкую” терапию происходит переход с минимальной интенсивности лечения на максимальную. Можно видеть, что к концу этой терапии концентрация здоровых клеток выше по сравнению с концентрацией этих же клеток в предыдущем лечении. Поэтому комбинированное лечение дает пациенту время на поиск другого способа лечения и несравнимо лучше, чем “жесткая” терапия.

На рис. 2 представлены результаты оптимального лечения более здорового пациента, чем в случае, описанном на рис. 1, поскольку $r = 0.6$. Более того, и начальная концентрация здоровых клеток здесь выше ($x_0 = 0.7$), чем раковых ($y_0 = 0.4$). При такой клинической картине у пациента явно больше шансов на выздоровление. Из левых и правых графиков рис. 2 видно, что даже в отсутствие какой-либо терапии состояние здоровья больного улучшается

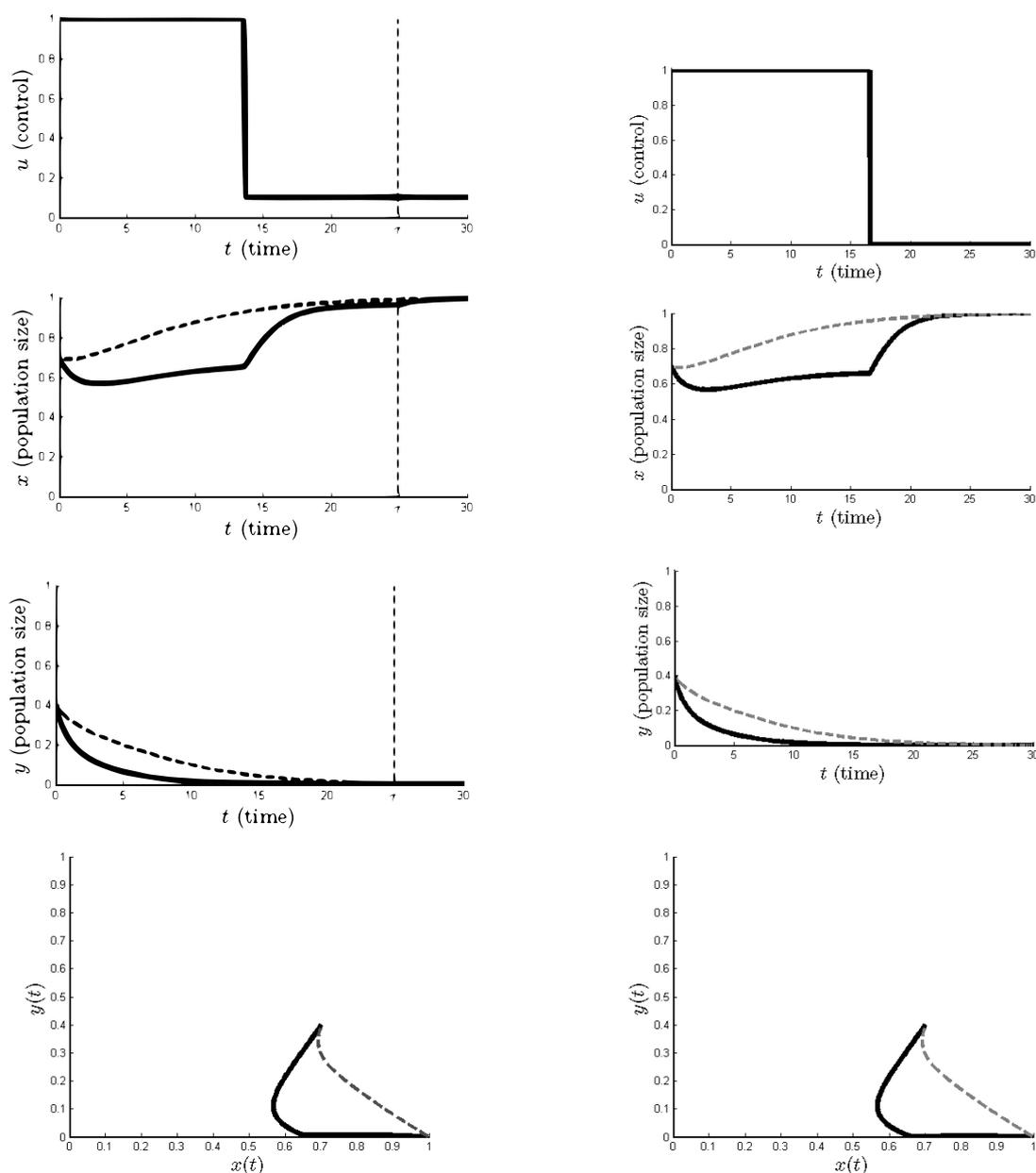


Рис. 2. $x(t)$, $y(t)$ — концентрации здоровых и раковых клеток. Начальные условия: $x_0 = 0.7$, $y_0 = 0.4$. Параметры: $r = 0.6$, $a_{12} = 0.9$, $a_{21} = 1.2$, $m_1 = 0.2$, $m_2 = 0.5$, $\kappa_1 = 0.3$, $\kappa_2 = 0.5$. Слева по вертикали представлены результаты расчетов для комбинированного лечения. Оптимальный момент переключения с «жесткой» терапии на «мягкую» терапию $\tau_* = 24.9231$. Справа по вертикали даны результаты расчетов только для «жесткой» терапии.

(пунктирная линия), а раковые клетки умирают, пусть и не так быстро, как при оптимальных протоколах лечения. Более того, на рис. 2 мы имеем $m_2 - m_1 = 0.3$, а значит, эффект «жесткой» терапии должен проявляться сильнее, чем в случае, показанном на рис. 1, где $m_2 - m_1 = 0.1$. Это и проявляется в численных расчетах. Справа на рис. 2 также показаны результаты применения «жесткой» терапии, которая осуществляется с помощью перехода с максимальной интенсивности лечения на минимальную, отчего процесс выздоровления пациента ускоряется.

Слева на рис. 2 изображены результаты комбинированного лечения: во время «жесткой» терапии имеет место переход с максимальной интенсивности на минимальную, а после переключения на «мягкую» терапию лечение осуществляется с минимальной интенсивностью. В сравнении с предыдущим способом лечения высокая концентрация здоровых клеток дости-

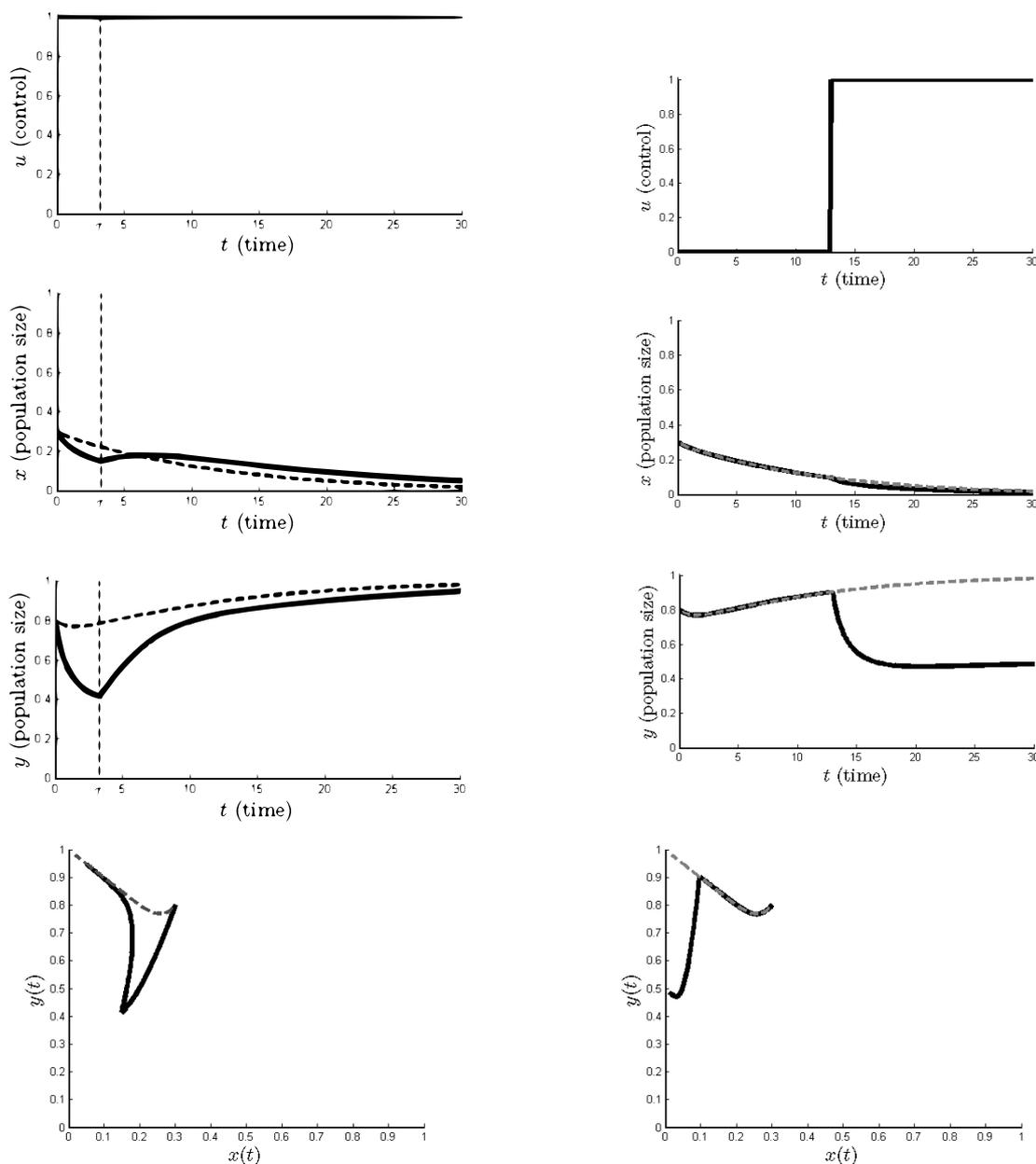


Рис. 3. $x(t)$, $y(t)$ — концентрации здоровых и раковых клеток. Начальные условия: $x_0 = 0.3$, $y_0 = 0.8$. Параметры: $r = 0.5$, $a_{12} = 1.2$, $a_{21} = 0.9$, $m_1 = 0.3$, $m_2 = 0.5$, $\kappa_1 = 0.3$, $\kappa_2 = 0.5$. Слева по вертикали представлены результаты расчетов для комбинированного лечения. Оптимальный момент переключения с “жесткой” терапии на “мягкую” терапию $\tau_* = 3.28203$. Справа по вертикали даны результаты расчетов только для “жесткой” терапии.

гается немного позже, и под конец лечения она ниже, чем при “жесткой” терапии. Отсюда следует вывод о том, что комбинированное лечение не улучшает, а даже немного замедляет процесс выздоровления пациента вследствие ненулевых минимальных интенсивностей лечения u_1^{\min} и u_2^{\min} . Поэтому использование только “жесткой” терапии демонстрирует лучшие результаты по сравнению с комбинированным лечением.

У пациента на рис. 3 слабые шансы на выздоровление без терапии, поскольку $r = 0.5$, да и начальная концентрация здоровых клеток ($x_0 = 0.3$) намного меньше, чем раковых ($y_0 = 0.8$). Справа на рис. 3 показаны результаты применения “жесткой” терапии. Поскольку при выбранных параметрах раковое заболевание является устойчивым, то такая терапия нацелена лишь на уменьшение концентрации раковых клеток, что осуществляется с помощью перехода

с минимальной интенсивности лечения на максимальную. При этом оказывается, что концентрация раковых клеток к концу терапии резко падает, одновременно концентрация здоровых клеток близка к нулю. Однако, при отсутствии лечения раковые клетки размножаются слишком активно и достигают концентрации, близкой к максимальной, уже к середине рассматриваемого периода лечения (поведение серой пунктирной линии).

Слева на рис. 3 изображены результаты комбинированного лечения: “жесткая” и “мягкая” терапии осуществляются с максимальными интенсивностями на своих временных отрезках. Заметим, что к концу лечения концентрация здоровых клеток все же выше, чем при предыдущем лечении или при его полном отсутствии, но и концентрация раковых клеток при этом чрезвычайно высока. При таком лечении оказывается, что меньшую часть времени организм подвергается максимальным дозам “жесткой” терапии, в результате чего наблюдается резкое вымирание раковых клеток, а затем большую часть времени осуществляется “мягкая” терапия, которая не способна активно справляться с раковыми клетками, однако дает время на поиск более эффективного вида лечения.

Заметим, что найденные численно управления, отвечающие “жесткой” и “мягкой” терапиям комбинированного лечения, которые изображены на рис. 1–3, удовлетворяют свойствам соответствующих оптимальных управлений $u_1^*(t)$ и $u_2^*(t)$, представленным в разд. 3.

Также рассматриваются ситуации, при которых одна из терапий комбинированного лечения не была востребована, а именно:

- при начальных условиях $x_0 = 0.4$, $y_0 = 0.4$ и параметрах $r = 0.5$, $a_{12} = 1.2$, $a_{21} = 0.9$, $m_1 = 0.2$, $m_2 = 0.6$, $\kappa_1 = 0.3$, $\kappa_2 = 0.5$ осуществляется только “жесткая” терапия с переходом с максимальной интенсивности лечения на минимальную. Благодаря такому лечению концентрация раковых клеток падает, а здоровые клетки размножаются активнее. Поэтому “мягкая” терапия, подавляющая размножение и тех и других, только мешает увеличению концентрации здоровых клеток.

- при начальных условиях $x_0 = 0.1$, $y_0 = 0.7$ и параметрах $r = 0.4$, $a_{12} = 0.9$, $a_{21} = 1.2$, $m_1 = 0.4$, $m_2 = 0.5$, $\kappa_1 = 0.3$, $\kappa_2 = 0.5$ осуществляется только “жесткая” терапия с переходом с минимальной интенсивности лечения на максимальную. Начальная концентрация здоровых клеток слишком мала по сравнению с начальной концентрацией раковых клеток, чтобы начинать терапию с максимальных доз (побочный эффект терапии полностью уничтожит здоровые клетки). Поскольку здоровые клетки всё же активно размножаются, то выбирается стратегия выжидания достижения такого уровня концентрации здоровых клеток, при котором побочный эффект от активной фазы лечения будет ниже, чем полезное ее воздействие. В данном случае лечение приводит к ускорению выздоровления пациента.

- при начальных условиях $x_0 = 0.2$, $y_0 = 0.2$ и параметрах $r = 0.6$, $a_{12} = 0.9$, $a_{21} = 1.2$, $m_1 = 0.4$, $m_2 = 0.5$, $\kappa_1 = 0.3$, $\kappa_2 = 0.5$ осуществляется только “мягкая” терапия с переходом с максимальной интенсивности лечения на минимальную. Начальные концентрации раковых и здоровых клеток совпадают, однако вторая концентрация так же, как и в предыдущей ситуации, слишком мала для осуществления “жесткой” терапии (побочный эффект высок), а потому осуществляется именно “мягкая” терапия с более низким уровнем побочного эффекта, мешающая размножению раковых клеток. Такая терапия тоже приводит к ускорению выздоровления пациента.

- при начальных условиях $x_0 = 0.9$, $y_0 = 0.5$ и параметрах $r = 0.6$, $a_{12} = 1.1$, $a_{21} = 0.9$, $m_1 = 0.3$, $m_2 = 0.4$, $\kappa_1 = 0.3$, $\kappa_2 = 0.5$ осуществляется только “мягкая” терапия с переходом с минимальной интенсивности лечения на максимальную. В такой ситуации концентрация здоровых клеток все время уменьшается, а потому выбирается выжидательная стратегия, при которой рост раковых клеток достигает уровня, позволяющего полезному воздействию терапии превышать побочный эффект от нее.

Таким образом, в результате численных расчетов нами получены различные оптимальные протоколы комбинированного лечения рака крови, которые зависят от начального состояния пациента и от характеристик применяемых терапий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization [site]. Available on: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> .
2. **Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C., Mariotto A.B., Kramer J.L., Rowland J.H., Stein K.D., Alteri R., Jemal A.** Cancer treatment and survivorship statistics // *A Cancer Journal for Clinicians*. 2016. Vol. 66, no. 4. P. 271–289. doi: 10.3322/caac.21349 .
3. **Clapp G., Levy D.** A review of mathematical models for leukemia and lymphoma // *Drug Discov. Today Dis. Models*. 2015. Vol. 16. P. 1–6. doi: 10.1016/j.ddmod.2014.10.002 .
4. **Chulián S., Martínez-Rubio A., Rosa M., Pérez-García V.M.** Mathematical models of leukaemia and its treatment: a review [e-resource]. 2020. 47 p. URL: <https://arxiv.org/pdf/2011.05881.pdf> .
5. **Kuznetsov M., Clairambault J., Volpert V.** Improving cancer treatments via dynamical biophysical models // *Physics of Life Reviews*. 2021. Vol. 39. P. 1–48. doi: 10.1016/j.plrev.2021.10.001ff .
6. **Malinzi J., Basita K.B., Padidar S., Adeola H.A.** Prospect for application of mathematical models in combination cancer treatments // *Informatics in Medicine Unlocked*. 2021. Vol. 23. Art. no. 100534. P. 1–15. doi: 10.1016/j.imu.2021.100534 .
7. **Хайлов Е.Н., Григоренко Н.Л., Григорьева Э.В., Клименкова А.Д.** Управляемые системы Лотки – Вольтерры в моделировании медико-биологических процессов. М.: МАКС ПРЕСС, 2021. 204 с.
8. **Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П.** Динамические системы и модели биологии. М.: Физматлит, 2010. 400 с.
9. **Малтугуева Н.С., Погодаев Н.И.** О существовании решения задачи оптимального управления гибридной системой // *Изв. Иркут. гос. ун-та. Сер. Математика*. 2017. Т. 19. С. 129–135.
10. **Dmitruk A.V., Koganovich A.M.** Maximum principle for optimal control problems with intermediate constraints // *Computat. Math. Model.* 2011. Vol. 22, no. 2. P. 180–215. doi: 10.1007/s10598-011-9096-8 .
11. **Афанасьев В.Н., Колмановский В.Б., Носов В.Р.** Математическая теория конструирования систем управления. М.: Высшая школа, 1998. 574 с.
12. **Bonnans F., Martinon P., Giorgi D., Grélard V., Maindrault S., Tissot O., Liu J.** BOCOP 2.2.1 – user guide [e-resource]. August 8, 2019. URL <http://bocop.org> .

Поступила 13.05.2022

После доработки 30.06.2022

Принята к публикации 4.07.2022

Хайлов Евгений Николаевич
канд. физ.-мат. наук, доцент
фак. ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова
г. 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
г. Москва
e-mail: klimenkovaad@mail.ru

REFERENCES

1. *World Health Organization* [site]. Available on: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> .

2. Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C., Mariotto A.B., Kramer J.L., Rowland J.H., Stein K.D., Alteri R., Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, vol. 66, no. 4, pp. 271–289. doi: 10.3322/caac.21349.
3. Clapp G., Levy D. A review of mathematical models for leukemia and lymphoma. *Drug Discov. Today Dis. Models*, 2015, vol. 16, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.ddmod.2014.10.002.
4. Chulián S., Martínez-Rubio A., Rosa M., Pérez-García V.M. Mathematical models of leukaemia and its treatment: a review. 2020. 47 p. Available on: <https://arxiv.org/pdf/2011.05881.pdf>.
5. Kuznetsov M., Clairambault J., Volpert V. Improving cancer treatments via dynamical biophysical models. *Physics of life reviews*, 2021, vol. 39, pp. 1–48. doi: 10.1016/j.plrev.2021.10.001.
6. Malinzi J., Basita K.B., Padidar S., Adeola H.A. Prospect for application of mathematical models in combination cancer treatments. *Informatics in Medicine Unlocked*, 2021, vol. 23, art. no. 100534, 15 p. doi: 10.1016/j.imu.2021.100534.
7. Khailov E.N., Grigorenko N.L., Grigorieva E.V., Klimenkova A.D. *Upravlyaemye sistemy Lotki–Vol'terry v modelirovanii mediko-biologicheskikh protsessov* [Controlled Lotka–Volterra systems in the modeling of biomedical processes]. Moscow: MAKS PRESS, 2021, 204 p. doi: 10.29003/m2448.978-5-317-06681-9.
8. 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.
9. Maltugueva N.S., Pogodaev N.I. Existence of solutions to an optimal control problem for a hybrid system. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series Mathematics*, 2017, vol. 19, pp. 129–135. doi: 10.26516/1997-7670.2017.19.129 (in Russian).
10. Dmitruk A.V., Kaganovich A.M. Maximum principle for optimal control problems with intermediate constraints. *Comput. Math. Model.*, 2011, vol. 22, no. 2, pp. 180–215. doi: 10.1007/s10598-011-9096-8.
11. Afanas'ev V.N., Kolmanovskii V.B., Nosov V.R. *Mathematical theory of control systems design*. Dordrecht: Springer, 1996, 672 p. doi: 10.1007/978-94-017-2203-2. Original Russian text published in Afanas'ev V.N., Kolmanovskii V.B., Nosov V.R. *Matematicheskaya teoriya konstruirovaniya sistem upravleniya*. Moscow: Vysshaya shkola Publ., 1998, 574 p.
12. Bonnans F., Martinon P., Giorgi D., Grélard V., Maindrault S., Tissot O., Liu J. *BOCOP 2.2.1 – user guide* [e-resource]. August 8, 2019. Available on: <http://bocop.org>.

Received May 13, 2022

Revised June 30, 2022

Accepted July 4, 2022

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.su.

Ellina Valerevna 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: E. N. Khailov, E. V. Grigorieva, A. D. Klimenkova. Optimal combination treatment protocols for a controlled model of blood cancer. *Trudy Instituta Matematiki i Mekhaniki UrO RAN*, 2022, vol. 28, no. 3, pp. 222–240.